

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

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

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

Главный редактор
Н. А. ЯИЦКИЙ

Том XVIII · № 3 · 2011

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2011

РЕДКОЛЛЕГИЯ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 017631 от 22 мая 1998 г.
Подписано в печать 25.08.2011. Формат бумаги 60x90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 685/11. Заказ
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

Ю. А. Безгодков, Т. Н. Воронцова, К. Ауди

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В СИСТЕМЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА 5

И. В. Правосудов, А. В. Корнилов, В. В. Семиглазов

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕПОЛИПОЗНЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК 14

Организация здравоохранения

Н. Г. Петрова, Г. Е. Тептин, А. Н. Малинин, М. В. Петров

О НЕОБХОДИМОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЕТИНГОВЫХ ПОДХОДОВ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ 20

Оригинальные работы

Е. Р. Баранцевич, Д. Е. Зайцев, Д. В. Лютин, Л. В. Елецкова, Н. А. Титов

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА ПРИ ДЕЗИНТЕГРАТИВНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПТИФОРМНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЭЭГ СНА 23

С. Н. Козлова, А. А. Краснов

КАЧЕСТВО СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ БОЛЬНЫХ С ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ 28

С. Н. Пчелина, А. С. Дроздова, В. И. Мирошникова, Т. И. Родыгина, А. К. Емельянов, А. Ф. Якимовский, А. Л. Шварцман

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ И АКТИВНОСТИ ПАРАОКСОНАЗЫ 1 (PON1) НА ВОЗРАСТ НАЧАЛА LRRK2-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА 31

А. А. Бибкова, А. М. Халиль, К. А. Сысоев, В. И. Трофимов, Арег А. Тоголян

ЭКСПРЕССИЯ МРНК ХЕМОКИНОВ И ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В СЛИЗИСТОЙ НОСОГЛОТКИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ 34

А. Г. Козырев, Е. А. Суркова

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ 1 ТИПА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ 38

А. К. Дулаев, А. А. Потапчук, А. Н. Цед

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ЧРЕЗВЕРТЕЛЬНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ 40

А. В. Глухова

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ УГЛА АКСИСА ПРИ ЛЕГКОЙ ХЛЫСТОВОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА 44

А. О. Романов, Т. В. Беляева, Е. В. Эсауленко

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С 47

Я. Г. Муразов, В. Г. Беспалов, А. В. Панченко, О. Ф. Чепик

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ФОНОВЫХ, ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 51

Ю. А. Архипова, В. В. Тимченко	
ХАРАКТЕРИСТИКА СРОКОВ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЁННЫХ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫМИ ЖЕНЩИНАМИ	54
Д. П. Грицаенко, Н. Н. Петрищев, А. С. Лапшин, Т. Г. Гришачева, А. Ж. Мельцова, И. Г. Хабарова, Ф. С. Нефедьев	
НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 0,97 мкм ВМЕСТО КОРОТКОГО СТРИППИНГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ	57
В. Н. Клименко, Г. В. Николаев, А. В. Решетов и др.	
ПЕРВЫЙ ОПЫТ РОБОТАССИСТИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ, СРЕДОСТЕНИЯ И ПЛЕВРЫ	59
О.Д.Волчек, К.И. Павлов	
СОПРЯЖЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕНСОМОТОРИКИ С ПРИРОДНЫМИ УСЛОВИЯМИ МЕСЯЦЕВ ЗАЧАТИЯ И РОЖДЕНИЯ	63
В. Л. Петришин	
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРУЖНОГО КРАЯ ЛОПАТКИ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ	64
С. А. Бондарев, В. С. Василенко	
ЭКГ- И ЭХОКГ-ОСОБЕННОСТИ АРИТМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИИ	66
Е. А. Шуркус, В. Э. Шуркус	
ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА	69
Л. А. Алексина, М. В. Дементьев, Г. С. Катинас, А. В. Сорокин, С. М. Чибисов	
МЕТОДЫ КОМПЛЕКСНОГО КОРРЕЛЯЦИОННОГО И РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА	72
И. Ю. Сабурова, К. Ю. Слободнюк, М. В. Горчакова, Е. Е. Зуева, Д. В. Чередниченко, В. Л. Эмануэль, М. И. Зарайский	
ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА СЕВРА У ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ	76
Е. Г. Захаров, Д. Н. Дойников	
КАЛЬЦИНОЗ ВРОЖДЕННОГО ДВУСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА	77
О. Н. Васильев, Т. Д. Федосенко, М. Я. Левин, А. С. Трулев	
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРИОДОНТИТЕ И ПАРОДОНТИТЕ	79
М. М. Соловьев, Л. А. Алексина, А. А. Баиндурашвили, Фен Линь	
СВЯЗЬ МЕЖДУ АРХИТЕКТОНИКОЙ ЛИЦА И ЕГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКИМ ВОСПРИЯТИЕМ	83
Краткие сообщения	
В. А. Ершов, А. С. Лисянская, А. А. Вязовая, О. В. Нарвская	
ВСТРЕЧАЕМОСТЬ 16 ГЕНОТИПА У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА	85
В. А. Ершов, А. С. Лисянская, О. А. Татарина	
СК10 В ЦЕРВИКАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ БОЛЬНЫХ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ПВИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ЭНДОЦЕРВИКОЗА	86

© Ю. А. Безгодков, Т. Н. Воронцова, К. Ауди, 2011 г.
УДК 616.728.2-089.28/29:612.089

**Ю. А. Безгодков, Т. Н. Воронцова,
К. Ауди**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В СИСТЕМЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Кафедра госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена

ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ

Приобретенные патологические изменения в суставах, и особенно крупных, являются самой актуальной проблемой современной ортопедии. Значимость этой проблемы предопределяется целым рядом причин. Патология тазобедренного сустава остается наиболее частой причиной временной нетрудоспособности, а инвалидность, по данным разных авторов, составляет от 7 до 37,6% от числа всех инвалидов с поражением опорно-двигательной системы [22].

В последние десятилетия тотальное эндопротезирование становится одним из основных методов лечения тяжелых патологических изменений тазобедренного сустава, позволяющих восстановить опороспособность бедра, добиться достаточной амплитуды движений, избавить пациента от боли, хромоты, вернуть его к активному образу жизни [18, 22].

Во-первых, масштабностью контингента пациентов, страдающих от различного рода патологических изменений в суставах [4, 14, 16]. Во-вторых, заметным «омоложением» контингента эндопротезируемых за счет расширения показаний к этому виду операций [12, 16, 33]. В-третьих, существенным количественным сдвигом контингента, не только в сторону более молодых возрастных групп, но и за существовавшие до недавнего времени возрастные границы операбельности пожилых пациентов [1, 10, 30]. В-четвертых, появление большого числа все новых типов эндопротезов и лекарственных препаратов, активно применяемых в до- и послеоперационном периоде, также позволяет существенно расширить показания в пользу именно этого оперативного вмешательства [22, 27].

Процесс внедрения и становления методики эндопротезирования был долгим, трудным, многогранным и не завершен до настоящего времени. С каждым годом количество пациентов, перенесших замену одного или нескольких суставов на имплантат, неуклон-

но возрастает. Абсолютное количество первично установленных эндопротезов нарастает в соответствии с потребностью в данном виде оперативного вмешательства. Оно обусловлено уровнем заболеваемости крупных суставов у населения и количеством травм, приводящих к эндопротезированию. Пропорционально количеству первично установленных эндопротезов возрастает количество ревизионных эндопротезирований, которое обусловлено еще более длинным перечнем причин. В настоящее время эндопротезирование стало «операцией выбора» не только при различных дегенеративных и онкологических заболеваниях суставов, но и части травм, показав высокую эффективность в ликвидации основных симптомов [17, 28]. Несмотря на достигнутые ближайшие успехи оперативного лечения, по данным зарубежных источников, за период наблюдения через 1 год и 5 лет положительные результаты после эндопротезирования отмечаются в 76–89% случаев [31].

По мере накопления опыта во многих клиниках стал проводиться анализ результатов использования наиболее распространенных конструкций в течение нескольких лет, выявивший снижение числа положительных исходов в более отдаленные сроки после имплантации. Эта тенденция наблюдалась всеми авторами, занимающимися эндопротезированием. Использование современных имплантатов, гораздо более качественных, чем 20–25 лет назад, изменило сроки возникновения осложнений, но сами осложнения никуда не исчезли.

Среди осложнений, возникающих при эндопротезировании тазобедренного сустава, наиболее часто встречаются следующие: операционные – повреждение нервов, повреждение бедренной артерии или вены, острое падение артериального давления или остановка сердца, переломы бедра и его перфорация инструментом, склонность к вывиху головки протеза, подвывих сухожилия *m. iliopsoas*, кровотечение, укорочение или удлинение конечности; послеоперационные – вывих головки протеза, гематома, некроз линии шва, тромбоз эмболия, сосудистые осложнения, *delirium tremens*, ослабление отводящих мышц, инфекция; поздние – износ и разрушение компонентов протеза, параартикулярная гетеротопическая оссификация, ложный сустав большого вертела, деформирующий артроз вертлужной впадины при однополюсном эндопротезировании, инфекция, асептическое расшатывание, миграция бедренного и (или) тазового компонента, переломы костей таза и бедра преимущественно в области конца ножки [11, 13, 32, 34].

Роль и степень значимости факта цементной и бесцементной фиксации в патогенезе асептического расшатывания долго служили предметом дискуссий, и этот вопрос не решен до сих пор [5, 26, 29]. Многолетний опыт ортопедов позволил сделать заключение, что результаты первичного тотального цементного эндопротезирования превосходны в ближайшее вре-

мя, но ухудшаются со временем. Это противоположно результатам бесцементного тотального эндопротезирования, которые не только удовлетворительны в короткое время, но имеют тенденцию к улучшению со временем. Поэтому бесцементное первичное тотальное эндопротезирование стало считаться рациональным лечением молодых активных пациентов.

Помимо биологических, у рассматриваемой проблемы есть и технические причины. Так, недостатки конструкций, неправильная их установка, снижение механических свойств костной ткани (неучтенный на момент операции выраженный остеопороз и образование кист, анатомические особенности бедренной кости и вертлужной впадины) приводят к несоответствию между функциональными нагрузками и возможностью костной ткани к их перенесению, при этом установка эндопротеза в максимально медиальном и вальгусном положении снижает изгибающий момент на ножку и эндопротез в целом и способствует более равномерному распределению нагрузок в зоне имплантации.

В регуляции состояния костной ткани вокруг эндопротеза участвует целая группа взаимосвязанных физиологических механизмов. Среди них нервно-трофическая регуляция состояния кости, нейромедиаторы, гормоны, нейропептиды и другие вещества, расширяющие влияние нервной системы на трофику организма и пролонгирующие его, особенности кровоснабжения, интерстициального тока жидкости в кортикальной кости и изменение объема кости при ее деформации [22, 23]. Таким образом, несмотря на сложный и до конца не изученный на сегодняшний день механизм асептического расшатывания эндопротеза, очевидно, что анатомо-функциональные (биомеханические) факторы играют в нем ключевую роль по следующим основным причинам: при применении одинаковых материалов в разных конструкциях наблюдаются разные результаты; износ материалов эндопротеза непосредственно зависит от механических условий его работы; механическая нагрузка на кость определяет ее строение [7, 18].

Говоря о вероятности развития асептического расшатывания, ряд авторов утверждают, что прогноз на ближайшее время можно сделать непосредственно после операции на основании анатомо-функциональной оценки состояния искусственного сустава с помощью методов математического моделирования, а клинико-рентгенологическое обследование пациентов через два года определяет прогноз отдаленных результатов [18, 22].

Так как анатомо-функциональные факторы играют ключевую роль в патогенезе асептического расшатывания и миграции компонентов эндопротеза, вероятно, целесообразно более детально проанализировать возможности и результаты исследований, выполненных в этом направлении с помощью методов ортопедической биомеханики [8].

ОСНОВЫ БИОМЕХАНИКИ

Период 1970–1980-х гг., в отличие от настоящего времени, характеризовался значительным интересом к проблемам ортопедической биомеханики. Так, еще в 1975 г. Х. А. Янсоном [23] опубликован фундаментальный труд «Биомеханика нижней конечности человека», который и по сей день не утратил своей актуальности. Большое внимание уделялось раньше изучению биомеханики движения. Исследования, как правило, проводились для обоснования остеотомий, остеосинтеза и изучения некоторых проблем эндопротезирования, в том числе до и после эндопротезирования тазобедренного сустава [21, 24].

Клиническая биомеханика является составной частью медицинских наук: ортопедии, травматологии, протезирования, реабилитологии, лечебной физкультуры, педиатрии, физиологии и многих других. Клиническая биомеханика – научное направление, в котором с позиций механики и общей теории управления с помощью специализированных методов исследования изучается двигательная активность человека в норме и патологии.

Биомеханика – одна из самых старых ветвей биологии. У ее истоков стояли такие величайшие мыслители прошлого, как Аристотель, Гален, Леонардо да Винчи. В своих естественно-научных трудах «Части движения и перемещение животных» Аристотель заложил основу того, что в дальнейшем, спустя 2300 лет, назовут биомеханикой. В своих научных трактатах он свойственным ему стилем описывает животный мир и закономерности движения животных и человека. Он писал о частях тела, необходимых для перемещения в пространстве (локомоции), о произвольных и непроизвольных движениях, о мотивации движений животных и человека, о сопротивлении окружающей среды, о цикличности ходьбы и бега, о способности живых существ приводить себя в движение и многом другом. Величайший ученый-медик Античного времени Клавдий Гален (131–201 гг. н. э.), в соответствии с мировоззрением Античного времени, понимая целостность организма, писал: «В общей совокупности частей, все находится во взаимном согласии и... все содействует деятельности каждой из них». Изучение нервов позволило Галену сделать вывод о том, что они по своей функциональной особенности делятся на три группы: идущие к органам чувств – выполняют функцию восприятия; идущие к мышцам – ведают движением; идущие к органам – охраняют их от повреждения. Он экспериментально доказал, что конечность попеременно то сгибается внутренними, то разгибается наружными мышцами.

В 1926 г. Н. А. Бернштейном на основе исследований в биомеханической лаборатории Центрального института труда была издана «Общая биомеханика» как первая часть «Основ учения о движениях человека». Поставив в центр внимания проблему активности организма по отношению к среде, он объединил био-

механику и нейрофизиологию в единую науку – физиологию движений. Его теория многоуровневого управления движениями, в том числе локомоциями человека, положила начало развитию новых принципов понимания жизнедеятельности организма. Ряд его работ посвящены изучению динамики мышечных сил и иннервационной структуры двигательных актов и усовершенствованию техники регистрации и анализа движений (кимоциклограмма, циклограмметрия).

Для изучения биомеханики всего опорно-двигательного аппарата на макроуровне в настоящее время используются два направления: оптическое и механическое (ангулометрия), например, система ELITE, в которой цифровые видеокамеры фиксируют движения всех сегментов опорно-двигательного аппарата одновременно в трех плоскостях. После компьютерной обработки полученных данных можно визуализировать и подвергать количественному анализу общие и частные стороны локомоторной системы. Для обеспечения второго направления в России предложен биомеханический комплекс «МБН Биомеханика».

Для исследования биомеханики нижних конечностей в настоящее время широко применяют различные динамометрические и тензометрические компьютерные комплексы с матричными измерителями давления под стопами, выполненными в виде стелек типа «ДиаСлед» (Россия) и «Текскап» (США) или в виде ковриков (типа «Медиана» или платформы Кистлера). В тензометрических стельках и платформах находятся датчики, которые определяют степень давления под различными частями стоп. Они позволяют также контролировать проекцию центра тяжести и траекторию ее смещения. По полученным числовым данным строят графики и проводят сравнительный анализ. Разрешающая способность этих методов зависит от количества, плотности датчиков и их чувствительности.

БИОМЕХАНИКА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Самый крупный сустав человеческого тела – тазобедренный – обладает тремя степенями свободы, поскольку допускает движение бедра в переднезаднем направлении, отведение в сторону и вращение вокруг вертикальной оси, обеспечивающее поворот всей ноги. Следует заметить, что все перечисленные движения ограничиваются связками. При каждом шаге нога, на которую опирается человек, поворачивается относительно таза примерно на 1 рад (57°). При этом сочленовная поверхность бедра (головка), радиус которой составляет около 2 см, скользит по поверхности вертлужной впадины и проходит путь, примерно равный своему радиусу. В соответствии с его формой и состоянием окружающих тканей, максимальная общая амплитуда сгибательно-разгибательных движений составляет 140° , приведения-отведения – 75° и ротация – 90° . При ходьбе используемая амплитуда движений в тазобедренном суставе значительно меньше

потенциально возможной: сгибательные и разгибательные движения не превышают $50\text{--}60^\circ$ при минимуме приведения отведения и ротации. В повседневной жизни максимальная двигательная нагрузка, которая выпадает на сустав, связана с надеванием обуви или носков и в целом предполагает примерно $160\text{--}170^\circ$ общей суммарной подвижности, которая включает сгибание, отведение и наружную ротацию.

Биомеханика тазобедренного сустава сложна и меняется в зависимости от положения человека при ходьбе, в покое, при стрессовых нагрузках. Различают двухопорную фазу шага, когда нагрузка распределяется равномерно между двумя суставами, и одноопорную фазу, когда масса тела перераспределяется на одну ногу. В этой фазе шага, в свою очередь, выделяют опору на пятку, опору на всю стопу и толчок передним отделом стопы. Суставы испытывают очень большие нагрузки, степень которых зависит от массы тела и скорости движения. Так, при ходьбе со скоростью 1 м/с нагрузка на тазобедренный сустав достигает 6 кн, что на порядок больше веса человека.

Исследования по распределению нагрузок в тазобедренном суставе важны для того, чтобы лучше понять функцию нормального и пораженного суставов, патогенез патологического процесса в тазобедренном суставе, выработать оптимальный способ лечения с точки зрения выбора наилучшего имплантата, возможности выполнения корригирующей остеотомии и составления индивидуальной реабилитационной программы. Общее представление о распределении сил, действующих в тазобедренном суставе, может быть получено при статистическом анализе векторов сил, воздействующих на сустав в одной плоскости во время опоры на ногу. Два других метода расчета предполагают прямое измерение имплантированными приборами либо математическое моделирование нагрузок на сустав одним из известных способов.

Х. А. Янсон усреднил приводимые в литературе показатели нагрузки (p – вес тела без опорной конечности) на тазобедренный сустав при разных условиях: при сгибании в исследуемом тазобедренном суставе с выпрямленным коленом нагрузка составляет 2,0 р, с согнутым коленом – 1,0 р, при разгибании – 2,0 р, при отведении – 0,6 р, в положении сидя – 0,1 р, при опоре на обе ноги – 0,3 р, при опоре на данную ногу – 2,4 р, при передвижении в обычном темпе по ровной поверхности – 2,0 р, при подъеме и спуске по наклонной плоскости – 2,5 р, при быстрой ходьбе – 4,3 р [23].

В положении стоя нагрузке подвергается вся суставная поверхность вертлужной впадины, и примерно 70–80% головки бедренной кости находится в контакте с суставной впадиной. Только нижняя поверхность головки бедренной кости и участок вокруг *fovea capituli femoris* остаются ненагружаемыми, что соответствует расположению круглой связки бедра и жировой подушки в области *fossa acetabuli*. При ходьбе во время движения в суставе свод вертлужной впади-

ны не испытывает длительной нагрузки, и только передняя и задняя части головки поддерживают с ней контакт. Используя для измерений эндопротез тазобедренного сустава, определили, что контактное давление в задневерхнем отделе вертлужной впадины при вставлении больного со стула было более 18 мПа. Этот переход от частичного контакта при движении сустава к полному при опоре на ногу является причиной изменения зоны нагрузки на поверхности головки бедренной кости во время ходьбы. При наличии дисконгруэнтности во время ходьбы может создаваться контактная область с высоким давлением. Однако этого не происходит, так как в результате деформации двух слоев суставного хряща и подлежащей субхондральной костной ткани увеличиваются как зона контакта, так и конгруэнтность суставных поверхностей. Таким образом, дисконгруэнтность в фазе движения в суставе переходит в конгруэнтность при опоре на ногу, что позволяет суставу распределять большие нагрузочные силы более эффективно, но создает высокое давление в суставе при ходьбе более 21 мПа. Это высокое давление хорошо переносится здоровым тазобедренным суставом, однако при наличии дисплазии сустава регулярные перегрузки одного и того же участка костной ткани приводят к развитию дегенеративно-дистрофических изменений. Кроме того, возникает практически значимый вопрос: а не является ли это давление фактором, обеспечивающим перенос продуктов стирания полиэтилена «дебриса» в ткани, окружающие ножку и вертлужную впадину, после эндопротезирования.

Важным моментом в оценке биомеханических предпосылок развития многих патологических процессов является анализ формулы равенства момента сил. При уменьшении расстояния между большим вертелом и центром ротации головки бедренной кости (это наблюдается при *coxa valga*, укорочении шейки бедра вследствие травмы или перенесенной болезни Легг–Кальве–Пертесса и др.). Уменьшается плечо, что приводит к пропорциональному увеличению мышечной силы и суммарной силы, действующих на тазобедренный сустав.

Сгибательно-приводящая контрактура сустава с наружной установкой ноги, наиболее часто встречающаяся при коксартрозе, обуславливает значительное увеличение нагрузки на тазобедренный сустав. При этом наблюдается перекося таза, что приводит при опоре на больную ногу к более значительному смещению центра тяжести в сторону неопорной нижней конечности. В соответствии с этим для уравновешивания сустава необходима большая мышечная сила, что, в конечном итоге, увеличивает общую нагрузку на сустав.

Приведенные принципы и расчеты нагрузки на тазобедренный сустав распространяются на случаи имплантации искусственного сустава (эндопротеза). Интересные данные были получены при триаксиальной

телеметрии после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. В положении опоры на две ноги измеряемая нагрузка на сустав равнялась массе тела. Одноопорная нагрузка на ногу соответствовала 2,1 массы тела, пики нагрузки наблюдались при ходьбе и равнялись от 2,6 до 2,8 массы тела. Телеметрические измерения выявили появление больших сил, направленных на скручивание в области головки и шейки эндопротеза при ротационных движениях.

Исследовалась биомеханика и клинико-рентгенологические результаты применения резбовых чашек параболической, конической и полусферической формы, на основании чего было доказано, что полусферическая форма чашек способствует более оптимальному распределению нагрузок на костное ложе и меньше способствует развитию асептического расшатывания [25].

Нельзя утверждать, что с ослаблением интереса у отечественных и зарубежных ученых к проблемам биомеханики исследования прекратились вообще. На их место пришли другие, более углубленные и несколько видоизмененные технологии исследования поведения живого и искусственного сустава. Одним из таких научно-исследовательских методов, получивших возможность реализоваться благодаря новейшим компьютерным технологиям, стал математический метод конечных элементов. На его основе при помощи моделирования были разработаны целые исследовательские программы [3, 15, 22, 35].

Конечно-элементное моделирование используется для изучения проблем эндопротезирования – контакта ножки эндопротеза и цемента, при этом оптимальная толщина цемента составляет 3–4 мм, наибольший коэффициент трения наблюдается в области шпоры и конца ножки эндопротеза, а применение воротника может замедлить или даже остановить разрушение связи ножки эндопротеза с цементной мантией, демонстрируется возможность пластической деформации полиэтилена в эндопротезе тазобедренного сустава – при наличии дефекта (царапины) головки возможно ускорение износа полиэтиленового компонента в 20–70 раз.

ОБЪЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ И ФУНКЦИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

«ДиаСлед-Скан» – аппаратно-программный комплекс для регистрации, отображения и обработки информации о динамике распределения давления между стопой и опорной поверхностью, плантографии, подографии и анализа рентгенограмм. «ДиаСлед» позволяет выявить нарушения опорно-двигательной функции, которые могут быть первыми признаками патологии, еще до развития деформации. Применение его при выборе конструкции ортопедического изделия позволяет значительно повысить качество ортопедического обеспечения, достичь максимальной комфортности ортопедических стелек и обуви, предотвратить развитие вторичных деформаций.

Достаточно часто медицинские измерения проводятся технически неподготовленным персоналом (врачами, медсестрами), поэтому при создании медицинских приборов (в которых измерительная информация является законченной с точки зрения физических величин) информация должна быть наиболее полной и максимально понятной. Этим противоречивым требованиям удовлетворяют современные компьютеризированные измерительные комплексы.

Разрабатывая систему унификации инструментальной оценки функциональной эффективности протезирования пациентов после ампутации нижних конечностей и ортезирования при патологии стопы, Л. М. Смирнова обосновала применение иерархического анализа для объективной оценки [20].

Обосновав совокупность методов, которые должны реализовывать универсальная измерительно-информационная система для оценки результатов протезирования и ортезирования нижних конечностей, она отмечает проблемы синтеза и метрологического обеспечения унифицированной системы с преобразователями различных физических величин, изготовленными разными производителями. Ею были предложены альтернативные специализированные измерительно-информационные системы, функционально ориентированные на специфику условий работы различных типов предприятий протезно-ортопедической отрасли [20].

Основные исследования возможностей использования аппаратно-программного диагностического комплекса (ДК) «ДиаСлед-Скан» ведутся в области изучения патологии стоп. Разработаны биомеханические (нагрузочные) тесты для оценки рессорности сводов стопы при плантоподографическом обследовании, способы регистрации изображения стопы, выбора оптимального способа регистрации на основе анализа качества получаемого изображения, скорости обследования и возможности проведения предложенных биомеханических тестов.

При изготовлении ортопедических стелек необходим учет индивидуальных особенностей строения и функции опорно-двигательного аппарата пациента, в том числе характера взаимодействия стопы с опорой. Для этого проводится обследование пациентов на ДК «ДиаСлед-О», состоящем из набора гибких измерительных стелек, содержащих тензометрические датчики давления (до 256 штук на пару, в зависимости от типоразмера), которые посредством блоков сканирования и преобразования соединены с персональным компьютером. Это дает возможность получить информацию о динамике силового взаимодействия стоп с опорой, как при статическом положении пациента, так и при ходьбе. Программное обеспечение комплекса позволяет выявлять распределение давления по подошвенной поверхности стопы, как в цифровом виде, так и в виде цветовой палитры; определять траекторию мгновенного центра давления стопы на опору,

которая косвенным образом позволяет оценить положение общего центра массы тела человека; также возможно отображение графиков измерения интегральной нагрузки на всю стопу. В норме распределение давления между правой и левой стопами симметричное (коэффициент симметрии равен 0,9–1,0). При этом наблюдается увеличение давления под передними отделами стоп, которое составляет 60 % от давления, приходящегося на всю подошвенную поверхность стопы. У больных с последствиями переломов пяточной кости симметрия в распределении давления при ходьбе нарушается за счет снижения давления под передним отделом пораженной стопы и увеличения давления под задним отделом другой стопы. Таким образом, исследование стопы с помощью ДК «ДиаСлед-О» позволяет дополнить клиническое представление о больном объективными данными о функциональном состоянии стопы, выявить особенности ее нарушения при данной патологии, что дает возможность осуществить рациональное индивидуальное ортопедическое обеспечение больных, позволяя значительно улучшить результаты ортопедического лечения в целом и повысить эффективность реабилитации больных.

Изготовление современных ортопедических протезов невозможно без объективной оценки биомеханических особенностей не только ампутированной, но и здоровой конечности. Так, после вычленения бедра при подготовке к протезированию с помощью ДК «ДиаСлед» обосновывается реализация позы вертикального стояния и акта ходьбы, открывая перспективное направление в протезировании инвалидов с ампутацией нижних конечностей на проксимальном уровне с применением новых подходов к конструкции и местоположению тазобедренного модуля. При ходьбе на протезе наблюдается выраженная асимметрия траектории миграции общего центра давления без характерного рисунка в виде «бабочки», а также практически полное отсутствие переката через искусственную стопу.

В норме ходьба представляет собой высокоавтоматизированный акт с вовлечением сил инерции, возникающих при переносе контралатеральной конечности над опорой. При помощи ДК «ДиаСлед» у пациентов с диабетической патологией нижних конечностей, независимо от состояния вышележащих отделов ОДС, выявлена выраженная вариабельность соотношения толчков. Коэффициент K_t принимает положительное или отрицательное значение на обеих стопах или различное значение под каждой стопой, что свидетельствует о нарушении стереотипа ходьбы. Распространенность деформаций стопы, симптомы диабетического поражения сосудов и нервов нижних конечностей, а также функционально-биомеханические нарушения, такие как локальные перегрузки на подошве стопы, нарушение балансирующей, толчковой и амортизационной функций, инерционного механизма и стереотипа ходьбы, указывают на необходимость использования средств ортопедической техники для защиты

стоп от повреждений и компенсации нарушенных функций [8].

Программно-аппаратный диагностический комплекс «ДиаСлед-Скан» используется для повышения качества ранней диагностики патологии опорно-двигательного аппарата на протезно-ортопедическом предприятии г. Уфа, позволяя выявить заболевание, когда наблюдаются только функциональные нарушения ОДС, что обеспечивает своевременное начало лечения и снижение риска развития патологии (развития вторичных заболеваний суставов, деформаций стоп и позвоночника), что в целом повышает оказание протезно-ортопедической помощи [9].

На начальном этапе реабилитационного периода (после приживления трансплантата, до активной нагрузки) исследование с помощью аппарата «ДиаСлед» позволяет получить объективную информацию о распределении нагрузок, что служит основанием для выработки адекватных требований к конструкции ортеза. Исследование дает возможность оценить эффективность произведенной ортопедической коррекции и, в случае необходимости, внести необходимые коррективы. При обследовании больных на ДК «ДиаСлед» до ортопедической коррекции в большей части наблюдений установлено смещение общего центра масс кпереди по отношению к норме; выраженная перегрузка в области латерального края плюсны; нарушение переката через стопу со снижением амплитуды переднего и заднего толчка при ходьбе.

С помощью ДК «ДиаСлед-Скан» были оценены статические и динамические параметры ходьбы у 25 женщин (28–53 лет) с двусторонним гонартрозом обменно-дистрофической этиологии I, II, III стадий. Проведен анализ влияния метода динамической электронейростимуляции на количественные характеристики биомеханических параметров ходьбы. Регистрация параметров проводилась в позе стоя, при привычном темпе ходьбы, дистанция – 10 м. Выявлено, что у всех пациентов с гонартрозом 1–3 степени уменьшается асимметрия показателей вариабельности и длины траектории центра давления по стопам и коэффициент асимметрии нагружения стоп при ходьбе, что является положительной динамикой проявления компенсаторной реакции изменения опорного контура при ходьбе при сохранении устойчивости. У пациентов с гонартрозом 1 степени регистрируется положительная динамика силовых характеристик цикла шага при сохраненных в норме временных показателей цикла шага, 2 степени – регистрируется положительная динамика временных и силовых характеристик цикла шага, 3 степени – регистрируется положительная динамика только временных характеристик цикла шага [6].

Исследование подографии у 40 пациентов с двусторонним коксартрозом III стадии до лечения и в течение 6–18 месяцев после операции эндопротезирования тазобедренного сустава позволило выделить три типа приспособительных опорных реакций стоп при

ходьбе без дополнительных средств опоры. I тип характеризуется отсутствием асимметрии временных параметров цикла шага; асимметрия нагрузки на стопу в статике и в динамике не превышает 10 %; траектория общего центра давления на горизонтальной плоскости сохраняет четкий типичный рисунок «бабочки». II тип: асимметрия временных параметров цикла шага не более 20 %; двухопорный период шага увеличен на обеих конечностях; асимметрия нагрузки на стопу в статике и в динамике увеличена до 30 %; траектория общего центра давления на горизонтальной плоскости имеет асимметричный рисунок «бабочки». III тип: асимметрия временных параметров цикла шага превышает 20 %; соотношение «задний/передний толчок» меньше 1,0; асимметрия нагрузки на стопу в статике и в динамике увеличивается до 50 %; траектория общего центра давления на горизонтальной плоскости не образует рисунок «бабочки» [6].

При качественном анализе подографии диагностическую значимость имеют траектория общего центра давления на горизонтальной плоскости; степень выраженности изменений зоны демпферного провала, его отсутствие или сглаженность; наличие дополнительной волны или пика, что отражает ограничения опорной реакции конечности за счет уменьшения амплитуды движений в суставах и изменения рессорной функции нижней конечности.

Среди методов объективного обследования ОДС и вестибулярной системы немаловажную роль играют *электромиография* и *стабилометрия*. К электромеханическим компьютеризированным комплексам относятся стабилографы разданных модификаций с возможностью электромиографии, как отечественного, так зарубежного производств Стабилан–01–02, MES 9000, отечественный электромиограф MG 440 фирмы «Микромед», «Феникс» фирмы «Нейро Тех» и зарубежный Nicolet spirit фирмы *Nicolet 43* и многие другие. Создание высококачественных усилителей, дающих линейные характеристики в диапазоне высоких частот, и разработка методов катодной, а в последние годы электростатической регистрации, обеспечивающей неискаженное воспроизведение высокочастотных составляющих электрического потенциала до диапазона 20 000 Гц, привели к существенному прогрессу в области клинического применения электромиографии.

Электромиография до настоящего времени является доступным, объективным и информативным методом исследования функционального состояния нервно-мышечной системы. Электромиографическое исследование позволяет объективно контролировать эффективность лечения, прогнозировать время и этапы восстановления. Наиболее важным достижением электромиографии является создание концепции морфофункциональной организации нервно-мышечной системы, позволившей адекватно интерпретировать наблюдаемые в физиологических и патологических состояниях изменения электрогенеза мышц.

Принцип техники отведения и регистрации электромиограмм не отличается от техники электрокардиографии и других электрографических методов. Система состоит из электродов, отводящих потенциалы с мышц, усилителя этих потенциалов и регистрирующего устройства. В электромиографии используются два вида электродов – поверхностные и игольчатые; их накладывают на кожу над областью двигательной точки мышцы. Преимуществом этого метода являются атравматичность, отсутствие риска инфекции, простота обращения с электродами, а безболезненность исследования не налагает ограничений на количество исследуемых за один раз мышц, делает этот метод предпочтительным при обследовании детей, а также при скрининговых исследованиях. Недостаток метода в том, что он не позволяет исследовать отдельные мышечные потенциалы, поэтому для получения исчерпывающих сведений о функциональном состоянии мышц необходимо проводить глобальную электромиографию.

Игольчатые электроды бывают концентрическими, биполярными и монополярными. Разность потенциалов измеряют между корпусом иглы и кончиком центрального стержня. Иногда для увеличения локальности отведения иглу изолируют также снаружи, причем неизолированной оставляют только ее эллиптическую поверхность по плоскости среза. Приводимые в современных публикациях параметры потенциалов электромиографии относятся к электродам этого типа и размера. При существенном увеличении площади контакта отводящего электрода параметры потенциалов могут существенно меняться. Монополярный электрод представляет собой иглу, изолированную на всем протяжении, кроме заостренного конца, оголенного на протяжении 1–2 мм.

Независимо от типа электродов, различают два способа отведения электрической активности – моно- и биполярный. Преимущество монополярного отведения в возможности определить форму потенциала исследуемой структуры и истинную фазу отклонения потенциала. Недостаток в том, что при большом расстоянии между электродами в запись вмешиваются потенциалы от других отделов мышцы или даже от других мышц. При биполярном отведении поверхностные электроды регистрируют интерференционную активность многих взаимоналагающихся потенциалов действия двигательных единиц.

В современных приборах все эти проблемы минимизированы. Компьютерная обработка и хранение информации происходят за счет использования определенного математического языка, например, MATLAB (сокращенно от MATrix-LABORATORY – матричная лаборатория), что обеспечивает скорость в обработке информации и ее доступность.

Стабилография – метод исследования баланса равновесия в вертикальной стойке и ряда переходных процессов посредством регистрации положения, отклоне-

ний и других характеристик проекции общего центра тяжести на плоскость опоры [19]. Поддержание равновесия при стоянии или сидении – процесс динамический. Тело человека совершает вокруг некоторого среднего положения от практически невидимых до хорошо заметных колебательных движений в различных плоскостях. Характеристики колебаний – амплитуда, частота, направление, а также среднее положение в проекции на плоскость опоры – являются чувствительными параметрами, отражающими состояние различных систем, включенных в поддержание баланса. Колебания тела происходят во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Сагиттальная плоскость имеет наибольшую амплитуду колебаний центра давления в норме.

Стабилография как метод исследования в клинической практике используется относительно недавно, не более 20 лет. Активные исследования в этой области привели к формированию нескольких различных школ: европейской, американской, японской. Как любая методика клинического исследования, стабилметрия имеет свои требования, собранные и сформулированные в рекомендациях Международного общества исследования основной стойки в 1983 г. В 1986 г. Международное общество постурологии изменило свое название на Международное общество исследования положения тела и походки (International Society for Postural and Gait Research), при этом исследователи уверены, что стабилметрия еще не достигла своего полного потенциала как клинический инструмент.

Как метод исследования функций, прямо или косвенно связанных с поддержанием равновесия, *стабилметрия* и ее варианты применяются во многих областях медицины: ортопедии-травматологии, неврологии, оториноларингологии, офтальмологии, реабилитологии, мануальной медицине и т. д. Считается, что стабилметрия не дает возможности определить этиологию локализацию повреждения, однако это функциональное исследование помогает выявить состояние вестибулярного аппарата и позволяет клиницисту правильно выбрать лечение и консультировать пациента. При этом динамическая стабилметрия – чрезвычайно полезный инструмент при исследовании больных с вестибулярной патологией, хотя данные исследования не всегда согласуются с клиническими или другими лабораторными исследованиями. Несогласованность этих данных с данными других методов исследования показывает, что получаемая посредством стабилметрии информация не дублируется и представляет совершенно иной пласт знаний [19].

Исследования баланса тела при сколиозе показали, что равновесие при юношеском идиопатическом сколиозе существенно отличается от такового у здоровых. Различия более существенны в условиях, когда предъявляются большие требования к проприорецепции. При обследовании шведскими исследователями трех групп детей (больные сколиотической болезнью,

их родные братья и сестры и контрольная группа) было установлено, что родные братья и сестры больных сколиотической болезнью имеют существенные отличия от других групп (девиация ЦД в этой группе меньше, чем в других, но положение центра давления значительно более асимметрично, чем в группе сколиозов и контрольной). Если общий центр давления смещен назад, то это говорит о том, что пациент имеет болевой синдром в структурах задней стороны конечности. Отклонение туловища назад производит разгрузку мышечно-связочного аппарата (разгибателей голеностопного сустава, сгибателей тазобедренного сустава, а также связок). При смещении ОЦМ назад за межлодыжечную линию баланс тела при стоянии поддерживается не взаимным действием сгибателей и разгибателей, а только увеличением или уменьшением напряжения сгибателей голеностопного и разгибателей тазобедренного суставов [19].

Основная стойка здорового человека характеризуется тем, что линия вектора тела, или вертикаль, проходящая через общий центр масс, опускается из центра головы (уровень которого соответствует отверстию ушной раковины) и проходит на один сантиметр впереди от тела четвертого поясничного позвонка, через центр тазобедренного сустава, впереди коленного и ложится на плоскость опоры на 4–5 см впереди от линии внутренних лодыжек. В этом состоянии тазобедренный и коленный суставы замыкаются пассивно и не требуют расхода энергии. Голеностопный сустав замыкается активно напряжением трехглавой мышцы голени. Таким образом, действия голеностопного сустава контролируют баланс тела в основной стойке. Именно движения в голеностопных суставах являются для нормальной стойки основой балансировки. Очевидно, что эти балансировочные движения преимущественно контролируются двумя мышцами *tibialis anterior* и *triceps surae*. При этом трехглавая мышца выполняет силовую работу, а передняя большеберцовая – коррекционную. Для того чтобы проводить исследования в основной стойке, должны быть соблюдены определенные условия. Ноги обследуемого ставятся на ширине клинической базы – расстояние между передневерхними остями таза во фронтальной плоскости, это расстояние легко измеряется клинически, особенно с использованием акушерского циркуля. Стопа обследуемого имеет ось баланса – проходящую в передней части через промежуток между вторым и третьим пальцами стопы и середину пяточного бугра сзади.

Основная механическая особенность условий баланса в сагиттальной плоскости – это наличие только одной оси, в которой происходят колебания. Это обстоятельство делает всю кинематическую цепь весьма неустойчивой, что отражается на регистрируемых параметрах. Так как в норме девиации центра тяжести в сагиттальной плоскости больше чем во фронтальной, то механические условия баланса тела в основной стойке во фронтальной плоскости отличаются от

таковых в сагиттальной. При стойке, близкой к естественной, стопы обследуемого параллельны на уровне ширины таза, возможные колебания туловища во фронтальной плоскости реализуются сразу в четырех суставах – тазобедренных и подтаранных. Здоровые коленные суставы не имеют значимых движений в этой плоскости в основной стойке. Расстояние, на котором находятся стопы, играет существенную роль в способности поддерживать баланс тела и называется базой опоры. Широкая база опоры (трапеция) дает более стабильные взаимоотношения сегментов тела. Даже содружественное действие всех четырех суставов не имеет таких последствий, поскольку требуется изменение сразу обеих конечностей. Одна из них должна стать относительно короче, другая – длиннее. Изменение относительной длины конечностей в этом положении может произойти за счет сгибаний сразу во всех суставах более короткой конечности и разгибаний их на стороне относительно более длинной. При изначально выпрямленных ногах относительное удлинение имеет два основных механизма – разгибание в голеностопном суставе и наклон таза [19]. Узкая база опоры также характеризуется трапецией, но перевернутой основанием вверх. И требует в случае реальной балансировки совершенно других ресурсов для изменения взаимоотношений центров масс сегментов тела. При уменьшении базы опоры уменьшается и устойчивость. Так, британские ученые выяснили, что при расширении базы опоры стабильность увеличивается, но только во фронтальной плоскости, снижается скорость перемещения центра давления преимущественно во фронтальной плоскости. После того, как расстояние между внутренними лодыжками увеличивается до 16 см и выше, стойка обследуемого становится максимально стабильной [19]. Если для сагиттальной плоскости перемещения общего центра масс проецируются в отношении 1:1, то для фронтальной увеличение нагрузки на одну ногу на 50 % приводит к изменению положения центра давления на 25 % расстояния между центрами стоп. Перемещение общего центра давления у здорового человека в среднем укладывается в площадь около 100 мм². При этом система контроля баланса реагирует точнейшим образом на самые незначительные внешние или внутренние возмущения [19].

Тенденции развития методов обследования при патологии ОДС зависят от объективности исследований и современных требований, предъявляемых к объективности и безопасности, в том числе и со стороны страховой медицины. Эти тенденции отражены в темах научных направлений фундаментальной и прикладной медицинской физики, таких как физические аспекты контроля и гарантии качества лечебных технологий, физические аспекты контроля и гарантии качества диагностических технологий. Считается, что в последнее время в решении вопросов как аппаратного, так и методического обеспечения наметилась очевидная положительная тенденция [2].

Важную информацию о геометрии тела человека, об особенностях и нарушении осанки можно получить при исследовании специальным методом *компьютерной топографии*. Этот современный и самый точный метод позволяет количественно с высокой точностью определить координаты любой анатомической точки поверхности тела. Продолжительность обследования составляет 1–2 минуты, поэтому этот метод с успехом применяется для массовых исследований.

Проблема поиска походки, оптимальной с точки зрения энергозатрат, разрабатывалась рядом авторов, при этом под оптимальной походкой понималось такое сочетание частоты и длины шагов, при котором затраты энергии на единицу пройденного человеком расстояния достигали минимальной величины.

Акселерометрия – измерение проекции кажущегося ускорения (разность между абсолютным ускорением объекта и гравитационным ускорением (ускорением силы тяготения)). Существуют трехкомпонентные акселерометры, позволяющие измерять ускорение сразу по трем осям. Некоторые из них имеют встроенные системы сбора и обработки данных, что позволяет создавать завершённые системы для измерения ускорения и вибрации со всеми необходимыми элементами. Акселерометр может применяться как для измерения проекций абсолютного линейного ускорения, так и для косвенных измерений проекции гравитационного ускорения. В комплексных медицинских системах диагностики могут применяться в качестве шагомеров, датчиков для определения положения в пространстве, вибродатчиков и др. Анализ походки, ее исследование и изучение в последнее время имеют большое практическое значение не только для спорта, но и для медицины, особенно в связи со стремительно нарастающим из года в год количеством имплантированных искусственных суставов нижней конечности. Объективная оценка параметров ходьбы и их интерпретация позволяют изучить закономерности патогенеза ряда процессов, контролировать в динамике ортопедическое лечение, установить скоростно-силовые качества обследуемого по результатам диагностики и др. Исследование движений человека используется для оценки функционального состояния органов движения и ряда других физиологических систем – нервной, мышечной, костно-хрящевой. Для этого разработаны различные методы, основанные на регистрации траекторий движения, скоростей и временных диаграмм двигательных циклов, измерении силовых показателей и показателей электрической активности нервно-мышечной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахтямов, И. Ф.* Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: руководство для врачей /

И. Ф. Ахтямов, И. И. Кузьмин. – Казань: Центр оперативной печати, 2006. – 328 с.

2. *Батышева, Т. Т.* Организация лаборатории клинического анализа движений и ее работы в условиях поликлиники восстановительного лечения: метод. реком. / Т. Т. Батышева, Д. В. Скворцов, А. Н. Бойко. – 2002. – С. 3–4.

3. *Безгодков, Ю. А.* Оптимизация эндопротезирования тазобедренного сустава на основании медико-технической оценки различных видов эндопротезов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Ю. А. Безгодков. – СПб., 1999. – 32 с.

4. *Витензон, А. С.* Руководство по применению метода искусственной коррекции ходьбы и ритмических движений посредством программируемой электростимуляции мышц / А. С. Витензон, К. А. Петрушанская, Д. В. Скворцов; под ред. А. С. Витензона. – М.: МБН, 2005. – 312 с.

5. *Воронцов, С. А.* Применение «акрилоксида» в качестве костного цемента / С. А. Воронцов, В. С. Сивков // VI съезд травматол.-ортопед. СНГ. – Ярославль, 1993. – С. 171.

6. *Долганова, Т. И.* Оценка влияния метода динамической электростимуляции на количественные показатели подографии у пациентов с гонартрозами / Т. И. Долганова [и др.] // Фундамент. исслед. – 2009. – № 4. – С. 32–36.

7. *Загородний, Н. В.* Низкофрикционные эндопротезы в хирургии тазобедренного сустава / Н. В. Загородний [и др.] // XIII науч.-практ. конф. SICOT. – СПб., 2002. – С. 49–50.

8. *Иоффе, Р. Я.* Клинико-анатомические и биомеханические предпосылки к разработке средств ортопедической профилактики синдрома комплекса «диабетическая стопа» / Р. Я. Иоффе [и др.] // Вестник гильдии протезистов-ортопедов. – 2002. – № 3 (9). – С. 34–39.

9. *Комаров, С. П.* Сравнительный анализ заболеваемости при обследовании на программно-аппаратном комплексе «Диаслед-Скан» / С. П. Комаров, А. М. Коморова // Вестник гильдии протезистов-ортопедов. – 2002. – № 4 (10). – С. 47.

10. *Корнилов, Н. В.* Экстренное эндопротезирование при переломах проксимального отдела бедренной кости у больных пожилого и старческого возраста / Н. В. Корнилов [и др.] // Травматол. ортопед. России. – 1996. – № 3. – С. 34–35.

11. *Кузьмин, И. И.* Проблема инфекционных осложнений в эндопротезировании суставов / И. И. Кузьмин, М. П. Исаева. – Владивосток: Дальнаука, 2006. – 123 с.

12. *Лоскутов, А. Е.* Особенности эндопротезирования тазобедренного сустава при дисплазии / А. Е. Лоскутов, М. Л. Головаха // Эндопротезирование крупных суставов: симпозиум. – М., 2002. – С. 59–60.

13. *Матвеева, Н. Ю.* Венозные и тромбоэмболические осложнения при травмах нижних конечностей и эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов / Н. Ю. Матвеева [и др.] // Вестник травматол. ортопед. – 2002. – № 1. – С. 85–88.

14. *Машков, В. М.* Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава / В. М. Машков // Мир медицины. – 2001. – № 3–4. – С. 35–36.

15. *Мителева, З. М.* Современные биомеханические подходы к эндопротезированию тазобедренного сустава / З. М. Мителева, И. А. Суббота, М. Ю. Карпинский // Ортопед. травматол. – 2003. – № 1. – С. 37–41.

16. *Москалев, В. П.* Медико-социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей: дис. ... д-ра мед. наук / В. П. Москалев. – СПб., 1998. – 269 с.

17. *Москалев, В. П.* Медицинские и социальные проблемы эндопротезирования суставов конечностей / В. П. Москалев [и др.]. – СПб.: МОПСАР АВ, 2001. – 157 с.

18. *Плюшев, А. Л.* Диспластический коксартроз: теория и практика / А. Л. Плюшев. – М.: Лето-принт, 2007. – 495 с.

19. Скворцов, Д. В. Клинический анализ движений. Стабилометрия / Д. В. Скворцов. – М.: АОЗТ Антидор, 2000. – С. 189.
20. Смирнова, Л. М. Методология и унифицированная технология оценки функциональной эффективности протезирования и ортезирования пациентов с патологией нижних конечностей: автореф. дис. ... д-ра техн. наук / Л. М. Смирнова. – 2010. – С. 31.
21. Тихилов, Р. М. Хирургическое лечение больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями и последствиями травм тазобедренного сустава: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Р. М. Тихилов. – СПб., 1998. – 36 с.
22. Тихилов, Р. М. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава / под ред. Р. М. Тихилова, В. М. Шаповалова. – СПб.: РНИИТО им. Р. Р. Вредена, 2008. – 324 с.
23. Янсон, Х. А. Биомеханика нижней конечности человека / Х. А. Янсон. – Рига: Зинатне, 1975. – 324 с.
24. Bombelli, R. A new look at the forces acting on the hip joint / R. Bombelli, N. Kuller, M. Bombelli // Hip int. – 1991. – Vol. 1. – № 1. – P. 7–16.
25. Effenberger, H. Stress analysis of threaded cups / H. E. Effenberger [et al] // Int. orthopaed. – 2001. – Vol. 25. – № 4. – P. 228–235.
26. Espehaug, B. The type of cement and failure of total hip replacements / B. Espehaug [et al] // J. bone jt. surg. – 2002. – Vol. 84-B. – № 6. – P. 832–838.
27. Fijn, R. Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement with NSAIDs / R. Fijn, R. T. Koorevaar, J. R. Brouwers // Pharm. world sci. – 2003. – Vol. 25. – № 4. – P. 138–145.
28. Furnes, O. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53698 primary total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register 1987-1999 / O. Furnes [et al] // J. bone jt. surg. – 2001. – Vol. 83-B. – № 4. – P. 579–586.
29. Harris, W. H. The hybrid total hip replacement for revision surgery / W. H. Harris // SICOT congr. – Amsterdam, 1996. – P. 158.
30. Kesteris, U. Cumulative revision rate with ScanHip total prosthesis / U. Kesteris [et al] // Europ. orthop. res. soc. trans. – 1997. – Vol. 7. – P. 227.
31. Mrased, C. Quality of life and functional outcome after primary total hip replacement / C. Mrased, J. Ballantyne // J. Bone Joint Surgery. – 2003. – Vol. 89-B. – P. 868–873.
32. Muller, M. E. International documentation and evaluation system in orthopaedic surgery. Part 1 : Total hip arthroplasty / M. E. Muller [et al] // 61st AAOS meet. – N.-Y.: Springer-Verlag, 1994. – 36 p.
33. Strom, H. The cone hip stem / H. Strom [et al] // Acta Orthop. Scand. – 2003. – Vol. 74. – № 5. – P. 525–530.
34. Trampuz, A. W. New strategies for the treatment of infection associated with prosthetic joints / A. Trampuz, W. Zimmerli // Curr. Opin. Investig. Drags. – 2005. – Vol. 6. – № 2. – P. 185–190.
35. Wingstrand, I. Total hip replacement with second generation cementing technique and the monobloc ScanHip: a 10-year follow-up / I. Wingstrand, B. M. Persson, H. Wingstrand // Int. orthopaed. – 2002. – Vol. 26. – № 2. – P. 69–71.

© И. В. Правосудов, А. В. Корнилов, В. В. Семиглазов, 2011 г.
УДК 616.345+616.351:006.6-056.7

**И. В. Правосудов, А. В. Корнилов,
В. В. Семиглазов**

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕПОЛИ- ПОЗНЫЙ КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Кафедра онкологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова

Колоректальный рак в настоящее время является одним из самых распространенных среди онкологических заболеваний. Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, заболеваемость и смертность населения продолжают неуклонно расти. В структуре онкологической заболеваемости в мире КРР занимает 4-е место [33]. Ежегодно заболевают около 1 млн человек, причем не менее половины пациентов погибают в первый год наблюдения [8]. В 2007 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России колоректальный рак занял 5–6-е место. При этом показатель заболеваемости населения России опухолями ободочной кишки составил 21,7 на 100 тысяч населения, а показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями

ми прямой кишки – 16,8. Максимальные уровни заболеваемости раком ободочной кишки зафиксированы в Санкт-Петербурге (37,0) и в Москве (31,0) [3].

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований в 2007 г. рак ободочной и прямой кишки занял 3-е место. Уровень смертности от рака ободочной кишки составил 14,5 на 100 тысяч населения и 11,6 для злокачественных новообразований прямой кишки [2]. Причиной сложившейся ситуации является низкое качество диагностики, отсутствие программ скрининга в нашей стране и в Санкт-Петербурге, в частности, а также неадекватное лечение.

Одним из главных факторов риска развития колоректального рака является пожилой возраст: риск возникновения повышается у лиц старше 55 лет и заметно возрастает после 70–75 лет [31].

В последнее время, несмотря на увеличение уровня заболеваемости в старших возрастных группах, все чаще рак толстой кишки выявляется у молодых пациентов в возрасте до 50 лет, что наводит на мысль о наследственном характере данного заболевания.

Развитие колоректального рака в большинстве случаев носит спорадический характер [14]. На долю наследственных раков толстой кишки приходится от 5 до 15% всех новообразований толстой кишки [32].

Впервые мысль о предрасположенности некоторых семей к развитию рака в молодом возрасте и возможности наследования онкологических заболеваний была высказана в 1895 г. А. Warthin, патологоанатомом

Мичиганского университета, который описал родословную семьи G., в которой родственники четырех поколений страдали раком толстой кишки, желудка, тела матки и молочной железы. Так появился термин «раковая семья» [46].

В 40–50-х гг. открываются редкие синдромы, predisposing к развитию рака толстой кишки на фоне семейного полипоза – синдром Гарднера, Пейтца–Егерса, Тюрко и т. д. – и устанавливается наследственный характер данных патологий. Все больше накапливается случаев «раковых семей».

В 70–90-х гг. проводится анализ нескольких тысяч родословных, на основании чего было показано, что в семьях пробандов, страдающих раком определенных локализаций, подобные опухоли встречаются в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции, и частота рака других локализаций в изученных семьях не отличается от общепопуляционной.

Полученные сведения подтверждают наследственный характер накопления злокачественных новообразований в «раковых семьях».

Наиболее известными формами наследственного поражения толстой кишки являются семейный аденоматозный полипоз толстой кишки (FAP, familial adenomatous polyposis), частота развития рака на фоне которого составляет около 100% [25], и наследственный неполипозный рак толстой кишки, известный также как синдром Линча (HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer).

История открытия HNPCC-синдрома связана с именем американского ученого Генри Линча, который в 1966 г. описал 2 семьи на западе Соединенных Штатов, где в нескольких поколениях встречались больные раком толстой кишки в сочетании со злокачественными опухолями желудка и эндометрия [23]. Данное наблюдение было названо «семейным раковым синдромом». Впоследствии описанный синдром был переименован в «наследственный неполипозный рак толстой кишки». Со времени открытия герминальных мутаций в генах MMR (MMR – methyl-directed mismatch repair), ответственных за ошибки репарации ДНК, у пациентов с наследственным неполипозным раком толстой кишки он получает название «синдром Линча» [6, 44]. В настоящее время HNPCC-синдром – наиболее частая наследственная форма рака толстой кишки с аутосомно-доминантным типом наследования [26]. Он характеризуется развитием колоректального рака в нескольких поколениях, молодым (до 45 лет) возрастом начала болезни, преимущественно поражением правых отделов ободочной кишки, высокой частотой развития синхронных (0–6 месяцев) после постановки первичного диагноза и метасинхронных (более 6 месяцев) опухолей, а также возникновением других злокачественных новообразований: рака эндометрия (риск развития в течение жизни у женщин – 40–60%), яичников (12–15%), желудка (преимущественно в странах Азии) и др. [48].

На долю синдрома Линча приходится от 2 до 5% всех случаев заболевания колоректальным раком [17].

Риск развития рака толстой кишки у пациентов с HNPCC-синдромом составляет около 80% [37].

Выделяют две основные формы наследственного неполипозного рака толстой кишки [19]:

1) синдром Линча I – аутосомно-доминантное заболевание с изолированным поражением толстой кишки, преимущественно правых отделов, неполипозной этиологии, возникающее в молодом возрасте, при локализации опухоли в ободочной кишке и высоким риском развития первично-множественных опухолей толстой кишки;

2) синдром Линча II – проявляется накоплением в семьях рака толстой кишки, а также злокачественных образований других локализаций – рака эндометрия, яичников, молочной железы, желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, гепатобилиарного тракта [24] и кожи (синдром Мюир–Торре) [30].

В 1991 г. международной группой исследователей (International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)) впервые были согласованы клинические признаки наследственного неполипозного рака толстой кишки, так называемые *Амстердамские критерии*. В мировой литературе они обозначены как Амстердамские критерии I (Amsterdam Criteria I) [41].

Клинические критерии HNPCC-синдрома:

1) молодой возраст возникновения заболевания (до 50 лет);

2) наличие трех или более родственников с морфологически верифицированным раком толстой кишки;

3) заболевание колоректальным более чем в одном поколении;

4) не меньше, чем один из заболевших, должен быть родственником первой степени родства по отношению к остальным двум;

5) семейный аденоматозный полипоз должен быть исключен.

В 1999 г. Амстердамские критерии I были расширены с включением злокачественных опухолей других локализаций. Они известны как Амстердамские критерии II (Amsterdam Criteria II) [43].

Новый дополнительный критерий к Амстердамским критериям I – наличие трех или более родственников с HNPCC-ассоциированными опухолями (рак толстой кишки, рак эндометрия, рак тонкого кишечника, желудка, яичников, уретры, почечной лоханки, синдром Тюрко или синдром Мюир–Торре).

В 1997 г. дополнительные исследования, проведенные в Американском национальном институте рака (NCI Bethesda, USA), позволили разработать рекомендации для проведения генетического консультирования при наличии клинических признаков – *критерии Бетезды* [35]:

1) рак, отвечающий Амстердамским критериям;

2) два наследственно-обусловленных рака, включая синхронные или метасинхронные злокачественные

опухоли толстой кишки, или ассоциированные неоплазии;

3) наличие колоректального рака у пациента и кого-либо из родственников первой линии (либо ассоциированные неоплазии, либо аденоматозные полипы), при условии, что одна из карцином выявлена до 45 лет, а аденоматозный полип выявлен до 40 лет;

4) колоректальный рак, либо рак эндометрия, выявленный до 45 лет;

5) колоректальный аденоматозный полип, выявленный до 40 лет.

Для более точной идентификации семей с HNPCC-синдромом в 2004 г. критерии Бетезды были обновлены (Revised Bethesda Guidelines) [40]:

1) колоректальный рак, возникший в возрасте до 50 лет;

2) наличие синхронных, метахронных опухолей толстой кишки или HNPCC-ассоциированных опухолей, независимо от возраста;

3) колоректальный рак с повышенным уровнем микросателлитной нестабильности опухолевой ткани, диагностированный в возрасте до 60 лет;

4) рак толстой кишки, выявленный у двух или более родственников первой или второй степени родства в любом возрасте;

5) колоректальный рак, диагностированный у одного или более родственников, первой степени родства, в сочетании с HNPCC-ассоциированной опухолью, при возникновении одного рака в возрасте до 50 лет.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО НЕПОЛИПОЗНОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Молекулярный патогенез развития колоректального рака основывается на феномене накопления соматических мутаций. Сущность данного феномена заключается в том, что на протяжении всей жизни организма в клетках накапливаются генетические мутации. Возникновение генетических мутаций происходит как спонтанно, так и под влиянием различных канцерогенных факторов.

Единичные генетические повреждения компенсируются. К злокачественной трансформации клеток приводят накопление критического числа мутаций (5–6) [5, 21].

В определенных случаях подобные мутации присутствуют уже на стадии зиготы – так называемые зародышевые или герминогенные мутации, которые пере-

даются вертикальным путем от родителей. В результате все клетки организма будут содержать данный генетический дефект. Молекулярный патогенез злокачественной опухоли сокращается на одно звено, что объясняет очень высокую предрасположенность подобных пациентов к развитию карцином [18].

Носители герминальных мутаций характеризуются высоким риском развития онкологической патологии в более молодом возрасте (до 50 лет), развитием первично-множественных опухолей [12].

Начало молекулярных исследований при HNPCC-синдроме относится к 1993 г., когда были проведены анализ генетической связи и идентификация локусов на 2p- и 3p-хромосомах, ассоциированных с генами предрасположенности к раку толстой кишки.

В основе развития наследственного неполипозного рака толстой кишки лежит наличие герминогенных мутаций в одном из генов репарации ДНК (MMR-гены) [16, 34, 45, 49]. Функция данных генов заключается в поддержании точности ДНК в процессе ее репликации.

В настоящее время известны 7 основных MMR-генов – hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2, hMSH3 и EXO1 (таблица).

Оставшиеся 20–25 % случаев мутаций относятся к еще не открытым генам [29].

Как видно из вышесказанного, основная часть мутаций (около 70 %) приходится на гены MLH1 и MSH2. Ген MSH2 включает 16 экзонов, 935 кодонов (171925 нуклеотидных пар) и кодирует белок, состоящий из 934 аминокислотных остатков. Ген MLH1 представлен 19 экзонами, 757 кодонами (57358 нуклеотидных пар), кодирует белок из 756 аминокислот. Большинство мутаций локализуется во внутригенной или интронной областях. В семьях, где, помимо рака толстой кишки, прослеживается накопление рака тела матки, выявляются герминогенные мутации в гене MSH6. Предполагается, что MSH6-ассоциированная предрасположенность может реализовываться в атипичном течении и доброкачественных формах синдрома Линча. К тестированию других генов прибегают при отсутствии мутаций генов PMS1 и PMS2.

В случае наследования мутаций в генах MLH1 и MSH1 риск развития злокачественных новообразований толстой кишки увеличивается до 80 %. Для лиц мужского пола данные показатели еще выше. Риск развития колоректального рака у лиц женского пола составляет 30 %, а риск развития рака эндометрия – 40–60 %.

Нарушения в генах репарации ДНК приводят к увеличению частоты мутаций и связаны с фенотипом неустойчивости длины локуса микросателлита, т. е. они проявляют так называемую «микросателлитную нестабильность» [42, 47].

Феномен микросателлитной нестабильности был открыт в 1993 г. М. Perucci.

Микросателлитная нестабильность определяется более чем в 90 % случаев наследственного неполипоз-

Основные MMR-гены

Ген	Хромосомная локализация	Частота мутаций, %
MSH2	2p16	45-50
MLH1	3p22	20
MSH6	2p16	10
PMS2	7p22	1
PMS1	2p32	Менее 1
MSH3	5q14	Менее 1
EXO1	1q43	Менее 1

ного рака толстой кишки и только в 10–15% при спорадических формах колоректального рака [28].

Именно поэтому первым молекулярным тестом для диагностики синдрома Линча является тест на микросателлитную нестабильность. При наличии положительного теста данные случаи подвергаются детальному генетическому тестированию на герминальные мутации в генах репарации ДНК.

Для наследственного неполипозного рака толстой кишки характерен тот факт, что зародышевые мутации в генах репарации ДНК передаются из поколения в поколение, т. е. от родителей к детям. У такого организма все клетки будут содержать, как минимум, одно онкологически значимое повреждение. Это приводит к ускорению канцерогенеза на одно звено [10, 38].

Различия в молекулярном патогенезе обуславливают особенности клинических и прогностических факторов HNPCC. Отмечен более ранний, по сравнению со спорадическим раком толстой кишки, возраст возникновения заболевания (45 и 65 лет соответственно), возможно, связанный с ускоренным канцерогенезом. Показано, что многоступенчатый процесс «аденома» карцинома» у пациентов с онкологически отягощенным анамнезом и функциональными генетическими нарушениями протекает за 2–3 года, тогда как в общей популяции – 8–10 лет. Опухоли, ассоциируемые с MSH- и MLH-патологией, характеризуются низкой степенью дифференцировки, слизистым и перстневидно-клеточным компонентом, наличием лимфоцитарного инфильтрата вокруг опухоли, редким отдаленным метастазированием, лучшим ответом на лечение и более благоприятным прогнозом.

Диагностика наследственного неполипозного рака толстой кишки представляет собой сложную задачу и складывается из тщательного анализа семейной истории с последующим проведением генетического тестирования.

Генетическая диагностика базируется на выявлении герминальных мутаций в генах репарации ДНК, в основном это четыре гена: MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 [15].

Однако в клинической практике это занимает достаточно много времени и является дорогостоящим исследованием, поэтому генетическое тестирование всего населения практически невозможно и нецелесообразно.

Отделение колопроктологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова одним из первых в нашей стране начало заниматься проведением генетического консультирования с целью диагностики наследственных форм колоректального рака [1]. Была показана необходимость создания групп повышенного риска (на основании Амстердамских критериев и критериев Бетезды), которые необходимо подвергать генетическому консультированию.

Кроме того, было доказано, что ни один из клинических критериев в отдельности не является абсолют-

ным и направление на генетическую консультацию целесообразно только при наличии не менее трех клинических факторов.

В случае подтверждения в результате генетического консультирования наследственной природы колоректального рака в послеоперационном периоде показано тщательное диспансерное наблюдение. Необходимо выделить две основные группы для диспансеризации. Прежде всего, это сами пациенты с синдромом Линча, подвергнутые хирургическому лечению, так как у них имеется повышенный риск развития метастазов, и вторая группа – члены их семей. Учитывая тот факт, что возникновение злокачественного новообразования возможно в любом возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к колоректальному раку, клинический мониторинг за состоянием их здоровья должен осуществляться на протяжении всей жизни [9].

Диспансерное наблюдение должно включать в себя следующие исследования: анализ кала на скрытую кровь, тотальную колоноскопию и консультацию проктолога [27]. В настоящее время наиболее эффективным методом диагностики при проведении наблюдения за лицами с наследственной предрасположенностью к колоректальному раку является тотальная фиброколоноскопия.

Ежегодное выполнение колоноскопии позволяет выявить опухоли минимальных размеров и своевременно провести адекватное лечение [4].

Американская медицинская ассоциация рекомендует проводить фиброколоноскопию членам семей пациентов с синдромом Линча, начиная с возраста 20–25 лет, ежегодно или 1 раз в 2 года. В случае выявления герминогенных мутаций в гене MSH6 скрининг начинать с 30 лет [20]. Пациентам с HNPCC-синдромом, подвергнутым хирургическому лечению, также необходимо выполнять ежегодно фиброколоноскопию.

Учитывая тот факт, что вторыми по частоте выявления после колоректального рака при синдроме Линча являются злокачественные новообразования женской репродуктивной системы: рак эндометрия (40–60% женщин с герминогенными мутациями), рак яичников (12–15%) [48], у женщин программа наблюдения должна быть дополнена трансвагинальным ультразвуковым исследованием малого таза, определением онкомаркера СА-125. Ежегодно у пациенток с HNPCC-синдромом, которым было произведено хирургическое лечение, и их родственниц данная диагностическая программа наблюдения должна осуществляться, начиная с возраста 30–35 лет.

Исследования по проблеме диагностики наследственных форм колоректального рака на базе нашего отделения продолжаются. В частности, до настоящего времени нет работ, описывающих герминальные мутации, ответственные за предрасположенность к наследственному раку толстой кишки, встречающиеся в популяции Российской Федерации. Поиск устойчивых

герминальных мутаций в популяции жителей России, детерминирующих предрасположенность к наследственному раку толстой кишки, создание диагностической панели, возможность внедрения генетической диагностики в программу скрининга рака толстой кишки, на наш взгляд, является перспективным направлением на сегодняшний день.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Егоренков, В. В.* Клинические аспекты наследственного неполипозного рака толстой кишки: опыт проведения генетического консультирования / В. В. Егоренков [и др.] // Вопросы онкол. ? 2008. ? Т. 54. ? № 2. ? С. 178-182.
2. *Мерабишвили, В. М.* Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В. М. Мерабишвили. – СПб.: Коста, 2007. – С. 290.
3. *Чиссов, В. И.* Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов [и др.]. – М.: ФГУ МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий, 2009. – С. 68.
4. *Aktan-Collan, K.* Predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: uptake and long term satisfaction / K. Aktan-Collan [et al] // Int. J. Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 44–50.
5. *Boland, C. R.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer / C. R. Boland [et al] // Cancer Res. – 1998. – Vol. 58. – P. 5248–5257.
6. *Boland, C. R.* Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes / C. R. Boland // Fam. Cancer. – 2005. – Vol. 4. – P. 211–218.
7. *Boyer, J. C.* Microsatellite instability, mismatch repair deficiency and genetic defect in human cancer cell lines / J. C. Boyer // Cancer Res. – 1995. – Vol. 55. – P. 6063–6070.
8. *Boyle, P.* Epidemiology of colorectal cancer / P. Boyle, M. E. Leon // Brit. Med. Bull. – 2002. – Vol. 64. – P. 1–25.
9. *Burke, W.* Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium / W. Burke // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 915–919.
10. *de la Chapelle, A.* Microsatellite instability / A. de la Chapelle // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 209–210.
11. *Iino, H.* DNA microsatellite instability and mismatch repair protein loss in adenomas presenting in hereditary nonpolyposis colorectal cancer / H. Iino [et al] // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 37–42.
12. *Ilyas, M.* Genetic pathways in colorectal and other cancers / M. Ilyas [et al] // Eur. J. Cancer. – 1999. – Vol. 35. – P. 335–351.
13. *Imai, K.* Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics / K. Imai, H. Yamamoto // Carcinogenesis. – 2008. – Vol. 29. – P. 673–680.
14. *Fearnhead, N. S.* Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis / N. S. Fearnhead [et al] // Br. Med. Bull. – 2002. – Vol. 64. – P. 27.
15. *Gruber, S. B.* New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing / S. B. Gruber // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 577–587.
16. *Hampel, H.* Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) / H. Hampel [et al] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – № 18. – P. 1851–1860.
17. *Hampel, H.* Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer / H. Hampel [et al] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 5783–5788.
18. *Lawes, D. A.* Pathogenesis and clinical management of HNPCC / D. A. Lawes [et al] // Br. J. of Surgery. – 2002. – Vol. 89. – P. 1357–1369.
19. *Legget, B.* Clinical and public health challenges of cancer. When is molecular genetic testing for colorectal cancer indicated? / B. Legget // J. of Gastroenter. And Hepatol. – 2002. – Vol. 17. – P. 389–393.
20. *Lindor, N. M.* Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review / N. M. Lindor [et al] // Jama. – 2006. – Vol. 296. – P. 1507–1517.
21. *Liu, B.* Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients / B. Liu [et al] // Nat. Med. – 1996. – Vol. 2. – P. 169–174.
22. *Loukola, A.* Microsatellite marker analysis in screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) / A. Loukola [et al] // Cancer Res. – 2001. – Vol. 61. – P. 4545–4549.
23. *Lynch, H. T.* Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds / H. T. Lynch [et al] // Arch. Intern. Med. – 1966. – Vol. 117. – P. 206–212.
24. *Lynch, H. T.* Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer / H. T. Lynch, A. de la Chapelle // Genetic J. Med. Genet. – 1999. – Vol. 36. – P. 801–818.
25. *Lynch, H. T.* Molecular screening for the Lynch syndrome – better than family history? / H. T. Lynch [et al] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1920–1922.
26. *Lynch, H. T.* Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis and medicolegal ramifications / H. T. Lynch [et al] // Clin. Genet. – 2009. – Vol. 76. – P. 1–18.
27. *Lynch, P.* If aggressive surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer is now state of the art, are there any challenges left? / P. Lynch // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 969–971.
28. *Muller, A.* MSI-testing in hereditary non-polyposis colorectal carcinoma (HNPCC) / A. Muller [et al] // Dis. Markers. – 2004. – Vol. 20. – P. 225–236.
29. *Munoz, J. C.* Hereditary colorectal cancer / J. C. Munoz [et al] // URL: <http://emedicine.medscape.com/article/188613-overview>.
30. *Pancholi, A.* Muir–Torre syndrome: a case report and screening recommendations / A. Pancholi [et al] // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2008. – Vol. 90. – P. 9–10.
31. *Papapolychroniadis, C.* Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis / C. Papapolychroniadis // Tech. Colo-proctol. – 2004. – Vol. 8. – P. 7–9.
32. *Park, J. G.* Hereditary colorectal cancer / J. G. Park, I. J. Kim // Korean J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 45. – P. 78–87.
33. *Parkin, D. M.* Global cancer statistics, 2002 / D. M. Parkin [et al] // CA Cancer J. Clin. – 2005. – Vol. 55. – P. 77–108.
34. *Prolla, T. A.* MLH 1, PSM 1 and MSH 2 interactions during the ignition of DNA mismatch repair in yeast / T. A. Prolla [et al] // Science. – 1994. – Vol. 265. – P. 1091–1093.
35. *Rodriguez-Bigas, M.* National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines / M. Rodriguez-Bigas [et al] // J. Natl. Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89. – P. 1758–1762.
36. *Schmeler, K. M.* Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome / K. M. Schmeler [et al] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 261–269.
37. *Strate, L. L.* Hereditary colorectal cancer syndromes / L. L. Strate [et al] // Cancer Causes Control. – 2005. – Vol. 16. – P. 201–213.
38. *Thibodeau, J. N.* Microsatellite instability in cancer of the proximal colon / J. N. Thibodeau [et al] // Science. – 1993. – Vol. 260. – P. 816–821.

39. *Thorson, A. G.* A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) / A. G. Thorson, J. A. Knezetic, H. T. Lynch // *Dis. Colon Rectum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 1–9.
40. *Umar, A.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability / A. Umar [et al] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96. – P. 261–268.
41. *Vasen, H. F.* International Collaborative Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC) / H. S. Vasen [et al] // *Dis. Colon Rectum.* – 1991. – Vol. 34. – P. 424–425.
42. *Vasen, H. F.* Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis / H. S. Vasen [et al] // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 110. – P. 1020–1027.
43. *Vasen, H. F.* New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC / H. F. Vasen [et al] // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116. – P. 1453–1456.
44. *Vasen, H. F.* Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome / H. F. Vasen [et al] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 2028–2030.
45. *Vasen, H. F.* Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) / H. F. Vasen // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 113–126.
46. *Warthin, A.* Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan 1895–1913 / A. Warthin // *Arch. Int. Med.* – 1913. – Vol. 12. – P. 546–555.
47. *Watson, P.* The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer / P. Watson [et al] // *Am. J. Med.* – 1994. – Vol. 96. – P. 516–520.
48. *Watson, P.* The risk of extra-colonic, extraendometrial cancer in the Lynch syndrome / P. Watson [et al] // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 123. – P. 444–449.
49. *Wijner, J.* Familial endometrial cancer in female carriers of MSH 6 germline mutation / J. Wijner [et al] // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 23. – P. 142–144.

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

Телефон: (812) 234-27-78

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616-082:380

**Н. Г. Петрова, Г. Е. Тептин,
А. Н. Малинин, М. В. Петров**

О НЕОБХОДИМОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРКЕТИНГОВЫХ ПОДХОДОВ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, кафедра терапевтической стоматологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Развитие рыночных отношений в сфере здравоохранения России в конце XX – начале XXI в. на фоне его системного кризиса привело к ряду последствий [1, 3, 5]:

- развитию конкуренции между производителями медицинских услуг (при этом учреждения государственной/муниципальной формы собственности и коммерческие медицинские организации оказались в заведомо неординарных условиях, в том числе в плане доступа к различного рода ресурсам), т. е. к необходимости «борьбы за потребителя»;

- увеличению потребности населения на различные виды услуг (известно, что не только спрос влияет на предложение, но и предложение, особенно на рынке медицинских услуг, характеризуется как рынок «информационной асимметрии» между производителями и потребителями, активно участвует в формировании спроса);

- повышению требований пациентов к качеству оказываемых услуг (особенно если они оказываются на платной основе);

- вследствие вышеуказанного – к необходимости перестройки всей системы планирования и организации здравоохранения на принципы маркетингового управления.

Как известно [2], маркетинговое управление подразумевает такую организацию деятельности, при которой:

- а) всесторонне изучены потребности (в том числе потенциальные) населения;

- б) вся деятельность учреждения и его внутренняя структура ориентированы на удовлетворение выявленных потребностей;

- в) достигается максимальная удовлетворенность потребителей и тем самым цель самой организации.

Несмотря на очевидность указанного, до настоящего времени реальная деятельность и коммерческих, и некоммерческих медицинских организаций мало

соответствует указанным принципам (особенно во втором случае) [4]. К тому же число научных исследований по проблеме маркетинга медицинских услуг в нашей стране ограничено.

Учитывая это, нами было проведено исследование, цель которого – разработать основные направления маркетингового управления деятельностью медицинских организаций на основе результатов социологического опроса населения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследования была составлена специальная «Карта социологического опроса», состоящая из 52 вопросов, включающих сведения общего характера (пол, возраст, социальный статус, уровень дохода респондентов); данные, характеризующие респондента как пользователя медицинских услуг (диагноз, причины и кратность обращений за медицинской помощью, характер оказанной помощи); сведения собственно «маркетингового характера» (удовлетворенность оказанной помощью, причины неудовлетворенности, данные о желаемых, но не полученных услугах, мнение о ценовой политике и ряд других). Исследование проводилось на базе городской поликлиники и коммерческой медицинской организации. Общее число опрошенных составило 250 человек.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди опрошенных большинство (85,0%) составили женщины и, соответственно, 15,0% – мужчины. В социальной структуре респондентов 37,1% составили рабочие; 30,6% – служащие; 13,5% – неработающие; 13,5% – пенсионеры; 5,3% – инвалиды.

По уровню среднемесячного дохода на одного члена семьи респонденты распределились следующим образом. У 10,9% доход составлял до 3 тыс. р.; у 21,8% – 4–5 тыс. р.; у 44,4% – 6–10 тыс. р.; у 23,0% – более 10 тыс. р.

5,1% опрошенных проживали одиноко; с 12,7% совместно проживал один член семьи; с 26,6% – двое; 23,2% – трое; 32,5% – более трех.

Оценивая состояние своего здоровья, 12,9% опрошенных считали его хорошим; 65,1% – удовлетворительным; 14,5% – плохим; 2,8% – очень плохим; 4,8% затруднились ответить на данный вопрос. Интересно отметить, что при доходе до 3 тыс. р. считали хорошим свое здоровье 9,5% респондентов, а при доходе более 10 тыс. р. – 18,6% ($p < 0,01$), что доказывает взаимосвязь социально-экономического статуса и уровня здоровья.

На вопрос о том, как часто пациенты обращаются за медицинской помощью в поликлинику, их ответы распределились следующим образом: 31,1% не обращались в течение года; 32,7% обращаются 1 раз в год; 24,7% – два раза в год; 11,6% – 3 раза и чаще.

Среди обратившихся в поликлинику в равной доле были представлены те, кто обращались по поводу острых (45,9%) и хронических (48,6%) заболеваний. 4,6% обращались за различными справками; 0,9% – по другому поводу.

Заболеваниями, потребовавшими обращения в поликлинику (кроме острых респираторных), являлись в 25,7% болезни системы кровообращения; в 16,5% – органов пищеварения; в 28,4% – болезни органов дыхания; в 15,6% – опорно-двигательного аппарата; в 13,7% – прочие.

Дополнительно нами был задан вопрос о том, всегда ли при появлении (обострении) заболеваний респонденты обращаются к врачу. Положительно на него ответили менее половины (41,2%) опрошенных. Остальные обращались не во всех случаях, причем причину такого «необращения» не смогли указать 50,9%. 7,1% не обращались, так как занимались самолечением; 4,9% респондентов причиной отсутствия обращения называли наличие очередей.

Для характеристики удовлетворенности пациентов организацией медицинской помощи им был задан ряд вопросов. Одной из актуальных проблем оказания поликлинической помощи является доступность консультаций «узких» специалистов. На вопрос о том, долго ли их приходилось ждать (среди тех, кому понадобилась такая консультация), более трети (34,5%) ответили, что ожидали неделю и дольше.

Важной характеристикой организации приема в поликлинике является длительность ожидания у кабинета врача. Среди опрошенных пациентов приема терапевта ожидали не более 15 минут 13,1%; 15–30 мин – 28,3%; от получаса до часа – 35,0%; а более трети (33,3%) ожидали приема свыше часа.

Ожидали приема «узкого специалиста» до 15 мин 14,9%; от получаса до часа – 32,7%; более часа – 47,5%.

Респондентам по пятибалльной системе предлагалось оценить организацию медицинской помощи в поликлинике. Полученные оценки нельзя признать высокими. Так, 10,8% оценили уровень организации как плохой; 36,8% считали его удовлетворительным; 52,4% – хорошим. Оценки «отлично» отсутствовали вообще.

В значительной степени влияет на общую оценку организации работы отношение к пациентам медицинского персонала. Преимущественно (в 88,5% случаев) пациенты считали, что отношение к ним врачей внимательное и дружелюбное. 4,7% отметили недостаток внимания, а 6,8% сочли, что врачи к ним относятся невнимательно. Отношение среднего медперсонала считали внимательным и дружелюбным 88,2% опрошенных; недостаточно внимательным – 5,0%; невнимательным – 6,8%. Все респонденты отметили невнимательное отношение к себе работников регистратуры.

Важной характеристикой уровня взаимодействия врача и пациента является степень информированности последнего о характере заболевания, необходимом

обследовании и лечении (тем более что это соответствует концепции «информированного согласия»). Пациент должен быть не только информирован, но и уверен, что все необходимые медицинские мероприятия были проведены. В связи с этим нельзя не отметить, что проведенное обследование считали достаточным лишь 58,4% респондентов, а каждый пятый (19,8%) считал его недостаточным. Еще 21,8% опрошенных не смогли однозначно ответить на этот вопрос.

На вопрос о том, какие еще исследования и консультации хотели бы получить пациенты, их ответы распределились следующим образом. 86,6% хотели получить консультации каких-либо «узких» специалистов; 1,5% указали на желательность дополнительных инструментальных исследований; 7,5% назвали и консультации, и обследования; в 4,5% случаев имели место прочие варианты. Приведенные данные свидетельствуют о значительной неудовлетворенной потребности пациентов в медицинских услугах.

На вопрос о том, предлагались ли в поликлинике платные услуги (консультации, обследования), положительно ответил почти каждый пятый (18,5%) опрошенный. Кроме того, 55,6% респондентов обращались за платными услугами в другие учреждения (как государственные, так и коммерческие). Среди тех, кто обращался за платными услугами, 41,9% обращались за консультацией какого-либо специалиста; 37,2% – для обследования; 20,9% – и за консультацией, и для обследования. Причиной обращения за платными услугами в 31,9% случаев являлось отсутствие необходимых услуг в поликлинике; в 21,3% – наличие очередей; в 46,8% – ожидаемое более высокое качество лечения.

На вопрос о том, хотели бы пациенты получать дополнительно какие-либо платные услуги на дому, положительно ответили 53,6% респондентов.

Отрицательно ответили 11,5% опрошенных; воздержались от однозначного ответа 35%. Сумма оплаты, по мнению 63,7% респондентов, должна была составлять до 300 р., а 36,3% готовы были заплатить более 500 р.

Приведенные данные доказывают необходимость совершенствования управления работой поликлиники с использованием маркетинговых подходов, направленных на достижение полной удовлетворенности потребности пациентов (и, благодаря этому, на повышение уровня финансовой стабильности ЛПУ, следовательно, на создание условий для повышения качества медицинской помощи).

Достижение маркетинговых целей организации невозможно без формирования адекватной структуры организации, оптимальным образом отвечающей внешним условиям. А для этого должны быть расширены права руководителей на местах. При этом предусматривается большая самостоятельность руководителей в вопросах формирования штата ЛПУ и определения уровня оплаты труда. Важно отметить, что существу-

ющая нормативная база (если это предусмотрено условиями коллективного договора или согласовано с профсоюзным комитетом) позволяет достаточно индивидуально подходить к определению уровня оплаты труда. При этом важную (если не решающую) роль должны играть результаты социологического опроса (степень удовлетворенности пациентов). Необходимы не только систематический контроль и целенаправленная работа по формированию соответствующей деонтологической культуры в организации (разбор различных ситуаций на совещаниях, проведение конференций), но и периодические социологические опросы с освещением их результатов на конференциях и собраниях, более активная инициация обращений граждан к администрации ЛПУ и создание соответствующих условий для этого и т. д., а также реальная работа по формированию мотивации медицинского персонала.

Для формирования корпоративной культуры учреждения весьма важно также, чтобы руководитель активно развивал и поддерживал (в допустимых пределах) различные формы самоуправления (советы трудового коллектива, совет медицинских сестер и пр.), в том числе в части проведения различных мероприятий социально-культурной направленности. Любые праздничные даты можно сделать поводом не только для сплочения коллектива, но и поощрения сотрудников, лучших по тем или иным критериям (в различные промежутки времени). При этом для проведения таких мероприятий могут активно привлекаться спонсоры (как организации, так и отдельные лица), а также депутатский корпус различного уровня.

К другим направлениям маркетинговой стратегии можно отнести:

- усиление разъяснительной работы с населением о том, в каких условиях и почему следует оказывать те или иные услуги на платной основе, а также разъяснительной работы с медицинским персоналом о структуре ценообразования и основных принципах маркетинга;

- формирование гибкой системы цен (с учетом льготных контингентов, при оказании определенного «пакета» услуг, при оказании услуг не одному, а нескольким членам семьи);

- заключение договоров с различными организациями по «взаимозачету» различных услуг (например, парикмахерских услуг для персонала и каких-либо медико-профилактических для сотрудников парикмахерских);

- привлечение всего персонала к поиску возможных новых форм, методов работы с населением (орга-

низациями), ценообразованию, формированию маркетинга взаимодействия;

- более активное взаимодействие с коммерческими медицинскими организациями (формирование рационального обмена «потоками» пациентов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время достижение медицинской (и тем более социальной и экономической) эффективности деятельности медицинской организации любой формы собственности невозможно без:

- а) рассмотрения пациента в качестве равноправного партнера (субъекта), что предусматривает активный диалог, уважение, разделение ответственности за уровень здоровья и эффективность лечения;

- б) формирования принципиально новой идеологии корпоративного мышления, предусматривающего приоритет интересов пациентов, общую и личную заинтересованность в достижении удовлетворенности пациентов и целей организации;

- в) изменения принципов и методов управления в сторону большей самостоятельности руководителей, делегирования ими значительной части полномочий подчиненным, создания действенных стимулов к труду, разделения с подчиненными ответственности за конечные результаты труда.

Возможно, для реализации этих задач на первом этапе будет необходимо привлечение социальных психологов (для формирования новой парадигмы мышления медицинского персонала). И, конечно, специального рассмотрения требует вопрос подбора и подготовки (переподготовки) руководителей новой формации, способных к решению поставленных задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизова, Б. Г. Отношение руководителей здравоохранения к проблемам управления качеством медицинской помощи / Б. Г. Азизова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. – № 4. – С. 38–40.
2. Москвичева, М. Г. Проблемы здравоохранения сельской местности в условиях реализации административной реформы / М. Г. Москвичева // Бюлл. НИИ общественного здоровья. – 2008. – Вып. 2. – С. 18–20.
3. Петрова, Н. Г. Основы маркетинга медицинских услуг / Н. Г. Петрова [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 108 с.
4. Серегина, И. Ф. Опыт Всероссийского изучения мнения населения об организации медицинской помощи / И. Ф. Серегина // Здравоохранение Российской Федерации. – 2009. – № 6. – С. 9–12.
5. Лавлок, К. Маркетинг услуг – что дальше? В поисках новой парадигмы и свежих веяний / К. Лавлок // Маркетинг и маркетинговые исслед. – 2006. – № 3 (63). – С. 240–259.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.8-009.836-053.32-073.97:616.831.31]-08

**Е. Р. Баранцевич, Д. Е. Зайцев,
Д. В. Лютин, Л. В. Елецкова, Н. А. Титов**

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМА ПРИ ДЕЗИН- ТЕГРАТИВНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПТИФОРМНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ В ЭЭГ СНА

Кафедра неврологии и мануальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Психоневрологический центр имени Д. Е. Зайцева, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с 1980-х гг. появляются свидетельства того, что общие расстройства развития (ОРР) и расстройства аутистического спектра (РАС) у детей в некоторых случаях характеризуются признаками регресса психомоторного развития [1]. У значительной части детей (20–40 %), которым в итоге ставились подобные диагнозы, после появления речевых навыков, навыков невербальной коммуникации и игровой деятельности наблюдалась их полная или частичная утрата [2, 3], как правило, в возрасте от 1 года до 3 лет [1, 4–6]. Отмечалось также, что у детей с регрессом прогноз развития заболевания оказывался менее оптимистичным по сравнению с детьми без признаков регресса, особенно в связи с глубиной аутистических проявлений, отсутствием динамики интеллектуального развития и выраженностью стереотипий [4, 7]. Оставалось не выясненным, является ли дезинтегративное расстройство или потеря вербальных и моторных навыков, наступающие через месяцы или годы нормального процесса развития, этиопатогенетически отличными от типичных расстройств аутистического спектра (РАС) [8–10]. Также было установлено, что у 11–39% детей с аутизмом диагностировалась эпилепсия [1, 6, 11–14], и у значительного числа детей с аутизмом, но без эпилепсии наблюдались эпилептиформные разряды, чаще центрально-височные и преимущественно во время сна [10, 13, 15]. Подтвердились обоснования для разделения РАС на подкатегории в зависимости от типа и локализации нарушений ЭЭГ. Два основных варианта нарушений в ЭЭГ были выделены R. G. Tuchman в 1997 г. [1]:

- 1) продолжительная пик-волновая активность во время сна – электрический эпилептический статус сна (ESES);
- 2) центрально-височные (роландические) спайки.

Установление этих двух типов позволило произвести первоначальную дифференциацию между различными типами регресса.

Регресс, связанный с ESES, был назван аутистическим регрессом, тогда как регресс при центрально-височной (роландической) локализации нарушений – аутистическим эпилептиформным регрессом.

В начале 1990-х гг. центрально-височные (роландические) нарушения тесно связывались с синдромом Ландау–Клефнера (СЛК) [16, 17], и в публикации R. G. Tuchman's 1997 г. также признавалось, что центрально-височные (роландические) нарушения ответственны за отдельный класс РАС [1]. Исследование, проведенное в 1998 г. R. Nass [18], выявило, что нарушения ЭЭГ у детей с аутизмом и аутистическим регрессом характеризуются вариативностью локализации. В ЭЭГ семерых детей младшего возраста с аутизмом или аутистическим регрессом и припадками были обнаружены пики или пик-волновые разряды в затылочной области [18].

На основании свидетельств из различных источников можно заключить, что лежащие в основе СЛК, ESES и РАС (особенно регрессивного типа) физиологические и патологические механизмы могут быть сходными и, таким образом, конкретный клинический случай определяется сочетанием того, на какой стадии развития мозга возникли эпилептиформные нарушения и какая область была затронута эпилептиформной активностью [19].

С другой стороны, открытием явилось то, что аутистический регресс как таковой не коррелирует с эпилептиформными изменениями в ЭЭГ. Следовательно, можно сделать вывод, что аутистический регресс более тесно связан с эпилепсией, чем с эпилептиформными нарушениями в ЭЭГ. Однако тот факт, что эпилептиформные ЭЭГ-аномалии, тем не менее, коррелируют с аномальным развитием в раннем возрасте, свидетельствует о том, что эти нарушения ЭЭГ могли вызвать aberrации развития каким-либо иным способом, помимо индуцирования регресса.

Следующим этапом исследований стало изучение связей, вероятно, уже выявленных путем, анализа продолжительности лечения и целевого терапевтического воздействия, наряду с данными ЭЭГ.

Мы обнаружили несколько исследований, где изучается эффект от применения леветирацетама при РАС. Также нас интересовали работы, связанные с изучением влияния терапии леветирацетамом на эпилептиформную активность, по типу варианта доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (в том числе роландических спайков), проявляющуюся во сне.

В 2002 г. в исследовании, проведенном T. A. Rugino и T. C. Samsok [32], изучалась эффективность леветирацетама у детей с аутизмом. Было обнаружено, что леветирацетам может уменьшить гиперактивность, импульсивность, неустойчивость настроения и агрессию. Однако ноотропный эффект не наблюдался.

В 2006 г. S. Wasserman et al. провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование у группы

Таблица 1

Критерии включения в исследование по МКБ-10

1	Регресс после периода нормального развития, в течение не менее 2 лет
2	Регрессия или полная утрата речевых навыков
3	Регрессия игрового и адаптивного поведения
4	Регрессия навыков опрятности
5	Регрессия моторных навыков
6	Наличие стереотипий и ограниченного повторяющегося поведения
7	Нарушение социального взаимодействия и коммуникации
8	Отсутствует верифицированное органическое заболевание повреждение ЦНС
9	Периодическое спонтанное восстановление психических функций
10	Нарушение интеллекта носит парциальный (девиантный) характер

детей 5–17 лет с диагнозом «аутизм». В отличие от предшествующего исследования, не отмечено влияния леветирацетама на поведенческие нарушения [33].

В пилотном исследовании E. H. Kossoff et al. [34], а также в исследовании C. von Stulpnagel et al. [35] изучалось влияние леветирацетама на речевую функцию и поведенческие нарушения у детей с доброкачественной роландической эпилепсией (ДРЭ) [34], атипичной доброкачественной идиопатической парциальной эпилепсией детства (АВИРЕС), синдромом Ландау–Клеффнера (LKS), синдромом продолженной пик-волновой активности во время сна (CSWS) и у детей с доброкачественными идиопатическими фокальными эпилептиформными нарушениями детства (BIFEDC). Полученные данные позволяют предполагать, что леветирацетам может оказывать позитивное влияние на речевые, когнитивные и поведенческие нарушения у детей с перечисленными эпилептическими синдромами [35].

В 2010 г. на 9-м Европейском конгрессе по эпилептологии Eriksson et al. из Норвежского национального противоэпилептического центра представили исследование, посвященное эффективности леветирацетама у детей с эпилептиформной активностью, проявляю-

щейся во время сна. В этом исследовании они, используя двойной слепой перекрестный метод, показали снижение частоты проявления спайков (SI – spike index) у пациентов, принимавших леветирацетам в дозе 20 мг/кг/сут. [29–31].

Задачи исследования:

1) изучение особенностей психических нарушений в зависимости от вида, локализации и латерализации пароксизмальной активности в ЭЭГ сна у детей с дезинтегративным расстройством;

2) сравнение терапевтической (противоэпилептической, ноотропной) эффективности леветирацетама у детей с дезинтегративным расстройством в группах с эпилептиформными и иными патологическими пароксизмальными изменениями в ЭЭГ сна.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования применялся метод клинического наблюдения со шкальной оценкой интегральных показателей психомоторного развития. Для оценки нарушений биоэлектрической активности головного мозга использовался электроэнцефалографический метод (ЭЭГ-мониторинг сна). Исследование проводилось с использованием носимого блока регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» – «Медиком-Таганрог» в режиме записи на карту памяти – CF. Регистрировалась ЭЭГ (электроэнцефалограмма) по 19 каналам монополярно с отдельными заушными электродами.

Критериями включения в исследование были:

1) наличие признаков нарушения психического развития в форме дезинтегративного расстройства детского возраста, по МКБ-10 классифицируемое как другое дезинтегративное расстройство детского возраста (F84.3) (табл. 1);

Таблица 2

Группа 1

Имя	Пол	Возраст 1	Диагноз 2	Локализация в ЭЭГ	Латерализация	Оценка психических нарушений 3											
						До введения LEV					После введения LEV 4						
						шкалы					шкалы						
А	Б	В	Г	Д	Е	А	Б	В	Г	Д	Е						
В-цев	м	3	F84.3	CZ		2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
						12 (2,5)					8 (1,33)						
Б-в	м	3	F84.3	T4,C4, F4, F8	D	3	3	3	2	3	3	2	2	2	1	2	1
						17 (2,83)					10 (1,67)						
Г-с	м	4	F84.3	P, O	D=S	3	3	3	3	1	3	2	2	2	2	1	2
						16 (2,67)					11 (1,83)						
П-х	м	5	F84.3	C4, P4, T4	D	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1
						11 (1,83)					7(1,16)						
Д-о	м	6	F84.3	C3, P3, T3, F3	S?D	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1
						15 (2,5)					9 (1,5)						
Средняя субшкальная оценка по группе						2,6	2,6	2,6	2,2	1,8	2,4	2,0	1,8	1,6	1,2	1,2	1,2
Средняя групповая шкальная оценка						14,2					9						

Здесь и далее: 1 – на момент постановки диагноза и проведения ЭЭГМ сна; 2 – другое дезинтегративное расстройство детского возраста; 3 – с использованием краткой клинической оценочной шкалы психических нарушений при дезинтегративных нарушениях у детей (табл. 4), разработанной в рамках подготовки к данному исследованию; 4 – через 90 дн; 5 – средняя суммарная шкальная оценка.

Таблица 3

Группа 2

Имя	Пол	Возраст 1	Диагноз 2	Локализация в ЭЭГ	Латерализация	Оценка психических нарушений 3											
						До введения LEV					После введения LEV 4						
						шкалы					шкалы						
А	Б	В	Г	Д	Е	А	Б	В	Г	Д	Е						
В-ев	м	4	F84.3	F3, F7, T3		3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3
Г-н	м	4	F84.3	F3, F7	S>D	3	2	2	2	1	3	2	2	2	1	1	3
Ч-в	м	4	F84.3	F4, C4, P4	D>S	2	2	2	1	1	3	2	2	2	1	1	2
Л-н	м	5	F84.3	F4, C4, F8	D>S	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Р-кий	м	5	F84.3	F4, F8, T4	D>S	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	3
Средняя субшкальная оценка по группе						2,8	2,6	2,6	2,4	2,2	3,0	2,6	2,6	2,4	1,8	2,0	2,8
Средняя групповая шкальная оценка						15,6					14,2						

2) наличие патологических изменений в ЭЭГ сна в форме: а) пик-волновых паттернов, классифицируемых как доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД); б) неспецифических пароксизмальных изменений (НПИ) в ЭЭГ, отличных от ДЭПД.

Из исследования были исключены дети, имевшие проявления неврологической патологии, свидетельствующей о значительном (выраженном) поражении ЦНС; имевшие признаки электрического статуса сна ESES; не имевшие периода нормального развития до начала заболевания (регресса); с эпилептическими приступами в анамнезе или сопутствующим диагнозом «эпилепсия».

Для исследования были отобраны 10 пациентов мужского пола в возрасте от 3 до 6 лет (средний возраст – 4 года 6 месяцев), соответствующие критериям МКБ-10 для диагноза «другое дезинтегративное расстройство детского возраста» (F84.3), которым проводился ЭЭГ-мониторинг сна.

В соответствии с целью исследования, пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты, у которых обнаруживалась интермиттирующие ЭЭГ-паттерны, описываемые как вариант ДЭПД, 5 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет (табл. 2). Ко второй группе были отнесены пациенты с иными пароксизмальными изменениями в ЭЭГ, описываемыми как редуцированные регионарные пароксизмальные нарушения, отличные от ДЭПД. В группу ИППИ вошли 5 пациентов 4–5 лет (табл. 3).

Все пациенты, участвующие в исследовании, ранее не получали антиэпилептических препаратов

(АЭП). Минимум за 1 месяц до проведения ЭЭГ-исследования и оценки текущего психического статуса пациенты прекратили прием иной, нейротропной/нотропной терапии. В ходе исследования в обеих группах всем пациентам был назначен леветирацетам в окончательной суточной дозировке 25 мг/кг. ЭЭГ-мониторинг сна производился до введения леветирацетама. Всем пациентам из первой группы ЭЭГ-мониторинг сна проводился повторно через 3 месяца после начала терапии.

Таблица 4

Краткая клиническая оценочная шкала психических нарушений при дезинтегративных расстройствах у детей

<p>А: нарушение функции внимания при предъявлении игровых невербальных стимулов</p> <p>3 не удерживает внимание во время предъявления игровых невербальных стимулов (апрозексия); 2 внимание можно привлечь, периодически, на короткое время; 1 внимание удерживает в течение не менее 5 мин; 0 отсутствуют значимые нарушения внимания.</p>
<p>Б: нарушение социального функционирования</p> <p>3 невозможно установить контакт; 2 устанавливается зрительный и эмоциональный контакт (невербальная коммуникация), инструкции осмысливаются непостоянно, чаще не выполняются; 1 устанавливается невербальный контакт, возможен речевой контакт, инструкции осмысливаются, чаще выполняются. Уровень социального функционирования не соответствует возрастной норме; 0 социальное функционирование на уровне возрастной нормы.</p>
<p>В: нарушение целенаправленности психической деятельности</p> <p>3 двигательные, эмоциональные и речевые стереотипии наблюдаются постоянно в течение большей части времени наблюдения; 2 целенаправленная психическая деятельность, прерываемая стереотипиями; 1 целенаправленная психическая деятельность, с единичными проявлениями стереотипий; 0 целенаправленная психическая деятельность на уровне возрастной нормы.</p>
<p>Г: нарушение навыков опрятности</p> <p>3 физиологические отправления не контролируются; 2 периодическое обмачивание; 1 ребенок всегда просится в туалет; 0 ребенок сам следит за физиологическими отправлениями. Навыки опрятности полностью сформированы.</p>
<p>Д: нарушение двигательных навыков</p> <p>3 выраженные нарушения двигательных навыков на уровне крупной моторики, нарушение навыка ходьбы; 2 выраженные нарушения мелкой моторики, выраженная моторная неловкость; 1 легкие нарушения мелкой моторики; 0 отсутствуют двигательные нарушения.</p>
<p>Е: нарушение развития речи</p> <p>3 речь отсутствует, возможны стереотипные вокализации; 2 в речи отдельные слова, их использование периодически ситуативно обусловлено; 1 в речи отдельные слова, с ситуативно обусловленным использованием; 0 фразовая речь. Речевое развитие соответствует возрастной норме.</p>

Формализованная оценка психического статуса производилась до и через 90 дней после начала терапии с использованием Краткой клинической оценочной шкалы психических нарушений при дезинтегративных нарушениях у детей (табл. 4), разработанной в рамках подготовки к данному исследованию (далее – шкала).

Данная шкала оценивает 6 интегральных характеристик нарушения функционирования лобно-центральных областей коры головного мозга и состоит из 6 субшкал, обозначаемых буквами от А до Е. каждая субшкала предполагает оценку определенной характеристики психического состояния по 4-балльной системе, где 3 – максимальная выраженность нарушений, 1 – минимальная выраженность нарушений и 0 – отсутствие каких-либо нарушений оцениваемой функции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе анализа данных оценки психического статуса до введения леветирацетама с использованием шкалы не отмечено значимых отличий между двумя группами. Некоторые отличия выявляются при сравнении средних групповых субшкальных оценок по субшкалам Д (нарушения двигательных навыков) и Е (нарушение развития речи) – нарушения более выражены в группе 2 (табл. 2, 3).

При анализе результатов ЭЭГ-мониторинга сна в группе 1 отмечается преимущественно регистрация эпилептиформных изменений в виде редуцированных комплексов ОМВ – вариант ДЭПД в центральных, теменных и передневисочных, реже заднелобных отведениях без определенных указаний на преобладающую латерализацию. В одном случае в теменно-затылочных отведениях билатерально (табл. 2). В группе 2 – в заднелобных, лобновисочных, передневисочных и центральных, реже теменных отведениях с тенденцией к правосторонней латерализации изменений (табл. 3). Обнаруженные ЭЭГ-изменения в группе 2 описывались как неспецифические пароксизмальные – единичные деформированные МВ с ОВ-компонентом, приближающиеся по морфологии к комплексам ОМВ.

Через 90 дней от момента введения в терапию леветирацетама и титрования дозы до 25 мг/кг/сут. произведена повторная оценка психического статуса с использованием шкалы. Было обнаружено, что в группе 1 имела положительная динамика – по средней групповой шкальной оценке, а также с незначительными различиями по всем субшкалам отмечалась тенденция к снижению показателя выраженности нарушений (табл. 2).

В группе 2 также была отмечена некоторая положительная динамика, выраженная в значительно меньшей степени, по средней групповой шкальной оценке и по отдельным субшкалам. Более отчетливой представлялась динамика по показателям суб-

шкалы Г (нарушение навыка опрятности), тогда как по шкале Б (нарушение социального функционирования) средняя групповая субшкальная оценка не изменилась (табл. 3).

По имеющимся данным не обнаружено отчетливой связи между локализацией-латерализацией изменений в ЭЭГ и динамикой суммарной шкальной оценки у разных пациентов из группы 2.

ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенного исследования мы не получили связи между нарушениями, обнаруживаемыми при дезинтегративных расстройствах, и конкретной локализацией ЭЭГ-аномалий.

2. Леветирацетам может быть эффективен при регрессивных расстройствах, связанных с эпилептиформной активностью типа, – вариант ДЭПД (роландические спайки), в частности, при аутистическом эпилептиформном регрессе.

3. Леветирацетам, в случае отсутствия безусловной эпилептиформной активности, не оказывает отчетливого ноотропного эффекта у детей с дезинтегративным расстройством без эпилептиформной активности в ЭЭГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tuchman, R. G.* Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates / R. G. Tuchman, I. Rapin // *Pediatrics.* – 1997. – Vol. 99. – P. 560–566.
2. *Rojers, S. J.* Age of Symptom onset in young children with pervasive developmental disorders / S. J. Rojers, D. L. DiLalla // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 29. – P. 863 – 872.
3. *Burach, J.* Development of low and high functioning autistic children / J. Burach, F. J. Volkmar // *Child. Psychol. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 33. – P. 607–616.
4. *Kurita, H.* Infantile autism with speech loss before the age of thirty months / H. Kurita // *J. Am. Acad. Child Psychiatry.* – 1985. – Vol. 24. – P. 191–196.
5. *Tuchman, R. F.* Autistic and dysphasic children, I: clinical characteristics / R. F. Tuchman, I. Rapin, S. Shinnar // *Pediatrics.* – 1991. – Vol. 88. – P. 1211–1218.
6. *Kobayashi, R.* Setback phenomenon in autism and long-term prognosis / R. Kobayashi, T. Murata // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1998. – Vol. 98. – P. 296–303.
7. *Hoshin, Y.* Clinical features of autistic children with setback course in infancy / Y. Hoshin [et al] // *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology.* – 1987. – Vol. 41. – P. 237–246.
8. American Psychiatric Association. *Pervasive Developmental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* – 4th ed. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. – P. 65–78.
9. *Volkmar, F. R.* Childhood disintegrative disorder / F. R. Volkmar // *Child Adolesc Psychiatry.* – 1990. – Vol. 29. – P. 863–872.
10. *Volkmar, F. R.* Seizure disorders in autism / F. R. Volkmar, D. S. Nelson // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 29. – P. 127–129.
11. *Olsson, I.* Epilepsy in autism and autistic-like conditions: a population-based study / I. Olsson, S. Steffenburg, C. Gillberg // *Arch. Neurol.* – 1998. – Vol. 45. – P. 666–668.
12. *Steffenburg, S.* Neuropsychiatric assessment of children with autism: a population based study / S. Steffenburg // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1991. – Vol. 33. – P. 495–511.

13. *Tuchman, R. F.* Autistic and dysphasic children: clinical characteristics-II: epilepsy / R. F. Tuchman, I. Rapin, S. Shinnar // *Pediatrics*. – 1991. – Vol. 88. – P. 1211–1225.
14. *Kawasaki, Y.* Brief report: electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism / Y. Kawasaki [et al] // *J. Autism. Dev. Discord.* – 1997. – Vol. 27. – P. 605–620.
15. *Gillberg, C.* Outcome in autism and autistic-like conditions / C. Gillberg // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 30. – P. 375–385.
16. *Nass, R.* Epileptic aphasia: a pervasive developmental disorder variant / R. Nass // *J. Child Nervol.* – 1990. – Vol. 5. – P. 327–328.
17. *Landau, W.* Landau Kleffner syndrome: an eponymic badge of ignorance / W. Landau // *Archives of Neurology*. – 1992. – Vol. 49. – P. 353.
18. *Nass, R.* Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes / R. Nass // *Dev. Med. & Child Neur.* – 1998. – Vol. 40. – P. 453–458.
19. *Ballaban-Gil, K.* Epilepsy and Epileptiform EEG: Association with Autism and Language Disorders / K. Ballaban-Gil // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. – 2000. – Vol. 6. – P. 300–308.
20. *Cohen, D. J.* Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders / D. J. Cohen, F. R. Volkmar // New York: John Wiley and Sons. – 1997.
21. *Rossi, P. G.* Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder / P. G. Rossi, A. Posar, A. Parmeggiani // *Brain Dev.* – 2000. – Vol. 22. – P. 102–106.
22. *Hashimoto, T.* Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions / T. Hashimoto [et al] // *J. Med. Invest.* – 2001. – Vol. 48. – P. 175–180.
23. *Rossi, P. G.* EEG features and epilepsy in patients with autism / P. G. Rossi [et al] // *Brain Dev.* – 1995. – Vol. 17. – P. 169–174.
24. *Uson, J. R. V.* Nocturnal polysomnogram in childhood autism without epilepsy (Article in Spanish) / J. R. V. Uson [et al] // *Revista de neurologia*. – 2002. – Vol. 31. – P. 1101–1105.
25. *Lewine, J. D.* Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders / J. D. Lewine [et al] // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 104. – P. 405–418.
26. *Shinnar, S.* Language regression in childhood / S. Shinnar [et al] // *Pediatr Neurol.* – 2001. – Vol. 24. – P. 185–191.
27. *Kurita, H.* A comparative study of development and symptoms among disintegrative psychosis and infantile autism with and without speech loss / H. Kurita, M. Kita, Y. Miyake // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. – Vol. 22. – P. 175–188.
28. *Hrdlicka, M.* Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism / M. Hrdlicka [et al] // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 13. – P. 209–213.
29. *Larsson, P. G.* A new method for quantification and assessment of epileptiform activity in EEG with special reference to focal nocturnal epileptiform activity / P. G. Larsson, J. Wilson, O. Eeg-Olofsson // *Brain. Topogr.* – 2009. – Vol. 22 (1). – P. 52–59.
30. *Eriksson, A.-S.* Levetiracetam treatment of nocturnal epileptiform activity – a placebo controlled double-blind study / A.-S. Eriksson [et al] // National Center for Epilepsy, Oslo University Hospital, Norway – 9th European Congress on Epileptology, Rhodes. – 2010.
31. *Wannag, E.* Attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal epileptiform active in children with epilepsy admitted to a national epilepsy center / E. Wannag, A. S. Eriksson, P. G. Larsson // *Epilepsy Behav.* – 2010. – № 18 (4). – P. 445–449.
32. *Rugino, T. A.* Levetiracetam in autistic children: an open-label study / T. A. Rugino, T. C. Samscock // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 2002. – № 23 (4). – P. 225–230.
33. *Wasserman, S.* Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study / S. Wasserman [et al] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – № 21 (6). – P. 363–367.
34. *Kossoff, E. H.* A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy / E. H. Kossoff, J. G. Los, D. F. Boatman // *Epilepsy Behav.* – 2007. – № 11 (4). – P. 514–517.
35. *von Stulpnagel, C.* Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of «benign» idiopathic focal epilepsies in childhood / C. von Stulpnagel [et al] // *Epilepsy Behav.* – 2010. – № 17 (2). – P. 193–198.

РЕЗЮМЕ

Е. Р. Баранцевич, Д. Е. Зайцев, Д. В. Лютин, Л. В. Елецкова, Н. А. Титов

Опыт использования леветирацетама при дезинтегративных психических расстройствах у детей с эпилептиформными изменениями в ЭЭГ сна

Проведено исследование особенностей психических нарушений в зависимости от вида и латерализации пароксизмальной активности в ЭЭГ сна у детей с дезинтегративным расстройством и сравнение терапевтической эффективности леветирацетама в двух группах. Формализованная оценка психического статуса производилась до и через 90 дней начала терапии с использованием Краткой клинической оценочной шкалы психических нарушений при дезинтегративных нарушениях у детей. Было обнаружено, что в группе 1 имелась положительная динамика по всем субшкалам, характеризующим тяжесть психического регресса. В группе 2 также была отмечена незначительная положительная динамика на уровне тенденции. Не было обнаружено отчетливой связи между локализацией-латерализацией изменений в ЭЭГ и динамикой суммарной шкальной оценки у разных пациентов из группы 2 группы. Леветирацетам может быть эффективным при регрессивных психических расстройствах, связанных с эпилептиформной активностью типа ДЭПТ в ЭЭГ. Леветирацетам не оказывает отчетливого эффекта у детей с дезинтегративными расстройствами в психической сфере с эпилептиформной активностью в ЭЭГ неспецифического характера.

Ключевые слова: дезинтегративные психические нарушения, эпилептиформный регресс, ЭЭГ, ДЭПТ, леветирацетам.

SUMMARY

E. R. Barantsevich, D. E. Zaitsev, D. V. Lyutin, L. V. Eletsikova, N. A. Titov

Experience in levetiracetam administration for disintegrative psychological disturbances in children with epileptiform abnormalities in nocturnal EEG

Investigation into peculiarities of psychological disturbances depending on the type and lateralization of the paroxysmal activity (nocturnal EEG data) in children with disintegrative disturbances and comparison of levetiracetam therapeutic efficiency were carried out in two groups of children. Standardized assessment of their psychological status was made before and in 90 days after the study using *Short clinical scale of physiological disturbances in children*. Group I children showed positive dynamics in all subscales of psychological digression severity. Group II also showed minor positive dynamics tendency. No definite link was seen between localization-lateralization of the

EEG changes and the summary scale score dynamics in group II individual patients. Levetiracetam may be efficient in regressive psychological disturbances associated with BEDC epileptiform activity on EEG. Levetiracetam produces no definite effect on

psychological aspect of children with disintegrative disorder in epileptiform activity on non-specific EEG.

Key words: childhood disintegrative disorder, epileptiform digression, EEG, BECD, levetiracetam.

© С. Н. Козлова, А. А. Краснов, 2011 г.
УДК 616.89:616.092.12

С. Н. Козлова, А. А. Краснов

КАЧЕСТВО СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ БОЛЬНЫХ С ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХИ- ЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кафедра психиатрии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова

ВВЕДЕНИЕ

Различными авторами отмечается значительная распространенность, полиморфность, патогенетическая гетерогенность соматических расстройств у пациентов с эндогенными психическими расстройствами (ЭПР) [11, 12]. Некоторые эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии сопутствующей соматической патологии более чем у 30 % больных, госпитализированных в психиатрические отделения [10]. В системе амбулаторного поликлинического звена доля пациентов с ЭПР среди пациентов с различными соматическими заболеваниями составляет 3,7 % [2]. Отмечается определенная степень сопряженности между шизофренией и такими патологическими процессами, как туберкулез, инфекционная патология, дислипидемия и другие нарушения обмена веществ, ожирение, рак, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания [4, 6]. Соматическая патология у больных с ЭПР, наряду с суицидами, является наиболее частой причиной смертности, превышающей, по разным данным, в 1,5–2 раза уровень смертности в общей популяции [5, 9]. При этом многие закономерности формирования соматических расстройств при эндогенных заболеваниях признаются нераскрытыми. В частности, наличие в рамках эндогенных процессов целой группы фазовых и приступообразных психопатологических состояний, феноменологически схожих с соматоформными расстройствами, дает основание для дискуссии в отношении этиопатогенеза соматоформных расстройств, относимых традиционно к рубрике F4 – «невротические и связанные со стрессом расстройства» [7, 8]. Остаются не выявленными основные механизмы патогенетических взаимосвязей шизофрении и обменных расстройств [3]. Сведения о вариантах сочетаний соматической патологии у пациентов с ЭПР представляются неполными.

Поэтому целью исследования стало изучение качества соматического здоровья больных с ЭПР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 32 мужчины и 26 женщин (58 пациентов) с психическими расстройствами, соответствующими критериям раздела F2 по МКБ-10. Все пациенты относились к средней возрастной группе ($38 \pm 7,6$ года). Результаты исследования соматического здоровья изучаемой выборки сравнивались с показателями контрольной группы, включавшей 235 психически здоровых лиц аналогичной возрастной категории (169 мужчин и 66 женщин).

Структура психической патологии в изучаемой выборке включала шизофрению (F20) – 33 (56,4 %); острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) – 7 (12,8 %); шизотипическое расстройство (F21.0) – 6 (10,6 %); шизоаффективное расстройство (F25) – 12 (20,2 %) наблюдений.

Исследовались распространенность, структура сопутствующей соматической патологии, характер психосоматических соотношений. Использовались клинико-психопатологический, клинико-архивный методы. Проводилась необходимая диагностика с применением лабораторных и инструментальных методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных с ЭПР у 44 человек (77,2 %) диагностированы сопутствующие соматические заболевания. Выявлено статистически значимое ($p \leq 0,01$; $\chi^2 = 12,4$) повышение уровня общей соматической заболеваемости в сравнении с контрольной группой, где соматическая патология выявлялась у 116 человек (49,4 %).

Структура соматической патологии у больных с ЭПР характеризовалась статистически значимым (в сравнении с контрольной группой) увеличением соматических расстройств, относимых к нескольким диагностическим рубрикам классификации МКБ-10 (табл. 1).

Согласно данным, представленным в табл. 1, наибольшую долю составляли расстройства сердечно-сосудистой системы, включавшие различные сочетания метаболического симптомокомплекса, которые по диагностическим критериям [1] могут быть охарактеризованы как начальная стадия метаболической кардиомиопатии (миокардиодистрофии). В рамках метабо-

Таблица 1

Структура соматической патологии у пациентов с эндогенными психическими расстройствами и в контрольной группе

Структура соматической патологии	Контрольная группа		Больные	
	абс.	%	Абс.	%
Метаболическая кардиомиопатия	0	0	29	50,1**
Хр. гастродуоденит	19	8,1	7	12,1
Язвенная болезнь	5	2,1	1	1,7
Хр. панкреатит	13	5,5	14	24,1*
Гепатоз	7	3,0	11	18,9*
Гепатит	0	0	3	5,2
Желчекаменная болезнь	1	0,4	4	6,8
Гипертоническая болезнь	7	3,0	8	13,8*
Язвенная болезнь 12-п.к.	5	2,1	1	1,7
Заболевания щитовидной железы	5	2,1	5	8,6
Атопический дерматит	2	0,85	2	3,4
Бронхиальная астма	2	0,85	0	0
Сахарный диабет 2 типа	0	0	1	1,7
Симптоматическая гипертензия	24	10,2	17	29,3*
Дискинезия желчевыводящих путей	2	0,85	4	6,8
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	0	0	2	3,4
Синдром раздраженного кишечника	0	0	2	3,4
Гипотрофия	2	0,85	4	6,8
Ожирение	25	10,6	8	13,8
Хр. пиелонефрит	0	0	5	8,6
Анемии	0	0	6	10,3*

* статистическая значимость различий по критерию Пирсона (χ^2) $p < 0,05$; ** статистическая значимость различий по критерию Пирсона (χ^2) $p < 0,01$.

лического симптомокомплекса выявлялись систолический шум на верхушке сердца, колющие или тянущие боли в области сердца, а также комплексные электрокардиографические изменения, приведенные в табл. 2.

Нарушения ритма и проводимости сердца (рубрики I44–49.5 по МКБ-10), отмечавшиеся у 28 (30,0%) обследованных, проявлялись как в рамках метаболического симптомокомплекса, так и в качестве побочных эффектов психотропной терапии.

Значительную долю составили лица с проявлениями артериальной гипертензии, характеризовавшейся нозологической неоднородностью. Наряду с верифицированной гипертонической болезнью (I10; I11), выявлялись симптоматические артериальные гипертензии, обусловленные преимущественно нейроциркуляторной дистонией, соматизацией тревоги в рамках психопатологического симптомокомплекса и в некоторых случаях побочным действием фармакологических препаратов.

Заболевания органов пищеварительной системы диагностированы у 25 пациентов с ЭПР (43,1%). Выявлялись различные клинические варианты хронического гастрита (гастрита и дуоденита) (K29.3; K29.4; K29.5; K29.6; K29.7; K29.8; K29.9), хронический панкреатит, гепатоз и гепатит, дискинезия желчевыводящих путей; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (K21.0; K21.9); синдром раздраженного кишечника. Отмечалось также статистически значимое повышение уровня таких заболеваний, как анемии, связанные с нарушением питания и другими факторами (D50; D51; D52; D53; D64); заболевания щитовидной железы (E01; E06). Кроме того, при обследовании обнаруживались дисплазии и аномалии развития внутренних органов: пороки, пролапс митрального клапана, дополнительные хорды в сердце – 8 (8,5%); признаки аномалий желчного пузыря – 15 (15,9%), аномалии развития почек – 2 (3,4%).

Не удалось выявить статистически значимых различий по таким видам соматической патологии, как ожирение, гипотрофия, сахарный диабет 2 типа и др.

Исследование коморбидности сопутствующих соматических заболеваний у пациентов с ЭПР позволило

выявить несколько наиболее распространенных сочетаний. В частности, выявлены такие сочетания соматических заболеваний, как: 1) хронический панкреатит и метаболическая кардиомиопатия – у 9 пациентов (15,5%); 2) хронический панкреатит, гепатоз (гепатит) и метаболическая кардиомиопатия – у 6 пациентов (10,3%); 3) гепатоз (гепатит) и метаболическая кардиомиопатия – у 8 пациентов (13,8); 4) хронический панкреатит и гепатоз (гепатит) – у 9 пациентов (15,5%); 5) анемия и метаболическая кардиомиопатия – у 6 пациентов (10,3%).

Таблица 2

Электрокардиографические признаки метаболической кардиомиопатии у пациентов с эндогенными психическими расстройствами

ЭКГ-признаки метаболической кардиомиопатии	Частота наблюдений	
	Абс.	%
Брадисистолия	14	24,1
Тахисистолия	22	37,9
Синусовая аритмия	10	1,7
Блокада правой ножки пучка Гисса	11	18,9
Блокада левой ножки пучка Гисса	4	6,8
A-V-блокада	2	3,4
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	9	15,5
Диффузные изменения процессов реполяризации миокарда	15	25,8
Признаки гипертрофии левого желудочка	5	8,6
Изменения зубца Т	11	18,9
Подъем сегмента S Т	2	3,4
Экстрасистолия	7	12,1
Изменение интервала P Q	1	1,7
Укорочение интервалов Q T	2	3,4

Таким образом, выявленная структура соматической патологии у пациентов с ЭПР, вероятно, обусловлена сложными и многофакторными механизмами. Среди факторов формирования сопутствующих соматических заболеваний можно предположить влияние психотропной терапии, конституциональные, алиментарные факторы, особенности психического состояния (тревога, возбуждение). Определение значимости таких факторов представляется дальнейшей актуальной научной задачей.

ВЫВОДЫ

1. Качество соматического здоровья пациентов с ЭПР существенно изменено. Отмечено значимое ($p \leq 0,01$; $\chi^2 = 12,4$) увеличение уровня соматической заболеваемости у пациентов с ЭПР в сравнении с контрольной группой.

2. Структура соматической патологии у пациентов с ЭПР определяется значимым преобладанием клинических случаев метаболической кардиомиопатии ($p \leq 0,01$; $\chi^2 = 22,4$), артериальной гипертензии ($p \leq 0,05$; $\chi^2 = 6,4$), анемии ($p \leq 0,05$; $\chi^2 = 6,2$), заболеваний печени ($p \leq 0,01$; $\chi^2 = 6,9$), поджелудочной железы ($p \leq 0,05$; $\chi^2 = 7,25$).

3. Коморбидные соматические заболеваний у пациентов с ЭПР включали различные сочетания метаболической кардиомиопатии, анемии, гепатоза (гепатита) и панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Василенко, В. Х.* Миокардиодистрофия / В. Х. Василенко, С. Б. Фельдман, Н. К. Хитров. – М.: Медицина, 1989.
2. *Лебедева, В. Ф.* Клинико-эпидемиологическая характеристика коморбидных с соматической патологией психических расстройств у больных территориальной поликлиники / В. Ф. Лебедева, С. Я. Семке // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107. – № 3. – С. 61–63.
3. *Мартынихин, И. А.* Метаболический синдром у больных шизофренией: распространенность, факторы риска, меры профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Мартынихин. – 2009.
4. *Мосолов, С. Н.* Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / С. Н. Мосолов, П. В. Рывкин, О. В. Сердитов // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16. – № 15. – С. 1028–1039.
5. *Обухов, Г. А.* Исследования течения в психиатрии (обзор) / Г. А. Обухов // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1982. – Вып. 11. – С. 147–148.
6. *Попов, Ю. В.* Современная клиническая психиатрия / Ю. В. Попов, В. Д. Вид. – СПб.: Речь, 2000. – 402 с.

7. *Смулевич, А. Б.* Ипохондрия и соматоформные расстройства / А. Б. Смулевич, А. С. Тиганов, Э. Б. Дубницкая. – М., 1992. – 176 с.

8. *Сукиасян, С. Г.* Соматизированные психические нарушения (клиническая концепция развития) / С. Г. Сукиасян. – Ереван, 1996. – 218 с.

9. *Штернберг, Э. Я.* Новые зарубежные исследования течения и исходов шизофрении (обзор) / Э. Я. Штернберг // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1987. – Вып. I. – С. 135–151.

10. Maguire and Granville-Grossman Physical Illness in Psychiatric Patients // The British Journal of Psychiatry. – 1968. – № 114. – P. 1365–1369.

11. *Oud Marian, J. T.* Somatic diseases in patients with schizophrenia in general practice: their prevalence and health care / J. T. Oud Marian, J. B. Meyboom-de // BMC family practice. – 2009. – № 10. – P. 32.

12. *Shepherd, M.* Psychiatric Illness in General Practice / M. Shepherd [et al]. – London, 1966.

РЕЗЮМЕ

С. Н. Козлова, А. А. Краснов

Качество соматического здоровья больных с эндогенными психическими расстройствами

Исследовалось соматическое здоровье 58 пациентов с психическими расстройствами раздела F2 по МКБ-10 и 235 психически здоровых лиц. Средний возраст обследованных – $38 \pm 7,6$ года. Отмечено значимое ($p \leq 0,01$; $\chi^2 = 12,4$) увеличение уровня соматической заболеваемости у пациентов с психическими расстройствами в сравнении с контрольной группой. Структура выявленной соматической патологии определялась значимым преобладанием и различными сочетаниями метаболической кардиомиопатии, артериальной гипертензии, анемии, заболеваний печени, поджелудочной железы.

Ключевые слова: соматическое здоровье, психические расстройства.

SUMMARY

S. N. Kozlova, A. A. Krasnov

Somatic health quality in patients with endogenic mental disorders

Somatic health of patients (58 persons) with mental disorders (F2; ICD-10) and 235 mentally healthy persons was investigated. The middle age of the patients was 38 ± 7.6 ys. There was a significant increase ($p \leq 0.01$; $\chi^2 = 12.4$) of somatic morbidity in the patients with mental disorders as compared with that in the control group. The structure of the somatic pathology was defined in accordance with prevalence and various combinations of metabolic cardiomyopathy, arterial hypertension, anemia, liver and pancreas pathology.

Key words: somatic health, mental disorders.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.858:575

**С. Н. Пчелина, А. С. Дроздова,
В. И. Мирошникова, Т. И. Родыгина,
А. К. Емельянов, А. Ф. Якимовский,
А. Л. Шварцман**

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ И АКТИВНОСТИ ПАРАОКСОНАЗЫ 1 (PON1) НА ВОЗРАСТ НАЧАЛА LRRK2-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Лаборатория молекулярной генетики человека Санкт-Петербургского института ядерной физики имени Б. П. Константинова; отдел молекулярно-генетических технологий, кафедра нормальной физиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой распространенное нейродегенеративное заболевание, частота встречаемости которого в возрасте 60 лет достигает 2 %. Появление симптомов БП коррелирует с потерей дофаминергических нейронов черной субстанции мозга. Подавляющее большинство случаев БП носит спорадический характер, и лишь 10–15 % случаев составляют семейные формы [16]. В настоящее время идентифицирован ряд генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных форм БП [12]. Мутации в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (LRRK2) обнаруживаются при ауто-сомно-доминантной форме БП, а также при спорадической форме заболевания и являются наиболее частой генетической причиной развития БП, известной в настоящее время [9]. Наиболее распространенной яв-

ляется мутация G2019S, локализованной в киназном домене LRRK2. В зависимости от популяции частота G2019S-ассоциированной БП варьирует в диапазоне 2–40 % [9]. В настоящее время шесть мутаций LRRK2 (G2019S, R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C и I2020T) признаны патогенными. Ранее нами впервые определен спектр мутаций в гене LRRK2 среди семейных форм БП в России [2, 17, 18]. Были выявлены как ранее идентифицированные мутации (G2019S, R1441C) [2], так и новая мутация V1613A, приводящая к развитию БП с преобладающим тремором [18].

Проведенные исследования показывают, что возраст начала заболевания может варьировать у носителей одной и той же мутации и диапазон возраста начала заболевания даже в пределах одной семьи может превышать 30 лет [15, 17]. Показано, что пенетрантность мутации G2019S не зависит от пола и составляет, по оценкам различных авторов, в возрасте до 59 лет – 13–45 %, в возрасте до 69 лет – 21–85 % и в возрасте 79 лет – 74–100 % [8]. Выявление генетических факторов, модифицирующих возраст начала LRRK2-ассоциированной БП, позволит прогнозировать развитие заболевания у бессимптомных носителей мутаций в гене LRRK2 и имеет важное значение при проведении медико-генетического консультирования у таких пациентов.

С целью выявления факторов, влияющих на возраст начала заболевания, мы исследовали влияние генотипов и активности параоксоназы 1 (PON1) – фермента плазмы крови человека, участвующего в метаболизме ксенобиотиков, рассматривающихся в качестве потенциальных нейротоксинов [19]. Ранее была показана ассоциация активности фермента и его концентрации в плазме крови с полиморфными вариантами Q191R и M54L [13]. Нами впервые выявлена ассоциация аллельного варианта M54 с повышенным риском развития БП [5], подтвержденная в целом ряде иссле-

Таблица 1

Характеристики пациентов с болезнью Паркинсона, у которых выявлена мутация в гене LRRK2

Пациент	Мутации	Семья	Пол	Возраст, лет	Возраст начала заболевания, лет	Симптомы БП на момент начала заболевания	Симптомы заболевания на момент осмотра				Эффективность терапии Л-ДОФА	Побочные эффекты терапии Л-ДОФА
							Т	Р	Б	П.Н.		
1	G2019S	PD1	м	75	67	Б	-	+	+	+	Не принимал	
2	G2019S	PD1	м	53	35	Б,Р	+	+	+	+	Хорошая	Психические изменения
3*	G2019S	PD2	м	70	50	Т	+	+	+	+	Хорошая	Нет
4*	G2019S	PD3	ж	54	39	Б	+	+	+	+	Хорошая	Гиперкинез
5*	G2019S	PD4	м	78	59	Т	+	+	+	+	Хорошая	Нет
6*	G2019S	PD5	ж	78	68	Т	+	+	+	+	Не принимал	
7*	G2019S	PD6	м	72	65	Т	+	+	+	+	хорошая	Галлюцинации
8	G2019S	PD7	ж	76	74	Т	+	+	+	+	Не принимал	
9	G2019S	PD7	ж	74	69	Т	+	+	+	+	Хорошая	Нет
10*	V1613A	PD8	м	79	60	Т	+			+	Плохая	Нет
11*	V1613A	PD8	ж	79	70	Т	+			+	Не принимал	
12	G2019S	сБП	ж	60	47	Р	+	+	+	+	Хорошая	Дискинезии
13	R1441C	сБП	м	75	61	Т	+	+		+	Не принимал	

Примечание: Т – тремор; Р – ригидность; Б – брадикинезия; П. Н. – постоуральная нестабильность; сБП – спорадическая форма БП; * – пациенты, у которых измерена активность PON1.

дований [20]. Наряду с генотипами, на риск развития БП оказывала влияние также активность фермента в плазме крови [7, 14]. В настоящей работе нами исследована ассоциация аллельных вариантов Q191M и L55M PON1 и активность фермента на возраст начала заболевания LRRK2-ассоциированной БП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало 13 пациентов с LRRK2-ассоциированной БП (7 муж., 6 жен.; $67,6 \pm 10,3$ года (средний возраст \pm SD)), 15 пациентов со спорадической формой БП ($70,6 \pm 5,3$ года) и 15 лиц контрольной группы, включающей лиц с отсутствием в анамнезе неврологических заболеваний ($67,1 \pm 8,2$ года). Клинические характеристики пациентов с LRRK2-ассоциированной БП приведены в табл. 1. Группы пациентов со спорадической БП и контроля были сопоставимы с группой пациентов с LRRK2-ассоциированной БП по полу и возрасту. Все индивидуумы, вошедшие в исследование, являлись жителями Санкт-Петербурга. Все пациенты находились на длительном амбулаторном наблюдении в МКДЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. В исследование вошли пациенты с выраженной симптоматикой БП, не имеющие в анамнезе других дегенеративных заболеваний. Диагноз выставлялся при наличии, как минимум, двух из четырех при-

знаков паркинсонических нарушений: тремора покоя, ригидности скелетной мускулатуры пластического типа, брадикинези и постуральных нарушений [3]. Исследование одобрено этическим комитетом СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

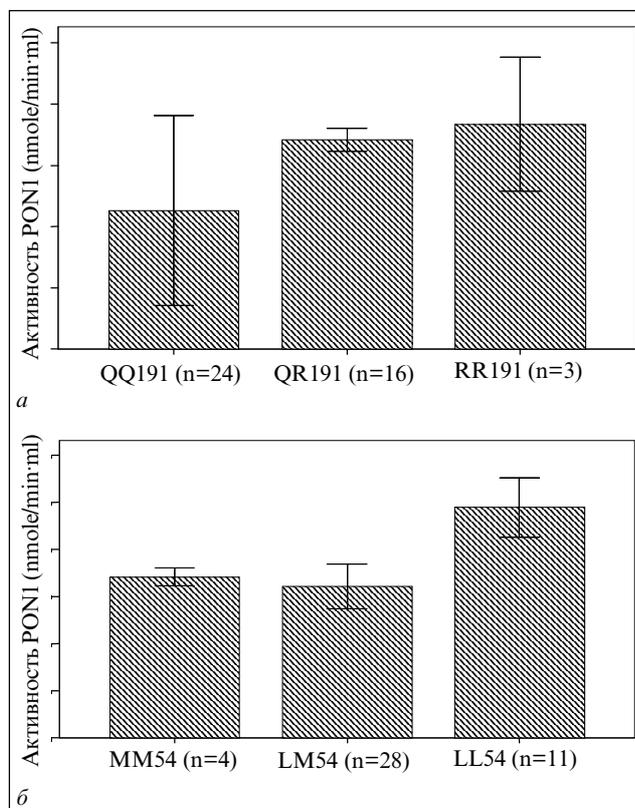
Забор крови производился из локтевой вены в вакуумтейнеры с ЭДТА. Плазма отбиралась после центрифугирования образцов в течение 15 мин, при 4000 об./мин. Образцы крови и плазмы хранились при -80°C до использования. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови фенолхлороформным методом. Генотипирование аллельных вариантов Q191R и L54M PON1 проводилось предложенным ранее нами методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом [4, 5]. Активность PON1 измерялась в плазме крови относительно с субстрата параоксон (*Sigma*) на спектрофотометре SmartСpecТМPlus (*BioRad*, США) согласно методу, описанному ранее [6]. Активность PON1 оценивалась по скорости образования нитрофенола при добавлении параоксона, разведенного в ацетоне к плазме крови. Конечная концентрация параоксона в реакционной смеси (100 mmol/L TrisHCl pH=8,0, 2 mmol/L CaCl₂) составляла 12 mM. За единицу активности 1 принимали 1 pmol нитрофенола, образующийся в 1 мин на 1 мл плазмы.

Сравнение частот аллелей между группами проводили с использованием метода χ^2 . Сравнение вариационных рядов между исследуемыми группами было проведено методом Манна–Уитни с использованием программы SPSS, версия 12.0. Значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми. Средние значения приведены со стандартным отклонением.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди описанных нами случаев LRRK2-ассоциированной БП возраст начала заболевания варьировал в диапазоне от 35 до 74 лет (табл. 1). Пациенты с LRRK2-ассоциированной БП были разделены на группы в зависимости от возраста начала заболевания (дебют до 60 лет и после 60 лет). В этих группах, а также в группе пациентов со спорадической БП ($n=15$) и в контроле ($n=15$) проводилось генотипирование аллельных вариантов Q191R и L55M PON1. Измерение активности PON1 было проведено у 7 пациентов с LRRK2-ассоциированной БП (табл. 1), в группе со спорадической БП и в контроле.

При сопоставлении уровня активности PON1 между носителями различных генотипов у всех обследованных лиц ($n=43$), показано, что для аллельных вариантов Q191R наименьшую активность имеют лица с генотипом QQ191 и для аллельного варианта M54L – лица с генотипом MM54 (рисунок). Активность параоксоназы 1 была максимальной у носителей RR191-генотипа и минимальной у носителей QQ191-генотипа и достоверно различалась во всех трех группах: сравнение носителей QQ191 с QR191 $p=0,001$; QQ191



Активность PON1 в зависимости от аллельных вариантов: а – Q191R; б – L54M. По оси OX указаны генотипы PON1; по оси OY – активность PON1 в ед. активности

Таблица 2

Сопоставление активности PON1 и частот аллельных вариантов Q191R и M54L PON1 в исследуемых группах

Показатель	LRRK2-БП, дебют до 60 лет (n=5)	LRRK2-БП, дебют после 60 лет (n=8)	Спорадическая БП (n=15)	Контроль (n=15)
Частота аллеля Q191	0,80	0,81	0,70	0,70
Частота аллеля M54	0,50	0,50	0,33	0,40
Активность PON1* (ед. акт)	27,89±15,91 (n=3)	25,67±11,86 (n=4)	29,19±9,09	29,32±9,85

* Приведено среднее значение ± SD (стандартное отклонение).

с RR191 $p=0,022$; QR191 с RR191 $p=0,025$. Для генотипов, определяемых аллельными вариантами L54M, достоверные различия были получены для носителей генотипа ML54 и LL54: MM54 с ML54 $p=0,5$; MM54 с LL54 $p=0,133$; ML54 с LL54 $p=0,008$. Аналогично данным, полученным ранее, нами выявлено влияние полиморфных вариантов Q191R и L55M PON1 на активность фермента [10, 13]. При этом влияние аллельных вариантов Q191R было более выраженным.

При сопоставлении активности PON1 между исследуемыми группами достоверных различий не выявлено (табл. 2). Также не было выявлено различий в частотах встречаемости исследуемых аллельных вариантов между группами.

В настоящем исследовании впервые проведена оценка влияния аллельных вариантов Q191R, L54M и активности PON1 на возраст начала LRRK2-ассоциированной БП. В настоящее исследование вошли 8 пациентов с мутацией G2019S, 1 с мутацией R1441C, а также 2 пациента с мутацией V1613A. В настоящее время можно считать доказанным, что возраст начала заболевания при LRRK2-ассоциированной БП может варьироваться в широком диапазоне [1, 15]. Отмечено, что даже в пределах одной семьи различие в возрасте начала заболевания может составлять более 30 лет. В частности, в одной из обследованных нами семье с БП, обусловленной мутацией G2019S (PD1), различия в возрасте начала заболевания составили 32 года [1].

Ранее предпринимались попытки по выявлению генетических факторов, модифицирующих течение LRRK2-ассоциированной БП. Так, в исследовании Golub (2008) показана ассоциация возраста начала LRRK2-ассоциированной БП с наличием аллельных вариантов в гене, кодирующем тау-белок (МАРТ) [11], в то время как ассоциация с аллельными вариантами гена, кодирующего альфа-синуклеин (SNCA), не выявлена. Также ранее не выявлено влияния аллельных вариантов гена аполипопротеина Е (АПОЕ) на течение LRRK2-ассоциированной БП [15].

Нами не выявлено ассоциации генотипов PON1 и активности фермента с возрастом начала LRRK2-ассоциированной БП.

Отсутствие ассоциации генотипов или активности PON1 с возрастом начала LRRK2-ассоциированной БП предполагает участие множественных факторов, модифицирующих течение заболевания, не обязательно связанных с PON1. Одновременно наши результаты предполагают необходимость продолжения исследования с расширенной выборкой пациентов для выработки конкретных методических рекомендаций.

Исследование поддержано грантом РФФИ № 09-04-00934-а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова, О. Н. Клиническое течение болезни Паркинсона у лиц с мутациями в гене LRRK2 / О. Н. Иванова, А. К. Емельянов // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2008. – Т. 15 (4). – С. 74–75.
2. Пчелина, С. Н. Мутации в гене LRRK2 у больных с болезнью Паркинсона в России / С. Н. Пчелина [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5. – С. 48–51.
3. Скоромец, А. А. Нервные болезни / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 544 с.
4. Akhmedova, S. N. Gln-Arg191 polymorphism of paraoxonase and Parkinson's disease / S. N. Akhmedova [et al.] // Human Heredity. – 1999. – Vol. 49. – P. 178–180.
5. Akhmedova, S. Paraoxonase 1 Polymorphism Met-Leu 54 Is Associated with Parkinson's Disease / S. Akhmedova, A. Yakimovskiy, E. Schwartz // Journal of Neurological Sciences. – 2001. – Vol. 184. – P. 179–182.
6. Ayub, A. Serum paraoxonase after myocardial infarction / A. Ayub [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 330–335.
7. Benmoyal-Segal, L. Acetylcholinesterase/paraoxonase interactions increase the risk of insecticide-induced Parkinson's disease / L. Benmoyal-Segal // FASEB J. – 2005. – Vol. 19. – P. 452–454.
8. Elbaz, A. LRRK2: bridging the gap between sporadic and hereditary Parkinson's disease / A. Elbaz // Lancet Neurol. – 2008. – Vol. 7. – P. 562–564.
9. Giasson, B. I. Mutations in LRRK2 as a cause of Parkinson's disease / B. I. Giasson, V. M. Van Deerlin // Neurosignals. – 2008. – Vol. 16. – P. 99–105.
10. Ginsberg, G. Genetic polymorphism in paraoxonase 1 (PON1): Population distribution of PON1 activity / G. Ginsberg [et al.] // J. Toxicol Environ. Health B. Crit. Rev. – 2009. – Vol. 12. – P. 473–507.
11. Golub, Y. Genetic factors influencing age at onset in LRRK2-linked Parkinson disease / Y. Golub // Parkinsonism Relat. Disord. – 2009. – Vol. 15. – P. 539–541.
12. Lasage, S. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors / S. Lasage, A. Brice // Human Molecular Genetics. – 2009. – Vol. 18. – P. R48–R59.
13. Mackness, M. I. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins / M. I. Mackness [et al.] // Curr. Opin. Lipidol. – 1996. – Vol. 7. – P. 69–76.
14. Manthripragada, A. D. Paraoxonase 1, agricultural organophosphate exposure, and Parkinson disease / A. D. Manthripragada [et al.] // Epidemiology. – 2010. – Vol. 21. – P. 87–94.
15. Paisan-Ruiz, C. LRRK2 gene in Parkinson's disease: mutation analysis and case control association study / C. Paisan-Ruiz [et al.] // Neurology. – 2005. – Vol. 65. – P. 696–700.
16. Payami, H. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients / H. Patami [et al.] // Ann. of Neurol. – 1994. – Vol. 36. – P. 659–661.
17. Pchelina, S. N. G2019S LRRK2 Mutation in Familial and Sporadic Parkinson's Disease in Russia / S. N. Pchelina [et al.] // Mov. Disord. – 2006. – Vol. 21. – P. 2234–2236.

18. *Pchelina, S. N.* Screening for LRRK2 mutations in patients with Parkinson's disease in Russia: identification of a novel LRRK2 variant / S. N. Pchelina [et al] // Eur. J. Neurol. – 2008. – Vol. 15. – P. 692–696.

19. *Sogorb, M. A.* Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis / M. A. Sogorb, E. Vilanova // Toxicol Lett. – 2002. – Vol. 128. – P. 215–228.

20. *Zintzaras, E.* Association of paraoxonase 1 gene polymorphisms with risk of Parkinson's disease: a meta-analysis / E. Zintzaras, G. M. J. Hadjigeorgiou // J. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 49. – P. 474–481.

РЕЗЮМЕ

С. Н. Пчелина, А. С. Дроздова, В. И. Мирошникова, Т. И. Родыгина, А. К. Емельянов, А. Ф. Якумовский, А. Л. Шварцман

Влияние генотипов и активности параоксоназы 1 (PON1) на возраст начала LRRK2-ассоциированной болезни Паркинсона

Мутации в гене обогащенной лейциновыми повторами киназы 2 (LRRK2) являются наиболее распространенной причиной развития наследственных форм болезни Паркинсона (БП). Широкий диапазон возраста начала LRRK2-ассоциированной БП предполагает модифицирующее влияние внешних и/или генетических факторов на проявления данной формы заболевания. Вполне вероятно, что факторы риска развития спорадических форм БП, связанные с повышенной чувствительностью организма к действию экзогенных нейротоксинов, могут оказывать влияние на возраст начала LRRK2-ассоциированной БП. В настоящем исследовании мы оценили влияние генотипов и активности параоксоназы 1 (PON1) на возраст начала заболевания у 13 пациентов с БП,

обусловленной мутациями в гене LRRK2 (8 с мутацией G2019S, 2 – V1613A и 1 – R1441C). Отсутствие ассоциации генотипов или активности PON1 с возрастом начала LRRK2-ассоциированной БП предполагает участие множественных факторов, модифицирующих течение заболевания, не обязательно связанных с PON1, и указывает на необходимость продолжения исследований на расширенной выборке пациентов с LRRK2-ассоциированной БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, LRRK2, PON1.

SUMMARY

S. N. Pchelina, A. S. Drosdova, V. I. Miroshnikova, T. I. Rodigina, A. K. Emelyanov, A. F. Yakimovskii, A. L. Schwartsman

Influence of genotypes and of paraoxonase 1 (PON1) activity on the age at onset of LRRK2-associated Parkinson's disease

Mutations in the Leucine Repeat Kinase 2 (LRRK2) gene are the most frequent cause of familial Parkinson's disease (PD). High variability in age at the disease onset suggests that environmental and/or genetic factors may influence the course of LRRK2-associated PD. The risk factors for sporadic PD, associated with high sensitivity to neurotoxin poisoning, may be viewed as potential disease onset modifiers. We investigated the disease onset modulation by genotypes and activity of paraoxonase 1 (PON1) in 13 patients with LRRK2-associated PD (8 with G2019S, 2 – V1613A and 1 – R1441C). Lack of association suggests that a lot of factors not always related to PON1 may contribute to phenotypic heterogeneity observed in LRRK2-associated PD and indicates the need for further studies with a larger number of LRRK2 mutation carriers.

Key words: Parkinson's disease, LRRK2, PON1.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.248:616.214]:612.285.1

**А. А. Бибкова, А. М. Халиль,
К. А. Сысоев, В. И. Трофимов,
Арег А. Тотолян**

ЭКСПРЕССИЯ МРНК ХЕМОКИНОВ И ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В СЛИЗИСТОЙ НОСОГЛОТКИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кафедра госпитальной терапии, Научно-методический центр по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особое внимание в генезе хронического воспалительного процесса у больных бронхи-

альной астмой (БА) уделяется персистирующей респираторной вирусной и внутриклеточной бактериальной инфекции, с которой связывают формирование стойкой гиперреактивности бронхов на фоне прогрессирующей иммунологической недостаточности. Известно, что около 50% обострений БА у детей и взрослых связаны с риновирусной инфекцией. Обострению заболевания также способствуют вирусы гриппа А и В или их сочетание с парагриппозной и аденовирусной инфекцией. В последние годы в зарубежной литературе описывается участие респираторно-синцитиального (РС) вируса как в обострениях, так и в этиопатогенезе БА. По данным группы зарубежных авторов [10], в 2003 г. в структуре РС-вируса обнаружен G-пептид, который определяет развитие как инфекционного воспаления с участием Th1-клеток, так и аллергического, где ведущую роль играют Th2-клетки.

Увеличению частоты обострений БА на фоне ослабленного иммунитета способствует присоединение бактериальной флоры, в частности, микоплазменной и хламидийной инфекции, с развитием хронического воспалительного процесса дыхательных путей [6].

Общепринято считать, что в развитии воспаления при БА ведущую роль играют эозинофилы, концент-

рирующиеся в бронхиальном секрете и стенке бронхов больных лиц [5, 6]. Хемоаттрактантами для эозинофилов являются высокоспецифичные хемокины эотаксин/CCL11 и эотаксин-2/CCL24, действующие через рецептор CCR3, находящийся на цитоплазматических мембранах. В последнее время, учитывая большое значение инфекционного фактора как в развитии обострений, так и в этиопатогенезе БА, уделяется внимание и другим клеткам воспаления, в частности, нейтрофилам. По данным зарубежных [10] и отечественных [1] авторов, нейтрофильное воспаление может быть ведущим у части больных БА. Специфичным хемоаттрактантом для нейтрофилов является интерлейкин-8 (IL-8), который осуществляет свое действие через рецепторы CXCR1, CXCR2. Вопрос об участии нейтрофилов в формировании гиперреактивности дыхательных путей в настоящее время остается открытым.

По данным литературы, известно около 50 хемокинов и 20 рецепторов к ним [7]. Целью работы явилось изучение того узкого спектра хемокинов и их рецепторов, который позволит характеризовать как аллергическое, так и инфекционное воспаление при наличии инфекционного фактора у больных в период обострения БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 70 пациентов, из них 39 женщин и 31 мужчина в возрасте от 17 до 68 лет, легкой и средней степеней тяжести. 66 (94 %) больных были обследованы в фазу обострения БА и только 4 (6 %) больных – в фазу ремиссии. У 54 (82 %) из 66 пациентов обострение развивалось после перенесенного острого респираторного заболевания (ОРЗ), причем у 42 (78 %) из них имели место такие симптомы, как малопродуктивный кашель со слизисто-гноющей мокротой у 27 (64 %) пациентов, першение в горле – у 6 (14 %), субфебрильная температура – у 4 (10 %), явления ринита – у 2 (5 %), сочетание малопродуктивного кашля со слизисто-гноющей мокротой с субфебрильной лихорадкой – у 3 (7 %). У остальных 12 (22 %) больных подобных явлений не наблюдалось. Пациенты с легким течением БА вне обострения обследовались амбулаторно. Пациенты с обострением средне-тяжелого течения БА были обследованы в условиях клиники госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

У всех пациентов был собран анамнез заболевания, аллергологический анамнез, выполнялся клинический анализ крови, при наличии мокроты – цитологический анализ. Проводилось также исследование функции внешнего дыхания, определялись газы крови и кислотно-основное состояние (КОС). На основании анамнеза, клинических данных, показателей спирографии устанавливали степень тяжести БА по общепринятым критериям [2].

В нашем исследовании всем пациентам в осенне-зимне-весенний период дополнительно выполнялся

браш-биоптат слизистой носоглотки на наличие инфекционных агентов (вируса парагриппа, РС-вируса, аденовируса, *M. pneumoniae*, *Ch. Psitaci*) и на мРНК-хемокинов (CCL11/эотаксина, CCL24/эотаксина-2, CXCL8/IL-8, CCL5/RANTES, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β) и их рецепторов (CCR1, CCR3, CCR5, CXCR1, CXCR2) методом ОТ-ПЦР. Такой выбор хемокинов и их рецепторов был сделан для оценки системы хемокинов в комплексе.

До поступления в стационар большинству пациентов (66, или 94 %) проводилось лечение базисными препаратами – ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в сочетании с β_2 -агонистами короткого или пролонгированного действия или комбинацией ИГКС и β_2 -агонистов пролонгированного действия, и только 4 (6 %) пациента с легкой степенью тяжести вне обострения получали монотерапию бронхолитиками. В условиях стационара всем больным с обострением БА средней степени тяжести проводилась терапия системными ГКС парентерально.

Контрольную группу составили 17 практически здоровых лиц, не имеющих признаков ОРЗ (лихорадки, катаральных явлений) и аллергических заболеваний в анамнезе.

Биоптат получали по общепринятой методике [4]. Вращательными движениями по нижнему носовому ходу поочередно в обе ноздри вводили цитощетку «Юнона» в носоглотку. Одновременно крылья носа прижимали к цитощетке и носовой перегородке для более плотного контакта со слизистой оболочкой.

В пластиковую пробирку типа «Эппендорф», содержащую 0,1 м р-р ЭДТА 0,5 мл, вносили браш-биоптат слизистой носоглотки, затем добавляли 300 мкл лизирующего раствора D и оставляли на 5 мин в термостате при температуре 65 °С, затем добавляли 400 мкл изопропилового спирта и центрифугировали пробирку при 13 000 об./мин в течение 5 мин. Затем убирали надосадочную жидкость, добавляли к осадку 500 мкл этанола и снова при тех же условиях центрифугировали. Удаляли надосадок, после чего добавляли ацетон 500 мкл, порядок повторялся. После удаления надосадочной жидкости осадок высушивался при температуре 65 °С в течение 5 мин и растворяли его в ДЭПК-Н₂O. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора «Реверта» («Амплиценс», Москва) согласно инструкции производителя. Следующим этапом являлась постановка ПЦР со специфическими праймерами. Режим ПЦР: денатурация ДНК при 95 °С – 4 мин, 30 циклов амплификации (95 °С – 30 с, 60 °С – 30 с, 72 °С – 30 с), элонгация 72 °С – 7 мин. В качестве референс-гена использовали β -актин. Визуализацию полученных ПЦР-продуктов осуществляли в 1,5 %-м агарозном геле, окрашенном бромистым этидием, при УФ-освещении на трансиллюминаторе «Волна» (Россия). Полуколичественную оценку проводили с помощью программы Gel-Pro, принимая за 100 % интенсивность флюоресценции β -актина. Ста-

статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета SPSS (версия 13.0). Использовали следующие статистические методы: непараметрический анализ двух переменных (критерий Манна–Уилкоксона–Уитни), корреляционный анализ (критерий Спирмена), графическое представление данных (гистограммы). Достоверными считались различия между группами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было показано, что в слизистой оболочке носоглотки у здоровых добровольцев экспрессируются все гены хемокинов и их рецепторов, включенные в исследование. Уровни мРНК эотаксина, эотаксина-2, MIP-1 α , MIP-1 β составляли 1 %, а IL-8 и RANTES – 10 % (в процентном соотношении к β -актину). Уровни экспрессии генов рецепторов как для семейства CC – CCR1, CCR3, CCR5, так и для CXCR – CXCR1, CXCR2, составляли 100 %.

В группе больных лиц (70 человек) также экспрессировались гены всех хемокинов и их рецепторов. Уровни мРНК эотаксина, эотаксина-2, IL-8, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β составляли 18 %, а уровни рецепторов – 90 %. При сравнении показателей группы больных БА со здоровыми лицами были выявлены достоверно повышенные уровни мРНК генов эотаксина,

эотаксина-2, MIP-1 α , MIP-1 β и CXCR1 ($p=0,041$; $0,034$; $0,0005$; $0,002$; $0,004$ соответственно).

В зависимости от инфекционного компонента все пациенты были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили 16 (23 %) больных с выявленной инфекцией (*M. Pneumoniae* встречалась у 5 пациентов, *Ch. Psitaci* – у 4, вирус парагриппа – у 1, РС-вирус – у 1, аденовирус – у 1, сочетание *M. Pneumoniae* и *Ch. Psitaci* – у 2, сочетание *Ch. Psitaci* и аденовируса – у 1, сочетание *M. Pneumoniae* и РС-вируса – у 1).

Во вторую подгруппу вошли 54 (77 %) пациента с невыявленной инфекцией. Достоверных различий показателей между подгруппами не было получено. Однако у пациентов с выявленной инфекцией по сравнению с контрольной группой были выявлены достоверно повышенные мРНК для MIP-1 α и CXCR1 ($p=0,02$; $0,003$ соответственно) и сниженные мРНК для CCR1 ($p=0,003$).

При проведении корреляционного анализа зависимости показателей выраженности бронхиальной обструкции от уровня синтеза некоторых хемокинов при наличии инфекции выявлено не было.

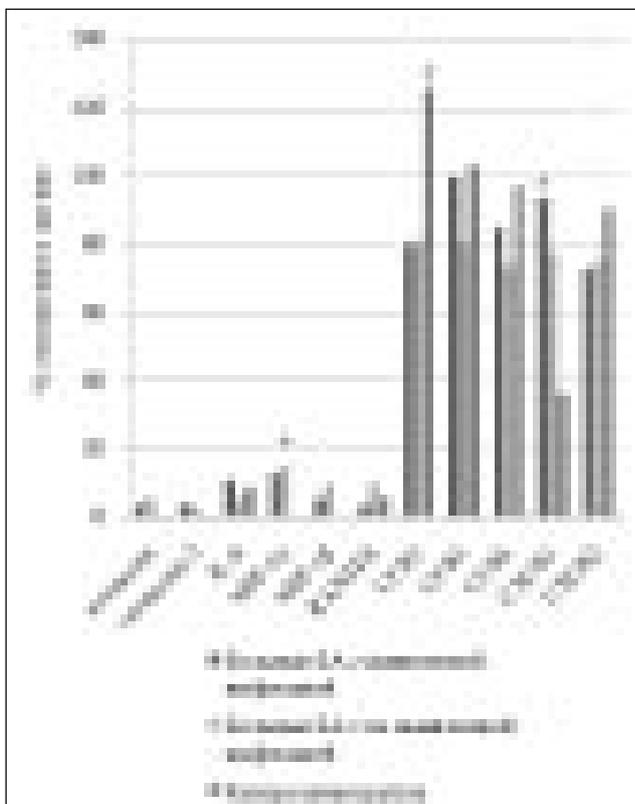
Имеются доказательства, что респираторная вирусная инфекция вызывает обострение БА, а у детей раннего возраста клинически проявляется приступами удушья, которые могут явиться дебютом заболевания БА. W. W. Busse et al. (2010) к этим вирусам относят респираторный синцитиальный вирус, человеческий риновирус, метапневмовирус, парагрипп и коронавирус [11]. К тому же длительная персистенция РС-вируса увеличивает вероятность развития бронхолитита у детей.

Хемокины представляют собой группу биологически активных пептидов, которые регулируют миграцию лейкоцитов, а также способствуют активации этих клеток, в частности, участвуют в высвобождении гранул с биологически активными веществами [9]. Хемокины вносят свой вклад в формирование иммунного ответа во время вирусной инфекции [10].

Среди всех хемокинов RANTES наиболее изучен в активации иммунного ответа при вирусной инфекции. По данным ряда зарубежных авторов, персистенция РС-вируса и аденовирусной инфекции в эпителиальных клетках бронхов приводит к повышению экспрессии RANTES [9, 10].

MIP-1 α , так же как и RANTES, почти всегда связан с внутриклеточными инфекциями. Было обнаружено, что экспрессия RANTES статистически коррелировала с активностью воспалительного процесса у пациентов с хронической внутриклеточной инфекцией [8].

В нашем исследовании у пациентов с выявленной инфекцией по сравнению с контрольной группой были достоверно повышены мРНК MIP-1 α в 2,5 раз и CXCR1 в 2,5 раза и снижены мРНК CCR1 в 1,3 раза ($p=0,02$; $0,003$; $0,003$ соответственно), что подтверждает литературные данные об экспрессии про-



Экспрессия мРНК хемокинов и их рецепторов в слизистой оболочке носоглотки у больных БА в зависимости от наличия инфекции: * – достоверность отличий при $p < 0,05$

воспалительных хемокинов в ответ на инфекционный фактор.

В настоящее время изучается протекторная роль рецепторов при наличии инфекционного фактора. В экспериментальных исследованиях N. S. Louise et al. (2003) показали, что у мышей с недостаточностью рецептора CCR1 повышались титры антител к вирусной инфекции нижних дыхательных путей, которые коррелировали со случаями повышенной смертности. А при снижении экспрессии CCR5 у мышей повышалась инфильтрация макрофагами в слизистой бронхов, увеличение смертности, но титры антител к вирусной инфекции не изменялись по сравнению с контрольными мышами. Таким образом, в экспериментах показана протекторная роль рецепторов CCR1 и CCR5 в присутствии инфекционного фактора [10].

Снижение мРНК CCR1 в 1,3 раза у больных БА с выявленной инфекцией по сравнению с контрольной группой в нашем исследовании может свидетельствовать о снижении протективной барьерной функции слизистой оболочки носоглотки.

Что касается повышенного уровня мРНК MIP-1 α , полученные нами результаты подтверждают литературные данные об участии этого хемокина в инфекционном воспалении при внутриклеточных инфекциях [10]. Наличие повышенного уровня этого хемокина, по нашим предположениям, может косвенно подтверждать присутствие инфекционного возбудителя в исследуемом материале, в нашем случае – слизистой оболочке носоглотки.

Повышение мРНК CXCR1-рецептора к IL-8 также свидетельствует о присутствии инфекционных агентов. мРНК IL-8 у больных БА с выявленной инфекцией также была повышена в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой, но статистически это повышение не было достоверно. По данным В. Moser et al. (2004), IL-8 вызывает хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления и экспрессируется при многих вирусных инфекциях [8]. Фактически нейтрофилы играют непосредственную роль в иммунной защите, требующей их раннего прибытия в очаг воспаления, создавая идеальные условия для контроля над привлечением других клеток в очаг [7].

По данным С. В. Рязанцева и А. В. Полевщикова [3], состояние верхних дыхательных путей при БА отражает также состояние бронхолегочного аппарата. Исходя из этого, нами предположено, что количественное определение мРНК хемокинов и их рецепторов в слизистой оболочке носоглотки может являться дополнительным методом диагностики, определяющим степень активности воспаления, в том числе и в бронхолегочном аппарате.

Экспрессия мРНК хемокинов и их рецепторов в слизистой оболочке носоглотки у больных БА в зависимости от наличия инфекции

Хемокины	Группы обследуемых			P
	Больные БА с выявленной инфекцией	Больные БА с не выявленной инфекцией	Здоровые лица	
Эотаксин	3,5(0-67)	6(0-59)	0,4(0-6)	
Эотаксин-2	4(0-77)	3(0-130)	0,4(0-20)	
IL-8	11(0-48)	6(0-113)	9(0-52)	
MIP-1	12,5(0-31)	14,5(0-73)	0,5(0-36)	P(1-3)=0,02
MIP-1	5,5(0-34)	10(0-58)	0,2(0-20)	
RANTES	3,5(0-71)	10(0-61)	6(0-98)	
CCR1	80(0-134)	81,5(13-167)	126(80-225)	P(1-3)=0,003
CCR3	99,5(16-125)	80,5(50-162)	103(36-122)	
CCR5	85(26-129)	73,5(20-137)	97(18-211)	
CXCR1	93(35-127)	77,5(30-200)	36(18-177)	P(1-3)=0,003
CXCR2	72,5(31-114)	75,5(30-240)	90(41-144)	

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова, Л. И. Диагностические возможности морфологического и цитологического исследования биоптатов слизистой бронхов при бронхиальной астме и хроническом бронхите / Л. И. Волкова, А. А. Будкова, В. И. Кустова // Сибир. мед. журн. – Томск, 2000. – № 3. – С. 42–47.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / пер. с англ. – М.: Атмосфера, 2008. – 160 с.
3. Рязанцев, С. В. Иммунологические механизмы аллергических реакций / С. В. Рязанцев, А. В. Полевщиков // Аллергология. Т. 2: Общая аллергология. – СПб.: Нордмед-издат, 2001. – С. 423–459.
4. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: метод. указ. / утв. главным гос. санитарным врачом РФ. – 2005.
5. Трофимов, В. И. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / В. И. Трофимов. – М., 2005.
6. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. – СПб.: Нордмед-издат, 2006.
7. Фрейдлин, И. С. Иммунологические механизмы аллергических реакций / И. С. Фрейдлин, А. А. Тоголян // Аллергология. Т. 2: Общая аллергология. – СПб.: Нордмед-издат, 2001. – С. 169–382.
8. Bernhard Moser. Chemokines : multiple levels of leukocyte migration control / Bernhard Moser, Marlen Wolf // TRENDS in immunology. – 2004. – № 1. – P. 25–32.
9. Federica Sallusto. The role of chemokine receptors in primary, effector and memory immune responses / Federica Sallusto, R. Charles Mackay, Antonio Lanzavecchia // Annu. Rev. Immunol. – 2000. – № 18. – P. 593–620.
10. Louise, N. Expression and function of chemokines during viral infections: from molecular mechanisms to *in vivo* function / N. Louise N. Sorensen, R. Soren // Journal of Leukocyte Biology. – 2003. – № 1. – P. 331–343.
11. William, W. Role of respiratori infections in asthma and asthma exacerbations / W. William [et al] // URL: www.thelancet.com. – 2010 – № 376. – P. 826–834.

РЕЗЮМЕ

А. А. Бибкова, А. М. Халиль, К. А. Сысоев, В. И. Трофимов, Арег А. Тоголян

Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов в слизистой оболочке носоглотки больных бронхиальной астмой в зависимости от внутриклеточной инфекции

В исследование были включены 70 больных БА, распределенные на подгруппы в зависимости от внутриклеточной инфекции,

выявленной методом ОТ-ПЦР. Всем больным БА определяли мРНК хемокинов и их рецепторов в браш-биоптате слизистой оболочки носоглотки. Нами показано наличие экспрессии провоспалительных хемокинов, характеризующих инфекционное воспаление в слизистой носоглотки у больных БА и предположено, что по уровню мРНК хемокинов и их рецепторов в слизистой оболочке носоглотки можно оценить степень активности воспаления, в том числе и в бронхолегочном аппарате.

Ключевые слова: хемокины, хемокиновые рецепторы, иммунный ответ, внутриклеточная инфекция.

SUMMARY

A. A. Bibikova, A. M. Chalil, K. A. Sysoev, V. I. Trofimov, A. A. Totolyan

Expression of mRNA of chemokins and of their receptors in the nasopharynx mucosa of bronchial asthma patients and its dependence on the intracellular infection

The study was carried out in 70 bronchial asthma (BA) patients who were divided into several subgroups according to the intracellular infection. The level of mRNA of chemokins and of their receptors was measured in the brush-biopsy from the nasal mucosa of all BA patients. The analysis showed presence of proinflammatory chemokine expression characteristic of infectious inflammation in the nasal mucosa in BA patients. The level of mRNA of chemokins and of their receptors in the nasal mucosa may prove to be helpful in assessment of inflammation activity in the bronchopulmonary apparatus as well.

Key words: chemokines, chemokine receptors, immune response, intracellular infection.

© А. Г. Козырев, Е. А. Суркова, 2011 г.
УДК 616.248:611.018.74

А. Г. Козырев, Е. А. Суркова

МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ 1 ТИПА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии, Научно-методический центр по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cellular adhesion molecule-1, VCAM-1) – трансмембранные гликопротеины из суперсемейства иммуноглобулинов, которые экспрессируются на эндотелии при развитии воспалительных процессов. Основной функцией VCAM-1 является опосредование адгезии лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов к эндотелию с последующей их миграцией из крови в очаг воспаления [8]. Уровень растворимых VCAM-1 (sVCAM-1) в сыворотке крови повышен при ряде воспалительных заболеваний, одним из которых является бронхиальная астма (БА).

Цель работы – изучить содержание sVCAM-1 у больных БА, в том числе с учетом степени тяжести заболевания, на этапе обострения болезни и после курса лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 82 больных БА, обратившихся к пульмонологу в связи с ухудшением течения заболевания. Среди пациентов, средний возраст которых составил 53,2±0,8 года, было 26 мужчин и 66 женщин. В 6 случаях была диагностирована БА легкой степени тяжести (БАЛТ), в 57 – средней степени тяжести (БАСТ),

в 19 – тяжелой степени тяжести (БАТТ). У 20 больных БА была выявлена гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии, у 20 – ГБ II стадии. Обследовались амбулаторные пациенты без клинически выраженных/перенесенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульты) и поражений почек, никогда не курившие, с нормальным уровнем глюкозы натощак в сыворотке. Контрольную группу составили 9 здоровых лиц (2 мужчин и 7 женщин, средний возраст – 57,1±1,7 года), без признаков респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний. До участия в исследовании у каждого пациента было получено информированное согласие.

Пациенты обследовались дважды – до и после лечения обострения БА (промежуток между первичным и повторным обследованием составлял от 1,5 до 2 месяцев). Забор крови осуществлялся в утреннее время (8⁴⁵–9⁰⁰), натощак. За 6 часов до забора крови пациенты воздерживались от ингаляций β₂-агонистов короткого действия, за 24 часа – β₂-агонистов пролонгированного действия. Содержание sVCAM-1 анализировалось в сыворотке методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Bender MedSystems GmbH (Австрия). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «ELM-3000» (DRG, США) при 450 нм с длиной волны сравнения 620 нм. Сатурация кислорода в крови (SaO₂) оценивалась с помощью пульсоксиметрии. Среди других характеристик определялось содержание холестерина и его фракций в сыворотке с расчетом коэффициента атерогенности.

Терапия БА включала в себя ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и β₂-агонисты, в том числе короткого действия и пролонгированные; системные кортикостероиды не использовались.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с использованием программы STATISTICA 6,0. Математическое обеспечение работы включало расчет среднего ариф-

метического значения (M) и стандартной ошибки (m). Достоверность различий, полученных при сравнении групп, оценивалась с помощью теста Тьюкея.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания sVCAM-1 в сыворотке выявил достоверные различия между группой больных БА при первичном обследовании и контрольной группой (451,5±22,4 нг/мл и 305,6±33,6 нг/мл соответственно) (табл. 1).

При обследовании подгрупп пациентов, отличавшихся по степени тяжести БА (табл. 2), было отмечено, что уровень sVCAM-1 до лечения у больных БАТТ был достоверно выше по сравнению с таковым у здоровых лиц (541,4±55,3 нг/мл и 305,6±33,6 нг/мл соответственно). Кроме того, у больных БАТТ наблюдалось существенное снижение содержания sVCAM-1 ко времени повторного обследования (541,4±55,3 нг/мл и 378,6±37,9 нг/мл соответственно).

SaO₂ у больных БА, в особенности из подгруппы БАТТ, при первичном обследовании была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой, но корреляционной зависимости между SaO₂ и sVCAM-1 отмечено не было. Существенной связи концентрации sVCAM-1 с сопутствующей ГБ, состоянием липидного спектра у обследованных пациентов также выявлено не было.

БА – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого принимают участие многие цитокины, в том числе VCAM-1 [1]. В сравнении с контрольной группой у больных БА выявлялось повышение уровня sVCAM-1 в сыворотке – как при обострении болезни, так и в период ремиссии [7]. Влияние на уровень VCAM-1 является одним из элементов механизма действия базисной противовоспалительной терапии БА [6].

В нашем исследовании мы наблюдали более высокие концентрации sVCAM-1 у больных БА в период обострения заболевания в сравнении с контрольной группой. В особенности это было характерно для пациентов с БАТТ, активность воспалительного процесса у которых была очевидно значительнее, чем у больных с менее тяжелым течением болезни. Повышение содержания sVCAM-1 у больных БАТТ, в отличие от больных БАСТ, описывали и другие авторы [3]. Представляет интерес, что именно в подгруппе БАТТ отмечалось достоверное снижение уровня sVCAM-1 после курса лечения. Это объяснимо как подавлением воспалительного процесса в ходе терапии ИГКС [5], так и нормализацией газового состава крови. Показано, что гипоксия способствует экспрессии VCAM-1 [2].

Среди больных БА были пациенты с сопутствующей ГБ, кроме того, у ряда из них выявлялась умеренная дислипидемия. Известно, что sVCAM-1 расценивается как маркер атеросклеротического процесса [4]. В нашей работе мы не выявили существенных разли-

Таблица 1

Содержание sVCAM-1 у обследованных лиц (нг/мл)

Группа пациентов	До лечения	После лечения
БА (n=82)	451,5±22,4 *	403,2±22,7
Контрольная (n=9)	305,6±33,6 *	

* различия между группами достоверны, p<0,05.

Таблица 2

Содержание sVCAM-1 у обследованных больных с учетом степени тяжести БА (нг/мл)

Группа пациентов	До лечения	После лечения
БАл (n=6)	379,4±44,0	302,5±16,1
Бас (n=57)	429,1±25,2	422,2±29,8
БАт (n=19)	541,4±55,3*#	378,6±37,9#
Контрольная (n=9)	305,6±33,6*	

* различия в сравнении с контрольной группой достоверны, p<0,05;

чий в содержании sVCAM-1 у нормотензивных и гипертензивных больных БА, а также его зависимости от состояния липидного спектра. Возможно, это объясняется тем, что, в соответствии с критериями включения в исследование, среди обследованных лиц не было пациентов с клинически выраженными явлениями атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие обострения БА ассоциируется с прогрессирующим ухудшением функционального состояния эндотелия и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из индикаторов дисфункции эндотелия в такой ситуации является повышение уровня sVCAM-1, наиболее выраженное у больных БАТТ. Лечение обострения БА с применением ИГКС сопровождается нормализацией не только показателей проходимости дыхательных путей, но и функциональных характеристик эндотелия, в частности, снижением содержания sVCAM-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barthel, S. R. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma / S. R. Barthel [et al] // J. Leukoc. Biol. – 2008. – № 83 (1). – P. 1–12.
2. Burke, D. L. Sustained hypoxia promotes the development of a pulmonary artery-specific chronic inflammatory microenvironment / D. L. Burke [et al] // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2009. – № 297 (2). – P. L238–L250.
3. Hamzaoui, A. Elevation of serum soluble E-selectin and VCAM-1 in severe asthma / A. Hamzaoui [et al] // Mediators Inflamm. – 2001. – № 10 (6). – P. 339–342.
4. Haverslag, R. Targeting adhesion molecules in cardiovascular disorders / R. Haverslag, G. Pasterkamp, I. E. Hoefer // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. – 2008. – № 8 (4). – P. 252–260.
5. Janson, C. Circulating adhesion molecules in allergic and non-allergic asthma / C. Janson [et al] // Respir. Med. – 2005. – № 99 (1). – P. 45–51.
6. Robinson, A. J. Montelukast inhibition of resting and GM-CSF-stimulated eosinophil adhesion to VCAM-1 under flow conditions appears independent of cysLT(1)R antagonism / A. J. Robinson [et al] // J. Leukoc. Biol. – 2008. – № 83 (6). – P. 1522–1529.

7. Tang, R. B. Circulating adhesion molecules in sera of asthmatic children / R. B. Tang [et al] // *Pediatr Pulmonol.* – 2002. – № 33 (4). – P. 249–254.

8. Wagner, D. D. The vessel wall and its interactions / D. D. Wagner, P. S. Frenette // *The Blood.* – 2008. – № 111 (11). – P. 5271–5281.

РЕЗЮМЕ

А. Г. Козырев, Е. А. Суркова

Молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа у больных бронхиальной астмой

Целью исследования было изучение содержания растворимых молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1) в сыворотке крови 82 больных бронхиальной астмой (БА). Пациенты обследовались дважды – до и после лечения обострения БА ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -агонистами. Анализ содержания sVCAM-1 выявил достоверные различия между группой больных БА (при первичном обследовании) и контрольной группой. Преимущественно это наблюдалось в случае БА тяжелого течения (БАТТ). Кроме того, у больных

БАТТ происходило существенное снижение содержания sVCAM-1 ко времени повторного обследования.

Ключевые слова: молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, бронхиальная астма.

SUMMARY

A. G. Kozyrev, E. A. Surkova

Vascular cellular adhesion molecule-1 in asthmatic patients

The aim of study was to investigate the amount of soluble vascular cellular adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in the serum of 82 asthmatic subjects. All patients were examined before and after treatment for BA exacerbation with inhalant glucocorticosteroids and β_2 -agonists. Significant difference was found in sVCAM-1 values between the asthmatic subjects (first examination) and those in the control group. sVCAM-1 serum level was mainly increased in severe bronchial asthma (SBA) patients. Furthermore, before treatment patients with severe asthma had a higher sVCAM-1 serum level than after treatment.

Key words: vascular cellular adhesion molecule-1, asthma.

© А. К. Дулаев, А. А. Потапчук, А. Н. Цед, 2011 г.
УДК 616.718.4-001.5-053.9-089-036.865

А. К. Дулаев, А. А. Потапчук,
А. Н. Цед

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ЧРЕЗВЫЧАЙНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Среди травм опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого и старческого возраста одно из ведущих мест занимают переломы проксимального отдела бедренной кости. Большинство таких переломов возникают в результате низкоэнергетической травмы, как правило, при падении, и приводят к госпитализации [2, 4]. Приблизительно с одинаковой частотой встречаются переломы шейки бедренной кости и переломы вертельной области [5].

Лечение больных с переломами вертельной области является сложным, многоэтапным процессом для врачей травматологов-ортопедов и должно начинаться сразу с момента поступления пациента в стационар [1]. Не только в нашей стране, но и за рубежом до сих пор не выработана окончательная единая тактика ле-

чения данной категории пациентов [1, 8]. Сложности лечения обусловлены как наличием тяжелых сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем и, соответственно, компенсаторными механизмами каждого конкретного больного, так и длительным постельным режимом, который является фактором риска развития гипостатических осложнений (пролежни, пневмония, тромбозы, эмболии и др.).

Тенденции последних лет в работе не только зарубежных, но и отечественных травматологов сводятся к тому, чтобы отдавать предпочтение оперативному методу лечения переломов проксимального отдела бедра [3]. Это связано, во-первых, с более благоприятными результатами, встречающимися в 74,3–97% случаев [4, 6, 7, 10], а во-вторых, с возможностью ранней активизации и реабилитации пациентов.

Дискуссионными остаются вопросы относительно сроков выполнения оперативного пособия. Так, по данным J. D. Zuckerman et al., задержка фиксации перелома более чем на 3 дня удваивает показатели смертности в течение первого года после операции [11]. К. J. McGuire отмечает увеличение ближайших показателей смертности на 15% среди пациентов, которым фиксация перелома была отсрочена более чем на 2 дня, в сравнении с пациентами, которым операция выполнялась в течение первых 2-х дней [9].

На базе отдела травматологии, ортопедии и вертебрологии Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе было проведено исследование, целью которого являлось определение наиболее оптимальных сроков оперативного пособия пациентам с переломами вертельной области с учетом сопутствующих заболеваний, ранняя физическая реабилитация, а так-

же поиск наиболее оптимального фиксатора для остеосинтеза переломов данной локализации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 188 пациентов с чрезвертельными переломами в возрасте от 56 до 102 лет (средний возраст составил $78,3 \pm 2,1$ года), наблюдавшихся в период с 2008 по 2010 гг.

Все пациенты были разделены на две группы: основную (81 человек), которую составили больные, оперированные в первые 48 часов от момента поступления; и контрольную (107 человек), в которую вошли пациенты, оперированные после 48 часов, но не позже 10 суток от момента поступления. В обеих группах все больные были статистически сопоставимы по количеству, возрасту, полу, характеру травмы, общему состоянию по классификации ASA, а также по наличию сопутствующих заболеваний.

Каждая группа дополнительно была разделена на 3 подгруппы, соответственно типу использованного фиксатора перелома (табл. 1): 1-я подгруппа – фиксация DHS (Dynamic Hip Screw); 2-я подгруппа – фиксация PFN (Proximal Femoral Nail); 3-я подгруппа – фиксация 3-мя канюлированными винтами.

Число женщин среди пациентов составило 108 (57,4%), мужчин – 80 (42,6%). Соотношение мужчин и женщин можно оценить примерно как равное.

Нами учитывалось общее состояние пациентов, предшествовавшее травме по классификации ASA, а также наличие сопутствующих заболеваний; причем у большинства пациентов отмечалось одновременно два и более сопутствующих заболеваний.

Наибольшее количество больных в процентном соотношении встречалось с патологией сердечно-сосудистой системы, а также с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями (ASA IV) до поступления в стационар.

При проведении исследования учитывалась степень интраоперационной кровопотери, а также количество перелитой донорской крови не только во время операции, но и в послеоперационном периоде.

Для всех пациентов без исключения в качестве временной фиксации, а также с целью профилактики ретракции костных отломков применялось скелетное вытяжение за бугристость большеберцовой кости. Оперативное вмешательство проводилось на ортопедическом столе с применением рентгенхирургических методик. Средние сроки дренирования послеоперационных ран в обеих группах составили 2 дня.

Реабилитация пациентов проводилась с учетом сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем и была направлена в послеопе-

рационном периоде на профилактику пневмоний, пролежней, тромбоэмболий.

Целью физической реабилитации было улучшение функционального состояния опорно-двигательного аппарата, при этом решались следующие задачи: уменьшение болевого синдрома, нормализация кровообращения, укрепление околоуставных мышц, улучшение опороспособности и подвижности в тазобедренном суставе.

После хирургического вмешательства обеспечивалось функциональное положение нижней конечности на валике под углом 30° в коленном суставе с отведением бедра на 15° и наружной ротацией в 15° , способствующее снижению внутрисуставного гидростатического давления и уменьшению болевого синдрома.

Специальные упражнения в периоде иммобилизации были направлены на активизацию кровообращения в оперированной конечности. С этой целью выполнялись динамические упражнения в голеностопном суставе в медленном темпе, кратковременные изометрические напряжения ягодичных мышц и мышц бедер. Кроме того, использовались активные динамические упражнения для крупных мышц здоровой нижней конечности.

Осевая нагрузка на оперированную конечность допускалась на 2–3-и сутки только после остеосинтеза PFN, т. е. сразу после удаления послеоперационных дренажей. В период вертикализации для стабилизации таза укреплялись средние ягодичные и косые мышцы живота на стороне, противоположной оперированному бедру. Включались упражнения для укрепления мышц спины, брюшного пресса, коленного сустава и сводов стоп. После накостного остеосинтеза DHS и канюлированными винтами разрешалась дозированная ходьба при помощи дополнительной опоры без нагрузки на оперированную конечность. Дозированная нагрузка допускалась только через 6–8 недель после операции.

Результаты хирургического лечения оценивались рентгенологически через 12 месяцев. Кроме того, оценка функциональных способностей пациентов проводилась также через 12 месяцев по шкале Харриса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В сроки наблюдения через 12 месяцев в обеих группах рентгенологически определялась степень консоли-

Таблица 1

Распределение количества исследуемых пациентов в зависимости от сроков оперативного вмешательства и используемого фиксатора перелома

Тип использованного фиксатора перелома	Время проведения операции, ч (с момента поступления)			
	до 48 (основная группа)		после 48 (контрольная группа)	
	чел.	%	чел.	%
DHS	41	50,6	54	50,5
PFN	33	40,7	42	39,3
3 канюлированных винта	7	8,7	11	10,2
Итого	81	100	107	100

Таблица 2

Результаты хирургического лечения пациентов с чрезвертельными переломами через 12 месяцев в зависимости от типа металлоконструкции

Исход	Время проведения операции, ч (с момента поступления)						Достоверность различий		
	до 48 (61 человек)			после 48 (77 человек)			DHS	PFN	3 винта
	DHS 37 чел.	PFN 19 чел.	3 винта 5 чел.	DHS 39 чел.	PFN 31 чел.	3 винта 7 чел.			
Консолидаия	32 (86,4 %)	18 (94,7 %)	2 (39,9 %)	17 (43,6 %)	26 (83,9 %)	1 (14,3 %)	p<0,05	p>0,05	p>0,05
Замедл. консолидация									
Ложный сустав	5 (13,6 %)	1 (5,3 %)	3 (60,1 %)	12 (56,4 %)	5 (16,1 %)	6 (85,7 %)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Деформация бедренной кости	7 (18,9 %)		3 (60,1 %)	11 (28,2 %)		6 (85,7 %)	p>0,05		p>0,05
Миграция м/к	6 (16,2 %)	6 (31,6 %)	2 (39,9 %)	18 (46,1 %)	26 (83,9 %)	6 (85,7 %)	p<0,04	p<0,05	p>0,05

дации переломов, наличие деформаций бедренной кости и миграция металлоконструкции.

В табл. 2 обобщены результаты исследования, в которых четко прослеживаются преимущества использования интрамедуллярных фиксаторов типа PFN. В данной подгруппе исследуемых пациентов консолидация составила 94,7 % в основной группе и 83,9 % в контрольной, что в среднем на 27,8 % больше по сравнению с другими подгруппами. При данном виде фиксации костных отломков деформаций бедренной кости в обеих группах исследования не отмечалось. Формирование ложных суставов в данной подгруппе на 8,3 % меньше по сравнению с фиксацией DHS и в половину раз меньше по сравнению с остеосинтезом 3-мя канюлированными винтами в основной группе. В контрольной группе результаты также были в пользу интрамедуллярных фиксаторов.

Согласно данным табл. 1; 2, наиболее неприемлемым способом фиксации является остеосинтез тремя канюлированными винтами, даже несмотря на то, что травматичность данной операции и интраоперационная кровопотеря являются самыми минимальными среди всех типов фиксаторов в обеих группах. Кровопотеря при остеосинтезе 3-мя канюлированными винтами в среднем составляла 70,8±27,3 мл, и мы не использовали гемоплазмотрансфузий ни во время операции, ни в послеоперационном периоде. Кровопотеря при остеосинтезе минимальноинвазивной методикой PFN составляла 246,5±72,9 мл, а общее количество перелитой донорской крови – 489,9±49,9 мл на одного человека. При остеосинтезе экстрамедуллярным способом DHS с применением открытой интраоперационной репозиции костных

отломков кровопотеря была наибольшей среди всех видов оперативного вмешательства в обеих группах исследования, а именно – 365,7±155,6 мл, а количество перелитой крови составило 585,8±230,2 мл на одного человека.

В табл. 3 приведены функциональные результаты хирургического лечения пациентов по шкале Харриса. Через 12 месяцев после оперативного лечения отличные результаты отмечены у 48,9 % пациентов, причем 30 (50,8 %) больных были оперированы с использованием интрамедуллярных фиксаторов. Хорошие и удовлетворительные результаты примерно с одинаковой частотой встречались у пациентов в обеих группах, которым в качестве фиксатора применялись динамический бедренный винт и проксимальный бедренный штифт. Функциональные результаты через 12 месяцев после остеосинтеза 3-мя канюлированными винтами довольно часто остаются неудовлетворительными и значительно уступают другим видам фиксации переломов данной локализации.

Достоверность отличий между основной и контрольной группами проверялась при помощи непараметрической статистики по критерию Фишера на персональном компьютере в программе STATISTICA 5.5.

Таким образом, представленные данные в основной группе были достоверно выше (p<0,05), и нам удалось доказать эффективность проведения хирургического вмешательства у пациентов пожилого и старческого возраста с чрезвертельными переломами в сроки до 48 часов от момента поступления в стационар с применением цефаломедуллярных методик остеосинтеза.

Таблица 3

Функциональные результаты исследования по шкале Харриса через 12 месяцев

Функциональные результаты (балл)	Через 12 месяцев						Достоверность различий		
	основная группа (61 человек)			контрольная группа (77 человек)			DHS	PFN	3 винта
	DHS 37 чел.	PFN 19 чел.	3 винта 5 чел.	DHS 39 чел.	PFN 31 чел.	3 винта 7 чел.			
Отличные (90-100)	29 (78,4 %)	15 (78,9 %)	1 (19,9 %)	15 (38,4 %)	9 (29,1 %)	1 (14,4 %)	p<0,05	p<0,05	p>0,05
Хорошие (80-89)	4 (10,8 %)	3 (15,8 %)	1 (19,9 %)	5 (12,8 %)	7 (22,5 %)	1 (14,4 %)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Удовлетворительные (70-79)	2 (5,4 %)	1 (5,2 %)	2 (40,3 %)	8 (20,5 %)	11 (35,5 %)	3 (42,8 %)	p>0,05	p<0,05	p>0,05
Неудовлетворительные (менее 70)	2 (5,4 %)		1 (19,9 %)	11 (28,3 %)	4 (12,9 %)	3 (42,8 %)	p<0,03		p>0,05

ВЫВОДЫ

1. Пациентам пожилого и старческого возраста с чрезвертельными переломами необходимо выполнять оперативное вмешательство в сроки до 48 часов с момента поступления в стационар с целью предупреждения развития гипостатических осложнений, которые могут привести к смерти больного. Более благоприятные функциональные результаты по шкале Харриса встречались в основной группе исследования (до 48,9%).

2. Наиболее оптимальным способом фиксации, отвечающим требованиям минимальной травматичности и кровопотери, в сочетании с надежностью фиксации является интрамедуллярный остеосинтез с использованием конструкций типа PFN. Консолидация при остеосинтезе PFN в основной группе достигает 94,7%, в контрольной – 83,9%. В обеих группах исследования не отмечалось деформаций бедренной кости при цефаломедуллярных методиках остеосинтеза.

3. При проведении ранней реабилитации пациентов с полноценной осевой нагрузкой на оперированную нижнюю конечность, начиная с 3-го дня после операции, лучшие функциональные результаты через 12 месяцев наблюдались у пациентов в обеих группах исследования, которым был выполнен остеосинтез PFN.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войтович, А. В. Экстренное оперативное лечение больных пожилого и старческого возраста с переломами проксимального отдела бедренной кости // А. В. Войтович [и др.] / Травматол. и ортопедия России. – 1996. – № 3. – С. 32–33.
2. Вялков, А. И. Основные задачи международной декады (the Bone and Joint Decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России / А. И. Вялков [и др.] // Научно-практ. ревматол. – 2001. – № 2. – С. 4–10.
3. Тихилов, Р. М. Современное состояние проблемы лечения больных с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости / Р. М. Тихилов [и др.] // Травматол. и ортопедия России. – 2009. – № 4 (54). – С. 113–118.
4. Шубняков, И. И. Остеосинтез переломов проксимального отдела бедренной кости в порядке экстренной помощи: дис. ... канд. мед. наук / И. И. Шубняков. – СПб., 1999. – 211 с.
5. Campbell's Operative Orthopaedics, 11th edition.: Philadelphia, 2008. – Chapter 52. – Fractures and Dislocations of the Hip. – P. 3237–3270.
6. Extracapsular hip Fractures: Fixation with a twin Hook or a lag screw? / O. Olsson, L. Ceder, K. Lunsjo, A. Hauggaard // Int. Orthop. (SICOT). – 2000. – Vol. 24. – № 5. – P. 249–255.
7. Intra- and perioperative complications in the stabilization of per- and subtrochanteric femur fractures by means of PFN / W. Werner-Tutschku [et al.] // Unfallchirurg. – 2002. – № 105. – P. 8815.

8. Intramedullary hip screw versus sliding hip screw for unstable intertrochanteric femoral fractures in the elderly / P. Harrington [et al.] // Injury. – 2002. – Vol. 33. – № 1. – P. 23–28.

9. McGuire, K. J. Marshall Urist award: delays until surgery after hip fracture increases mortality / K. J. McGuire // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2002. – № 428. – P. 294.

10. Parker, M. J. Cutting-out of the Dynamic Hip Screw related to ins position / M. J. Parker // J. Bone Joint Surg. – 1992. – Vol. 74-B. – № 4. – P. 625–629.

11. Zuckerman, J. D. A functional recovery score for elderly hip fracture patients, I: I. development / J. D. Zuckerman // J. Orthop. Trauma. – 2000. – № 14. – P. 20.

РЕЗЮМЕ

А. К. Дулаев, А. А. Потапчук, А. Н. Цед

Особенности хирургического лечения и реабилитации пациентов пожилого возраста с чрезвертельными переломами бедренной кости

В работе рассмотрены результаты хирургического лечения и реабилитации 188 пациентов пожилого возраста с чрезвертельными переломами в период с 2008 по 2010 гг. Целью исследования являлось установление необходимости проведения раннего оперативного вмешательства с использованием интрамедуллярных методик остеосинтеза. Все больные были разделены на две группы – основную и контрольную. В качестве фиксаторов использовались одинаковые металлоконструкции для каждой отдельной группы пациентов. Рассмотрены преимущества применения ранней реабилитации. Сделан вывод о том, что интрамедуллярные металлоконструкции, установленные в сроки до 48 часов с момента поступления в стационар, в сочетании с ранней реабилитацией дают лучшие функциональные результаты.

Ключевые слова: чрезвертельные переломы, остеосинтез, динамический бедренный винт, проксимальный бедренный стержень, реабилитация.

SUMMARY

A. K. Dulaev, A. A. Potapchuk, A. N. Tsed

Features of surgical treatment and rehabilitation of elderly patients with pertrochanteric fractures

The paper presents the results of surgical treatment and rehabilitation of 188 elderly patients in the period of 2008 through 2010 ys. The aim of the work was to show the advantages of earlier surgical intervention with application of intramedullary osteosynthesis techniques. The patients were divided into two groups – the basic and the control ones. Identical implants were used in both groups. Advantages of earlier rehabilitation were considered. Intramedullary metal devices installed within 48 hours after admission to the hospital and early rehabilitation were found to produce the best functional results.

Key words: pertrochanteric fractures, osteosynthesis, dynamic hip screw, proximal femoral nail, rehabilitation.

© А. В. Глухова, 2011 г.
УДК 616.711-001]:616.711.3

А. В. Глухова

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИЗМЕРЕНИЯ УГЛА АКСИСА ПРИ ЛЕГКОЙ ХЛЫСТОВОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; городская поликлиника №99, Санкт-Петербург

Общепризнанно, что мы являемся свидетелями «травматической эпидемии» во всем мире. Как причина длительной нетрудоспособности, инвалидности и смертности среди лиц молодого возраста несчастные случаи и их последствия занимают ведущее место [3]. Гиперфлексионные, или гиперэкстензорные, травмы шейного отдела позвоночника объединены универсальным термином – «хлыстовая травма» (ХТ), введенным американским врачом Н. Crowe в 1928 г., и с тех пор интерес к такой травме неуклонно возрастает [2]. ХТ подразумевает серию травматических событий, при которых головная часть тела, являясь свободной, мгновенно приходит в движение относительно нижней части, являющейся зафиксированной или менее свободной [1]. ХТ также обознача-

ют как травму шеи вследствие ее форсированного переразгибания с последующим резким сгибанием либо, наоборот, резкого сгибания с последующим разгибанием. Чаще всего такой характер травмы наблюдается при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП), поэтому распространенность ХТ пропорциональна их числу. Ежегодно в США и Японии ХТ диагностируется в половине случаев зарегистрированных ДТП. В нашей стране диагноз «ХТ» ставится реже, а данные о распространенности отсутствуют. Однако исходя из значительной интенсификации и роста ДТП, можно предположить, что «эпидемия» ХТ захватила и нашу страну [4]. Некоторые отечественные и иностранные исследователи подчеркивают важность отношения к ХТ не как к травме с повреждением только структур шеи, а всего тела и головы с патологическим вовлечением в постхлыстовом периоде позвоночных, паравертебральных, краниосакральных, сосудистых и висцеральных структур [6]. У большинства авторов отношение к ХТ остается исключительно как к травме шейного отдела позвоночника (ШОП), хотя известно, что даже минимальные нарушения биомеханических соотношений в одном из сегментов позвоночника приводят к развитию стойких патоморфологических изменений всего позвоночника. В доступной литературе не прослеживается исследований с лучевым обследованием всех отделов позвоночника при ХТ [7]. В нашем исследовании будет рассмотрен вариант легкой ХТ с появлением мышечно-тонического синдрома (МТС). Ведущим симптомом, практически всегда сопровождающим ХТ, является боль в области шеи и плечевого пояса, которая усиливается при движениях головы и руками, сопровождается ограничением движений в шее (в первую очередь, сгибания головы). Зная механизм развития ХТ, необходимо учитывать анатомические особенности ШОП. Верхний шейный уровень имеет два сегмента: окципитоатлантный (Ос–С1) и атлантоаксиальный (С1–С2). В этих парных суставах осуществляются движения вокруг сагиттальной оси (пятиградусные наклоны в стороны) и фронтальной оси (20° сгибание и 30° разгибание). Таким образом, движение головы на верхнем шейном уровне осуществляется во всех плоскостях. Основная функция парных суставов между 1-м и 2-м шейными позвонками заключается во вращении атланта вместе с головой вокруг вертикальной оси. Также положение нижней косой мышцы головы влияет на движение головы, прикрепляясь к поперечному отростку позвонка С1 и остистому отростку позвонка С2, она является аналогом вращающих мышц позвоночно-двигательного сегмента. При резком повороте и наклоне головы происходит растяжение как нижней косой мышцы, так и капсулы атлантоаксиального сустава. При этом между листками фасции нижней косой мышцы может быть зажат большой затылочный нерв, другие ветви второго шейного нерва и особенно позво-

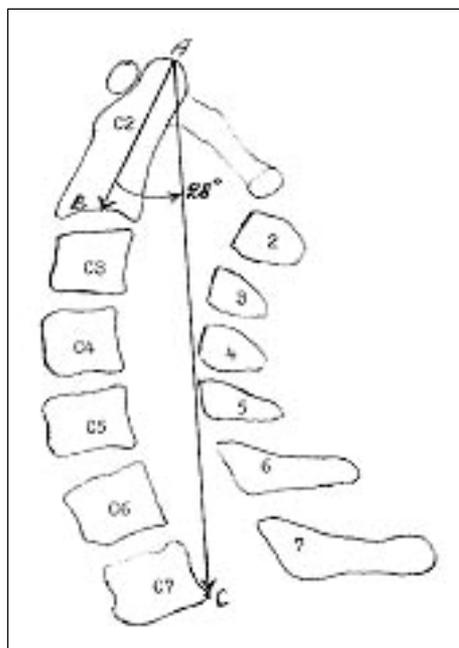


Рис. 1. Схема рентгенограммы ШОП с гиперлордозом. УА равен 28°. Линия длины ШОП от вершины зубовидного отростка С2 до заднеинferiorного угла С7 проходит по задней стенке позвоночного канала (ПК)

ночная артерия, которая приближается к межпозвоночному суставу C1-2 на стороне, противоположной повороту, что впоследствии приводит к развитию миофасциального синдрома. Средний шейный уровень представлен сегментами C2-3, C3-4. Это вершина шейного лордоза. Здесь возможна подвижность во фронтальной (сгибание шеи налево и направо – наклоны) и саггитальной (сгибание и разгибание) плоскостях. Нижний ШОП начинается от позвонка C4 до C7 включительно. Движение в суставах определено вокруг трех осей: саггитальной – боковые наклоны, поперечной – сгибание и разгибание и вертикальной: вращение, но только после вращения головы до 25–27°. Если говорить в целом о нижнем ШОП, то амплитуда движений растет от C4 к C7. В норме наибольшая подвижность наблюдается в позвоночно-двигательном сегменте C4-5 и C5-6. Таким образом, механизм развития ХТ подразумевает нарушение статико-динамической функции движения в ШОП, которая приводит к мышечно-тоническому и миофасциальному синдромам.

Целью исследования было уточнение статико-динамических нарушений в ШОП с применением метода стандартной рентгенометрии (МСР) при помощи изучения и определения УА как у здоровых лиц, так и у обследуемых, которые перенесли легкую ХТ ШОП и провести сравнение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 42 больных, которые перенесли легкую ХТ ШОП с наличием клинических признаков МТС в возрасте от 19 до 53 лет, средний возраст составил 32 года. При этом 25 человек обследованы в подострый период ХТ (с 22-го до 45-го дня), 17 – в острый период (с 4-го по 21-й день) и 15 здоровых добровольцев (контрольная группа) сопоставимого среднего возраста. Во всех случаях наличие перенесенной легкой ХТ ШОП было подтверждено данными анамнеза заболевания, неврологического осмотра, шейной стандартной спондилографии. Критерием включения были больные с ХТ ШОП I–III степени по классификации Квебекского таксономического комитета [4] с клиническими признаками МТС. Критериями исключения служили больные с ХТ ШОП IV степени и пациенты со смешанной энцефалопатией вследствие артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. Для характеристики статики и динамики ШОП, как в норме (контрольная группа), так и при легкой ХТ, нами применен МСР, разработанный В. Т. Пустовойтенко, А. В. Белецким в РНПЦ травматологии и ортопедии Минска. Полученные нами результаты соотносились с характеристикой пяти видов искривлений ШОП на боковых спондилограммах: гиперлордоз в пределах 36–26°, нормальный лордоз – 25–19°, легкий (сглаженный) лордоз – 18–13°, выпрямление шейного лордоза – 12–10°, кифоз шейного отдела – 9–1° и –1° до –12°. Графически сущность метода поясняется на рис. 1–5 [5].

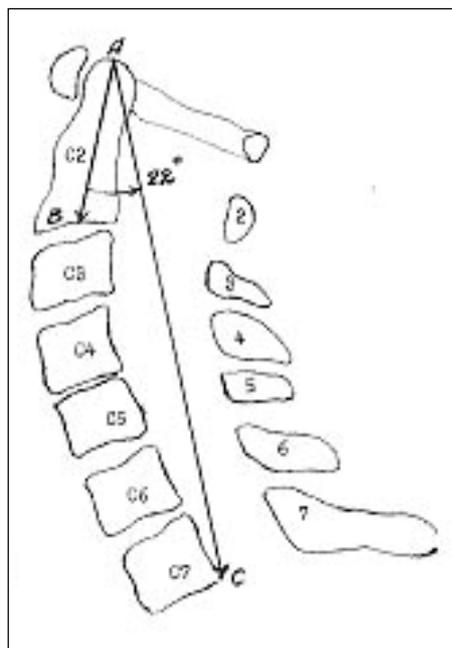


Рис. 2. Нормальный физиологический лордоз ШОП. УА равен 22°. Линия длины ШОП проходит в просвете ПК

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При рентгенологическом исследовании ШОП были установлены признаки сглаженности шейного лордоза (СШЛ) и дегенеративно-дистрофических изменений у 34 (80,95%) пациентов, деформирующего спондиле-

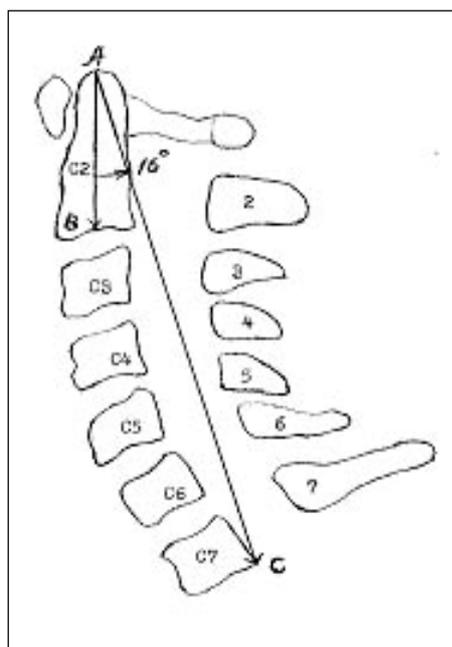


Рис. 3. Сглаженный (легкий) лордоз ШОП. УА равен 16°. Линия длины ШОП проходит в просвете ПК

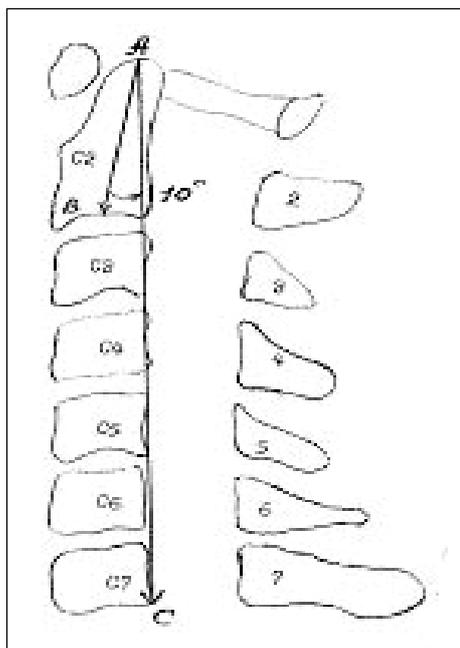


Рис. 4. Выпрямление ШОП. УА равен 10°. Линия длины ШОП проходит по передней стенке ПК, касаясь задних отделов тел C3-C7 позвонков

за – у 27 (64,28 %), деформирующего спондилоартроза – у 5 (11,9 %), нестабильности в C2-C7 ШОП – у 12 (28,57 %). При неврологическом обследовании у 38 (90,47 %) пациентов на шейном уровне выявлен МТС (болезненность и напряжение паравerteбральных, трапециевидных, лестничных мышц) и у 34 (80,95 %) –

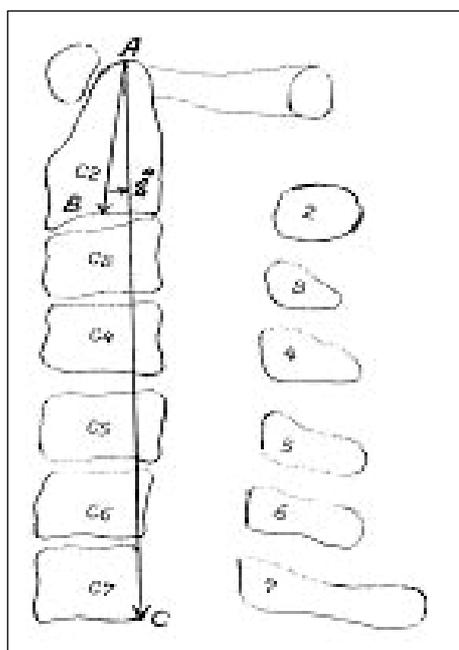


Рис. 5. Кифоз ШОП. УА равен 8°. Линия длины ШОП пересекает задние отделы тел шейных позвонков [5]

миофасциальный (резкая локальная болезненность при надавливании на активную триггерную точку и в зоне отраженных болей) на уровне перикраниальной мускулатуры [2]. Также определялись другие неврологические симптомы: нистагм, как спонтанный, так и позиционный, у 28 (66,6 %) больных; у 20 человек (47,6 %) выявлена сенситивная атаксия с двух сторон, у 2 (4,7 %) – сенситивно-мозжечковая атаксия.

Применив метод измерения УА при легкой ХТ и сравнив данные с измерением УА у здоровых лиц, мы получили следующие результаты. При проведении измерения УА у 42 исследуемых с легкой ХТ установлено, что при данной патологии преобладает СШЛ – всего у 34 (80,95 %) человек, из них в острый период – у 12 (70,6 %), в подострый – у 22 (88,0 %); в равных соотношениях выявлены проявления гиперлордоза и выпрямление лордоза всего у 4 (9,52 %); а в острый период – у 3 (17,6 %) гиперлордоз и у 2 (11,8 %) – выпрямленный лордоз; в подострый период – у 1 (4,0 %) гиперлордоз и у 2 (8,0 %) – выпрямление лордоза (таблица), что согласовывалось с выраженностью МТС.

В контрольной группе, где были исследованы здоровые лица, которые не предъявляли жалоб, у 6 (40,0 %) человек была выявлена СШЛ, у 9 (60,0 %) отмечен нормальный лордоз.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, применение МСР-измерения УА точно характеризует статику и динамику ШОП как при легкой ХТ (острый и подострый период), так и в норме (контрольная группа), что фиксируется в градусах и сопоставляется с другими измерениями, проводимыми также в градусах.

2. Наличие и степень выраженности МТС при легкой ХТ косвенно подтверждается изменениями статики и динамики лордоза ШОП как клинически, так и по данным измерения УА на спондилограмме, с преобладанием сглаженности лордоза ШОП (80,95 %), особенно в подострый период перенесенной ХТ (88,0 %). Также следует отметить относительно частое обнаружение в остром периоде ХТ гиперлордоза (17,6 %) и выпрямленного лордоза (11,8 %), что составило в целом 29,4 % больных, по сравнению с пациентами подострого периода, где несколько чаще выявлялось выпрямление лордоза (8,0 %) по сравнению с гиперлордозом (4,0 %). Последние согласовывались с выраженностью МТС. Нормальный лордоз в группе больных с ХТ ШОП не встречался, тогда как в группе контроля он составил 60,0 %.

3. Данный метод в дальнейшем можно использовать в практике для оценки и уточнения эффективности применения миорелаксантов в комплексном лечении при легкой ХТ.

4. Метод измерения УА отличается простотой, доступностью, удобством, универсальностью и практич-

ностью. По сути, это новый универсальный инструмент для оценки любого искривления ШОП в статике и динамике, причем в конкретных цифрах [5].

5. Использование данного метода исследования при легкой ХТ дает достоверные и точные данные, которые можно использовать как для объективизации изменений и уточнения диагноза, так и для подбора медикаментозного и реабилитационного лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барраль, Ж. П. Травма. Остеопатический подход / Ж. П. Барраль, А. Кробьер. – Иваново: МИК, 2003. – С. 335.
2. Белова, А. Н. Вертеброневрологические проявления хлыстовой травмы шеи / А. Н. Белова // Журн. невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2004. – № 4. – С. 37–38.
3. Корнилов, Н. В. Социальное значение травм и заболеваний опорно-двигательной системы / Н. В. Корнилов [и др.] // Анналы травматол. ортопед. – 1996. – № 4. – С. 5–8.
4. Левин, О. С. Неврологические осложнения хлыстовой травмы / О. С. Левин, Г. В. Макаров // Невролог. журн. – 2002. – С. 46–53.
5. Пустовойтенко, В. Т. Функциональное рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника с использованием угла аксиса / В. Т. Пустовойтенко [и др.]; РНПЦ травматол. и ортопедии. – Минск, 2010.
6. Скоромец, А. А. Мануальная терапия при остеохондрозе и спондилоартрозе: рук-во для врачей / А. А. Скоромец. – СПб.: Алга-Фонд, 2002. – С. 29–78.
7. Цивьян, Я. Л. Лучевая диагностика при травме шейного отдела позвоночника / Я. Л. Цивьян [и др.]. – 1996. – С. 36–45.

РЕЗЮМЕ

А. В. Глухова

Применение метода измерения угла аксиса при легкой хлыстовой травме шейного отдела позвоночника

Изложены и представлены анатомические особенности шейного отдела позвоночника (ШОП), обсуждаются методы рентгенологической диагностики статико-динамических расстройств ШОП как в норме, так и при легкой хлыстовой травме. Подчеркивается, что применение метода измерения угла аксиса (УА) – это новый универсальный инструмент для оценки любого искривления ШОП в статике и динамике, причем в конкретных цифрах. Этот метод исследования дает достоверные и точные данные, которые можно использовать как для объективизации изменений и уточнения диагноза, так и для динамического наблюдения при подборе медикаментозного и реабилитационного лечения у больных с травматическим повреждением позвоночника. К рекомендуемым методам диагностики относятся стандартная шейная спондилография, применение метода измерения УА.

Ключевые слова: статико-динамические нарушения, легкая хлыстовая травма шейного отдела, метод измерения угла аксиса с помощью рентгенометрии.

SUMMARY

A. V. Glukhova

Axis angle measurement in light cervical whiplash

The author describes the anatomical features of the cervical spine (CS) and X-ray diagnostic methods in static and dynamic disorders in the CS. It is emphasized that axis angle measurement is a universal new tool for assessment of any CS static and dynamic distortion in specific figures. This method provides reliable and accurate data that can be used for objectification of the changes and confirmation of the diagnosis and for selection of medical and rehabilitation treatment of the patients with traumatic spinal injuries. The recommended methods of diagnosis include standard cervical spondylography, and measurement the angle of axis.

Key words: static-dynamic disorders, light cervical whiplash, roentgenometry method for measuring of the axis angle.

УА, установленный при легкой ХТ (острый и подострый период)

Период ХТ	Стандартное положение головы при легкой ХТ (n (%))			
	Гиперлордоз (УА 30 28°)	Сглаженный лордоз (УА 13 19°)	Выпрямление лордоза (УА 10 11°)	Всего
Острый	3 (17,6 %)	12 (70,6 %)	2 (11,8 %)	17 (100 %)
Подострый	1 (4 %)	22 (88 %)	2 (8 %)	25 (100 %)
Итого	4 (9,52 %)	34 (80,95 %)	4 (9,52 %)	42 (100 %)

© А. О. Романов, Т. В. Беляева, Е. В. Эсауленко, 2011 г.
УДК 616.36-004+616.36-002]-02:575

**А. О. Романов, Т. В. Беляева,
Е. В. Эсауленко**

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гепатит С (ХГС) характеризуется развитием фиброза печени, темпы прогрессирования которого среди больных неодинаковы [8, 13]. Для больных ХГС чрезвычайно важно своевременно определить вероятность развития терминальной стадии цирроза печени и его декомпенсации. Прогрессирование заболевания связано преимущественно не с вирусологическими факторами, а с особенностями макроорганизма [1, 5]. Среди наиболее перспективных областей исследования HCV-инфекции в этом направлении – изучение роли иммуногенетических факторов в инициации, развитии и исходах цирроза печени [10, 12].

ХГС относится к мультифакторным заболеваниям [2], в патогенезе которых важную роль играет взаимодействие иммуногенетических механизмов и внешних факторов (вирус, интоксикации). Выбор генов-кандидатов для проведения исследования определяется знаниями молекулярных механизмов заболевания, структуры гена, функции белкового продукта, получаемого в результате его транскрипции, и той роли, которую он имеет в патогенезе.

Для изучения роли наследственных факторов получил широкое распространение ассоциативный анализ, предполагающий сравнение распространения аллелей среди больных и здоровых – «случай (присутствует фенотип заболевания) – контроль (фенотип заболевания отсутствует)». Появились сведения, что полиморфизмы генов, кодирующих синтез опсонинов, факторов хемотаксиса и фиброгенеза, могут влиять на прогрессирование ХГС [2].

Опубликованные к настоящему времени результаты включают исследование одного или нескольких полиморфизмов в отдельности и не содержат сведений по комбинированному анализу, включающему определение связи генотипа как совокупности ряда аллелей полиморфизмов и исхода заболевания. Представляется вероятным, что именно сочетание нескольких дефектов иммунитета, обусловленных наличием полиморфизмов одновременно в нескольких генах, белковые продукты которых вовлечены в патогенез ХГС, оказывает влияние на течение хронической вирусной инфекции.

Гены RNASEL, MBL, MCP-1, CTLA-4 и TGF- β 1 кодируют синтез белков, участвующих в иммунных реакциях. Замена нуклеотидов в области полиморфных участков ДНК этих генов приводит к изменению свойств, скорости синтеза и процессинга их белковых продуктов, что, в свою очередь, ведет к изменению характера иммунного ответа на вирусную инфекцию.

Данные о влиянии функциональных полиморфизмов RNASEL и CTLA-4 на течение ХГС отсутствуют. Опубликованы единичные работы, посвященные анализу полиморфизмов MBL, TGF- β 1 и MCP-1, результаты которых противоречивы [6, 11, 14, 15, 17].

Цель исследования – оценить вклад полиморфизмов генов RNASEL, MBL, MCP-1, CTLA-4 и TGF- β 1, кодирующих синтез белков иммунного ответа, в развитие цирротической стадии хронического вирусного гепатита С.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованные группы составили больные хроническим вирусным гепатитом С, находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении в Городской инфекционной больнице № 30 им. С. П. Боткина. Диагноз «ХГС» верифицировали обнаружением в крови пациентов антител к HCV методом иммуноферментного анализа и РНК HCV методом полимеразной цеп-

ной реакции. Длительность инфекции составила шесть месяцев и более.

Группу 1 составили 76 больных с цирротической стадией ХГС. У всех больных этой группы имели место гепатоспленомегалия и асцит, определяемые пальпаторно и подтвержденные данными ультразвукового исследования органов брюшной полости, желтуха, гипербилирубинемия, варикозное расширение вен пищевода II–III степени (по данным фиброгастроуденоскопии). Группу 2 составили 88 больных ХГС без проявлений отечно-асцитического синдрома. У пациентов отсутствовали HBsAg, антитела класса IgM к HAV.

Мужчины, употреблявшие более 30 г алкоголя в день, и женщины, употреблявшие более 20 г алкоголя в день, были исключены из исследования, так как установлено, что эти дозы вызывают токсическое поражение ткани печени [12].

Контрольную группу составили 122 здоровых доноров, находящихся на учете в отделении переливания крови НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

ДНК экстрагировали из слюны (1 мл), хранившейся при -20°C до использования, методом J. J. Doule (1990). Для идентификации полиморфизма +1385G/A гена RNASEL использовали метод анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР-ПДРФ) с созданием искусственного сайта рестрикции для эндонуклеазы Msp20 I. Полиморфизмы генов +1385G/A RNASEL, +230G/A MBL, -2518A/G MCP-1, +49A/G CTLA-4, +29T/C TGF- β 1 идентифицировали методом ПЦР-ПДРФ в соответствии с опубликованными методиками [3, 9, 16, 18]. Фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 8 %-м полиакриламидном геле, окрашивали бромидом этидия и идентифицировали в проходящем ультрафиолетовом свете.

Выявленное распределение частот генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга с использованием критерия χ^2 . Достоверность различий частот генотипов и аллелей в сравниваемых группах определяли с помощью χ^2 с учетом поправки Йетса и точного критерия Фишера. Статистически значимым считали различие при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индивидуальный анализ не выявил достоверных отличий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов RNASEL, MBL, CTLA-4 и TGF- β 1 между обследованными группами.

Встречаемость комбинаций изученных полиморфизмов приведены в таблице. Распределение компаундных гетерозигот по вариантным аллелям генов RNASEL, MBL, MCP-1, CTLA-4 и TGF- β 1, несущих генотип +1385 GA RNASEL/+230 GA MBL/-2518 AG MCP-1/+49 AG CTLA-4/+29 TC TGF- β 1, при сравне-

нии с компаундными гомозиготами по нормальным аллелям в группе больных с цирротической стадией ХГС и группе больных ХГС без проявлений отечно-асцитического синдрома значительно отличалось ($p=0,008$), в то же время не было достоверного отличия при сравнении первой и контрольной групп, а также второй и контрольной группы ($p=0,19$ и $p=0,35$ соответственно).

Сходные результаты получены при сопоставлении встречаемости композитного вариантного генотипа +1385 GA(AA) RNASEL/+230 GA(AA) MBL/-2518 AG(GG) MCP-1/+49 AG(GG) CTLA-4/+29 TC(CC) TGF- β 1, суммирующего не только гетерозиготные, но и монозиготные генотипы полиморфизмов генов RNASEL, MBL, CTLA-4, MCP-1, TGF- β 1. Отличие частот в первой и второй группах достигало еще более значительного уровня ($p=0,0009$), сравнение данных первой и второй групп с контрольной группой не выявило достоверного отличия ($p=0,10$ и $p=0,13$ соответственно). Особо обращает на себя внимание факт отсутствия лиц с таким генотипом среди больных ХГС без проявлений отечно-асцитического синдрома.

Распределение композитного вариантного генотипа в обследованных группах свидетельствует о том, что хроническая вирусная инфекция способствует «рекрутированию» лиц, несущих варианты аллели всех изученных полиморфизмов, в когорту, характеризующуюся развитием декомпенсированного цирроза печени.

Белковым продуктам изученных генов принадлежит большое значение в развитии иммунного ответа на вирусную инфекцию.

Вариантный аллель А полиморфизма +1385G/A гена RNASEL обуславливает снижение в три раза активности рибонуклеазы L – основного элемента внутриклеточного противовирусного механизма [7, 19].

Наследование мутантного аллеля А полиморфизма +230 G/A первого экзона гена MBL, который связан с заменой монокарбоновой аминокислоты глицина на дикарбоновую аминокислоту аспарагин в коллагеноподобном домене белка MBL и обуславливает конформационные изменения, приводящие к изменению четвертичной структуры молекулы и нарушению процесса взаимодействия с N-ацетилглюкозамином и маннозой, содержащихся в составе гликопротеинов E1 и E2 на поверхности вирусных частиц, приводит к ухудшению механизма элиминации вируса. Сказанное согласуется с данными о снижении вероятности устойчивого вирусологического ответа у гомо- и гетерозигот по мутантному аллелю А [9].

Репликация вирусного генома в гепатоцитах индуцирует синтез MCP-1 – ключевого фактора в процессе

Встречаемость комбинированных генотипов полиморфизмов генов MCP-1 -2518 A/G, TGF- 1 +29 T/C и CTLA-4 +49A/G у больных ХГС и в контрольной группе

Генотип	Больные с цирротической стадией ХГС, N (%)	Больные ХГС, N (%)	Контрольная группа, N (%)
+1385 GG RNASEL +230 GG MBL -2518 AA MCP-1 +49 AA CTLA-4 +29 TT TGF- 1	1 (1)	11 (12)	5 (4)
+1385 GA RNASEL +230 GA MBL -2518 AG MCP-1 +49 AG CTLA-4 +29 TC TGF- 1	3 (3)	0 (0)	1 (1)
+1385 GA(AA) RNASEL +230 GA(AA) MBL -2518 AG(GG) MCP-1 +49 AG(GG) CTLA-4 +29 TC(CC) TGF- 1	5 (6)	0 (0)	2 (2)

миграции моноцитов и Т-лимфоцитов в инфицированные ткани. Биаллельный полиморфизм -2518 A/G в моторной области влияет на степень экспрессии гена MCP-1, аллель G связан с более высоким уровнем продукции MCP-1 по сравнению с аллелем А [16].

TGF- β 1 является основным индуктором эпителиально-мезенхимальной трансформации. Главными продуцентами этого цитокина являются макрофаги, а также паренхиматозные клетки печени, экспрессия гена TGF- β 1 в которых усиливается на фоне репликации вируса. Полиморфизм в позиции +29 T/C гена TGF- β 1 обуславливает замену лейцина на пролин, что связано с увеличением секреции белка в 2,8 раза [18].

Дальнейшее развитие клеточной иммунной реакции вызывает активацию Т-хелперов первого типа, которая в значительной степени детерминирована генетически. Аллели гена CTLA-4, несущие А или G в позиции +49 первого экзона, соответствуют треонину или аланину в лидерном пептиде молекулы CTLA-4. Аллель G характеризуется снижением контроля над пролиферацией Т-клеток [3].

Таким образом, сочетание генетически неблагоприятных вариантов генов, кодирующих факторы внутриклеточного (рибонуклеаза L) и внеклеточного (MBL) звеньев врожденного иммунитета, может влиять на развитие цирроза при ХГС вследствие снижения эффективности противовирусного ответа.

Наряду с этим, сочетание в генотипе больных хроническим вирусным гепатитом С вариантных аллелей генов CTLA-4, MCP-1 и TGF- β 1, чьи белковые продукты являются критическими для межклеточного взаимодействия, способствует тому, что воспалительная реакция протекает более интенсивно и риск развития цирротической стадии заболевания повышается.

Полученные результаты продемонстрировали, что изолированное влияние каждого из изученных полиморфизмов генов, белковые продукты которых вовлечены в патогенез ХГС, выражено незначительно. Это в определенной степени объясняет противоречивость публикаций о влиянии отдельных вариантов генов на формирование цирроза печени у больных ХГС. Таким образом, подтверждается представление о ХГС как о

мультифакторном заболевании и необходимости использования в исследованиях комбинированного анализа нескольких полиморфизмов генов, вовлеченных в патогенез.

Приведенные данные свидетельствуют о высокой степени достоверности использования композитного вариантного генотипа полиморфизмов генов RNASEL, MBL, CTLA-4, MCP-1 и TGF- β 1 для прогнозирования исхода ХГС в цирроз печени с последующей его декомпенсацией.

Вместе с тем низкая частота встречаемости этого генотипа в структуре генотипов в обследованных группах диктует необходимость расширения спектра полиморфных маркеров и проведения дальнейших исследований по изучению сочетанного влияния полиморфизмов генов иммунного ответа на течение и исход ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cerny, A. Pathogenesis of chronic hepatitis C: immunological features of hepatic injury and viral persistence / A. Cerny, F. V. Chisari // *Hepatology*. – 1999. – № 30 (3). – P. 595–601.
2. Donaldson, P. T. Genetics of liver disease: immunogenetics and disease pathogenesis / P. T. Donaldson // *Gut*. – 2004. – № 53 (4). – P. 599–608.
3. Donner, H. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease / H. Donner [et al] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – № 82 (12). – P. 4130–4132.
4. Doule, J. J. Isolation of DNA from tissue / J. J. Doule, J. L. Doule // *Focus*. – 1990. – № 12. – P. 13–15.
5. Friedman, S. L. Liver fibrosis – from bench to bedside / S. L. Friedman // *J Hepatol.* – 2003. – № 38. – Suppl. 1. – P. S38–53.
6. Glas, J. The -2518 promotor polymorphism in the MCP-1 gene is not associated with liver cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection / J. Glas [et al] // *Gastroenterology*. – 2004. – № 126 (7). – P. 1930–1931.
7. Han, J. Q. Sensitivity of hepatitis C virus RNA to the antiviral enzyme ribonuclease L is determined by a subset of efficient cleavage sites / J. Q. Han [et al] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2004. – № 24. – P. 664–676.
8. Marcellin, P. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / P. Marcellin, T. Asselah, N. Boyer // *Hepatology*. – 2002. – № 36. – P. S47–56.
9. Matsushita, M. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose-binding lectin gene MBL / M. Matsushita [et al] // *Arch Virol.* – 1998. – № 143 (4). – P. 645–651.
10. McCaughan, G. W. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection / G. W. McCaughan, J. George // *Gut*. – 2004. – № 53 (3). – P. 318–321.
11. Muhlbauer, M. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease / M. Muhlbauer [et al] // *Gastroenterology*. – 2003. – № 125 (4). – P. 1085–1093.
12. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002 NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. – 2002. – Vol. 19. – № 3. – P. 30.
13. Poynard, T. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance / T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benmanov // *Semin Liver Dis.* – 2000. – № 20 (1). – P. 47–55.
14. Sasaki, K. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection / K. Sasaki [et al] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – № 35 (9). – P. 960–965.
15. Suzuki, S. Transforming growth factor-beta-1 genetic polymorphism in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection / S. Suzuki [et al] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – № 18 (10). – P. 1139–1143.
16. Szalai, C. Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 -2518 G/G genotype in CAD patients / C. Szalai [et al] // *Atherosclerosis*. – 2001. – № 158 (1). – P. 233–239.
17. Wang, H. Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms are associated with progression of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection / H. Wang [et al] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – № 11 (13). – P. 1929–1936.
18. Wood, N. A. Identification of human TGF-beta1 signal (leader) sequence polymorphisms by PCR-RFLP / N. A. Wood [et al] // *J. Immunol. Methods*. – 2000. – № 234 (1–2). – P. 117–122.
19. Xiang, Y. Effects of RNase L mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2',5'-oligoadenylates / Y. Xiang [et al] // *Cancer Res.* – 2003. – № 60. – P. 6795–6801.

РЕЗЮМЕ

А. О. Романов, Т. В. Беляева, Е. В. Эсауленко

Значение иммуногенетических факторов в развитии цирроза печени, ассоциированного с вирусом гепатита С

Цирроз печени является основным осложнением инфекции, вызванной вирусом гепатита С, темпы прогрессирования которого у разных больных неодинаковы. Полиморфизмы генов иммунного ответа могут оказывать значительное влияние на скорость прогрессирования и исход инфекции. Полиморфизмы генов +1385G/A RNASEL, +230G/A MBL, -2518A/G MCP-1, +49A/G CTLA-4, +29T/C TGF-beta1 идентифицировали методом ПЦР-ПДРФ у 76 больных с цирротической стадией хронического вирусного гепатита С (ХГС), 88 больных с хроническим вирусным гепатитом С без клинико-биохимических и инструментальных признаков цирроза печени. Контрольную группу составили 122 здоровых донора. Результаты исследования свидетельствуют, что наследование композитного генотипа +1385 GA(AA) RNASEL/+230 GA(AA) MBL/-2518 AG(GG) MCP-1/+49 AG(GG) CTLA-4/+29 TC(CC) TGF- β 1, обуславливающего синтез иммунорегуляторных протеинов, оказывает влияние на формирование цирроза печени при хронической HCV-инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, полимеразная цепная реакция, полиморфизмы.

SUMMARY

A. O. Romanov, T. V. Belyaeva, E. V. Esaulenko

Immunogenetic factors in the development of HCV-related liver cirrhosis

Liver cirrhosis is the major consequence of HCV infection and its rate of development varies between individuals. Functional polymorphisms in genes controlling the host immune response can play an important role in determining infection outcome. Polymorphisms +1385G/A RNASEL, +230G/A MBL, -2518A/G MCP-1, +49A/G CTLA-4, +29T/C TGF-beta1, were analyzed by PCR-RFLP techniques in 76 patients with cirrhosis due to chronic HCV infection and 88 patients with chronic hepatitis C. The control group comprised 122 healthy, unrelated blood donors. The results suggest that inheritance of the composite +1385 GA(AA) RNASEL/+230 GA(AA) MBL/-2518 AG(GG) MCP-1/+49 AG(GG) CTLA-4/+29 TC(CC) TGF- β 1 genotype, which appears to affect the immunoregulatory proteins production, may be associated with HCV-related liver cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, polymerase chain reaction, polymorphisms.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.65-006-036.3:61.001.57]-092.4

**Я. Г. Муразов, В. Г. Беспалов,
А. В. Панченко, О. Ф. Чепик**

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ФОНОВЫХ, ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лаборатория химиопрофилактики рака и онкофармакологии, лаборатория патоморфологии НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург

Химиопрофилактика рака предстательной железы (РПЖ) – одно из перспективных направлений борьбы с данным социально значимым заболеванием. В мире активно ведется поиск эффективных средств синтетического и природного происхождения, которые способны тормозить или предотвращать развитие клинически значимых форм РПЖ [1, 2]. Успешный поиск и изучение химиопрофилактических агентов во многом зависит от наличия экспериментальных (доклинических) моделей, которые отражали бы все этапы канцерогенеза предстательной железы. На сегодняшний день наибольшее распространение получили трансгенные и комбинированные модели РПЖ. Среди трансгенных моделей широко используются мыши линии TRAMP (Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate) и трансгенные крысы SV40-Tag [4, 5]. Несмотря на ряд преимуществ трансгенных моделей (раннее развитие патологии, поражение различных долей простаты, наличие метастазов), следует отметить, что моделируемые генетические изменения у животных практически не встречаются у человека. Наиболее близкой к патологии предстательной железы у человека, перспективной для изучения процессов канцерогенеза и тестирования химиопрофилактических средств, является группа сложных двухстадийных моделей с сочетанным введением канцерогена и препаратов тестостерона (в основном тестостерона пропионата), которым предшествует фармакологическая кастрация [3, 6]. При этом тестостерон выступает в роли промотора предопухолевых (простатическая интраэпителиальная неоплазия – ПИН) и опухолевых изменений, стимулирует пролиферацию клеток простаты. В период интенсивной клеточной пролиферации (после введения высокой дозы тестостерона) вводится канце-

роген, инициируя таким образом патологические изменения простаты с высокой частотой. Наибольшее распространение получили модели с использованием в качестве канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины (МНМ). Согласно литературным данным, количественное описание комбинированных моделей сводится лишь к определению общей частоты выявления РПЖ, а еще реже – ПИН в различных отделах предстательной железы. Довольно редко встречаются сведения о метастатических формах и путях метастазирования. Данные о развитии фоновой патологии – доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) – и вовсе отсутствуют. К тому же весьма перспективной может быть замена фармакологического метода кастрации на хирургический, а также использование смеси эфиров тестостерона, обладающей более длительным и сильным андрогенным действием по сравнению с тестостерона пропионатом.

Цель исследования: разработать комбинированную модель канцерогенеза предстательной железы, индуцированного МНМ, с использованием хирургического метода кастрации и промотории пролонгированным препаратом тестостерона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент был проведен на 50 аутбредных крысах-самцах Вистар, полученных из питомника «Рапполово» РАН. Животные содержались в виварии барьерного типа на стандартном рационе. В начале эксперимента 38 крысам (опытная группа) под наркозом была выполнена хирургическая кастрация. Прооперированные животные наблюдались в течение 21 дня. На 22-й день эксперимента крысам введен однократно внутривенно пролонгированный препарат тестостерона (смесь эфиров), исходя из дозы самого «ко-

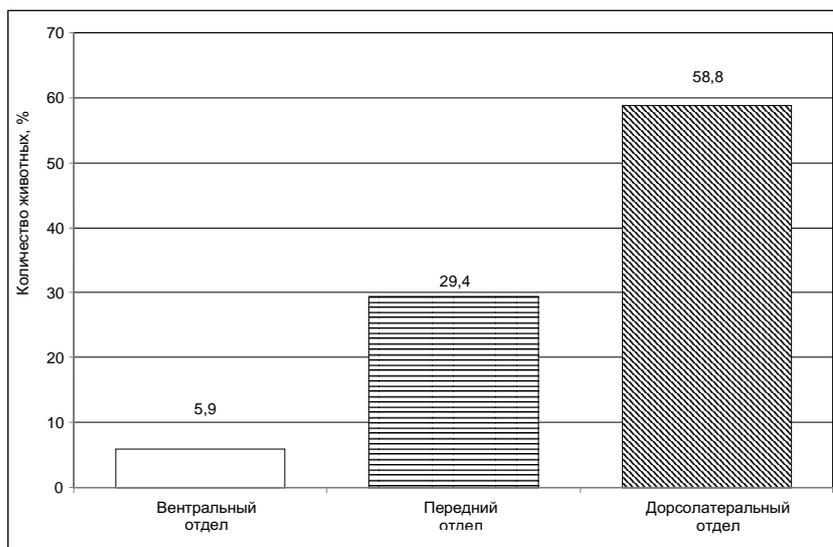


Рис. 1. Количество крыс с РПЖ в различных отделах предстательной железы. У 6 (17,6 %) крыс аденокарцинома обнаружена одновременно в правой и левой передней простате

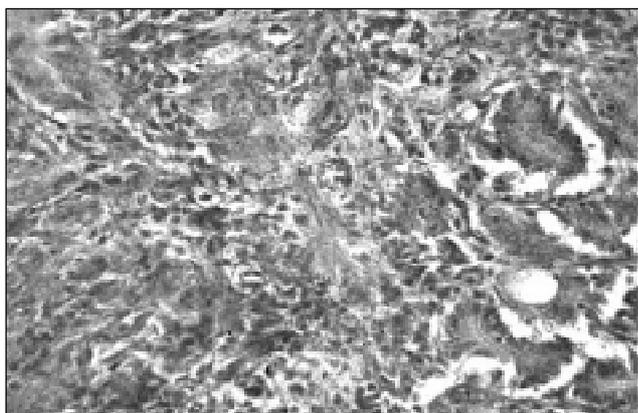


Рис. 2. Аденокарцинома дорсолатерального отдела предстательной железы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×300

роткоживущего» эфира тестостерона – 100 мг/кг массы тела тестостерона пропионата. Через 3 дня после инъекции препарата тестостерона крысам введена однократно внутривенно (через хвостовую вену) МНМ в дозе 50 мг/кг массы тела, растворенная в стерильном физиологическом растворе в концентрации 10 мг/мл. Через 7 дней после инъекции МНМ начато введение того же препарата тестостерона внутривенно, исходя из расчета 2 мг/кг массы тела тестостерона пропионата. Препарат тестостерона вводился в течение 60 дней с промежутками между введениями 3 дня, всего 15 инъекций (ранняя промоция). После этого препарат вводился внутривенно в дозе, исходя из расчета 2 мг/кг массы тела тестостерона пропионата 1 раз в неделю до конца эксперимента (поздняя длительная промоция). Параллельно проводили наблюдение за 12 крысами, не получавшими никаких введений (интактный контроль). По окончании эксперимента, а также у забитых в терминальном состоянии

и павших до этого животных проводилось индивидуализированное взвешивание и полная аутопсия каждой крысы с последующим гистологическим исследованием материала. Предстательная железа у животных забиралась и взвешивалась в виде комплекса дорсальной, латеральных и вентральных долей простаты. Отдельно забирались семенные пузырьки с передней простатой. Определяли продолжительность жизни, число крыс с РПЖ и ПИН всего, среднее число РПЖ и ПИН на крысу из группы, среднее число РПЖ и ПИН на опухоленосителя, число крыс с метастатическим РПЖ, а также число патологических изменений в различных отделах предстательной железы. Наибольшее внимание было уделено дорсолатеральному отделу простаты, так как именно он онтогенетически наиболее близок к предстательной железе человека. Кроме того, определяли число РПЖ и ПИН в вентральном и переднем отделах предстательной железы. Для оценки выраженности ДГПЖ сравнивали значения простатического индекса (отношение массы простаты в мг к 100 г массы тела крысы) у опытных и интактных животных (если простата макроскопически не была поражена опухолью). Результаты экспериментов подвергались статистической обработке по стандартным методикам с помощью программ EXCEL и STATISTICA. Расчет всех статистических показателей производился по отношению к эффективным крысам, т. е. дожившим до выявления первого случая ПИН или РПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе интактного контроля при проведении полной аутопсии животных и дальнейшем анализе гистологического материала в конце эксперимента не было выявлено ни одного случая ДГПЖ, ПИН и РПЖ.

Число эффективных животных в опытной группе составило 34 (89,5 %). Воздействия, индуцирующие канцерогенез предстательной железы, достоверно уменьшали выживаемость животных в опытной группе. Если в интактном контроле к 56-й неделе эксперимента (момент забоя) погибла лишь 1 (8,3 %) крыса от пневмонии, то в опытной группе погибли 22 (64,7 %) животных. Большинство причин смерти в опытной группе было связано с развитием злокачественных новообразований. РПЖ был выявлен у 22 (64,7 %) животных. День выявления первого РПЖ – 302-й. Всего было выявлено 38 случаев РПЖ. Среднее число РПЖ на крысу было равно $1,12 \pm 0,18$, на опухоленосителя – $1,73 \pm 0,18$. Количество крыс с РПЖ

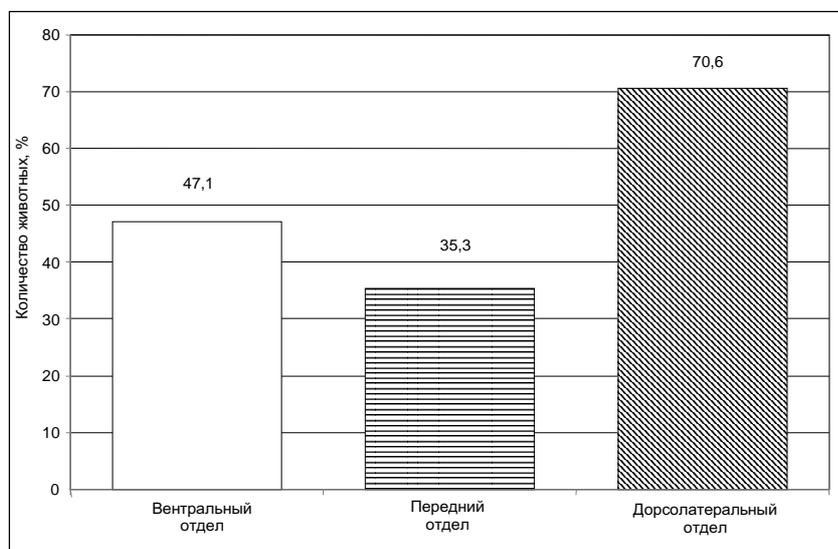


Рис. 3. Количество крыс с ПИН в различных отделах предстательной железы

в различных отделах простаты, выраженное в процентах по отношению к эффективным животным, показано на рис. 1.

Значительным было количество метастатических РПЖ – 11 (32,4 %). Первая метастатическая форма была выявлена на 333-й день эксперимента. Характерными при метастатическом РПЖ были метастазы в висцеральную брюшину, сальник, брыжейку кишечника. РПЖ также метастазировал у крыс в почки, печень, селезенку, легкие, различные группы лимфоузлов – парааортальные, параректальные, лимфоузлы ворот печени, почек, селезенки, желудка. Наиболее часто метастазировал РПЖ дорсолатерального отдела, в более редких случаях – РПЖ переднего отдела. По гистологическому типу все выявленные случаи РПЖ были аденокарциномами, в основном с высоким индексом Глисона (8–10), и лишь в 1 случае – переходноклеточный рак. Типичная гистологическая картина наиболее часто выявляемой аденокарциномы дорсолатерального отдела предстательной железы показана на рис. 2.

Предопухольевые изменения простаты (ПИН) были выявлены у 26 (76,5 %) крыс, всего 52 случая. Первый случай предрака был выявлен на 244-й день от начала эксперимента. Среднее число отделов простаты с ПИН на крысу составило $1,53 \pm 0,19$, на носителя – $2,00 \pm 0,15$. ПИН, так же как и РПЖ, наиболее часто встречалась в дорсолатеральном отделе предстательной железы (рис. 3).

В большинстве случаев у крыс с диагнозом «ПИН» наблюдали распространенные структурные изменения ткани отделов предстательной железы, скопления ацинусов с ПИН в очаги, чаще всего – множественные, в нескольких отделах предстательной железы. Как правило, при выявлении распространенной ПИН у крыс в отделах простаты присутствовала одновременно ПИН тяжелой степени и ПИН легкой степени. Наиболее часто ПИН была представлена пучкообразной формой, хотя также встречались микрососочковая и крибриформная формы ПИН (рис. 4).

Практически у всех крыс из опытной группы макроскопически на аутопсии на всех сроках дорсолатеральный отдел, вентральные и передние доли предстательной железы, а также семенные пузырьки выглядели гиперплазированными. У большинства животных можно было обнаружить выраженные гистологические проявления ДППЖ железистого, мышечного и железисто-мышечного типа: уменьшение межацинарных пространств, гиперплазия мышечной ткани в септах. Данные гистологические изменения у интактных крыс были значительно менее выражены. При оценке выраженности ДППЖ было выявлено достоверное увеличение простатического индекса ($p < 0,001$): $548,4 \pm 30,4$ у животных, подвергнутых воздействиям, и $241,6 \pm 11,6$ у интактных крыс.

ВЫВОДЫ

1. Применение хирургического метода кастрации, канцерогена МНМ, а также длительной промоции про-



Рис. 4. Очаг ПИН дорсолатеральной простаты пучкообразной и микрососочковой формы рядом с нормальными ацинусами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 150$

лонгированным препаратом тестостерона при отсутствии выработки собственных андрогенов дает возможность получить в эксперименте на крысах-самцах «Вистар» весь комплекс патологических изменений предстательной железы – от предрака до метастатического РПЖ, которые развиваются на фоне сопутствующей ДППЖ.

2. Полученная экспериментальная модель может быть рекомендована для изучения процессов канцерогенеза простаты, поиска и доклинического исследования эффективности фармакологически активных веществ, потенциально применимых для первичной и вторичной химиопрофилактики РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов, В. Г. Селен и химиопрофилактика рака предстательной железы / В. Г. Беспалов [и др.] // Мужское здоровье и долголетие: Материалы 9-го рос. науч.-образоват. форума. – М.: Римэкспо, 2011. – С. 19.
2. Беспалов, В. Г. Химиопрофилактика рака предстательной железы / В. Г. Беспалов [и др.] // Медлайн экспресс. – 2011. – № 1. – С. 57–64.
3. Fizazi, K. Modules précliniques de cancer de la prostate / K. Fizazi, N. M. Navone // Bull Cancer. – 2005. – Vol. 92. – P. 129–141.
4. Greenberg, N. M. Prostate cancer in a transgenic mouse / N. M. Greenberg [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 3439–3443.
5. Harper, C. E. Genistein and resveratrol, alone and in combination, suppress prostate cancer in SV-40 tag rats / C. E. Harper [et al] // Prostate. – 2009. – №1. – Vol. 69. – P. 1668–1682.
6. Lamb, D. J. Challenges in prostate cancer research: animal models for nutritional studies of chemoprevention and disease progression / D. J. Lamb, L. Zhang // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135. – № 12. – Suppl. – P. 3009S–3015S.

РЕЗЮМЕ

Я. Г. Муразов, В. Г. Беспалов, А. В. Панченко, О. Ф. Чепик

Разработка экспериментальной модели фоновых, предопухольевых и опухольевых изменений предстательной железы

Представлено описание комбинированной модели канцерогенеза предстательной железы, разработанной на аутбредных крысах-самцах «Вистар» с использованием хирургического

метода кастрации, введения канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины и промоции пролонгированным препаратом тестостерона. Приведены количественные характеристики модели, гистологическая характеристика патологических очагов и сроки их развития в различных отделах простаты животных.

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиопрофилактика рака, моделирование канцерогенеза.

SUMMARY

Ya. G. Murazov, V. G. Bespalov, A. V. Panchenko, O. F. Chepik

Development of an Experimental Model of Concomitant, Precancerous, and Cancer Lesions of the Prostate

The article presents a combined model of prostate carcinogenesis developed in outbred male Wistar rats using surgical method of castration and administration of N-methyl-N-nitrosourea accompanied with promotion by long acting testosterone medication. Quantitative characteristics of the model, histological data and the period of development of pathological lesions in different parts of the animal prostate are described.

Key words: prostate cancer, cancer chemoprevention, carcinogenesis modeling.

© Ю. А. Архипова, В. В. Тимченко, 2011 г.
УДК 618.2:616-097-022]:611.314-053.32

Ю. А. Архипова, В. В. Тимченко

ХАРАКТЕРИСТИКА СРОКОВ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫМИ ЖЕНЩИНАМИ

Кафедра инфекционных болезней у детей имени проф. М. Г. Данилевича Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; Специализированный дом ребенка № 16 (психоневрологический), Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

ВИЧ-инфекция относится к числу наиболее распространенных и опасных инфекций человека. В мире ежедневно инфицируется ВИЧ свыше 15 тысяч человек [8]. В настоящее время наблюдается рост распространенности ВИЧ-инфекции среди женщин детородного возраста, наметившийся в связи с увеличением гетеросексуального компонента в передаче ВИЧ [1, 2, 6, 9, 10]. Соответственно, происходит неуклонное увеличение общего количества детей, рожденных такими женщинами, в том числе детей, инфицированных ВИЧ в результате вертикальной трансмиссии [7].

Перинатальная ВИЧ-инфекция оказывает значительное влияние на физическое развитие детей, приводя к его задержке по сравнению с физическим развитием здоровых сверстников и дисгармоничности с первых месяцев жизни [4, 5, 11]. Социальный фактор усугубляет данные нарушения [4]. Динамика основных показателей физического развития связана с функцией иммунной системы и течением ВИЧ-инфекции, отражает тяжесть заболевания и служит дополнительным объективным критерием эффективности терапии [4, 11].

Прорезывание и смена зубов отражают уровень физического развития ребенка, а также состояние его здоровья. Прорезывание зубов обусловлено развити-

ем зубных и околозубных тканей и регулируется центральной нервной системой. Важное значение в этом процессе имеют генетические факторы, гормональные влияния, обмен веществ, состояние здоровья ребенка, влияние внешней среды и т. д. [3]. Известно, что у ВИЧ-инфицированных детей отмечена задержка в прорезывании и смене молочных зубов, особенно при наличии клинических проявлений ВИЧ-инфекции [12].

Цель исследования – оценка сроков прорезывания и количества зубов у детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, а также сопоставление полученных параметров с антропометрическими данными и показателями психомоторного развития обследованных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Специализированного дома ребенка № 16 (психоневрологического). Проведено обследование 156 детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами и воспитывающихся в условиях закрытого детского учреждения.

Обследуемые дети выделены в две группы. Первую (I) группу составили 58 детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, из них 33 доношенных ребенка (11 мальчиков, 22 девочки) и 25 недоношенных детей (13 мальчиков, 12 девочек), родившихся на сроке гестации 27–38 недель. Вторая (II) группа представлена 98 неинфицированными ВИЧ детьми ВИЧ-инфицированных женщин, из них 73 доношенных ребенка (41 мальчик, 32 девочки) и 25 недоношенных детей (13 мальчиков, 12 девочек), родившихся на сроке гестации 30–37 недель.

Решение по установлению или отмене диагноза ВИЧ-инфекции у детей ВИЧ-инфицированных матерей принималось Комиссией по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции у детей (председатель – главный инфекционист Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор А. Г. Рахманова) на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Клиническая ка-

тегория ВИЧ-инфекции определялась в соответствии с критериями классификации ВИЧ-инфекции у детей моложе 13 лет (CDC, 1994).

Проводилась фиксация сроков прорезывания зубов у детей, а также определение количества зубов у детей ежемесячно. Исследована взаимосвязь указанных параметров и показателей физического и психического развития детей.

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Обработка вариационных рядов включала подсчет значений средних арифметических величин (M), стандартной ошибки средних (m). Оценка значимости количественных показателей в двух независимых выборках проводилась с использованием U -критерия Манна-Уитни. Анализ связи двух признаков проводился с использованием метода определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дети обеих групп рождены ВИЧ-инфицированными женщинами. ВИЧ-инфекция диагностирована у них за 4 месяца – 7 лет до настоящих родов. Сопутствующая патология матерей представлена хроническими вирусными гепатитами В и С, сифилисом, гонореей, герпесвирусной инфекцией, поражением кожи (псориаз, нейродермит, пиодермия, дерматит), туберкулезом легких, анемией, ожирением, микоплазмозом, трихомонозом, кондилломатозом, чесоткой, бронхиальной астмой, хроническим пиелонефритом.

Большинство матерей являлись потребителями наркотиков, в том числе инъекционных – героина, эфедрина, метадона, морфина, бутирата, буторфанолола, кокаина, а также нозепама со сроками наркопотребления от 1 до 12 лет. Ряд матерей злоупотребляли алкоголем, курили.

Брак зарегистрирован лишь у 5 матерей детей (8,6%) I группы и у 7 матерей (7,1%) детей II группы, 2 матерей детей II группы являются лицами без определенного места жительства. Различий по указанным параметрам между матерями детей двух групп не выявлено.

При анализе сроков прорезывания зубов у обследованных детей установлено, что зубы прорезываются у ВИЧ-негативных детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции раньше, чем у детей с ВИЧ-инфекцией. Кроме того, у ВИЧ-негативных детей количество зубов к году жизни больше, чем у ВИЧ-позитивных детей ($p = 0,000000$).

Возраст начала прорезывания зубов составляет в I группе 4–17 месяцев ($10,1 \pm 0,4$ мес.), количество зубов к году у детей I группы составляет 0–8 ($3,6 \pm 0,3$). Во II группе прорезывание зубов начинается в 4–12 месяцев ($7,5 \pm 0,1$ мес.), количество зубов к году составляет 1–12 ($6,3 \pm 0,2$). Зависимостей от пола сроков прорезы-

вания зубов и количества зубов к году у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, как доношенных, так и недоношенных, не выявлено.

Зубы у родившихся доношенными детьми с перинатальной ВИЧ-инфекцией начинают прорезываться в 4–14 месяцев ($8,8 \pm 0,4$ мес.), количество зубов к году составляет 0–8 ($4,4 \pm 0,4$ зуба). У недоношенных детей I группы зубы начинают прорезываться в 7–17 месяцев ($11,8 \pm 0,7$ мес.), количество зубов к году составляет 0–8 ($2,6 \pm 0,5$). Таким образом, зубы у родившихся доношенными ВИЧ-позитивных детей начинают прорезываться раньше, чем у недоношенных детей ($p < 0,001$). Количество зубов к году жизни у них также больше ($p < 0,05$).

Зависимость сроков прорезывания зубов и их количества от стадии ВИЧ-инфекции не выявлено, так же как и от того, проводилась ли ребенку высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции, или нет.

Выявлена обратная корреляция сроков начала прорезывания зубов ВИЧ-инфицированных детей и длительности заболевания их матерей хроническим вирусным гепатитом В ($r = -0,89$, $p < 0,05$), массы тела при рождении детей ($r = -0,48$, $p < 0,001$), длины тела при рождении ($r = -0,48$, $p < 0,001$), окружности головы ($r = -0,41$, $p < 0,005$), окружности груди ($r = -0,49$, $p < 0,001$), второй оценки по шкале Апгар ($r = -0,32$, $p < 0,05$). Также имеется обратная зависимость количества зубов к году и сроков овладения навыками моторного развития: переворачиваться со спины на живот ($r = -0,42$, $p < 0,005$), с живота на спину ($r = -0,58$, $p < 0,001$), сидеть ($r = -0,45$, $p < 0,001$), встать на четвереньки ($r = -0,41$, $p < 0,005$), стоять у опоры ($r = -0,42$, $p < 0,005$), ходить у опоры ($r = -0,40$, $p < 0,005$).

Установлена корреляция количества зубов к году у ВИЧ-инфицированных детей и массы тела при рождении ($r = -0,38$, $p < 0,005$), длины тела ($r = -0,39$, $p < 0,005$), окружности груди ($r = -0,39$, $p < 0,01$).

Кроме того, выявлена зависимость сроков начала прорезывания зубов и сроков овладения навыками моторного развития: умения переворачиваться со спины на живот ($r = -0,48$, $p < 0,001$), с живота на спину ($r = -0,64$, $p < 0,001$), сидеть ($r = -0,38$, $p < 0,005$), встать на четвереньки ($r = -0,41$, $p < 0,005$), встать у опоры ($r = -0,36$, $p < 0,005$), ходить у опоры ($r = -0,34$, $p < 0,01$).

ВИЧ-негативные доношенные мальчики и девочки по срокам прорезывания зубов и по количеству зубов к году жизни не различаются, как и дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Различий по указанным показателям в зависимости от пола у недоношенных детей II группы также не выявлено. Установлена обратная корреляция сроков начала прорезывания зубов у ВИЧ-негативных детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции и длины их тела при рождении ($r = -0,20$, $p < 0,05$), первой оценки по шкале Апгар ($r = -0,27$, $p < 0,05$), второй оценки по шкале Апгар ($r = -0,26$, $p < 0,05$). Кроме того, чем выше была первая оценка по

Апгар ($r=-0,25$, $p<0,05$) и вторая оценка по Апгар ($r=-0,22$, $p<0,05$), тем большее количество зубов к году было у детей II группы. У доношенных детей II группы зубы начинают прорезываться раньше, чем у детей, родившихся недоношенными ($p<0,05$), однако количество зубов к году в подгруппах не различается. У доношенных детей зубы прорезываются в 5–12 месяцев ($7,3\pm 0,2$ мес.), к году количество зубов составляет 1–12 ($6,4\pm 0,2$). У недоношенных – соответственно в 4–11 месяцев ($8,1\pm 0,3$ мес.), 2–9 зубов ($6,0\pm 0,4$).

В целом при сравнении доношенных детей обеих групп определено более раннее прорезывание зубов у ВИЧ-негативных детей ($p<0,005$) и большее количество у них зубов к возрасту 12 месяцев ($p<0,001$). Подобные тенденции сохраняются и при сравнении сроков прорезывания зубов и количества зубов к году у недоношенных детей двух групп (соответственно $p<0,001$ и $p<0,001$). Обращает на себя внимание то, что у 13 ВИЧ-позитивных детей (22,4%) к году не прорезалось ни одного зуба, в то время как среди представителей II группы таких детей не было ($\chi^2=23,96$, $p=0,0000$).

ВЫВОДЫ

Детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией отличают более поздние сроки прорезывания молочных зубов и меньшее их количество к году жизни по сравнению с неинфицированными ВИЧ детьми из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции. Выявлена обратная корреляция показателей физического и психомоторного развития детей ВИЧ-позитивных женщин при рождении и сроков прорезывания зубов, а также прямая зависимость показателей развития детей и количества зубов к году жизни.

Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать о менее высоком уровне биологической зрелости детей, перинатально инфицированных ВИЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Додонов, К. Н. Проблемы диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных детей: анализ ситуации в России / К. Н. Додонов // Медико-биолог. и соц.-психолог. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2009. – № 2. – С. 50–54.
2. Доклад о глобальной эпидемии СПИДА 2008 / Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДУ (ЮНЭЙДС). – 2008. – 360 с.
3. Котомин, Б. В. Основные этапы развития зубочелюстной системы ребенка в ante- и постнатальном периодах / Б. В. Котомин, Г. Г. Смердова. – Смоленск, 2002. – 21 с.
4. Петрова, А. Г. Клинико-иммунологические аспекты перинатальной ВИЧ-инфекции у детей – оптимизация диагности-

ки, лечения и реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Г. Петрова. – Красноярск, 2008. – 47 с.

5. Петрова, А. Г. Основные параметры физического развития перинатально ВИЧ-инфицированных детей-сирот / А. Г. Петрова [et al] // Детские инфекции. – 2006. – № 1. – С. 70–73.

6. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. – СПб.: Питер, 2003. – 448 с.

7. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова [и др.] // Детские инфекции. – 2004. – № 4. – С. 7–10.

8. Цинзерлинг, В. А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей многопрофильных стационаров / В. А. Цинзерлинг, М. Л. Чухловина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. – 448 с.

9. Ястребова, Е. Б. Перинатальная ВИЧ-инфекция у детей Санкт-Петербурга (клиника, диагностика, лечение) / Е. Б. Ястребова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 6. – С. 27–31.

10. Aldrovandi, G. M. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth / G. M. Aldrovandi [et al] // AIDS. – 2009. – № 23 (6). – P. 661–672.

11. Isanaka, S. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children / S. Isanaka [et al] // Nutrition reviews. – 2009. – № 67 (6). – P. 343–359.

12. Valdez, I. H. Oral health of pediatric AIDS patients: a hospital-based study / I. H. Valdez [et al] // ASDC J. Dent. Child. – 1994. – № 61. – P. 114–118.

РЕЗЮМЕ

Ю. А. Архипова, В. В. Тимченко

Характеристика сроков прорезывания зубов у детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами

Ежегодно наблюдается рост числа ВИЧ-позитивных женщин детородного возраста, а также количества детей, рожденных такими женщинами. Перинатальная ВИЧ-инфекция приводит к задержке физического развития детей. Проведено обследование 156 детей первого года жизни, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами. Определены сроки прорезывания зубов, а также их количество ежемесячно; исследована взаимосвязь этих параметров и показателей физического и психомоторного развития.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, прорезывание зубов, физическое развитие.

SUMMARY

U. A. Arkhipova, V. V. Timchenko

Characteristics of teeth eruption in one year old children born by HIV-positive women

Topicality of the HIV-infection is nowadays beyond doubts. The number of HIV-positive women of childbearing age, as well as of children born by such women is growing with each year. Perinatal HIV-infection leads to retarded physical development. 156 children of the first year of life born by HIV-positive women were investigated. The time of teeth eruption, as well as their number were checked every month. Correlation of these parameters and those of physical and psychomotor development was studied.

Key words: HIV-infection, children, teeth eruption, physical development.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.14-007.64-08.849.19

**Д. П. Грицаенко, Н. Н. Петрищев,
А. С. Лапшин, Т. Г. Гришачева,
А. Ж. Мельцова, И. Г. Хабарова,
Ф. С. Нефедьев**

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 0,97 мкм ВМЕСТО КОРОТКОГО СТРИППИНГА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

Кафедра госпитальной хирургии № 2 Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Центр лазерной медицины

ВВЕДЕНИЕ

В основе лечения гемодинамических нарушений при варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБ) лежит устранение патологического рефлюкса крови и выключение из кровотока патологически измененных участков венозной системы. С этой целью обычно применяются хирургические вмешательства, рекомендованные во многих учебниках и руководствах [5].

Стандартные методы оперативного лечения ВБ, особенно удаление стволов большой (БПВ) или малой (МПВ) подкожных вен, – стриппинг, имеют ряд существенных недостатков: возникновение гематом в сосудистом ложе вследствие кровоизлияний в кожу, ятрогенные повреждения лимфатических сосудов и нервов, неудовлетворительный косметический результат [6].

В настоящее время относительно лечения ВБ используется принцип радикальности и мини-инвазивности, поэтому, наряду с традиционными хирургическими операциями, все чаще используются эндовазальные методы облитерации вен, к которым относятся различные варианты склерозирования, радиочастотная и лазерная коагуляции [5, 6]. Первые попытки применения лазера в лечении ВБ [2] были предприняты в начале 80-х гг. прошлого века, с тех пор арсенал лазеров, используемых в медицине, значительно увеличился [2, 6], методы эндовенозной лазерной коагуляции (ЭВЛК), являющиеся дополнением, а в некоторых случаях и альтернативой традиционному хирургическому лечению, хорошо разработаны, им посвящено большое количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе, включая две зарегистрированные в Российской Федерации медицинские технологии [4, 7].

Целью нашего исследования было отработка методики ЭВЛК и внедрение ее в практику клиники. На этапе освоения было принято решение ограничиться заменой короткого стриппинга БПВ лазерной коагуляцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С февраля 2011 г. в хирургическом отделении клиники госпитальной хирургии № 2 проведено оперативное лечение с применением ЭВЛК 20 пациентам, из них женщин – 18, мужчин – 2. Возраст пациентов – от 28 до 73 лет. При определении показаний к использованию методики ориентировались на данные литературы [1, 5–7, 9], а именно – клинический класс ВБ по СЕАР – С2-С4, поражения носили первичный характер, затрагивали бассейн БПВ, патологический вертикальный рефлюкс по которой верифицировался при ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС). Выполнено 23 ЭВЛК на протяжении 23–40 см БПВ, диаметр вены у устья не превышал 1,0 см, а на протяжении бедра колебался от 0,6 до 0,8 см. Все операции проводились под спинно-мозговой анестезией и по комбинированной методике: кроссэктомия, ЭВЛК ствола БПВ на бедре, мини-флебэктомия. Кроссэктомии проводили всем пациентам, несмотря на отсутствие в зарегистрированной методике [7] указаний на возможные тромбоэмболические осложнения при проведении методики без кроссэктомии.

Для ЭВЛК использовался лазер «Лахта-Милон» (Россия) [4–7] с длиной волны 0,97 мкм, максимальной мощностью излучения 30 Вт. Перед вмешательством каждому пациенту проводилась кожная маркировка ствола БПВ под контролем УЗАС, расчет необходимой суммарной, а затем линейной плотности энергии, величина которой варьировала в пределах 70–120 Дж/см [4–7, 10]. Режим лазерного излучения был выбран импульсный с длиной импульса 1 с и интервалом 0,3 с. Проведение волоконного оптического световода осуществляли ретроградно через дистальный конец БПВ после кроссэктомии, предварительно поместив его в удлинитель для инфузионной терапии, что значительно облегчало проведение и предотвращало повреждение вены. Конец световода выдвигался за пределы удлинителя после достижения дистальной точки запланированного коагуляции. Выполнение паравазальной тумесценции мы считали обязательным этапом ЭВЛК, поскольку операции выполнялись под спинно-мозговой анестезией, мы использовали не раствор Кляйна, а физиологический раствор хлорида натрия комнатной температуры. Непосредственно ЭВЛК выполнялась по рекомендованной зарегистрированной методике [4] – световод извлекался дискретно с шагом 1–3 мм, а между перемещениями подавался импульс излучения. Оперативное вмешательство заканчивалось эластической компрессией всей нижней конечности (или конечностей) с применением эластических бинтов средней растяжимости. В раннем послеоперационном периоде по показаниям назначались анальгетики.

Для оценки результатов проводилось послеоперационное наблюдение, включавшее ежедневный клинический осмотр в течение срока пребывания

пациента в стационаре и через 1 месяц после операции и УЗАС-контроль в 1-е и 30-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде практически все пациенты отмечали болевые ощущения в области оперативного вмешательства, но интенсивность их была незначительной, что не потребовало применения наркотических анальгетиков. Только в 2-х случаях боли были достаточно интенсивные и обусловлены развившимся послеоперационным фрагментарным тромбофлебитом. Это осложнение описано как возможное [4] и возникает в результате недостаточной деструкции вены. Другие виды осложнений – парестезии, гематомы, ожоги кожи в области проведения ЭВЛК – не наблюдались. У всех пациентов в 1-е сутки отмечалась инфильтрация по ходу облитерированного участка вены и была обусловлена, на наш взгляд, проводимой тумесценцией. На 2–3-и сутки болевые ощущения практически не беспокоили и инфильтрация не наблюдалась, за исключением 2-х пациентов с фрагментарным тромбофлебитом, у них болевой синдром и инфильтрация (в верхней трети голени и нижней трети бедра) сохранялись в течение 4–5 суток. При контрольных УЗАС в 1-е сутки после операции картина окклюзионного тромбоза коагулированной вены выявлялась у всех пациентов. Выписка из стационара осуществлялась на 3–5-е сутки. При контрольных осмотрах через 1 месяц после операции пациенты жалоб не предъявляли, пальпаторно определялось уплотнение по ходу коагулированного участка БПВ, по данным УЗАС вена выглядела в виде «плотного тяжа» без кровотока.

Хотелось бы отметить следующее: при подготовке к проведению ЭВЛК перед нами встал вопрос о стерилизации волоконного оптического световода. Каких-либо рекомендаций по этому поводу ни в отечественной, ни в зарубежной литературе мы не нашли. Поэтому способ и режим стерилизации были выбраны нами по аналогии со схемой стерилизации инструментария для лапароскопических вмешательств. Для этой цели использовалась стерилизационная система «STERRAD», которая применяется для стерилизации медицинского инструментария – оптических устройств, эндоскопов, видеокамер, видеоскопов, инструментов для микрохирургии, электрических и электронных устройств, эндопротезов, изделий из полимеров и т. д.

Еще одна небольшая проблема, возникшая на этапе подготовки, – способ проведения оптического волокна по вене. Имеющиеся в продаже наборы для ЭВЛК содержат составляющие, которые применимы только в процессе пункционной методики (игла для пункции, расширитель и проводник), кроме того, они

слишком дороги. Нас же интересовал только эластичный пластиковый катетер длиной 30–40 см. Выход был найден в виде удлинителя для инфузионной терапии – это пластиковый катетер длиной 90 см, достаточно эластичный, чтобы провести через него без повреждения оптический световод, а затем без травмы венозной стенки доставить последний к намеченной точке начала коагуляции.

После решения этих несложных задач и проведения анализа полученных данных мы пришли к выводу, что эндовенозная лазерная коагуляция, примененная вместо короткого стриппинга, очень гармонично дополняет спектр возможных плановых оперативных вмешательств, позволяющих сократить сроки пребывания пациентов в хирургическом стационаре. Однако, на наш взгляд, выполнение кроссэктомии на этапе освоения метода является необходимым условием профилактики осложнений.

Преимущества метода ЭВЛК очевидны: минимальная инвазия при радикальности, безопасность, возможность в дальнейшем использования местной анестезии и сокращение сроков госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларионов, А. А. Эндовенозная лазерная коагуляция в лечении варикозного расширения вен / А. А. Ларионов [и др.] // Флебология. – 2009. – № 4. – С. 53–57.
2. Михайлова, И. А. Основные принципы лазерных систем в медицине: пособие для врачей / И. А. Михайлова [и др.]; под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб., 2007. – 44 с.
3. Покровский, А. В. Эффективность эндовазальной лазерной коагуляции в зависимости от дозы лазерной энергии / А. В. Покровский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – № 2. – С. 77–81.
4. Применение лазерного излучения с длиной волны 0,94–0,98 мкм в лечении заболеваний периферических вен. Медицинская технология / рег. удостоверение № ФС-2009/133. – 08.06.2009.
5. Соколов, А. Л. Применение лазерного излучения 1,56 мкм для эндовазальной лазерной облитерации вен в лечении варикозной болезни / А. Л. Соколов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 69–76.
6. Чернуха, Л. М. Эндовазальная лазерная коагуляция в лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей / Л. М. Чернуха [и др.] // Вестник неотложной и восстановит. медицины. – 2010. – № 4. – С. 472–474.
7. Эндовазальная лазерная коагуляция с применением аппарата лазерного хирургического «ЛАМИ» при лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей. Медицинская технология / рег. удостоверение № ФС-2008/011. – 07.09.2007.
8. Donchev, N. EVLT in patients with trophic skin alterations / N. Donchev [et al] // Bulletin of International Scientific Surgical Association. – 2010. – Vol. 5. – № 2–3. – P. 24–26.
9. Proebstle, T. M. Endovenous treatment of the great saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles / T. M. Proebstle // J. Vasc. Surg. – 2002. – Vol. 35. – № 4. – P. 729–736.
10. Sikovec, A. Safenous vein occlusions by Endovenous Laser Ablations (EVLA) with a 1064 nm VSP Nd: YAG laser / A. Sikovec // J. Laser and Health Academy. – 2010. – Vol. 2010. – № 1. – P. 19–23.

РЕЗЮМЕ

Д. П. Грицаенко, Н. Н. Петрищев, А. С. Лапшин, Т. Г. Гришачева, А. Ж. Мельцова, И. Г. Хабарова, Ф. С. Нefeldьев

Наш опыт применения лазерного излучения 0,97 мкм вместо короткого стриппинга при лечении варикозной болезни

Метод эндовенозной лазерной коагуляции использован вместо короткого стриппинга при лечении пациентов с варикозной болезнью в условиях хирургического стационара. Небольшое количество наблюдений позволило сделать первые выводы о безопасности, эффективности и целесообразности применения методики, сочетающей принципы радикальности и минимальной инвазивности.

Ключевые слова: варикозная болезнь, короткий стриппинг, эндовенозная лазерная коагуляция.

SUMMARY

D. P. Gritsaenko, N. N. Petrishev, A. S. Lapshin, T. G. Grishacheva, A. J. Meltsova, I. G. Khabarova, F. S. Nefedyev

Our experience in application of 0.97 micron laser radiation instead of short stripping procedures in treatment of varicose veins

Endovenous laser treatment (EVLT) of the great saphenous vein has been used instead of short stripping procedures in the treatment of patients with varicose veins in the surgical hospital settings. Our first results have shown safety, efficiency and expediency of application of the technique as a radial and minimally invasive one.

Key words: varicose veins, short stripping, endovenous laser treatment.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.24+616.27+616.25]-07-089

**В. Н. Клименко, Г. В. Николаев,
А. В. Решетов, А. В. Луфт, А. В. Нохрин**

ПЕРВЫЙ ОПЫТ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ, СРЕДОСТЕНИЯ И ПЛЕВРЫ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; НИИ сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Появление эндовидеоскопической хирургии в конце XX в. позволило изменить принципы диагностики и оперативного лечения многих заболеваний. Стремление к сокращению травматичности хирургической операции до минимума при сохранении ее цели побудило использовать в торакальной хирургии малоинвазивную методику – видеоторакоскопию. Логическим развитием торакоскопического метода оперирования явились роботассистированные операции. Их появление, прежде всего, связано с возможной необходимостью оказания экстренной высококвалифицированной медицинской помощи военнослужащим во время боевых действий в труднодоступных регионах. Идея реализации и разработки роботизированных хирургических систем принадлежит США. После успешного внедрения роботизированных систем в абдоминальной хирургии [1, 4, 6] появились первые сообщения об их применении при операциях на органах грудной клетки [2, 7]. Прослеживается тенденция к увеличению количества и расширению спектра выполняемых вмешательств с использованием робототехники

и в онкологии [3, 5]. Данные публикации единичны, и принадлежат они в основном иностранным авторам как разработчикам этого направления. В представленной работе мы хотим поделиться своим первым опытом использования роботассистированных операций при новообразованиях легкого, средостения и плевры.

Целью исследования явилось улучшение диагностики и лечения внутригрудных новообразований за счет использования хирургического робота.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В НИИ сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова за период 2009–2010 гг. выполнено 56 операций с использованием роботизированного комплекса «да Винчи». Среди пациентов большинство (34) составили женщины. Показанием к операциям явились одиночные округлые (23) и диссеминированные (5) образования легких; новообразования средостения (9), плевры (6); экссудативный плеврит неясного генеза (13). Всем пациентам на дооперационном этапе произведено комплексное клиничко-рентгенологическое, а при необходимости – специальное пульмонологическое обследование. Попытка установки точного диагноза и его морфологической верификации у вышеуказанных больных на этапе клинического обследования не увенчалась успехом. Все операции выполнялись под эндобронхиальным наркозом при раздельной вентиляции легких. Роботассистированные вмешательства производились в специально оборудованной эндоскопической операционной с использованием роботизированного комплекса «да Винчи», состоящего из тележки пациента и консоли управления. Положение больного на операционном столе обычно было полубоковым с валиком под противоположной половиной грудной клетки. При необходимости получения доступа к задней поверхности легкого, реберно-позвоночному углу, заднему средостению больные укладывались на здоровый бок. Места введения троакаров выбирались с учетом характера, локализации патоло-

гического процесса и задач вмешательства, но с соблюдением основного правила пирамиды: торакопорты должны обеспечить хороший обзор, свободу манипуляций и избежать «фехтования» инструментов. Основанием пирамиды является грудная стенка, углы – торакопорты, а вершина – зона операционных манипуляций. Необходимо отметить, что выбор доступа к органам плевральной полости и средостению при роботассистированных операциях требует особенной тщательности, так как жесткий реберный каркас ограничивает возможность манипуляций инструментами, соответственно, ошибка в его выборе может привести к техническим сложностям или необходимости в конверсии. Стандартной точкой для расположения торакоскопа является V межреберье по средней подмышечной линии, а с учетом установки дренажей после операции рабочие торакопорты устанавливали в местах последующего дренирования – VI межреберье по передней подмышечной и VIII по задней подмышечной линиям. Такое расположение портов является типичным, последнее дает возможность работать на всех отделах плевральной полости и средостения. Однако для оптимальной работы на верхнем этаже средостения целесообразно устанавливать порты на 1–2 межреберье выше. Место введения ассистентского порта выбирали таким образом, чтобы через него осуществлялся адекватный доступ эндоскопических инструментов, в частности, сшивающих аппаратов, щипцов к области вмешательства. Тележку пациента устанавливали в голове стола на расстоянии 40–60 см. Оптимальным вариантом стыковки портов и манипуляторов робота является установка манипуляторов в средней позиции, которая предоставляет инструменту максимальную свободу движения. После спадения легкого производили осмотр и инструментальную пальпацию внутригрудных органов. Последовательно через ассистентский порт выполнялись игловая и щипцевая биопсии выявленных патологических образований со срочным морфологическим исследованием биоптата. При лимфопролиферативных заболеваниях стремились к удалению лимфатического узла целиком, а в случае конгломерата производилась его инцизионная биопсия. При одиночных округлых образованиях и диссеминированных поражениях легких выполняли атипичные резекции легкого с помощью сшивающего аппарата Endo Gia-30-45. В случае установки диагноза «рак легкого», «мезотелиома плевры» в условиях торакоскопии производили уточнение местно-регионарного распространения опухолевого процесса и резектабельности. При одиночных метастазах уточнялась их солитарность. Плевродез выполняли путем распыления очищенного от асбеста порошка талька в количестве 5–7 г в сочетании с электрокоагуляцией париетальной плевры. При выявлении доброкачественных опухолей средостения, плевры решался вопрос их эндохирургического удаления. Манипуляции завершались тщательным аэро- и гемостазом. Торакопорты

последовательно ушивали, оставляя в одном из них активный плевральный дренаж для контроля аэро- и гемостаза в раннем послеоперационном периоде, который обычно удалялся на 1–2-е сутки после рентгенологического контроля органов грудной клетки. Антибактериальная и обезболивающая терапия проводилась по показаниям. Длительность операции составляла от 2 до 3,5 часа, ранней активизации больных – 1 сутки, восстановительного периода – от 3 до 5 суток. Продолжительность операций обусловлена временными затратами (30–60 минут) на подключение и установку робота. Интраоперационных осложнений, связанных с применением робота, отмечено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роботассистированные операции при одиночных округлых образованиях легких были произведены 23 пациентам. Данные образования локализовались в кортикальных и субкортикальных отделах легкого и имели размеры от 1,0 до 3,0 см в диаметре. У 19 пациентов данные образования были выявлены эндоскопически, а у 4 для их обнаружения потребовалась конверсия в миниторакотомию с видеоассистенцией. По результатам эксцизионной биопсии, произведенной путем атипичной резекции легкого, округлыми образованиями оказались периферический рак легкого – 8, метастазы – 5, гамартохондромы – 9, туберкулома – 1. Пациентам с морфологически подтвержденными злокачественными заболеваниями была произведена тщательная эндовидеохирургическая ревизия легкого и средостения, направленная на определение местно-регионарного распространения опухолевого процесса, исключения скрытых от компьютерной томографии метастазов. Правильность сделанных при ней заключений была подтверждена данными торакотомии, произведенной 8 больным раком легкого с целью выполнения радикальных операций. Этим больным роботассистированные операции были применены на диагностическом этапе. Еще у 2 больных с предполагаемыми солитарными метастазами сарком мягких тканей и тела матки соответственно, при эндоскопической ревизии были выявлены скрытые от данных компьютерной томографии внутриорганные метастазы, в связи с чем вышеуказанным пациентам объем хирургического вмешательства увеличился до лобэктомии путем торакотомного доступа. У остальных 13 пациентов (3 – солитарные метастазы, 9 – гамартохондромы, 1 – туберкулома) роботассистированные операции, помимо диагностических, носили и лечебный характер: данные образования были радикально удалены эндоскопически. Первые операции показали, что для выполнения роботассистированных хирургических вмешательств требуется точная дооперационная локализация зоны вмешательства, что обеспечивает правильное расположение инструментов и аппаратуры роботического комплекса. Это обстоятельство

ограничивает манипуляционность поля деятельности одной анатомической зоной. Этому мнению придерживаются и другие исследователи [1]. Затрудняет поиск внутрилегочных образований отсутствие возможности тактильной чувствительности и оценки состояния тканей. Именно этот фактор явился причиной затруднений, вызванных поиском новообразований у 4 больных с округлыми образованиями легкого и конвертации в миниторакотимию. С подобной ситуацией сталкивались и другие исследователи [2, 5], отмечая при этом один из основных недостатков метода при данных операциях. Farid Charagozloo et al. (2009) сообщают об успешных роботизированных лобэктомиях, выполненных при ранних стадиях (T1-2N1M0) немелкоклеточного периферического рака легкого. Авторы указывают малую инвазивность метода, низкую послеоперационную летальность, а к недостаткам метода относят затягивание продолжительности операции, которая в среднем составляла 4 часа. На наш взгляд, выполнение типичной резекции легкого при периферическом раке даже начальных стадий в условиях эндоскопических операций не совсем оправдано, так как для извлечения полноценного препарата необходима торакотомия. Оптимальным в этой ситуации является миниторакотомия с видеассистированной лобэктомией и регионарной лимфодиссекцией. По результатам роботизированной диагностической торакокопии диссеминированными поражениями легких явились бронхиолоальвеолярный рак – 1, саркоидоз – 2, фиброзирующий альвеолит – 2. Биоптат у данных пациентов был получен путем краевой резекции легкого. Затруднений при выполнении данного рода операций отмечено не было. Новообразованиями средостения (9) по результатам роботизированной торакокопии с биопсией оказались перикардальные кисты – 3, невринома – 1, злокачественная тимома – 1, лимфопролиферативные заболевания – 4, среди которых злокачественная лимфома – 3 и саркоидоз – 1. Распознавание кист средостения оказалось возможным уже по данным осмотра, в остальных случаях для постановки диагноза применялась последовательно игловая и щипцевая биопсии со срочным и плановым морфологическим исследованием биоптата. Пациентам с перикардальными кистами и невриномой средостения были произведены радикальные эндовидеохирургические операции по удалению вышеуказанных образований. Об успешном удалении невриномы в условиях роботизированной торакокопии сообщают P. Ruurda Jelle et al. (2003), отмечая малоинвазивность вмешательства и высокий уровень визуализации образования во время вмешательства. Аналогичные результаты были отмечены и нами при проведении вышеуказанных операций. Злокачественная тимома занимала верхний и переходила на средний этаж переднего отдела средостения и его органы. В связи с распространением опухоли на несколько нерезецируемых жизненно важных органов у пациентки были выявлены при-

знаки нерезектабельности. Больным с лимфопролиферативными заболеваниями (4) были произведены инцизионная (3) и эксцизионная (1) медиастинобиопсии с последующим срочным и плановым морфологическим исследованием биоптата. При выполнении данного рода операций к преимуществам новой методики можно с уверенностью отнести высокие возможности манипуляторов и трехмерное изображение, что в сочетании с возможностью увеличения картины позволяет достаточно уверенно работать с анатомическими структурами в ограниченных пространствах. Роботоассистированные операции в диагностике новообразований плевры применялись 6 больным. Рентгенологическими признаками одностороннего поражения плевры у вышеуказанных больных были узловые образования (4), диффузные утолщения (2). По результатам роботизированных торакокопий узловыми образованиями оказались фиброзная мезотелиома (2), злокачественная мезотелиома (2). Причиной диффузного утолщения плевры явилась злокачественная мезотелиома (2). Фиброзные мезотелиомы локализовались на париетальной (1), висцеральной (1) плевре и имели размер 2,5 и 3,0 см соответственно. Опухоль, которая локализовалась на париетальной плевре, имела узкое основание и без особых трудностей была радикально прооперирована путем эксцизионной биопсии. Фиброзная мезотелиома висцеральной плевры имела широкое основание и была удалена путем краевой резекции легкого. Выполнение данных операций в условиях роботизированной торакокопии не вызвало особых затруднений. При выявлении злокачественной диффузной мезотелиомы были отмечены множественные новообразования как по париетальной, так и по висцеральной плевре, что свидетельствовало о значительном распространении опухолевого процесса. Данным больным была произведена инцизионная биопсия выявленных новообразований и определена степень местно-регионарного распространения опухоли и оценена резектабельность. У 2 больных выполнение операций сопровождалось техническими трудностями, вызванными обширной облитерацией плевральной полости, что потребовало дополнительных затрат времени на освобождение легкого от спаек и восстановление его воздушности. Как указывалось выше, показанием к роботизированным видеоторакокопиям у 13 больных явился плеврит неясной этиологии. В результате произведенных операций установлено, что причиной плеврита явились следующие заболевания: рак легкого (5), диффузная злокачественная мезотелиома плевры (2), карциноматоз (6). Выявленные первичные опухоли – рак легкого и злокачественные мезотелиомы плевры – носили распространенный характер, и причиной плеврального выпота явилось метастатическое поражение как париетальной, так и висцеральной плевры. Причинами карциноматоза плевры были метастазы рака молочной железы (5) и яичников (1), что было подтверждено результатами иммуногистохимического иссле-

дования биоптатов. Данным пациенткам в сроки от 1,5 до 10 лет производилось комплексное лечение по поводу вышеуказанных заболеваний. В результате проведенного исследования у 5 из 13 больных с экссудативным плевритом неясного генеза клинико-рентгенологический диагноз был кардинально изменен, а у остальных существенно уточнен или дополнен. Полученные данные указывают на недостаточную надежность существующих неинвазивных или малоинвазивных (игловая биопсия) методов клинического исследования при дифференциальной диагностике экссудативных плевритов неясной этиологии. Вышеуказанным больным, помимо диагностических, были произведены и лечебные действия в объеме плевродеза. Стойкое прекращение накопления плеврального выпота и увеличение индекса Карновского с 40 до 60 единиц у данных больных позволило им выполнить в последующем адекватную химиолучевую терапию. Анализируя применение робота при данного рода операциях, необходимо отметить, что, в отличие от видеоторакоскопических операций, при которых имеется возможность свободного перемещения торакоскопа в различные порты для проведения адекватного осмотра и «ревизии» органов плевральной полости и средостения, при роботизированных операциях поле деятельности строго ограничено первичной настройкой системы на определенную зону. В связи с этим адекватный осмотр всех отделов плевральной полости при роботассистированных операциях затруднен, что ограничивает его использование при определенных видах вмешательств в торакальной онкологии. Аналогичные затруднения при роботизированных операциях отмечают и абдоминальные хирурги [1], использующие роботизированный комплекс «да Винчи»: по их мнению, оптимальным является использование хирургического робота в зоне одной анатомической области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя первый опыт применения роботассистированных операций при новообразованиях легкого средостения и плевры, можно отметить, что несомненным преимуществом новой методики является большая степень свободы манипуляторов, идеально точная передача движений пальцев хирурга на инструменты, отсутствие тремора, трехмерное изображение. Вместе с тем очевидными недостатками роботизированных хирургических систем являются отсутствие тактильной чувствительности, в том числе инструментальной, что при онкологической патологии играет существенную роль; ограничение манипуляционного поля деятельности одной анатомической областью; необходимость затраты времени на адаптацию систем к пациенту. Также особой подготовки требует персонал. Так, только после приобретенного

опыта удалось достичь слаженности и взаимопонимания при подготовке робота к работе, адаптации его к пациенту и монтажу оборудования. Данные операции должен производить опытный торакальный хирург, владеющий техникой выполнения эндоскопических вмешательств. Приобретенный опыт позволит со временем определить достойное место этой современной технологии в спектре оперативных вмешательств, в том числе при внутригрудных новообразованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фёдоров, А. В. Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии / А. В. Фёдоров [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 1. – P. 16–21.
2. Dolezel, J. Robot-assisted pulmonary lobectomy / J. Dolezel, P. Vleek // Bratisl. Lek. – 2008. – № 109 (6). – P. 251–253.
3. Farid Gharagozloo, M. D. Robot-Assisted Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer: Report of 100 Consecutive Cases / Farid Gharagozloo [et al] // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – № 88. – P. 380–384.
4. Felger, J. E. The evolution of and early experience with robot assisted mitral valve surgery / J. E. Felger, L. Nifong // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2002. – № 12. – P. 58–63.
5. Loscertales, J. Video-assisted surgery for lung cancer. State of the art and personal experience / J. Loscertales [et al] // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2009. – № 17 (3). – P. 313–326.
6. Marescaux, J. Transcontinental robot-assisted remote tele-surgery : feasibility and potential applications / J. Marescaux // Ann. Surg. – 2002. – № 235. – P. 487–492.
7. Ruurda, Jelle P. M. D. Robot-assisted Thoracoscopic of a Benign Mediastinal Neurogenic Tumor: Technical Note / P. M. D. Ruurda Jelle // Neurosurgery. – 2003. – № 52. – P. 462–464.

РЕЗЮМЕ

В.Н. Клименко, Г.В. Николаев, А.В. Решетов, А.В. Луфт, А.В. Нохрин

Первый опыт роботассистированных операций в диагностике и лечении новообразований легких, средостения и плевры

Представлены результаты использования роботизированного хирургического комплекса «да Винчи» в диагностике и лечении новообразований легкого, средостения и плевры. Первый опыт применения роботассистированных операций у 56 пациентов доказал возможность успешного применения метода в онкологической практике.

Ключевые слова: роботассистированные операции, онкология.

SUMMARY

V. N. Klimenko, G. V. Nikolaev, A. V. Reshetov, A. V. Luft, A. V. Nohrin

The first experience in robot-assisted operations in diagnosis and treatment of neoplasms of the lungs, mediastinum and pleura

The results of use of the «robotized» surgical complex «da Vinci» in diagnosis and treatment of neoplasms of the lung, mediastinum and pleura are presented. The first experience in application of the robot-assisted operations in 56 patients has proved to be successful in oncologic practice.

Key words: robot-assisted operations, oncology.

© О. Д. Волчек, К. И. Павлов, 2011 г.
УДК 612.63+614.1]:502

О. Д. Волчек, К. И. Павлов

СОПРЯЖЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕНСОМОТОРИКИ С ПРИРОДНЫМИ УСЛОВИЯМИ МЕСЯЦЕВ ЗАЧАТИЯ И РОЖДЕНИЯ

Кафедра общей психологии Санкт-Петербургского государственного института гуманитарного образования; кафедра психологии и психофизиологии ребенка Российского государственного педагогического университета имени А. И. Герцена

Проблема изучения времени реакции на цветовые стимулы, а также ошибочных реакций относится к одной из самых актуальных в современной науке. Показаны влияние среды обитания на темпы роста и развития, ВНД, формирование индивидуальности [1, 2, 4]. Отсюда **цель** исследования: изучение показателей конституции и сенсомоторных реакций у девушек в связи с ведущими условиями природной среды.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Измерялись саггитальная окружность головы, длина и масса тела. Для изучения сенсомоторных реакций использовалась компьютерная программа «Радуга», разработанная В. Г. Каменской, Л. В. Томановым, А. Г. Пятигорским. Программа позволяет тестировать успешность и время поиска разноцветных прямоугольников с заданными параметрами [3].

Тестирование проводилось в виде двух серий. Между ними испытуемые заполняли опросник. Вычислялись следующие параметры: среднее время выполнения серии; среднее время реакции на цвет и размер прямоугольников; число ошибочных нажатий и их время. В качестве условий природной среды использовались усредненные за 20 лет значения следующих индексов: солнечной активности – W, S (число и площадь солнечных пятен); гравитации – G (приливной потенциал Луны и Солнца); межпланетного магнитного поля (ММП); возмущенности геомагнитного поля – Dst; региональные показатели температуры – t°C, осадков, длительности светового дня – ДД. В период 2008–2010 гг. исследованы показатели 98 студенток РГПУ им. А. И. Герцена, 1987–1993 г.р. Для математической обработки применялись компьютерная программа Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружены многочисленные корреляционные зависимости между исследованными показателями и природными условиями месяцев зачатия и рождения ($p \leq 0,05 \div 0,001$), за исключением показателей конституции. Максимум корреляционных связей и наибольшая корреляционная нагрузка отвечали месяцу зачатия (таблица). Лидировали индексы ММП, Dst, G.

Напомним, что в нашей работе использовались усредненные показатели условий природной среды. При использовании показателей, соответствующих месяцу и году рождения испытуемых, можно ожидать более тесных зависимостей между исследованными показателями, включая особенности конституции, и условиями природной среды.

Результаты корреляционного анализа между показателями сенсомоторики и природными условиями месяца зачатия (n=98)

Показатели сенсомоторики		Индексы природных условий среды обитания					
		G	Dst	ММП	S	ДД	t, °C
Первая серия	T	,204*	-,265**	,176	-,057	-,140	-,148
	Noш	,096	-,200*	,258**	-,123	-,162	-,169
	Toш	,090	-,209*	,258**	-,066	-,131	-,179
	ВРбел	,202*	-,171	,162	,012	-,101	-,072
	ВРкр	,225*	-,198*	,109	-,074	-,124	-,075
	ВРзел	,174	-,231*	,132	-,211*	-,027	-,049
	ВРжел	,174	-,281**	,291**	-,080	-,160	-,152
	K12	,258**	-,251**	,117	-,129	-,019	-,036
	K18	,187	-,245*	,291**	-,117	-,192*	-,210*
Вторая серия	T	,152	-,206*	,185	-,037	-,154	-,220**
	Toш	,201*	-,215*	,029	-,202*	-,074	-,007
	ВРбел	,303**	-,293**	,066	-,239*	-,136	-,095
	ВРкр	,045	-,137	,233**	,105	-,169	-,247**
	ВРжел	,127	-,182	,201*	,037	-,200*	-,143
	K12	,173	-,194*	,184	-,053	-,204*	-,112
	K18	,129	-,212*	,164	-,062	-,117	-,118

Примечания: ноль перед запятой опущен, * p 0,05; ** p 0,01.

Условные обозначения: T время, затраченное на выполнение всей серии; Noш число ошибочных нажатий; Toш время ошибочных нажатий; ВР время реакции на белый, красный, зеленый, желтый цвета; 12, 18, 24 кегль шрифта "Arial"; S площадь солнечных пятен; G приливной потенциал Луны и Солнца; Dst возмущенность геомагнитного поля; ММП межпланетное магнитное поле; t° и ДД региональные показатели температуры и длительности светового дня.

Условия природной среды обитания влияют на темпы роста и развития в раннем эмбриогенезе и онтогенезе, что отражается на особенностях ВНД, времени реакций на зрительные стимулы, ошибочных действиях и сказывается на успешности деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчек, О. Д. Геокосмос и человек Геокосмос и человек: монография / О. Д. Волчек. – СПб. : РГПУ им. А. И. Герцена, 2006. – 321 с.
2. Никитюк, Б. А. Конституция человека / Б. А. Никитюк // Итоги науки и техники : ВИНТИ. Сер. : Антропология. – М., 1991. – 149 с.
3. Павлов, К. И. Психофизиологические характеристики когнитивных функций у девушек 18–23 лет с разной степенью ювенильности / К. И. Павлов, В. Г. Каменская // Психология образования в поликультурном пространстве. – 2010. – Т. 3. – № 3. – С. 24–34.
4. Хорсева, Н. И. Космическая погода как один из экологически значимых факторов эмбриогенеза человека / Н. И. Хорсева // Биологические эффекты солнечной активности. – Пушкино, 2004. – С. 33–35.

РЕЗЮМЕ

О. Д. Волчек, К. И. Павлов

Сопряженность показателей сенсомоторики с природными условиями месяцев зачатия и рождения

Исследовались показатели сенсомоторики 98 студенток 1987–1993 г.р. в связи с природными условиями месяца рождения и зачатия. Обнаружена сопряженность большинства исследованных показателей с природными условиями, особенно для месяца зачатия ($p \leq 0,05 + 0,01$). Вывод: условия природной среды обитания влияют на темпы роста и развития в раннем эмбриогенезе и онтогенезе, что сказывается на конституции, ВНД и успешности деятельности – времени реакций на цветовые стимулы, ошибочных действиях.

Ключевые слова: время реакции, темпы роста и развития, условия природной среды, эмбриогенез.

SUMMARY

O. D. Volchek, K. I. Pavlov

Correlations between sensorimotor indices and environment conditions in the months of conception and birth

Sensorimotor indices in 98 female students born in 1987–1993 were studied in association with the evolutionary conditions of the environment in the months of birth and conception. Most of the psychophysiological indices were found to correlate with the environment condition at $p \leq 0,05 + 0,01$. Conclusion: environment conditions affect the growth and development rates during early embryogenesis and ontogenesis, which the fact having an impact on the body type, higher nervous activity, and efficiency – the reaction time to the color stimuli and action errors.

Key words: reaction time, growth and development rates, environment conditions, embryogenesis.

© В. Л. Петришин, 2011 г.
УДК 616.716.4-089.85:617.571

В. Л. Петришин

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРУЖНОГО КРАЯ ЛОПАТКИ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Кафедра оперативной хирургии и клинической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Трансплантаты из латерального края лопатки широко используются для замещения дефектов нижней челюсти [2–4]. В ряде случаев производят введение в пересаженные ауто трансплантаты дентальных имплантатов для последующего зубного протезирования. При анализе операций хирурги, как правило, моделируют костный лоскут эмпирически, «на глаз», либо пользуются неточными способами расчетов в одной плоскости [1, 5].

Целью исследования было определение размеров толщины, ширины и длины наружного края лопатки для оптимизации замещения дефектов нижней челюсти.

Поставлены следующие задачи: 1) определить длину латерального края лопатки; 2) установить ширину

и толщину латерального края лопатки его на стандартно установленных семи точках; 3) выявить наличие прямых или обратных зависимостей между длиной, шириной и толщиной латерального края лопатки; 4) опрелелить практические рекомендации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили 20 препаратов лопатки, взятых от трупов людей, умерших от причин, не связанных с патологией опорно-двигательной системы.

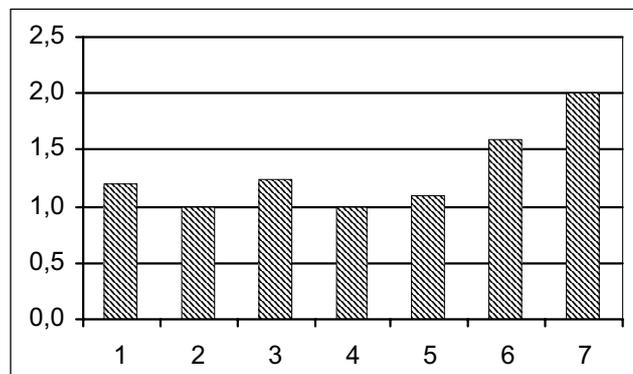


Рис. 1. Ширина лопатки в разных точках измерений в направлении сверху вниз (от 1 до 7)

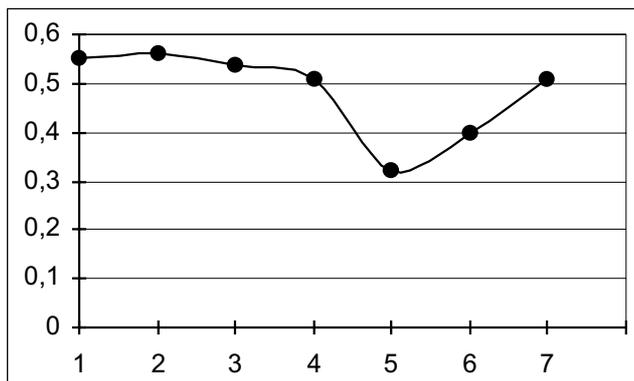


Рис. 2. Коэффициент корреляции между длиной и шириной латерального края лопатки в разных точках измерений

Методы исследования состояли из общих и локальных измерений, протоколирования, зарисовки и фотографирования препаратов, математической обработки полученных данных.

Локальные измерения проводились следующим образом. Длина наружного края лопатки, ширина и толщина определялись с помощью циркуля.

Длина исследуемого участка кости от нижнего края суставной впадины лопатки до нижнего угла лопатки была разделена на восемь равных частей, между которыми с помощью булавок устанавливали реперные точки. Установленным семи точкам давали порядковые номера от одного до семи по направлению сверху вниз и в этих точках проводили измерения ширины и толщины.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длина латерального края лопатки имела значения от 12 до 16 см (в среднем $13,95 \pm 0,2$ см).

Ширина была равна $1,2-2,0 \pm 0,2$ см. От первой до пятой точек измерений ширина равнялась $1,1-1,2$ см, а в шестой и седьмой точках (у нижнего угла лопатки) ширина была равна 1,6 и 2,0 см).

Значения ширины в разных точках измерений представлены на рис. 1.

Установлено, что между длиной латерального края лопатки и ее шириной существовала сильная прямая корреляционная связь (коэффициент корреляции от 0,34 до 0,56; рис. 2).

Толщина латерального края лопатки имела значения $0,7-1,4$ см (рис. 3).

Установлено, что между длиной латерального края лопатки и ее толщиной существовала прямая связь в его верхней половине (в первой, второй, третьей и четвертой точках), коэффициент корреляции $0,31-0,60$, и в области нижнего угла лопатки, в точке № 7 (коэффициент корреляции $0,45$) (рис. 4).

Длина латерального края лопатки от нижнего края суставной впадины до угла лопатки на нашем материале составила 12–16 см (в среднем $13,95 \pm 0,2$ см). Ши-

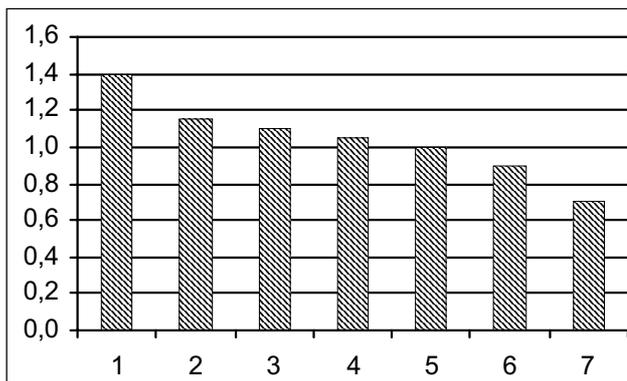


Рис. 3. Толщина латерального края лопатки в семи стандартных точках (от 1 до 7)

рина латерального края лопатки имела значения $1,1-2,0 \pm 0,2$ см. Толщина латерального края лопатки была равна $0,7-1,4 \pm 0,2$ см.

Данные измерений ширины и толщины наружного края лопатки в стандартных точках (от 1 до 7) имели некоторые особенности.

Так, в точках № 1–5, что составляло верхние три четверти всей длины наружного края лопатки, они имели близкие друг к другу значения (не имели достоверных различий): $1,1-1,2 \pm 0,2$ см – ширина; $1,0-1,4 \pm 0,2$ см – толщина. Длина этого участка наружного края лопатки с относительно постоянными шириной и толщиной составляла $10,48 \pm 0,2$ см.

В точках № 6 и 7 (в области нижнего угла лопатки) ширина была значительно больше ($1,6-2,0 \pm 0,2$ см), а толщина значительно меньше ($0,7 \pm 0,2$ см), чем в выше расположенной части наружного края лопатки.

Между длиной латерального края лопатки ее шириной и толщиной выявлена умеренная прямая связь.

ВЫВОДЫ

На основании проведенного анатомического исследования можно заключить, что наиболее удобным для имплантации зубных конструкций является верхний

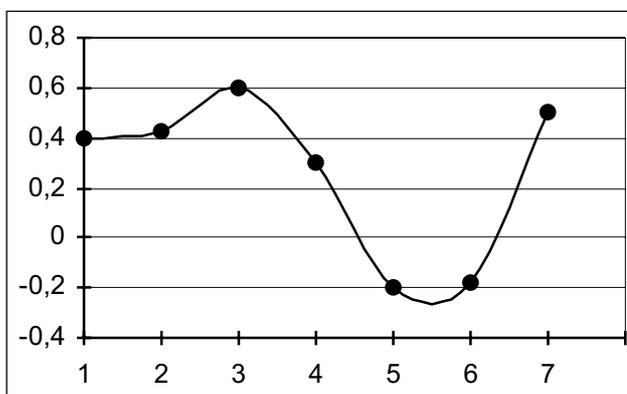


Рис. 4. Коэффициент корреляции между длиной латерального края лопатки и ее толщиной

участок наружного края лопатки длиной $10,48 \pm$ см, составляющий три четверти длины наружного края лопатки. Это следует учитывать при фиксации и пространственной ориентации лопаточного трансплантата в дефекте челюсти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилов, В. Н. Результаты устранения больших дефектов нижней челюсти васкуляризованными костными ауто трансплантатами / В. Н. Вавилов, Н. В. Калакуцкий // Сб., посвящ. 100-летию А. А. Лимберга. – СПб., 1994. – С. 45.
2. Вавилов, В. Н. Микрохирургическая трансплантация наружного края лопатки для замещения изъянов нижней челюсти / В. Н. Вавилов [и др.] // Проблемы микрохирургии : тезисы докл. IV Всесоюз. симп. по микрохирургии. – М., 1991. – С. 13–14.
3. Миланов, Н. О. Восстановление нижней челюсти после огнестрельного ранения кожно-мышечно-костным комплексом тканей и лопаточной области / Н. О. Миланов, Е. И. Трофимов. – Л., 1990. – С. 51–53.
4. Aoji, K. [Mandibular reconstruction using a vascularized osteocutaneous scapular flap]. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho / K. Aoji [et al] // J. Oto-Rhino-Laryngolog. – 1994. – Vol. 97. – № 1. – P. 41–50.
5. Kahler, S. H. Planned Angle Osteotomy / S. H. Kahler, E. K. Manders // Plast. Reconstr. Surg. – 1991. – Vol. 87. – № 5. – P. 969–973.

РЕЗЮМЕ

В. Л. Петришин

Возможности использования наружного края лопатки для замещения дефектов нижней челюсти

Проведенное определение размеров наружного края лопатки показало наличие прямой связи между длиной, шириной и толщиной наружного края лопатки в ее верхних трех четвертях. Исходя из полученных данных, определена возможность замещения дефектов нижней челюсти трансплантатом, взятым из данных участков лопатки.

Ключевые слова: дефект нижней челюсти, замещение, лопатка.

SUMMARY

V. L. Petrishin

Usage of the margo lateralis scapulae for the mandible defect replacement

Measuring of the margo lateralis scapulae reveals a straight correlations between its length, width and thickness in the upper three quarters of the scapula. These findings open the way to replacement of the mandible defects by the transplant from these parts of the scapula.

Key words: mandible defect, replacement, scapula.

© С. А. Бондарев, В. С. Василенко, 2011 г.
УДК 616.12-008.313-02:616.89-008.1]-073.432.19

С. А. Бондарев, В. С. Василенко

ЭКГ- И ЭХОКГ-ОСОБЕННОСТИ АРИТМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИИ

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

В профессиональной деятельности человек нередко испытывает регулярные физические и психоэмоциональные перегрузки [5]. Однако на сегодняшний день отсутствует единая точка зрения о различии или единстве их клинических проявлений. Так, по мнению [2], реакция миокарда на физический и психоэмоциональный стресс идентична. Ряд ученых полагают, что психологический стресс имеет более выраженное влияние на миокард [6]. Другие, напротив, считают, что физический стресс имеет более яркую катехоламинемия и, соответственно, иные проявления [1]. При этом частота внезапной смерти у лиц, испытывающих физический стресс, в 2,4 раза выше, чем в популяции. В 90 %

случаев основной причиной смерти является патология сердца и нарушения его ритма [7]. В отличие от физических стрессорных воздействий, проблема психоэмоциональных перегрузок изучена недостаточно. Известны лишь единичные работы в этом направлении [3, 4, 8]. Работы же по сравнительному анализу особенностей клинического течения стрессовой кардиомиопатии (СКМП) у пациентов с преимущественно физическим стрессом и психоэмоциональным вообще отсутствуют. С учетом нередкого сочетания у одного лица обоих вариантов стрессорного воздействия понимание особенностей их проявлений представляется крайне актуальным.

В связи со сказанным нами выполнен сравнительный анализ последствий хронического стрессорного воздействия на миокард у лиц с нарушениями ритма сердца на примере группы спортсменов и машинистов локомотивов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования явились 39 профессиональных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта (группа спортсменов), направленных в Санкт-Петербургскую государственную педиатрическую медицинскую академию на углубленное обследование в связи с фактом хронического физического перенапряжения, подтверждающегося регулярным спортивно-педагогическим наблюдением с диагнозом «аритмический вариант клинического течения хронической стрессорной кардиомиопатии» на основании

Таблица 1

Жалобы на переутомление

Группа	Переутомление					
	эмоциональное		физическое		сочетание	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n=39)	6	15	33	85	3	8
2 (n=55)	36	65	26	47	19	34
P		0,0009		0,0008		0,03

Таблица 2

Жалобы на боли и перебои в области сердца

Группа	Боли		Перебои		Сочетание жалоб	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	1 (n=39)	12	30	9	23	3
2 (n=55)	1	2	14	25	1	2
P		0,003		0,4		0,5

интервалы для частотных показателей рассчитывались с использованием точного метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами изучены жалобы пациентов группы 1 и 2 на основании детального опроса при сборе анамнеза. Жалобы пациентов обеих групп приведены в табл. 1; 2. Как следует из данных табл. 1; 2, в обеих группах отмечались в разных соотношениях сходные жалобы. У спортсменов значимо чаще отмечались жалобы на физическое переутомление и кардиалгии, в отличие таковых в группе 2, где чаще встречались жалобы на психоэмоциональное перенапряжение, а также отмечалось сочетание жалоб физического и психоэмоционального перенапряжения.

Спортсмены боли характеризовали как ощущение не связанных с нагрузкой, длительных (от 30 минут до нескольких часов) ноющих болей в области сердца, без иррадиации. Кардиалгии не сопровождалась изменением характера сегмента ST. В группе 2 характеристика болевого синдрома была аналогична. Перебои в работе сердца в обеих подгруппах описывались как неритмичная работа с замираниями на протяже-

Таблица 3

Частота выявления изменений при СМЭКГ

СМЭКГ	Группа 1 (n=39)		Группа 2 (n=55)		p
	нет	есть	нет	есть	
НПР	21	18	33	19	0,2
АВбл	33	6	40	12	0,2
Пар. ЖЭ	39	0	49	3	0,06
ЖЭ	4	7	42	13	0,08
ЖТ	38	1	52	0	0,2
ПТ	36	3	43	9	0,08
МА	39	0	50	2	0,1

Примечание: НПР – нарушение процессов реполяризации; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ЖТ – желудочковая тахикардия; ПТ – предсердная тахикардия; МА – мерцательная аритмия.

комплексного клинко-инструментального обследования. У всех спортсменов отмечено снижение спортивных результатов в течение последнего года. Все лица имели спортивные разряды от I взрослого и выше. Эти лица составили группу 1.

Группу 2 составили 55 пациентов, работающих машинистами, с диагностированным аритмическим вариантом клинического течения хронической стрессорной кардиомиопатии на основании комплексного клинко-инструментального обследования. Причинами выбора именно этой профессиональной группы явились особенности труда (жесткий график, приводящий к «стандартному» образу жизни всех машинистов, высокое психоэмоциональное напряжение при работе с приборами, управление быстро движущимся объектом, большой уровень ответственности, высокие требования руководства, регулярное медицинское и психологическое наблюдение). Обследование этих лиц было первичным и являлось обязательным в рамках профессиональных требований по профилактике развития сердечно-сосудистой патологии. Средний возраст и профессиональный стаж обследованных в обеих группах не различался и составил 32,5±9,5 года (стаж – в среднем 10±4 года).

Методы обследования. Клиническое обследование. Анализ ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях, контроль ЭКГ в 12 стандартных отведениях и АД при выполнении ВЭМ нагрузочной пробы по протоколу Брюса; суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) в трех отведениях выполнялось на аппаратах «Кардиотехника 4000» (Россия). Эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) на аппарате «Vingmed Vivid Five» (General Electric) в В-, М-режимах (проводилась оценка размеров и ультразвуковых характеристик структур и полостей сердца), постоянно-волнового, импульсного и цветного доплеровских режимах. Изучалась диастолическая функция левого желудочка сердца с оценкой времени изоволюмического расслабления миокарда (IVRT, мс), времени замедления раннего трансмитрального потока (Tdec, мс), соотношения скоростей раннего и позднего трансмитральных потоков (E/A) [1].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 5.11). Выполнялись построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных; определение типов распределений данных; расчет частотных таблиц, как одномерных, так и многоуровневых; расчет элементарных статистик; расчет корреляционных матриц на основе линейной корреляции и непараметрических методов. Сравнение частот качественных параметров проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 ; χ^2 с поправкой Йетса, критерия Фишера; сравнение количественных показателей в исследуемых группах с использованием критериев Вальда, Манна–Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Доверительные

Таблица 4

Сравнение количества экстрасистол по результатам СМЭГ

Экстрасистолия	Группа								P
	2 (n=39)				1 (n=55)				
	N	Me	25th	75th	N	Me	25th	75th	
ПЭ	39	0	0	24	55	15	0	100	0,9
ЖЭ	39	65	0	760	55	2	0	150	0,3

Примечание: ПЭ – предсердная экстрасистолия.

нии 3–30 минут в состоянии покоя после интенсивных физических или психоэмоциональных нагрузок. Пациенты группы 1 связывали переутомление с переходом к новому тренеру в 50 %. В 50 % переутомление было вызвано предсоревновательным и соревновательным периодом, необходимостью показать оптимальный спортивный результат и оправдать свой профессионализм.

Результаты анализа данных ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях в группах 1 и 2 значимых различий по временным параметрам, частоте выявления нарушений ритма не дали ($p > 0,05$). Стандартная ВЭМ-нагрузка позволила выявить ожидаемо более высокую работоспособность в группе спортсменов. Максимальное потребление кислорода в группе 1 – 10 ± 2 МЕ, в группе 2 – $8 \pm 1,5$ МЕ. Значимых различий получено не было ($p > 0,05$). При выполнении СМЭКГ в группах 1 и 2 были выявлены изменения реполяризации и нарушения ритма сердца, указанные в табл. 3. Наиболее часто у лиц группы 1 выявлялись нарушения процессов реполяризации (НПР) (двугорбость зубца Т и инверсия его конечной части), эпизоды АВ-блокады 2 степени 1 типа. Статистически значимых различий с группой 2 по частоте развития изменений на ЭКГ за сутки зарегистрировано не было.

Таблица 5

Данные Эхо Г-исследования (M ± m)

Показатель	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 55)
ДЛЖд, мм	53,0 ± 3,7	51,0 ± 3,2
ДЛП, мм	34,0 ± 2,4	35,0 ± 2,5
ТМЖП, мм	11,0 ± 0,3	11,0 ± 2,2
ТЗСЛЖ, мм	9,0 ± 0,5	9,0 ± 0,2
ДПЖ, мм	28,0 ± 0,7	28,0 ± 1,4
ПСПЖ, мм	4,4 ± 0,3	4,3 ± 0,2
Ао, мм	30,0 ± 3,6	31,0 ± 2,5
ФВ, %	65,0 ± 4,3	69,0 ± 5,5
IVRT, мс	80,0 ± 7,5	82,0 ± 3,4
Tdec, мс	236,0 ± 9,4	210,0 ± 11,8
Ve / Va	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,1

Примечание: * $p > 0,05$. ДЛЖ – диастолический диаметр левого желудочка; ДЛП – диаметр левого предсердия; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка; ДПЖ – диаметр правого желудочка; ПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка; Ао – диаметр аорты; ФВ – фракция выброса; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Tdec – время полупадения пика Е митрального кровотока; Ve/Va – соотношение скоростей потоков Е и А трансмитрального кровотока.

На фоне перенапряжения были обнаружены потенциально опасные нарушения ритма сердца в виде пароксизмов предсердной тахикардии, пароксизмов мерцательной аритмии, парной желудочковой экстрасистолии. Эпизоды тахиаритмии были короткими, до 2–3 минут, самопроизвольно обрывающиеся.

Гемодинамические расстройства при этом не выявлялись. Исключение составил лишь один эпизод желудочковой тахикардии в группе 2. Это нарушение ритма соответствует крайнему спортивному перенапряжению в течение более 6 месяцев. Нами наблюдался в этом случае эпизод потери сознания у профессионального спортсмена с выявлением в последствии пароксизмов из 10–15 комплексов желудочковой тахикардии.

Сравнительный анализ частоты выявления экстрасистолии между пациентами с преимущественными физическими и психоэмоциональными перегрузками значимого различия в количестве регистрируемых предсердных и желудочковых экстрасистол в обеих группах не дал (табл. 4).

Сравнение ЭхоКГ-показателей пациентов 1 и 2 групп также значимых различий не дало ($p > 0,05$). ЭхоКГ-данные соответствовали общепринятым нормам [1]. Как видно из данных табл. 5, снижения фракции выброса, дилатации полостей сердца у спортсменов группы 1 не отмечалось. Статистически значимых различий по этим параметрам между группами не выявлено ($p > 0,05$). Получены достоверные различия показателей диастолической функции левого желудочка между пациентами основной и контрольной групп по времени изоволюметрического расслабления левого желудочка – IVRT ($82,0 \pm 3,4$ и $76,0 \pm 4,0$ соответственно, $p < 0,05$) и времени полупадения пика Е трансмитрального кровотока – Tdec на значимом уровне ($210,0 \pm 11,8$ и $236,0 \pm 9,4$ соответственно, $p < 0,05$). Значимое увеличение этих показателей в основной группе по сравнению с контрольной свидетельствует о замедлении расслабления миокарда левого желудочка. Это одно из проявлений трофических нарушений миокарда вследствие стрессорного воздействия. Увеличение вышеуказанных показателей как проявление диастолической дисфункции соответствует начальным нарушениям диастолической функции левого желудочка.

У лиц с аритмическим вариантом клинического течения СКМП не получено различий в жалобах, изменениях на ЭКГ в покое при ВЭМ и СМЭКГ. Особенностью пациентов обеих групп является высокая работоспособность, отсутствие признаков сердечной недостаточности при выявлении диастолической дисфункции миокарда левого желудочка. Предполагаем, что в основе развития СКМП в обеих группах лежат единые механизмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова, Е. А. Внезапная сердечная смерть и гипертрофия миокарда у спортсменов / Е. А. Гаврилова, Э. В. Земцовский // Вестник аритмол. – 2010. – № 62. – С. 59–26.
2. Меерсон, Ф. З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф. З. Меерсон. – М., 1993. – 157 с.
3. Шляхто, Е. В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии / Е. В. Шляхто [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т. 6. – № 4 (32). – С. 148–155.
4. Шубик, Ю. В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца / Ю. В. Шубик. – СПб., 2001. – С. 216.
5. Цфасман, А. З. Железнодорожная клиническая медицина. Кардиология / А. З. Цфасман. – М., 1998. – 288 с.
6. Lukas, E. Spieker. Mental Stress Induces Prolonged Endothelial Dysfunction via Endothelin-A Receptors / E. S. Lukas [et al] // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 2817.
7. Maron, B. J. How should we screen competitive athletes for cardiovascular disease? / B. J. Maron // Eur. Heart Journal. – 2005. – Vol. 26. – № 5. – P. 428–430.
8. Maron, B. J. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart : a clinical problem of increasing magnitude and significance / B. J. Maron // Heart. – 2005. – Vol. 91. – № 11. – P. 1380–1382.

РЕЗЮМЕ

С. А. Бондарев, В. С. Василенко

ЭКГ- и ЭХОКГ-особенности аритмического варианта клинического течения стрессорной кардиомиопатии при физическом и психоэмоциональном перенапряжении

Аритмический вариант клинического течения стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического физического стресса или психоэмоционального стресса имеет схожие проявления в виде нарушений ритма сердца и нарушений процессов реполяризации на ЭКГ, а также нарушения диастолической функции по данным ЭхоКГ.

Ключевые слова: кардиомиопатия, аритмия, диастолическая дисфункция, стресс.

SUMMARY

S. A. Bondarev, V. S. Vasilenko

ECG- and EchoCG-Features of Arrhythmic Variant of Stress-induced Cardiomyopathy under Physical and Psychoemotional Strain

Manifestations of stress-induced cardiomyopathy caused with chronic psychoemotional or physical stress are rather similar: ECG-recorded polarization disorders, arrhythmias, EchoCG signs of impaired diastolic function.

Key words: cardiomyopathy, arrhythmia, strain, diastolic dysfunction.

© Е. А. Шуркус, В. Э. Шуркус, 2011 г.
УДК 611.959:611.423:611.013.395

Е. А. Шуркус, В. Э. Шуркус

ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

Кафедра анатомии человека Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова, Ленинградский областной онкологический диспансер

ВВЕДЕНИЕ

К первичным лимфатическим структурам поясничной области человека относят брыжеечный, ретроаортальный и подвздошные мешки [6], брыжеечное и поясничное сплетения [5], ретроперитонеальный и ретроаортальный мешки, а также поясничную часть задних мешков [7]. Нет единства не только в числе, наименовании и форме организации, но и в сведениях по топографии лимфатических структур [1, 5–7]. Спорно трактуется их происхождение, которое одни авторы связывают с появлением лимфатических ростков в поясничных отрезках задних кардинальных вен [5, 6], а другие – с вакуолизацией мезенхимы [4], с расширением и слиянием межклеточных щелей мезенхимы [1, 7]. При исследовании генеза лимфатических мешков в корреляции с развитием вен сделан вывод, что

первичные лимфатические структуры не чисто венозного или мезенхимного, а вено-мезенхимного происхождения. Они формируются на базе разрушающейся части русла примитивной нижней полой вены (полость мешков) и клеток эмбриональной соединительной ткани (выстилка мешков). Из персистирующих сосудов оформляется дефинитивная нижняя полая вена с ее притоками от почек, надпочечников и половых желез [3].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Топография и связи первичных лимфатических структур поясничной области изучены на серийных срезах 57 эмбрионов 5–8 и плодов 9–10 недель, окрашенных гематоксилин-эозином, по ван Гизону и Вейгерту, с использованием морфометрии и элементов графической реконструкции. Возраст эмбрионов и плодов определяли по общепринятой шкале [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У эмбрионов 8 недель наиболее крупной первичной лимфатической структурой поясничной области является ретроперитонеальный мешок. Он формируется при выключении из кровотока и разрушении периферической части интерсубкардинального венозного синуса и впадающих в него нижних субкардинальных вен с анастомозами между ними, а также левой сакролюмбальной вены. Эта лимфатическая полость залегает на уровне I–IV поясничных позвонков. По особенностям топографии и синтопическим отношениям со смеж-

ными структурами в ретроперитонеальном мешке оправдано различать верхний и нижний отделы. Первый из них является непарным образованием. Он локализуется впереди аорты на уровне I–II поясничных позвонков и окружает со всех сторон ствол левой почечной вены, который оформляется из персистирующей центральной части интерсубкардинального венозного синуса. Эта вена расчленяет его на 4 связанные между собой части. Они залегают соответственно впереди, позади, выше и ниже ствола левой почечной вены. Задняя стенка ретроперитонеального мешка прилежит к крупным парагангиям и в эти сроки почти не имеет прямого контакта с брюшной аортой. Однако в ней выражено дорсальное выпячивание, которое расположено между смежными поверхностями аорты и нижней полой вены этого уровня. Оно локализуется чуть ниже ствола левой почечной вены и не имеет открытой связи с ретроаортальным мешком.

Нижний отдел ретроперитонеального мешка лежит на уровне II–IV поясничных позвонков. Он по размерам больше верхнего. Как парное образование имеет правую и левую половины, которые в эмбриогенезе оформляются на месте разрушенной части русла правой и левой нижних субкардинальных вен с анастомозами между ними. Первая из них расположена в проекции передней поверхности постренального отрезка нижней полой вены (он формируется из правой сакролюмбальной вены), а вторая – передней поверхности брюшной аорты. У эмбрионов 8 недель нижний отдел ретроперитонеального мешка тесно прилежит к передней и боковым поверхностям параганглиев, которые в виде крупного массива группируются впереди брюшной аорты. Однако на высоте III–IV поясничных позвонков и вблизи бифуркации аорты в нем хорошо выражена часть, которая непосредственно контактирует с передней и левой боковой поверхностью брюшной аорты. Она формируется на месте разрушенной левой сакролюмбальной вены (левостороннего аналога нижней полой вены) и лежит позади параганглиев. У эмбрионов 8 недель с нижним отделом ретроперитонеального мешка связаны боковые общие подвздошные и непарный субаортальный мешки таза.

Ретроперитонеальный мешок с его верхним и нижним отделами и тесными синтопическими взаимоотношениями с парагангиями является поверхностной поясничной лимфатической структурой. К глубоким лимфатическим образованиям этой области относятся ретроаортальный мешок, ретроаортальный и ретрокавальный каналы.

Ретроаортальный мешок возникает на месте разрушающихся анастомозов между правой и левой супракардинальными венами. У эмбрионов 8 недель он выявляется на передней поверхности I–II поясничных позвонков. Скелетотопически его верхняя и нижняя границы лишь незначительно отличаются от таковых верхнего отдела ретроперитонеального мешка. Однако он располагается не впереди, а позади брюшной

аорты и в эти сроки не связан с предпозвоночными лимфатическими каналами грудной полости (парными грудными протоками). Ретроаортальный и ретрокавальный каналы – это вертикально ориентированные первичные лимфатические структуры. Они появляются на месте разрушенных поясничных отрезков супракардинальных вен. По своему диаметру эти каналы многократно уступают не только мешкам, но и одноименным кровеносным сосудам. Оба расположены на передней поверхности I–IV поясничных позвонков, позади и глубже ретроперитонеального мешка. Ретроаортальный канал контактирует с дорсолатеральной поверхностью аорты, а ретрокавальный – нижней полкой вены. Первый из них как протяженное и самостоятельное первичное лимфатическое образование существует только у плодов начала 8-й недели. Уже в середине ее он на большей части своей длины сливается с левой половиной ретроперитонеального мешка. Последняя на уровне III–IV поясничных позвонков начинает контактировать не только с передней и левой боковой, но и с заднебоковой поверхностью брюшной аорты. На высоте I–II поясничных позвонков ретроаортальный канал располагается чуть латеральнее ретроаортального мешка. Имеет короткие анастомозы с левой боковой его поверхностью, но еще не сливается с этим мешком в единую полость.

Ретрокавальный канал на высоте I–II поясничных позвонков и почечных сосудов имеет соединения с правой боковой поверхностью ретроаортального мешка. На нижележащих уровнях анастомозирует с дорсолатеральной частью левой половины ретроперитонеального мешка, образованной за счет присоединения к ней ретроаортального канала. Связывающие их сосуды проходят в поперечном направлении позади брюшной аорты. Ретрокавальный канал соединяется и с правой половиной ретроперитонеального мешка. Эти коммуникации расположены на правой боковой поверхности постренального отрезка нижней полкой вены. В отличие от ретроаортального канала, он не сливается с ретроперитонеальным мешком. Между правой его половиной (спереди) и ретрокавальным каналом (сзади) проходит постренальный отрезок нижней полкой вены, который разделяет их.

У плодов 9 недель с ретроперитонеальным мешком связаны лимфатические каналы смежных областей. Ориентированные поперечно, вертикально и сагиттально они вливаются преимущественно в верхний его отдел. К боковым поверхностям ретроперитонеального мешка подходят лимфатические каналы с передней и задней поверхностей правой и левой почек. Они имеют поперечное направление. В нисходящем направлении следуют нижние диафрагмальные каналы с поясничной части диафрагмы и передне-медиальной поверхности правого и левого надпочечников. Связи желудочно-поджелудочного мешка (основной первичной лимфатической структуры бассейна чревного ствола) с ретроперитонеальным мешком обеспечивают

левый и правый ретропанкреатические каналы. Они также нисходящего направления и залегают позади головки и перешейка поджелудочной железы. Близкую к сагиттальной позиции имеет проксимальный отрезок верхнебрыжеечного канала, который выходит из общей брыжейки тонкой и правой половины толстой кишки. Восходящего направления лимфатические каналы половых желез. У плодов 9 недель левый нижний диафрагмальный, ретропанкреатический и верхнебрыжеечный каналы впадают в верхний отдел ретроперитонеального мешка одним устьем. Последнее располагаются слева от средней линии и выше уровня левой почечной вены. Справа от средней линии на этой же высоте имеется общее соустье правого нижнего диафрагмального, правого ретропанкреатического и печеночного каналов. В нижний отдел ретроперитонеального мешка открывается нижнебрыжеечный канал. Место его впадения находится намного ниже ствола левой почечной вены, на высоте отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии.

У плодов 9 недель ретроперитонеальный мешок имеет более тесные синтопические отношения с системными сосудами брюшной полости, что обусловлено смещением предаортальных параганглиев в латеральном направлении от средней линии. Дорсальное выпячивание верхнего отдела ретроперитонеального мешка сливается с передне-боковой поверхностью ретроаортального мешка. Благодаря ему появляется прямое соединение двух лимфатических полостей – ретроперитонеального и ретроаортального мешков. Проксимальные отрезки ретрокавального и ретроаортального каналов сливаются с боковыми поверхностями ретроаортального мешка в единую полость. Вследствие этого на левой стороне ретроперитонеальный мешок приобретает второе широкое соединение с ретроаортальным мешком. Ретрокавальный канал становится весьма значимой структурой, дорсально объединяющей левую и правую половину ретроперитонеального мешка с ретроаортальным мешком. У плодов 9 недель расширяющийся ретроаортальный мешок, связывающий все первичные лимфатические структуры в единую систему, сливается с парными грудными протоками и их анастомозами на уровне XII грудного позвонка. Только с появлением этих соединений ретроаортальный мешок можно обоснованно именовать эмбриональной цистерной двух грудных протоков. Последние берут начало на уровне диска между XII грудным и I поясничным позвонками. В грудной полости лежат по бокам от аорты и медиально от непарной и полунепарной вен. Они многократно анастомозируют между собой на протяжении. На шее впадают в левый и правый яремные мешки, которые открываются в венозные углы шеи.

ВЫВОДЫ

1. Лимфатические мешки и каналы поясничной области имеют вено-мезенхимное происхождение и форми-

руются на базе разрушающейся части русла примитивной нижней полой вены (полость) и уплощающихся клеток эмбриональной соединительной ткани (выстилка).

2. Основной поверхностной лимфатической структурой является ретроперитонеальный мешок с верхним (непарным) и нижним (парным) отделами. Первый из них окружает ствол левой почечной вены на уровне I–II поясничных позвонков, а второй тесно прилежит к параганглиям впереди брюшной аорты на высоте II–IV поясничных позвонков. Его левая половина развита более сильно и контактирует с передней, левой боковой и заднебоковой поверхностями брюшной аорты.

3. Притоками верхнего отдела ретроперитонеального мешка у плодов 9 недель являются лимфатические каналы от почек, надпочечников, половых желез и таковые от органов бассейна чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. В нижний отдел открываются каналы от органов, кровоснабжаемых нижней брыжеечной артерией.

4. Глубокими лимфатическими структурами служат ретроаортальный мешок, ретроаортальный и ретрокавальный каналы. Ретроаортальный мешок залегают позади аорты на уровне I–II поясничных позвонков. С ним по бокам от аорты у плодов 9 недель соединяется верхний отдел ретроперитонеального мешка. Вертикально ориентированные ретроаортальный и ретрокавальный каналы прилежат к дорсалатеральным поверхностям одноименных кровеносных сосудов на высоте I–IV поясничных позвонков. Ретроаортальный канал уже у эмбрионов 8 недель на большей части своего протяжения сливается с левой половиной ретроперитонеального мешка, усиливая его левостороннюю асимметрию.

5. Первичное поясничное лимфатическое русло – это система связанных между собой поверхностных и глубоких лимфатических образований, замыкающихся в ретроаортальном мешке. Соединения между ними и смежных областей возникают гетерохронно у эмбрионов и плодов 8–9-й недель. Формирование первичного поясничного лимфатического русла завершается преобразованием ретроаортального мешка в общую цистерну правого и левого грудных протоков при его слиянии с задними париетальными лимфатическими структурами грудной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Круцяк, В. Н. Развитие грудного протока в пренатальном периоде онтогенеза человека / В. Н. Круцяк, И. Ю. Полянский // Архив анатомии. – 1983. – Т. 85. – № 11. – С. 79–84.
2. Пэттен, Б. М. Эмбриология человека / Б. М. Пэттен; пер. с англ. – М.: Медицина, 1959. – 768 с.
3. Шуркус, В. Э. Генез, топография и связи лимфопроводящих путей брюшной полости (теоретический и прикладной аспекты) / В. Э. Шуркус, Е. А. Шуркус, Л. Д. Роман. – СПб.: ЛООД, 2002. – 278 с.
4. Kampmeier, O. F. Evolution and comparative morphology of the lymphatic system / O. F. Kampmeier. – Springfield: Charles C. Thomas, 1969. – 620 p.
5. : Springer-Verlag, 1975. – 60 p.

5. Putte, S. C. J. van der. The development of the Lymphatic System in Man / S. C. J. van der Putte. – Berlin ; Heidelberg ; N.-Y. : Springer-Verlag, 1975. – 60 p.

6. Sabin, F. R. The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as whole / F. R. Sabin // Am. J. Anat. – 1909. – Vol. . 9. – P. 9–43.

7. Tondury, G. Zur Ontogenese des Lymphatischen System/ G. Tondury, St. Kubik // Handbuch der Allgemeinen Pathology. Bd. III/6 : Lymphgefäßsystem. Lymph Vessels system. – Berlin ; Heidelberg ; N.-Y. : Springer-Verlag, 1972. – S. 1–38.

РЕЗЮМЕ

Е. А. Шуркус, В. Э. Шуркус

Первичные лимфатические структуры поясничной области в эмбриогенезе человека

Первичные лимфатические структуры поясничной области (мешки и каналы) имеют вено-мезенхимное происхождение. Они формируются на базе разрушающейся части русла примитивной нижней полой вены (полость) и окружающих клеток эмбриональной соединительной ткани (выстилка). Основной поверхностной лимфатической структурой является асимметричный ретроперитонеальный мешок с его верхним (непарным) и нижним (парным) отделами, а глубокими – ретроортальный мешок, ретроортальный и ретрокавальный каналы. Первичное лимфатическое русло поясничной области – это система связанных между собой поверхностных и глубоких лимфатических образований, замыкающихся в ретроортальном мешке. Их соединения между собой и с лимфатическими структурами смежных областей формируются гетерохронно у эмбрионов

и плодов 8–9-й недель. Становление первичного поясничного лимфатического русла завершается преобразованием ретроортального мешка в общую цистерну правого и левого грудных протоков при его объединении с задними парietальными лимфатическими образованиями грудной полости.

Ключевые слова: лимфатические мешки, лимфатическое русло, лимфатическая система.

SUMMARY

E. A. Shurkus, V. E. Shurkus

Primary lymphatic structures of the lumbar region in human embryogenesis

Primary lymphatic structures in the lumbar region (sacs and canals) are of veno-mesenchymal origin. They are formed on the basis of the collapsing part of the primitive vena cava inferior (cavity) and the surrounding cells of the embryonic connective tissue (lining). The main superficial lymphatic structure is an asymmetric retroperitoneal sac with its upper (unpaired) and lower (pair) divisions; and deep – the retroaortic sac, retroaortic and retrocaval canals. The primary lymphatic channel of the lumbar region is a system of interconnected superficial and deep lymphatic structures enclosed in the retroaortic sac. Their connections with each other and with the lymphatic structures in the adjacent regions are formed heterochrony in embryos and fetuses of 8 to 9 weeks. Formation of the primary lumbar lymphatic channel is completed with transformation of the retroaortic sac into a common cisterna for the right and left thoracic ducts at the moment of its union with the posterior parietal lymphatic formations of the chest cavity.

Key words: lymphatic sacs, lymphatic channel, the lymphatic system.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 576.75-073

**Л. А. Алексина, М. В. Дементьев,
Г. С. Катинас, А. В. Сорокин,
С. М. Чибисов**

МЕТОДЫ КОМПЛЕКСНОГО КОРРЕЛЯЦИОННОГО И РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Челябинская медицинская академия; Центр хронобиологии университета Миннесоты, США; Российский университет дружбы народов, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ведущих идей Александра Кирилловича Коосура, памяти которого посвящена эта статья, всегда было стремление рассматривать научные данные в их взаимной связи. Распространение вычислительных средств делает сегодня комплексный корреляционный и регрессионный анализ наблюдаемых явлений легко до-

ступным с использованием приложения Excel, входящего в стандартный набор Microsoft Office. Такой методический подход универсален и приложим к любым наблюдениям, независимо от их свойств. Цель данной публикации – показать его возможности для обоснования содержательных медико-социальных заключений, независимо от природы изучаемых объектов. В качестве примера использованы наблюдения, характеризующие такие, казалось бы, несходные процессы, как размеры развивающихся костей кисти и показатели состояния сердечно-сосудистой системы при десинхронозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы клинико-физиологических наблюдений

В течение 2005–2008 гг. были обследованы 48 машинистов локомотивного депо станции Челябинск. В контрольную группу вошли 28 клинически здоровых студентов и сотрудников Российского университета дружбы народов. Пульс (частоту сердечных сокращений – ЧСС), систолическое (С) и диастолическое (Д) артериальное давление (АД) у машинистов измеряли (380–400 наблюдений у каждого) на базе автоматизированной системы предрейсового медицинского осмотра аппаратно-програмного комплекса (КАПД-01-ст «системные технологии», Санкт-Петербург).

У контрольных испытуемых проводили непрерывное автоматическое мониторирование (TM2421, A&D, Япония) от 2 до 7 сут. (96–336 измерений у каждого). Для иллюстрации метода дополнительно были использованы данные мониторинга и у других лиц.

Материал и методы морфологических наблюдений

На рентгеновских снимках людей обоего пола была измерена величина и степень синостозирования костей кисти. В качестве примера для анализа были использованы длина кости (Дл), толщина диафиза (Т) и ширина костномозговой полости (КМП) II и V пястных костей. Данные традиционного подхода (определение средних величин по возрастным группам) были опубликованы ранее.

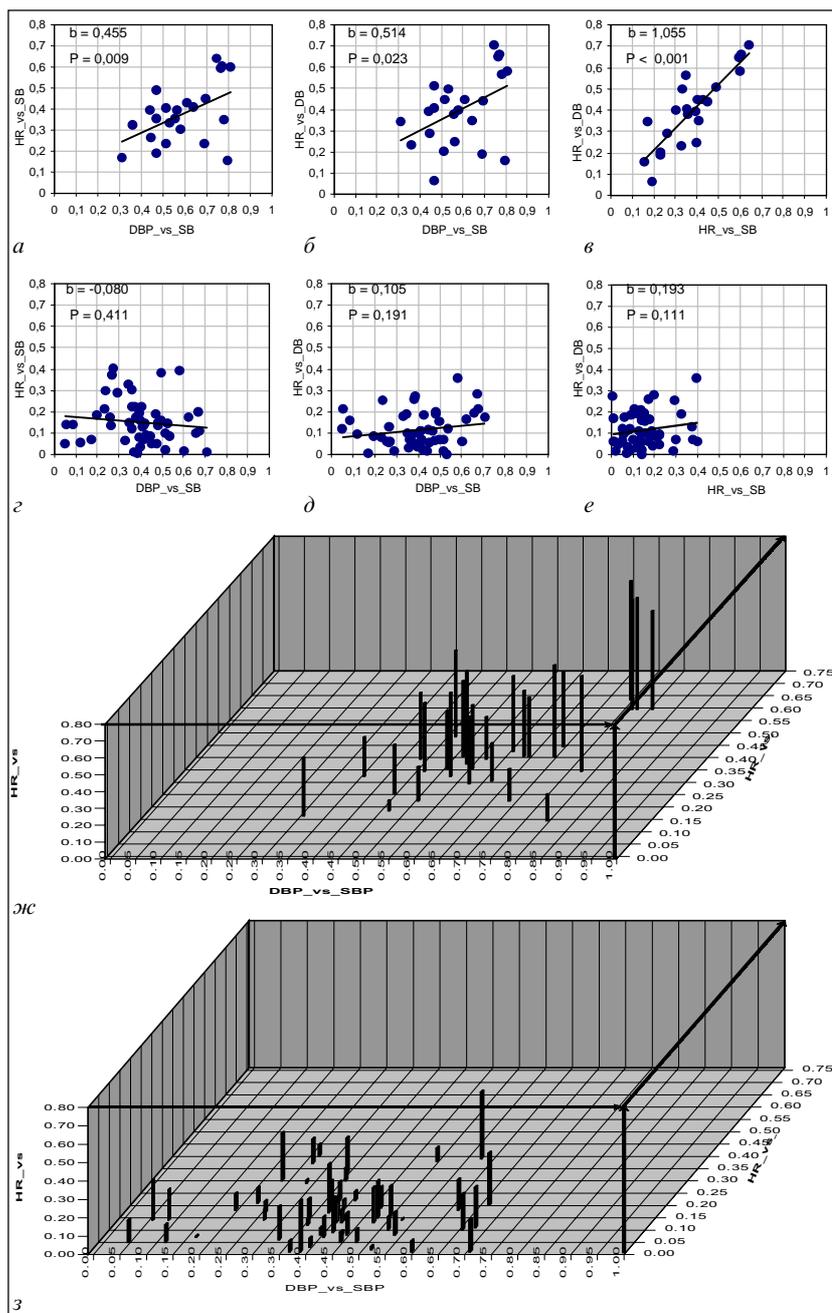
Анализ клинико-физиологических наблюдений

Техника анализа. Последовательность наблюдений у каждого обследованного должна быть представлена на листе Excel как таблица (матрица), где в столбцах записаны показатели, а в строках – их последовательность (например, по времени). Дальнейший анализ занимает лишь несколько минут.

В меню приложения выбирают «Сервис – Анализ данных – Регрессия». В окно «Входной интервал Y» вводят координаты массива с данными, которые сравниваются, в окно «Входной интервал X» – данные, по отношению к которым производят сравнение. В окно «Выходной интервал» вводят координаты ячейки, куда будет записан итог вычислений. И массивы, и координаты ячейки удобно вводить, подсвечивая нужные данные мышкой. Из результатов можно скопировать и далее использовать только те, которые необходимы.

Форма протокола измерений показана в качестве примера в левой части табл. 1, результаты регрессионного анализа в – правой части табл. 1. Из данных табл. 1 следует, что учет только коэффициентов корреляции без определения их статистической значимости таит в себе возможность логических ошибок: если рассматривать силу связи признаков традиционно – как сильную, среднюю и слабую, значения коэффициентов корреляции в приведенном примере можно было бы трак-

товать как проявление сильной связи. Однако коэффициенты регрессии, величина их стандартной ошибки и статистическая значимость оценок подтверждают весьма тесную взаимосвязанность САД и ДАД ($P=0,0004$), но в то же время свидетельствуют о независимости ЧСС как от САД, так и от ДАД. Действительно, ЧСС на этом отрезке времени была почти постоянной, так как управлялась не физиологическими естественными механизмами, а диктовалась трансплантированным ранее кардиостимулятором.



Согласованность сердечно-сосудистых функций у обследованных, имеющих обычный режим труда (а, б, в, ж) и у машинистов локомотивных бригад со сменным режимом (г, д, е, з): цифры на двухмерных графиках – коэффициенты регрессии (b) и статистическая значимость (P)

Регистрация и анализ данных мониторинга

Дата и время	САД	ДАД	ЧСС	Показатель	ДАД	ЧСС	ЧСС
29.11.10 07:00	105	59	71 vs				
29.11.10 08:01	122	74	71	Коэффициент корреляции	САД	vs-САД	vs-ДАД
29.11.10 08:31	119	72	71	Коэффициент регрессии	0,966	0,477	0,567
29.11.10 09:00	133	78	71	SE	0,767	0,090	0,135
29.11.10 09:30	109	68	71	P-value	0,091	0,074	0,088
29.11.10 10:01	139	90	78		0,0004	0,279	0,185
29.11.10 11:00	140	89	71				

Примечание: здесь и далее P-value – статистическая значимость вычислений; SE – стандартная ошибка коэффициента регрессии; vs – при сопоставлении первого признака со вторым; САД, ДАД, ЧСС – изучаемые признаки. Испытуемый ГС, м, 85 л; приведена лишь часть регистрации наблюдений для демонстрации формы протокола и возможностей анализа.

Когда возникает необходимость сопоставления полученных данных в исследуемых группах, в таблицу листа Excel вносят результаты не непосредственных измерений, а значения уже вычисленных индивидуальных корреляций. Полученные таким образом векторы (табл. 2) снова анализируют, как указано ранее.

Закономерности, присущие группе, могут быть визуализированы на графиках, тоже построенных в приложении Excel (рисунок). Так как состояние каждого обследованного характеризуется тремя величинами (координатами), то совокупный график можно представить не только на двухмерных плоскостях (рис. 1, фрагменты а–е), но и трехмерно (рис. 1, ж, з): корреляции ДАД-vs-САД представлены по оси абсцисс, ЧСС-vs-САД – по оси ординат, а ЧСС-vs-ДАД – по вертикальной оси аппликат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинико-физиологических наблюдений

В контрольной группе изменения каждого из показателей сопровождаются сходными изменениями и других. Это выражается в высоких положительных статистически значимых коэффициентах регрессии (численные оценки приведены на фрагментах рисунка), а биологически может содержательно трактоваться как проявление взаимной согласованности физиологических механизмов, управляющих разными физиологическими функциями. В группе машинистов все коэф-

фициенты регрессии оказались низкими, разно направленными и статистически не значимыми.

Источником нарушений, которые присущи машинистам со сменным режимом работы и отдыха, в первую очередь, может служить хронический десинхроноз, который заключается в рассогласовании циркадианных ритмов (ЦР) [1–3], чему способствуют и повышенная психоэмоциональная нагрузка у лиц с высокой напряженностью труда [4–6, 11].

При десинхронозе возможны изменения как длительности колебаний,

так и их среднего уровня, амплитуды и акрофазы. Изменение уровней не вызовет нарушений коэффициента корреляции и коэффициента регрессии, изменение амплитуд может изменить, в основном, величину коэффициента регрессии, изменение же акрофаз приведет к значительному снижению коэффициентов и корреляции, и регрессии.

У людей без десинхроноза ЦР всех изученных нами показателей изменяются согласованно, акрофазы их у одного и того же человека близко совпадают [7], так что корреляционные и регрессионные коэффициенты этих признаков высоки и статистически значимы. Их нарушение в качестве критерия внутреннего десинхроноза принималось во внимание и ранее, но в отрыве от регрессионного анализа и без вероятностных оценок [9, 10]. Сейчас совмещение корреляционного и регрессионного анализов все чаще начинает применяться для выяснения конкретных механизмов регуляции функций сердечно-сосудистой системы [12–15]. Использование подобных комплексных оценок, как показано в нашей работе, позволяет подойти также и к раскрытию механизмов, вызывающих десинхроноз.

Анализ морфологических наблюдений

Техника анализа. Данные измерений группируют в столбцы (Дл2, Т2, КМП2, Дл5, Т5, КМП5). Последовательность строк соответствует возрасту. Чем детальнее датировка, тем надежнее результаты, в большинстве наблюдений возраст был определен с точностью до 1 месяца. Данные, относящиеся к разным возрастам, анализировались отдельно (например данные от 1,5 и менее 2 лет, от 2 и менее 3 лет и т. п.). Вычисленные показатели сводили в общую таблицу и располагали в порядке возрастных групп. Линии возрастного тренда и его 95 %-е доверительные границы определяли с помощью аппроксимации полиномами 3-й степени.

Результаты морфологических наблюдений

Величина коэффициента регрессии Дл-vs-Т характеризует пропорции кости – если он меньше, кость более грацильна, если он выше – кость более «коренаста». Если с возрастом он остается постоянным – про-

Таблица 2

Формирование векторов коэффициентов корреляции сердечно-сосудистых функций у испытуемых разных групп

Группа контроля				Группа машинистов			
ПИ	ДАД vs САД	ЧСС vs САД	ЧСС vs ДАД	ПИ	ДАД vs САД	ЧСС vs САД	ЧСС vs ДАД
Sch004	0,309	0,170	0,345	M0625	0,454	0,050	0,053
SCh005	0,696	0,449	0,441	M1927	0,603	0,015	0,058
Sch008	0,642	0,408	0,349	M3188	0,268	0,374	0,130
Sch012	0,795	0,154	0,157	M4296	0,358	0,117	0,032
SCh013	0,532	0,332	0,497	M5385	0,088	0,141	0,161

Примечание: ПИ – персональный идентификатор.

порции по мере роста не меняются, если увеличивается – кость становится относительно более толстой, и это позволяет судить, когда рост в толщину начинает опережать рост в длину. Если коэффициент КМП-vs-T остается с возрастом постоянным, то, независимо от абсолютных размеров кости, она и ее КМП растут пропорционально. Таким образом, метод выявляет такие особенности роста, как изменение пропорций, чего обычное наблюдение динамики размеров дать не может.

Изменение размеров не позволяет выделить особенности их развития, изменение же пропорций значимо указывает, что после 10 лет скорость роста в толщину начинает превышать скорость роста в длину, причем такие соотношения не меняются до конца срока наблюдения. Скорости же роста КМП и толщины диафиза одинаковы на всем протяжении наблюдений. Хотя абсолютная длина костей не одинакова, закономерности развития их пропорций сходны и статистически не значимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алякринский, Б. С.* Основы научной организации труда и отдыха космонавтов / Б. С. Алякринский. – М. : Медицина, 1975. – 208 с.
2. *Хетагурова, Л. Г.* Хронопатология : экспериментальные и клинические аспекты / Л. Г. Хетагурова [и др.]. – М. : Наука, 2004. – 355 с.
3. *Катинас, Г. С.* Биологические ритмы и их адаптационная динамика. Глава в руководстве / Г. С. Катинас, Н. И. Моисеева // Экологическая физиология человека. – Л. : Наука, 1980. – С. 468–528.
4. *Катинас, Г. С.* Адаптация операторов к сменным режимам работы / Г. С. Катинас, А. В. Мартынихин // Актуальные проблемы эколог. хронобиологии. – Екатеринбург, 1994. – С. 93–94.
5. *Степанова, С. И.* Космическая биоритмология / С. И. Степанова, В. А. Галичий // Хронобиология и хрономедицина. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 266–298.
6. *Ластовченко, В. Б.* Напряженность труда операторов как фактор десинхронизации суточных биоритмов организма / В. Б. Ластовченко, О. М. Ткаченко // Владикавказ. мед.-биол. вестник. – 2009/2010. – Т. 9. – С. 24–30.
7. *Watanabe, Y.* Time specified norms reveal full systolic but incomplete diastolic early MESOR-Hypertension / Y. Watanabe [et al] // Noninvasive Methods in Cardiology (Proceedings) / eds by F. Halberg [et al]. – Czech Republic, 2008. – P. 168–176.
8. *Баевский, Р. М.* Суточная динамика артериального давления человека в условиях невесомости / Р. М. Баевский [и др.] // Вестник аритмол. – 2002. – № 26. – С. 61–66.
9. *Баевский, Р. М.* Временная организация функций и адаптационные возможности организма / Р. М. Баевский // Теорет. и прикладные аспекты временной организации биосистем. – М. : Наука, 1976. – С. 88–95.
10. *Баевский, Р. М.* Исследование суточной периодики физиологических функций для оценки состояния регуляторных систем организма при экстремальных воздействиях / Р. М. Баевский, Г. А. Никулина, Т. Д. Семенова // Физиология человека. – 1977. – Т. 3. – С. 387–393.
11. *Хетагурова, Л. Г.* Хронопрофилактика и хронотерапия нарушений здоровья населения / Л. Г. Хетагурова, К. Д. Салбиев, И. Р. Тагаева // Владикавказ. мед.-биол. вестник. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 6–13.
12. *Bulte, C. S.* Level of agreement between heart rate variability and pulse rate variability in healthy individuals / C. S. Bulte [et al] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2011. – № 28 (1). – P. 34–38.
13. *Wang, S. Y.* Age dependency and correlation of heart rate variability, blood pressure variability and baroreflex sensitivity / S. Y. Wang [et al] // J. Gravit. Physiol. – 2000. – Vol. 7. – P. 145–146.
14. *Yoshizawa, M.* Comparison of maximum cross-correlation coefficient between blood pressure and heart rate with traditional index associated with baroreflex sensitivity / M. Yoshizawa [et al] // Conf Proc IEEE Eng Med. Biol. Soc. – 2008. – P. 2574–2577.
15. *Bdr, K. J.* Correlations between the autonomic modulation of heart rate, blood pressure and the pupillary light reflex in healthy subjects / K. J. Bdr [et al] // Neurol. Sci. – 2009. – Vol. 279. – P. 9–13.

РЕЗЮМЕ

Л. А. Алексина, М. В. Деметьев, Г. С. Катинас, А. В. Сорокин, С. М. Чибисов

Методы комплексного корреляционного и регрессионного анализа функционального состояния систем организма

Цель данной публикации – показать возможности комплексного корреляционного и регрессионного анализа наблюдаемых явлений для обоснования содержательных медико-социальных заключений, независимо от природы изучаемых объектов. В качестве примера использованы наблюдения, характеризующих такие процессы, как размеры развивающихся костей кисти и показатели состояния сердечно-сосудистой системы при десинхронозе.

Ключевые слова: методический подход, корреляционный анализ, регрессионный анализ, системы организма.

РЕЗЮМЕ

L. A. Alexina, M. V. Dementjev, G. S. Katinas, A. V. Sorokin, S. M. Chibisov

Methods of complex correlation and regression analysis of the functional condition in the body system

The aim of the paper is to show the potentialities of the complex correlation and regression analysis of the functional condition of the body systems in substantiation of the medico-social conclusions irrespective of the nature of objects under study. The examples given deal with the size of the developing bones and the indices of the cardio-vascular system condition in desynchronization.

Key words: method of approach, correlation analysis, regression analysis, body systems.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.155.392.8-036.11:575

**И. Ю. Сабурова, К. Ю. Слободнюк,
М. В. Горчакова, Е. Е. Зуева,
Д. В. Чередниченко, В. Л. Эмануэль,
М. И. Зарайский**

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА СЕВРА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) возникает в результате накопления генетических нарушений в предшественниках гемопоэтических клеток. Заболеваемость ОМЛ составляет 2,5–4,3 случая на 100 000 населения в год. Основным в диагностике ОМЛ традиционно является морфологический метод. Использование дополнительно методов иммунофено- и кариотипирования существенно повысило точность диагностики заболевания. Однако примерно у половины пациентов не удается выявить клональных хромосомных перестроек. Гетерогенность клинических проявлений ОМЛ и ответа на терапию у таких пациентов достаточно велика, что требует поиска новых диагностических маркеров.

Белок СЕВРА вовлечен в регуляцию баланса между клеточной пролиферацией и терминальной дифференцировкой и в гемопоэзе важен на ранних стадиях миелоидной дифференцировки. Однако механизм его участия остается до конца не ясным.

Цель исследования: оценка уровней экспрессии гена СЕВРА у пациентов с ОМЛ и изучение его диагностической значимости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемую группу составили 68 пациентов с подтвержденным диагнозом «ОМЛ», находившихся под наблюдением в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова в период с 2009 по 2010 гг. Средний возраст в группе составил 54 года. Верификацию диагнозов проводили морфологическим, цитогенетическим и иммунофенотипическим методами по критериям, принятым ВОЗ. В качестве отрицательного контроля были использованы образцы крови 32 лиц с доказанным отсутствием онкогематологических заболеваний.

Тотальная РНК выделялась фенол-хлороформным методом, приготовление кДНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции («Реверта-Л-100»). Уровень экспрессии гена СЕВРА оценивали методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе ДТ-96

(«ДНК-Технология», Россия). Каждая проба исследовалась отдельно с праймерами для гена СЕВРА (СЕВРА-F 5'-cttcaacgacgagttctggccga-3', СЕВРА-R 5'-agctgttggttcatcctcct-3') и референс-гена – β 2-микроглобулина (B2M-F 5'-tacatgtctcgatcccaacttaactat-3', B2M-R 5'-agcgtactccaaagattcaggtt-3').

Расчет относительного уровня экспрессии (ОУЭ) гена СЕВРА вычислялся в относительных единицах (ОЕ) как разница между расчетными циклами выхода на фазу экспоненциального роста сигналов исследуемого и референс генов. Достоверность полученных результатов проверяли с помощью стандартного статистического пакета «Статистика 5.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по ОУЭ гена СЕВРА в исследуемой (-1,7 ОЕ) и контрольной (-0,2 ОЕ) группах показали отрицательные величины и были достоверно различимы ($P < 0,05$). Для исследования уровней экспрессии исследуемого гена у пациентов с ОМЛ в зависимости от морфологического типа заболевания были сформированы группы согласно критериям Франко-американо-британской классификации 1989: М0 – 6 пациентов; М1 – 14; М2 – 14; М3 – 10; М4 – 17 и М5 – 7 пациентов. Данные по ОУЭ в этих группах были: -4,55; -1,88; -1,73; -2,8; -0,74 и -0,31 ОЕ соответственно, и имели тенденцию к увеличению от М0 до М5. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с ОМЛ М5 значение ОУЭ гена СЕВРА практически не отличалось от значений контрольной группы. Различия по экспрессии гена СЕВРА у пациентов с ОМЛ М0 и ОМЛ М5 имели достоверные различия ($P < 0,05$).

Интерес к гену СЕВРА неслучаен и подтверждается высокой диагностической значимостью выявления ряда мутаций в нем. Работ же по исследованию экспрессионного анализа гена СЕВРА немного. Нами показано, что ген СЕВРА в лейкоцитах периферической крови больных с ОМЛ находится в крайне супрессированном состоянии. Уровень супрессии достоверно отличается от контрольной группы. Этот феномен нам кажется крайне важным, так как дает дополнительную возможность повышения достоверности диагностического процесса, особенно у пациентов с ОМЛ М0-М3.

РЕЗЮМЕ

И. Ю. Сабурова, К. Ю. Слободнюк, М. В. Горчакова, Е. Е. Зуева, Д. В. Чередниченко, В. Л. Эмануэль, М. И. Зарайский

Исследование уровня экспрессии гена СЕВРА у пациентов острым миелобластным лейкозом

Цель исследования: оценка уровней экспрессии гена СЕВРА у пациентов с острым миелобластным лейкозом и изучение его диагностической значимости.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, экспрессия гена СЕВРА, ПЦР.

РЕЗЮМЕ

I. Yu. Saburova, K. Yu. Slobodnyuk, M. V. Gorchakova, E. E. Zuyeva, D. V. Cherednichenko, V. L. Emanuel, M. I. Zarski

Assessment of the SEVRA gene expression level in patients with acute myeloblastic leukemia

The aim of the study was to estimate the levels of the SEVRA gene expression in patients with acute myeloblastic leukemia and to study its diagnostic value.

Key words: acute myeloblastic leukemia, SEVRA gene expression, PCR.

© Е. Г. Захаров, Д. Н. Дойников, 2011 г.
УДК 616.132:616.71-003.84

Е. Г. Захаров, Д. Н. Дойников

КАЛЬЦИНОЗ ВРОЖДЕННОГО ДВУСТВОРЧАТОГО АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Кафедра госпитальной хирургии № 2 Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный двустворчатый аортальный клапан (ВДАК) – самый частый врожденный порок сердца, поражающий приблизительно 2% человеческой популяции [1]. Этиология данного порока на сегодняшний день остается не до конца изученной. Очень часто ВДАК сочетается с другими врожденными пороками, такими как коарктация аорты, супрааортальная мембрана, пролапс митрального клапана, дефект межпредсердной перегородки и др. Также ВДАК часто сочетается с расширением восходящей аорты, формированием аневризмы и ее расслоением [1]. Нередко ВДАК осложняется развитием инфекционного эндокардита [2]. При ВДАК очень часто выявляется кальциноз, который может развиваться вследствие постоянной травматизации, возникающей из-за аномальной

деформации створок [3]. Возможно, что кальциноз при ВДАК генетически детерминирован и возникает в результате локального нарушения кальциевого обмена и является следствием естественного течения ВДАК [4]. Также нельзя исключить сочетание механического повреждения створок аортального клапана и генетического фактора.

Цель исследования – изучить взаимосвязь ВДАК с формированием аортального порока, требующего хирургической коррекции; сравнить встречаемость кальциноза и его выраженность при ВДАК и трехстворчатом аортальном клапане (ТАК); оценить вид аортального порока при ВДАК и ТАК по данным клиники госпитальной хирургии № 2 СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретро- и проспективное исследование включили 243 больных (157 мужчин и 86 женщин), оперированных по поводу порока аортального клапана в период с 2005 по 2009 гг. в клинике госпитальной хирургии № 2 СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Был произведен анализ причин, приводящих к формированию аортального порока, требующего хирургической коррекции. Сравнились наличие кальциноза и его выраженность при ВДАК и ТАК в различных возрастных группах. Также был изучен вид аортального порока при ТАК и ВДАК. Интраоперационно оценивались структура



Рис. 1. Первая степень кальциноза

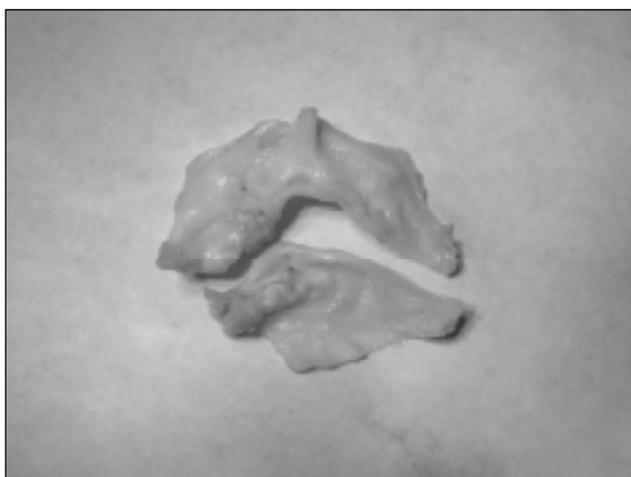


Рис. 2. Вторая степень кальциноза



Рис. 3. Третья степень кальциноза

клапана, размеры створок, их количество и подверженность околоклапанных структур кальцинозу. Иссеченные створки аортального клапана исследовались на наличие кальциноза, определялись места преимущественной локализации кальцификатов, также выполнялось их фотографирование (фотоаппарат Olympus F 140). Производилась оценка степени кальциноза, для этого нами была использована классификация, предложенная в ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина [5]: 1 степень кальциноза – кальцинаты располагаются внутри створок, значительно не нарушают функцию клапана (рис. 1); 2 степень кальциноза – грубое обызвествление створок и комиссур (рис. 2); 3 степень кальциноза – массивный кальциноз клапана с переходом на фиброзное кольцо, митрально-аортальный контакт, межжелудочковую перегородку и стенку аорты (рис. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За четырехлетний период было выполнено 243 операции на аортальном клапане, в 106 случаях был выявлен ВДАК, что составило 44 % (рис. 4). Из этих 106 случаев доля пораженных кальцинозом клапанов составила 83 % (88 пациентов), в то время как при операциях на ТАК доля пораженных кальцинозом клапа-

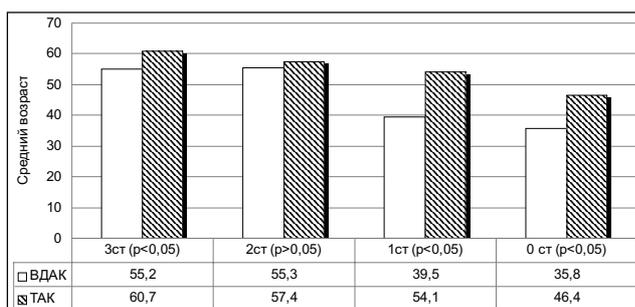


Рис. 5. Средний возраст при операциях на ВДАК и ТАК

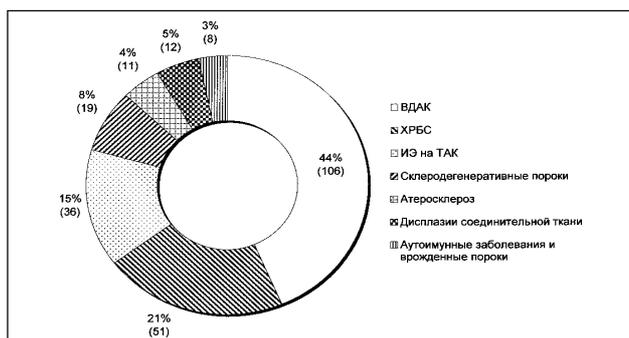


Рис. 4. Причины развития пороков аортального клапана

нов составила 55 % (75 пациентов), также кальциноз ВДАК имел более выраженный характер течения во всех возрастных группах по сравнению с ТАК. Средний возраст больных, оперированных по поводу порока ТАК с кальцинозом 1 и 3 степени, оказался достоверно выше такового у больных, оперированных по поводу ВДАК с кальцинозом 1 и 3 степени соответственно (рис. 5). Таким образом, пациенты с ВДАК в более молодом возрасте имеют более выраженный кальциноз по сравнению с пациентами, имеющими порок ТАК. При изучении вида аортального порока при ВДАК и ТАК было выявлено, что ВДАК в 53 % случаев (у 56 больных) сопровождался развитием изолированного аортального стеноза, при пороках ТАК изолированный аортальный стеноз был выявлен лишь в 18 % случаев (у 25 больных). Таким образом, изолированный аортальный стеноз при ВДАК встречался в 2,2 раза чаще, чем при ТАК.

ВЫВОДЫ

1. ВДАК занимает первое место среди причин, ведущих к развитию порока АК, требующего хирургической коррекции.
2. Кальциноз при ВДАК встречается достоверно чаще и в более молодом возрасте имеет гораздо более выраженный характер по сравнению с кальцинозом при ТАК.
3. При ВДАК стеноз аортального клапана встречается достоверно чаще, чем при ТАК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alan, C. Braverman. The bicuspid aortic valve / C. Alan Braverman [et al] // Curr. Probl. Cardiol. – 2005. – № 30. – P. 470–522.
2. Шевченко, Ю. Л. Двустворчатый аортальный клапан / Ю. Л. Шевченко, И. М. Черепанин. – СПб.: Наука, 1996. – С. 157.
3. Francis Robicsek. The Congenitally Bicuspid Aortic Valve / Francis Robicsek [et al] // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – № 77. – P. 177–185.
4. Cammon, B. Absence of TGFBR1 and TGFBR2 Mutations / B. Cammon [et al] // Am. J. Cardiol. – 2008. – № 102. – P. 629–631.
5. Кудашева, Н. А. Анатомо-хирургические аспекты хирургии бicuspidального аортального клапана / Н. А. Кудашева. – Новосибирск: ФГУ ННИИПК, 2003. – С. 17.

РЕЗЮМЕ

Е. Г. Захаров, Д. Н. Дойников

Кальциноз врожденного двустворчатого аортального клапана

Исследована взаимосвязь врожденного двустворчатого аортального клапана с формированием аортального порока, требующего хирургической коррекции; выполнено сравнение встречаемости кальциноза и его выраженности при врожденном двустворчатом аортальном клапане и трехстворчатом аортальном клапане в различных возрастных. Врожденный двустворчатый аортальный клапан занял первое место среди причин, ведущих к развитию порока аортального клапана. Кальциноз при врожденном двустворчатом аортальном клапане встречался достоверно чаще и в более молодом возрасте имел более выраженный характер по сравнению с кальцинозом при трехстворчатом аортальном клапане.

Ключевые слова: врожденный двустворчатый аортальный клапан, кальциноз.

SUMMARY

E. G. Zakharov, D. N. Doinikov

Calcinos of the congenital bicuspid aortic valve

The authors inquired into correlation between the congenital bicuspid aortic valve and formation of the aortic defect which needed surgical correction; and compared the incidence of calcinosis and its expression in cases of the congenital bicuspid aortic valve and of the tricuspid aortic valve in various age groups. Congenital bicuspid aortic valve ranked first among the causes leading to development of the aortic valve defect. Calcification in the congenital bicuspid aortic valve was found to occur significantly more frequently and in younger patients to be more pronounced versus the tricuspid aortic valve calcinosis.

Key words: congenital bicuspid aortic valve, calcinosis.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616.314.17-008.1:612.017.1

**О. Н. Васильев, Т. Д. Федосенко,
М. Я. Левин, А. С. Трулев**

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПЕРИОДОНТИТЕ И ПАРОДОНТИТЕ

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Лаборатория клинической иммунологии НПЦ стоматологического факультета

Одной из наиболее распространенных и сложных патологий челюстно-лицевой области являются заболевания пародонта. Функциональные расстройства зубочелюстной системы, обусловленные потерей зубов, связанной с заболеваниями пародонта, развиваются в 5 раз чаще, чем при осложнениях кариеса [12]. Болезни пародонта продолжают оставаться одними из самых широко распространенных заболеваний человека. Их доля в стоматологической заболеваемости неуклонно растет в связи с уменьшением заболеваемости кариесом, а также из-за того, что в демографической картине населения быстро растет процент пожилых людей, в большей степени, чем молодые, подверженных болезням пародонта [5]. Вместе с тем, по данным Э. М. Кузьминой (2001), распространенность данной патологии у детей дошкольного возраста достигает 30–40%, у школьников 12–14 лет – 80% и приближается к 100% у взрослого населения [17]. Кроме того, отмечается устойчивая тенденция к росту тяжелых форм вос-

палительных заболеваний пародонта во всех возрастных группах, что ставит их изучение в ряд одних из наиболее актуальных медико-социальных проблем [18]. По данным Е. В. Боровского (1998), пациенты с пульпитом и периодонтитом составляют примерно 40–45% всего стоматологического приема. Л. М. Лукиных и Ю. Н. Лившиц (1999) показали, что хронические формы периодонтита занимают третье место после кариеса и пульпита зубов и, по данным Е. В. Боровского и М. Ю. Протасова (1998), составляют 88,3%.

Основой патогенеза воспалительного процесса в пародонте является результат сочетания следующих факторов: действие на ткань какого-либо раздражителя и местная реакция ткани. Последняя, в свою очередь, определяется состоянием местного иммунитета полости рта и системного иммунитета [3, 4, 8, 16].

Важными причинами, по которым не удается достичь эффективного лечения хронического периодонтита и пародонтита, являются нарушения в иммунной системе [10, 13–15, 19, 20]. С другой стороны, сам очаг хронической инфекции в пародонте оказывает неблагоприятное воздействие на иммунную систему, что может приводить к обострению или усугублению течения общесоматической патологии у больных. Поскольку ведущую патогенетическую роль в течении и исходе воспалительного процесса в пародонте играют местные и системные защитные реакции, то и диагностировать его следует на основании состояния местного иммунитета полости рта и системного иммунитета.

Цель исследования: провести сравнительную оценку клинико-иммунологического состояния больных с хроническим периодонтитом и хроническим пародонтитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на показателях местного и системного иммунитета. Всего обследованы 44 человека.

Первую группу составили пациенты с хроническим периодонтитом (3 и более очага) – 10 человек: 9 женщин (40–59 лет) и 1 мужчина (35 лет). Вторую группу составили пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом – 16 человек: 8 мужчин (49–72 лет) и 8 женщин (43–71 лет). Третья группа являлась контрольной (18 человек). Ее составили студенты III и IV курсов СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова стоматологического факультета (16 человек) и 2 человека с интактным пародонтом в возрасте 31 и 35 лет. Диагнозы ставились на основании жалоб пациентов, а также клинико-рентгенологических данных.

Оценка местного иммунитета ротовой полости (sIgA, IgG, IgM) проводилась иммуноферментным методом [6]. Количественную оценку системного иммунитета осуществляли с использованием моноклональных антител [9]. Определялось содержание Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций. Фенотипирование мононуклеарных клеток проводили с применением двухцветной проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлуориметре Beckman Coulter FC500 (США). Функцию Т- и В-лимфоцитов оценивали в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) по методу Т. Mosmann (1983) в модификации М. В. Hansen et al. (1989).

Для определения уровня цитокинов применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА). При определении ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-8 использовали тест-системы, производимые фирмой «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), при определении уровня ЭПО – тест-системы фирмы R&D Systems (USA). В основу определения уровня цитокинов как в сыворотке крови, так и в клеточных супернатантах, положен «сэндвич»-метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики, определяя достоверность с помощью критерия Стьюдента для множественных сравнений по программе «Excel» (MS Office).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели местного иммунитета представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, при периодонтите имеется тенденция к увеличению концентрации IgM.

Таблица 1

Группа	Показатели местного иммунитета полости рта (М±m)		
	Имуноглобулин, мкг/мг белка		
	sIgA	IgG	IgM
Периодонтит	85,8±6,6 **	8,13±1,1	3,9±0,7 **
Пародонтит	59,1±6,3 *	9±1,4	2,27±0,4
Контроль	80,13±7,5	8,8±3,3	2,7±0,3

Примечание: * различие с контролем, $p < 0,05$;
** различие с группой пародонтита, $p < 0,05$.

Показатели sIgA и IgG не отличаются от контроля ($p > 0,1$). При пародонтите уровень sIgA снижен по сравнению с контролем ($p < 0,05$), в то время как показатели IgG и IgM не отличаются от последнего ($p > 0,1$). При сравнении групп по данным показателям между собой выявлено, что у пациентов с периодонтитом определяется достоверно более высокое содержание sIgA и IgM в сравнении с пациентами с пародонтитом ($p < 0,02$; $p < 0,05$).

Количественная оценка системного иммунитета представлена в табл. 2.

Результаты проведения количественной оценки системного иммунитета свидетельствуют о том, что при периодонтите наблюдается существенное увеличение В-лимфоцитов в сравнении с контролем ($p < 0,01$), но снижен уровень Т-киллеров ($p < 0,001$). При пародонтите также имеется достоверное увеличение количества В-лимфоцитов ($p < 0,01$) и снижено количество Т-киллеров ($p < 0,01$) и Т-супрессоров.

При периодонтите также наблюдается повышенное количество клеток CD95 ($p < 0,01$), ответственных за апоптоз. При пародонтите данный показатель не отличается от контроля. Как видно из данных табл. 2, в остальных показателях системного иммунитета не выявлено статистически значимых различий от контроля и между собой.

Оценка функционального состояния системного иммунитета приведена в табл. 3. Как видно из данных табл. 3, спонтанная бласттрансформация лимфоцитов при периодонтите и пародонтите не отличается ни от контроля, ни между собой. Однако в стимулированном тесте (ФГА 1/100) при пародонтите наблюдается снижение функциональной активности Т-системы иммунитета по сравнению с контролем ($p < 0,05$). В группе пациентов с периодонтитом не выявлено каких-либо статистических закономерностей. При сравнении групп между собой отмечается более выраженное снижение активности Т-системы иммунитета и тенденция к снижению активности В-системы у пациентов с пародонтитом.

Оценка степени активности системного иммунитета представлена в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, по концентрации ИЛ-2 - цитокина, отвечающего за пролиферацию лимфоцитов, группа больных периодонтитом и группа больных пародонтитом не отличаются ни друг от друга, ни от контрольной группы. По концентрации хемокина ИЛ-8 больные периодонтитом и больные пародонтитом также не отличаются друг от друга и от контрольной группы. Таким образом, по абсолютным концентрациям двух исследованных цитокинов исследуемые группы не обнаруживают различий ни между собой, ни с группой здоровых лиц. Вместе с тем, как показано в табл. 4, группа больных периодонтитом все же имеет особенности цитокиновой регуляции, отличающие ее от группы больных пародонтитом. Отличие касается степени изменения уровня ИЛ-8 по сравнению с группой контроля, что выра-

Таблица 2

Группа	Показатели системного иммунитета (M±m)						
	Клетки, %						
	CD3	CD4	CD8	CD19	CD16	CD95	CD25
Периодонтит	57,2±3,5	29,5±3,6	22,2±1,8	23,3±3 *	17,6±1 *	26,2±1,9 *	13,2±5,7
Пародонтит	56,6±2,5	29,4±2,6	20,1±1,9	18,1±1,5 *	20,5±2,2 *	20,8±1,8	9,1±1
Контроль	56,5±3	27,5±2,4	23,5±1	12,3±1,1	29,6±1,1	20±1,7	11,5±1,1

Примечание: CD3 Т-лимфоциты; CD4 Т-хелперы; CD8 Т-хелперы с цитотоксическими свойствами; CD19 В-клеточная пролиферация; CD16 Т-киллеры; CD95 Fas-Ag, рецептор ФНО; CD25 рецептор к IL-2; * различие с контролем, p<0,01.

Таблица 3

Группа	Функциональное состояние системного иммунитета (M±m)					
	Реакция бласттрансформации, усл. ед.					
	Спонтанная	ФГА 1/100	PWN 1/64	PWM 1/32	оНА 1/40	оНА 1/20
Периодонтит	358,9±32,3	679,9±47,4	394,24±28,8	378,36±28,3	370,57±33,2	413,3±49,9
Пародонтит	322,3±30,5	509,35±49,8*	328,7±30,1	318,45±29,6	331,12±28,6	335,12±30,15
Контроль	316,42±30,9	688,3±78,6	351,23±39,1	343,7±40,4	375,46±42,8	422±51,6

Примечание: PWM митоген лаконоса (pokeweed mitogen); КонА конкавалин А; ФГА фитогемагглютинин; * различие с контролем, p<0,05.

жено в виде отношения среднего уровня данного цитокина у больных к его среднему уровню у здоровых, так как происходит изменение синтеза цитокина в условиях заболевания. Как видно из данных табл. 4, у больных периодонтитом это отношение было меньше единицы (0,979±0,43), что означает, что при периодонтите уровень ИЛ-8 не достигает даже таких величин, как у здоровых людей, т. е. что при периодонтите синтез данного цитокина снижен по сравнению с нормой. В то же время при пародонтите прирост уровня ИЛ-8 по отношению к норме измеряется величиной выше единицы (1,135±0,049), т. е. данное заболевание, в отличие от периодонтита, усиливает синтез ИЛ-8. Сравнение индексов прироста синтеза ИЛ-8 при периодонтите и пародонтите показывает, что эти две величины статистически достоверно отличаются друг от друга – прирост синтеза ИЛ-8 при пародонтите достоверно выше, чем при периодонтите. Также, как показано в табл. 4, наблюдаются выраженные изменения концентраций ИЛ-4 в сыворотке крови и слюны. Так, при периодонтите наблюдается тенденция к увеличению его концентрации и повышенное его содержание в слюне по сравнению с группой контроля. При пародонтите, напротив, наблюдается увеличение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови и лишь тенденция к его увеличению в слюне в сравнении с группой контроля. При сравнении групп больных по данному показателю не выявлено разницы в концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови, но наблюдается достоверно более высокое его содержание в слюне больных хроническим периодонтитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты работы показывают, что как при периодонтите, так и пародонтите имеются выраженные изменения в иммунной системе. Для пародонтита характерно заметное снижение местной концентрации sIgA по сравнению как со здоровыми, так и с пациентами с периодонтитом, что указывает на снижение защитных свойств слюны при этом заболевании. При обоих заболеваниях имеет место частичное изменение субпулционного состава лимфоцитов. В частности, возрастает содержание В-лимфоцитов в крови. При периодонтите, но не при пародонтите, достоверно возрастает число CD95-позитивных лимфоцитов. Маркер CD95 является рецептором TNF-по-

добного фактора, так называемого Fas-лиганда, воздействие которого на CD95, как известно, индуцирует в клетках апоптоз. В то же время в последние годы показано, что CD95 и его эндогенный лиганд Fas выполняют и другую функцию: при взаимодействии друг с другом они активируют синтез провоспалительных цитокинов в макрофагах [22]. При этом усиливается продукция TNF-α и некоторых хемокинов. Кроме того, активация клеточной системы CD95/Fas усиливает реакцию клеток иммунной системы на ряд антигенов, действующих на клетки через рецепторы TLR4, в частности, на эндотоксины грамм негативных бактерий, на антигены хламидий и некоторые вирусы [21]. Поэтому увеличение числа клеток с маркером CD95 может означать повышение готовности иммунной системы пациентов с периодонтитом к провоспалительным сдвигам и усилению реакций на эндогенные микробные антигены. Наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета и активация В-лимфоцитов. Последнее подтверждается изменениями в местном иммунитете полости рта. Не изменяется количество лимфоцитов с активационным маркером CD25, т. е. не наблю-

Таблица 4

Группа	Показатели системной концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови (пг/мл, M±m)					
	ИЛ-2		ИЛ-8		ИЛ-4 сыв.	ИЛ-4 сл.
	Пг/мл	отношение к контролю	Пг/мл	отношение к контролю	Пг/мл	Пг/мл
Периодонтит	34,6±3,5	1,225±0,12	711,25±39,2	0,979±0,43	3,17±0,78	2,1±0,3
Контроль	28,25±2,2		726,7±48,7		1,9±0,04	0,95±0,18
t	1,54		0,24		1,6	3,3
Пародонтит	36,5±7,0	1,292±0,13	825±43,9	1,135±0,049	3,4±0,6	1,3±0,15
Контроль	28,25±2,2		726,7±48,7		1,9±0,04	0,95±0,18
t	1,1		1,5		2,2	1,6
Периодонтит	34,6±3,5	1,225±0,12	711,25±39,2	0,979±0,43	3,17±0,78	2,1±0,3
Пародонтит	36,5±7	1,292±0,13	825±43,9	1,135±0,049	3,4±0,6	1,3±0,15
t	0,2	0,5	1,9	2,4	0,2	2,3

дается усиления пролиферативных процессов в иммунной системе. Вместе с тем достаточно высокая реакция бласттрансформации лимфоцитов на растительные митогены *in vitro* позволяет говорить о сохранении потенциальных возможностей Т-системы иммунитета. Кроме того, у больных с хроническим пародонтитом снижена концентрация ИЛ-8 в крови. ИЛ-8 является хемокином, ответственным за привлечение в очаг воспаления нейтрофилов.

Таким образом, следует полагать, что сочетание провоспалительных тенденций с отсутствием пролиферативных реакций в иммунной системе и сниженный хемокиновый ответ у больных пародонтитом создает более благоприятные условия для хронизации воспалительного процесса в пародонте при этом заболевании, чем при пародонтите. Это предположение согласуется с приведенными выше данными, касающимися экспрессии антигена CD95.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский, Е. В. Проблемы эндодонтии по данным анкетирования / Е. В. Боровский // *Клин. стоматология*. – 1998. – № 1. – С. 6–9.
2. Боровский, Е. В. Распространенность осложненного кариеса и эффективность эндодонтического лечения / Е. В. Боровский, М. Ю. Протасов // *Клин. стоматология*. – 1998. – № 3. – С. 4–7.
3. Воложин, А. И. Актуальные проблемы эндодонтии / А. И. Воложин // *Труды ЦНИИС*. – М., 1990. – С. 11–13.
4. Воложин, А. И. Иммунитет, типовые формы его нарушения и принципы коррекции : метод. пособие / А. И. Воложин, Т. И. Сашкина, З. И. Савченко. – М., 1993.
5. Вольф, Г. Ф. Пародонтология / Г. Ф. Вольф, Э. М. Ратейцхак, К. Ратейцхак ; пер. с нем. ; под ред. проф. Г. М. Барера. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
6. Климович, В. Б. Моноклональные антитела против иммуноглобулинов человека : дис. ... д-ра мед. наук / В. Б. Климович. – СПб., 1996.
7. Кузьмина, Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний / Э. М. Кузьмина. – М., 2001. – С. 37–38.
8. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М., 1990.
9. Лебедев, К. А. Иммунная недостаточность / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М., 2003.
10. Лемецкая, Т. И. Клиническая оценка показателей специфического и неспецифического местного иммунитета полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта / Т. И. Лемецкая, Н. Д. Брусенина, М. М. Давыдова. – М., 1984. – 22 с.
11. Лукиных, Л. М. Болезни пародонта : клиника, диагностика, лечение и профилактика : рук-во / Л. М. Лукиных, Е. Н. Жулев, И. Н. Чупрунова. – Нижний Новгород : НГМА, 2005. – 322 с.
12. Лукиных, Л. М. Верхушечный периодонтит / Л. М. Лукиных, Ю. Н. Лившиц. – Нижний Новгород : НГМА, 1999. – 91 с.
13. Магид, Е. А. Актуальные вопросы стоматологии / Е. А. Магид, Н. Н. Триголос, Н. Ф. Алешина. – Волгоград, 1996. – С. 86–91.
14. Орехова, Л. Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л. Ю. Орехова. – СПб., 1997. – 34 с.
15. Орехова, Л. Ю. Показатели клеточной сенсibilизации при воспалительных заболеваниях пародонта / Л. Ю. Орехова, М. Я. Левин // *Новое в стоматологии*. – 1999. – № 7. – С. 71–78.
16. Робустова, Т. Г. Иммунный статус и полости рта : метод. реком. / Т. Г. Робустова, К. А. Лебедев, Ю. М. Максимовский. – М., 1990.
17. Соловьева, А. М. Эпидемиологическое исследование распространенности пародонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А. М. Соловьева [и др.] // *Стоматология*. – 2005. – № 5. – С. 14–20.
18. Ценов, Л. М. Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера / Л. М. Ценов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева // *Пародонтология*. – 2004. – № 1 (30). – С. 3–7.
19. Чукаева, Н. А. Выбор метода лечения острого и обострившегося хронического периодонтита на основании клинико-иммунологических показателей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Чукаева. – М., 1990.
20. Шаргородский, А. Г. Актуальные вопросы эндодонтии / А. Г. Шаргородский // *Тр. ЦНИИС/ЦНИИ стоматологии*. – М., 1990. – С. 107–111.
21. Akira, S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // *Toll. Immunology*. – 2004. – Vol. 4.
22. Wang, F. Fas (CD95) induces rapid, TLR4/IRAK4-dependent release of pro-inflammatory HMGB1 from macrophages / F. Wang [et al] // *J. Inflamm.* – 2010. – № 17. – P. 7–30.

РЕЗЮМЕ

О. Н. Васильев, Т. Д. Федосенко, М. Я. Левин, А. С. Трулев

Количественная и функциональная характеристика системного и местного иммунитета при хроническом периодонтите и пародонтите

Проведена сравнительная оценка клинико-иммунологического состояния больных с хроническим периодонтитом и хроническим пародонтитом. Установлено, что как при периодонтите, так и пародонтите имеются выраженные изменения в иммунной системе. Наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета и активация В-лимфоцитов. Не наблюдается усиления пролиферативных процессов в иммунной системе, хотя сохраняются потенциальные возможности Т-клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: иммунитет, периодонтит, пародонтит.

SUMMARY

O. N. Vasiliev, T. D. Fedosenko, M. Ya. Levin, A. S. Trulev

Quantitative and functional features of local and systemic immunity in patients with chronic apical periodontitis and parodontitis

Comparative assessment of clinic-immunologic condition of patients with chronic apical periodontitis and parodontitis was performed. Distinct changes in the immune system were found both in chronic apical periodontitis and in parodontitis. T-cell suppression and B-cell activation were evident. There was no proliferation process increase in the immune system whereas potential abilities of the T-cell chain remained.

Key words: immune system, periodontitis, parodontitis.

© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 611.92:612.821.8]:154.2+18

**М. М. Соловьев, Л. А. Алексина,
А. А. Баиндурашвили, Фен Линь**

СВЯЗЬ МЕЖДУ АРХИТЕКТОНИКОЙ ЛИЦА И ЕГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКИМ ВОСПРИЯТИЕМ

Кафедра хирургической стоматологии, кафедра нормальной анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Повышение привлекательности лица является актуальной проблемой челюстно-лицевой и пластической хирургии, ортодонтии. При планировании лечения больных с зубочелюстно-лицевыми аномалиями, вторичными деформациями лица важно прогнозировать, как может повлиять изменение архитектоники лица на его эстетическое восприятие окружающими. В задачу нашего исследования входило изучить связь между архитектурой лица и эмоционально-эстетическим восприятием его.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились фасные и профильные фотографии лица 180 студентов, изъявивших согласие принять участие в исследовании. В оценке эстетического восприятия лица по фотографиям приняло участие 58 респондентов – студентов 1 курса лечебного факультета, интернов-стоматологов и клинических ординаторов. Была использована разработанная на кафедре хирургической стоматологии СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова шкала балльной оценки эмоционально-эстетического восприятия лица: 6 баллов – очаровательное лицо; 5 баллов – промежуточная оценка; 4 балла – привлекательное лицо; 3 балла – промежуточная оценка; 2 балла – «обычное» лицо; 1 балл – лицо с заметными дефектами, деформациями, дисгармонией.

Антропометрический анализ изображения лица – фотограмметрию проводили по методике В. Н. Трезубова, О. Н. Дмитриевой (2007) Для этого на фасном, профильном изображении лица исследуемого в покое и во время улыбки, введенном в специальные поля компьютерной программы «Гармония», проставляли антропометрические точки. По этим точкам автоматическим путем производился расчет абсолютных и от-

носительных показателей, характеризующих архитектуру исследуемого лица.

Для выявления характера связи между оценкой эмоционально-эстетического восприятия лица и различными антропометрическими параметрами лица использовали:

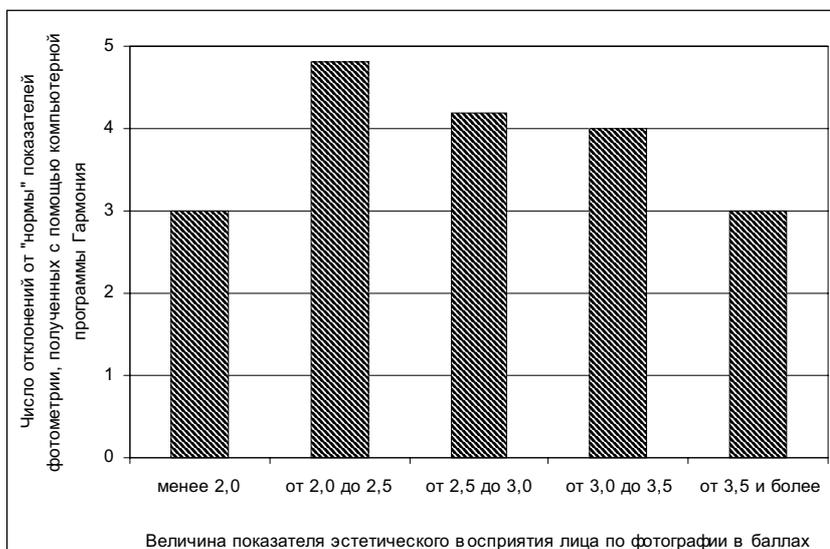
- критерий Стьюдента – с целью оценки достоверности различия средних показателей двух совокупностей;
- критерий Пирсона – с целью оценки корреляционной связи между изучаемыми параметрами двух совокупностей;
- критерий Фишера – с целью определения силы влияния того или иного антропологического фактора на оценку эмоционально-эстетического восприятия лица.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сопоставлении данных фотограмметрии с оценкой эмоционально-эстетического восприятия лица (ЭЭВЛ) лица была выявлена тенденция к уменьшению числа антропометрических параметров, отклоняющихся от «нормы» соответствующих параметров, обоснованной исследованиями В. Н. Трезубова, О. Н. Дмитриевой, по мере увеличения показателя ЭЭВ лица (рисунок).

Результаты корреляционного анализа данных исследования по изучению связи между отдельными антропометрическими показателями и оценкой эмоционально-эстетического восприятия лица приведены в таблице.

Из 9 изучаемых антропометрических параметров у 6 коэффициент Пирсона превышал 3,0, т. е. имела место средняя по силе корреляционная связь между этими параметрами и показателем эстетического восприятия лица. В том числе 2 антропометрических па-



Среднее число отклонений от «нормы» показателей фотограмметрии женского лица в фас у обследованных с различной величиной показателя ЭЭВ лица в баллах

Результаты корреляционного и дисперсионного анализа связи между показателем ЭЭВ лица и отдельными антропометрическими показателями, полученными путем фотограмметрии профильных фотографий мужчин и женщин

Пол исследуемых. Фотограмметрический показатель	Данные корреляционного анализа	Данные дисперсионного анализа
Мужчины Kп-рпн/КРf	Коэффиц. Пирсона -0,58784 P-значение 0,02705	F-критерий Фишера 561,1036 1,18E-15 2,36E-15
Женщины Kп-рпн/КРf	Коэффиц. Пирсона -0,4542 P-значение 0,022561	F-критерий Фишера 1969,773 3,92E-34 7,84E-34
Мужчины рпн-sn-ls	Коэффиц. Пирсона 0,086062 P-значение 0,769878	F-критерий Фишера 2634,246 5,16E-20 1,03E-19
Женщины рпн-sn-ls	Коэффиц. Пирсона 0,028637 P-значение 0,891914	F-критерий Фишера 956,6108 2,25E-30 4,5E-30
Мужчины Pm/КРКf	Коэффиц. Пирсона 0,229242 P-значение 0,473556	F-критерий Фишера 832,519 2,06E-14 4,13E-14
Женщины KРm/КРf	Коэффиц. Пирсона -0,3688 P-значение 0,076162	F-критерий Фишера 2286,396 1,6E-33 3,2E-33
Мужчины sn-tr-Kgn	Коэффиц. Пирсона 0,251988 P-значение 0,384794	F-критерий Фишера 1273,9 5,78E-18 1,16E-17
Женщины sn-tr-Kgn	Коэффиц. Пирсона 0,477188 P-значение 0,015862354	F-критерий Фишера 35,43342 1,86425E-13 3,73E-13
Мужчины рпн-sn/КРf	Коэффиц. Пирсона -0,37793 P-значение 0,182754	F-критерий Фишера 421,6828 7,5E-15 1,5E-14
Женщины рпн-sn/КРf	Коэффиц. Пирсона -0,19636 P-значение 0,346827	F-критерий Фишера 158,601 4,64E-21 9,29E-21
Мужчины Kgl-sn(КPn)/sn-Kme(КPn)	Коэффиц. Пирсона 0,402886 P-значение 0,153205	F-критерий Фишера 3,285595 0,020314 0,040629
Женщины Kgl-sn(КPn)/sn-Kme(КPn)	Коэффиц. Пирсона 0,053823 P-значение 0,798318	F-критерий Фишера 13,35845 8,49E-09 1,7E-08
Мужчины Kп-sn/sn-Kme(КPn)	Коэффиц. Пирсона 0,381742 P-значение 0,178025	F-критерий Фишера 5,674599 0,001821 0,003641
Женщины Kп-sn/sn-Kme(КPn)	Коэффиц. Пирсона -0,06957 P-значение 0,741052	F-критерий Фишера 34,39833 2,61E-13 5,23E-13
Мужчины Kп-sto(КPn)/Kп- sn(КPn)	Коэффиц. Пирсона -0,13533 P-значение 0,644593	F-критерий Фишера 14,10817 1,39E-05 2,78E-05
Женщины Kп-sto(КPn)/Kп-sn(КPn)	Коэффиц. Пирсона 0,052086 P-значение 0,804705	F-критерий Фишера 58,56659 5,71E-16 1,14E-15
Мужчины sn-Kme(КPn)/ Kspm- -Kme(КPn)	Коэффиц. Пирсона -0,05111 P-значение 0,862253	F-критерий Фишера 1,221216 0,361993 0,723986
Женщины sn-Kme(КPn)/ Kspm-Kme(КPn)	Коэффиц. Пирсона 0,052748 P-значение 0,80227	F-критерий Фишера 5,284389 6,27E-05 0,000125

раметра имели среднюю по силе корреляционную связь с показателем ЭЭВ одновременно у мужчин и женщин.

Обобщая эти данные, можно заключить, что между показателем эстетического восприятия лица и отдельными антропометрическими параметрами у исследованной группы лиц мужского и женского пола

имеется корреляционная связь средней силы, однако в целом антропометрический статус лица не в полной мере определяет уровень его эмоционально-эстетического восприятия. На оценку ЭЭВ лица влияют и другие факторы, в частности функция мимической мускулатуры.



© Коллектив авторов, 2011 г.
УДК 616-006.52-055.2:575

**В. А. Ершов, А. С. Лисянская,
А. А. Вязовая, О. В. Нарвская**

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ 16 ГЕНОТИПА У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Городской клинический онкологический диспансер; НИИЭМ имени Пастера, Санкт-Петербург

Этиологическую роль в формировании неопластических изменений шейки матки и, в первую очередь, в плоском эпителии играют вирусы папилломы человека «высокого канцерогенного риска» (ВПЧ ВКР). Среди них наибольшее клиническое значение имеет ВПЧ 16 генотипа филогенетической группы (рода) $\alpha 9$, выявляемый у большинства больных цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) с низкой (LSIL) или высокой (HSIL) степенями интраэпителиального повреждения плоского эпителия и злокачественными эпителиальными опухолями шейки матки.

Целью исследования является определение встречаемости 16 генотипа вируса папилломы человека и ее сопоставление с встречаемостью других ВПЧ ВКР среди женщин, обратившихся для диагностики и лечения в онкогинекологическое отделение Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов цитологического и гистологического методов исследования шейки матки 158 инфицированных вирусом папилломы человека женщин 18–76 лет, находившихся на обследовании и лечении в Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга с января 2005 по декабрь 2010 г.

Из них у 18 пациенток 18–53 лет с латентной формой папилломавирусной инфекции (ПВИ) морфологических изменений эпителия шейки матки не обнаружено, у 36 женщин 18–53 лет выявлен эндоцервикоз. У 3 больных 24–52 лет диагностирована лейкоплакия шейки матки. У 16 пациенток 19–64 лет верифицирована дисплазия плоского эпителия слабой степени (CIN1, LSIL), у 19 женщин 33–66 лет – умеренная форма дисплазии (CIN2, HSIL), у 40 пациенток 26–62 лет – тяжелая форма дисплазии (CIN3, HSIL). У 17 пациенток 33–56 лет диагностирован интраэпителиальный рак (*carcinoma in situ*, CIN3, HSIL), у 9 женщин 34–76 лет – плоскоклеточный рак шейки матки (SCC).

Наибольшее количество женщин с латентной формой ПВИ – 10 (55,6 %), больных эндоцервикозом – 28 (77,8 %), больных лейкоплакией – 2 (66,7 %), больных со слабой степенью дисплазии – 9 (56,3 %) – отмечено в возрастной группе 20–29 лет.

Наибольшее количество больных умеренной и тяжелой формами дисплазии – 10 (52,6 %) и 12 (30 %), больных *Ca in situ* – 8 (47,1 %) и плоскоклеточным раком – 3 (33,3 %) – выявлено в возрастной группе 30–39 лет.

Всем пациенткам в материале соскобов цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определили наличие папилломавируса человека и проводили его генотипирование. Для постановки ПЦР использовали наборы реагентов «АмплиСенс» («ИнтерЛаб-Сервис», РФ) и амплификатор РТС 100 (*MJ Res. Inc.*, USA).

Во всех случаях из материала соскобов с влажной части шейки матки и из цервикального канала готовили цитологические препараты и окрашивали их по методу Папаниколау.

Гистологические препараты из материала, полученного в ходе электроэксцизии шейки матки, готовили по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином.

Заключения результатов гистологического и цитологического исследований формулировали в соответствии с последними редакциями классификаций ВОЗ.

Достоверность различий между исследуемыми показателями оценивали на основании критериев Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$.

Встречаемость ВПЧ разных генотипов у инфицированных женщин

Морфологическое заключение	Количество случаев выявления ВПЧ												Всего
	16	ассоциация 16 генотипа с вирусами других родов					9 (без 16)	7	6	ассоциация вирусов (без 16)			
		9	7	6	5	7+ 6				9+ 7	9+ 6	7+ 6	
Без изменений	8	1		1		1	3	2		1	1		18
Эндоцервикоз	9	5	2	2	1	2	5	4	2	2	2		36
Лейкоплакия	1		1						1				3
Дисплазия 1	1	4	2		1	2	3	1		1		1	16
Дисплазия 2	7	4	5	1			2						19
Дисплазия 3	18	13	4		2		2	1					40
<i>Ca in situ</i>	8	6	2				1						17
SCC	2	4	2				1						9
Всего	54	37	18	4	4	5	17	8	3	4	3	1	158

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Единичный ВПЧ 16 генотипа обнаружен в 54 (34,2 %) случаях (таблица). Его ассоциации с другими вирусами выявлены у 68 (43 %) пациенток. Всего папилломавирус 16 генотипа найден у 122 (77,2 %) из 158 женщин.

Остальные генотипы вирусов рода $\alpha 9$ (31, 33, 35, 52, 58) обнаружены в 17 (10,8 %) случаях.

Папилломавирусы рода $\alpha 7$ (генотипы 18, 39, 45, 59) выявлены у 8 (5,1 %), вирусы рода $\alpha 6$ (генотипы 56, 66) – у 3 (1,9 %) пациенток.

Ассоциации ВПЧ $\alpha 9$ (без 16 генотипа) и $\alpha 7$ родов обнаружены в 4 (2,5 %) случаях, вирусов $\alpha 9$ (без 16 генотипа) и $\alpha 6$ родов – в 3 (1,9 %) наблюдениях, вирусов $\alpha 7$ и $\alpha 6$ родов – в 1 (0,6 %) случае.

Наиболее часто выявляемым при латентной форме ПВИ был 16 генотип ВПЧ или его ассоциации с вирусами других генотипов, которые обнаружены у 32 из 54 (59,3 %) женщин. При их морфологическом исследовании в трети случаев наблюдали отсутствие изменений эпителия шейки матки, в двух третях – критерии эндоцервикоза.

У больных лейкоплакией шейки матки в 2 случаях (66,7 %) обнаружены ВПЧ 16 генотипа или его ассоциация с ВПЧ 45 генотипа, в 1 (33,3 %) выявлен 56 генотип ВПЧ рода $\alpha 6$. При морфологическом исследовании в препаратах видны дискератоциты и безъядерные клетки поверхностного слоя многослойного плоского эпителия.

ВПЧ 16 генотипа или его ассоциации с другими вирусами рода $\alpha 9$, а также с папилломавирусами родов $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ обнаружены у 10 (62,5 %) больных дисплазией плоского эпителия 1 степени (CIN1), при мор-

фологическом исследовании которых на фоне критериев LSIL наблюдали койлоцитоз и дискератоз плоского эпителия. ВПЧ 31, 33, 59 генотипов или их комбинации с 39 и 18 генотипами ВПЧ выявлены только у 6 (37,5 %) пациенток.

У больных умеренной формой дисплазии (CIN2) ВПЧ 16 генотипа или его ассоциации с другими вирусами рода $\alpha 9$, а также с папилломавирусами родов $\alpha 6$, $\alpha 7$ обнаружены у 17 (89,5 %) женщин. ВПЧ 31, 52 генотипов обнаружены лишь в 2 (10,5 %) случаях.

Из 40 больных тяжелой формой дисплазии (CIN3) у 37 (92,5 %) женщин обнаружен ВПЧ 16 генотипа или его комбинации с папилломавирусами $\alpha 9$ -, $\alpha 7$ -, $\alpha 5$ -родов. ВПЧ 31, 33, 59 генотипов отмечены лишь в 3 (7,5 %) случаях.

При морфологическом исследовании больных дисплазиями 2 и 3 степеней наблюдали критерии HSIL на фоне эпидермизирующего эндоцервикоза.

ВПЧ 16 генотипа или его ассоциации с другими вирусами рода $\alpha 9$, а также с папилломавирусами рода $\alpha 7$ обнаружены у 16 (94,1 %) больных интраэпителиальным раком (CIN3) и у 8 (88,9 %) больных плоскоклеточным раком шейки матки (SCC). ВПЧ 33 генотипа выявлен у 1 женщины с *Ca in situ* (5,9 %), ВПЧ 31 генотипа – у 1 женщины (11,1 %) с SCC.

ВЫВОДЫ

1. У инфицированных ВПЧ ВКР женщин в 77,2 % исследований выявили вирус 16 генотипа и его ассоциации с другими генотипами папилломавируса.

2. Частота встречаемости ВПЧ 16 генотипа возрастает с 59,3 % случаев у больных латентной формой ПВИ до 94,1 % у больных интраэпителиальным раком шейки матки.

© В. А. Ершов, А. С. Лисянская, О. А. Татарина, 2011 г.
УДК 618.146-002-06:616-006.52

**В. А. Ершов, А. С. Лисянская,
О. А. Татарина**

СК10 В ЦЕРВИКАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ БОЛЬНЫХ ИНТЕГРИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ПВИ, РАЗВИВШЕЙСЯ НА ФОНЕ ЭНДОЦЕРВИКОЗА

Городской клинический онкологический диспансер; Санкт-Петербург

Цитокератин 10 (СК10), по данным зарубежной литературы, считается одним из критериев процесса дифференцировки многослойного плоского эпителия

(МПЭ). У женщин с неповрежденным эпителиальным пластом СК10 более характерен для «ороговевающих» клеток – клеток с избыточным накоплением кератогиалина, формирующихся в результате белковой дистрофии в поверхностных слоях эктоцервикса.

Интегрирование вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетки эпителия приводит к нарушению процесса их дифференцировки, проявляющегося формированием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) с возможной трансформацией в рак шейки матки.

Целью исследования является определение характера распределения СК10 в клетках эпителия шейки матки у больных с интегрированной формой папилломавирусной инфекции (ПВИ), развившейся на фоне эндоцервикоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов цитологического, иммуноцитохимического, гистологического и молекуляр-



Таблица 1 («ИнтерЛаб-Сервис», РФ) и амплификатор РТС 100 (MJ Res. Inc., USA).

Количество инфицированных ВПЧ женщин

Морфологическое заключение	Количество случаев выявления ВПЧ						Всего
	16	16 с		9 (без 16)	9 (без 16) и 5	7	
		9	7				
Дисплазия 2	2		2	2			6
Дисплазия 3	7	2	1	1	1	1	13
Ca in situ	3	2		1			6
Всего	12	4	3	4	1	1	25

но-генетического методов исследования эпителия шейки матки 25 женщин 24–74 лет, находившихся на лечении по поводу цервикальных интраэпителиальных неоплазий Городском клиническом онкологическом диспансере Санкт-Петербурга с октября по декабрь 2010 г.

У 25 пациенток на фоне эндоцервикоза выявлена высокая степень интраэпителиального повреждения плоского эпителия (HSIL). Из них у 6 больных диагностирована умеренная форма дисплазии (CIN2), у 13 женщин – тяжелая форма дисплазии (CIN3), у 6 пациенток – интраэпителиальный рак (*carcinoma in situ*, CIN3).

Во всех случаях обнаружены генотипы ВПЧ (табл. 1).

Наибольшее количество больных *Ca in situ* – 3 (50%) – выявлено в возрастной группе 30–39 лет, больных умеренной формой дисплазии – 3 (50%) – в возрастной группе 20–29 лет, больных тяжелой формой дисплазии – 6 (46,15%) – в возрастной группе 40–49 лет.

Всем пациенткам в материале соскобов цервикального канала методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определили наличие папилломавируса человека и проводили его генотипирование. Для постановки ПЦР использовали наборы реагентов «АмплиСенс»

этилового спирта.

Цитологические препараты окрашивали по методу Папаниколау.

Полученные результаты цитологического исследования оценивали в соответствии с классификацией «The Bethesda System for reporting cervical cytologic diagnoses».

Во всех случаях проводили иммуноцитохимическое исследование с использованием системы детекции «Ultra Vision LP Detection System HRP Polymer & Dab Plus Chromogen» (TL-015-HD) и моноклональных антител к СК10 (DE-K10, MS-611-PO), производства фирмы «Thermo Scientific» для «Lab Vision Corporation» (USA).

Реакцию на антитела к СК10 оценивали в не менее чем 500 клетках препарата. Для обобщения результатов рассчитывали процентное отношение численности клеток с положительной реакцией на антитела к СК10 среди клеток соответствующих слоев МПЭ и метаплазированных резервных клеток, в том числе атипичных.

Гистологические препараты из материала, полученного в ходе электроэксцизии шейки матки, готовили по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином.

Таблица 2

Экспрессия С 10 у больных ПВИ

Патология	Клетки шейки матки	Количество клеток с экспрессией С 10 у больных ПВИ (%)					
		ВПЧ 16	ассоциация ВПЧ 16 с		ВПЧ 9	ВПЧ 9 и 5	ВПЧ ?7
			ВПЧ 9	ВПЧ 7			
Дисплазия 2	П	75,93±0,86		63,48±0,96	67,94±0,93		
	Пр	57,62±0,99		29,56±0,91	72,09±0,9		
	ПБ	18,75±0,78		9,07±0,57	7,69±0,53		
	Б	35,48±0,96		1,33±0,23	0		
Дисплазия 3	П	62,19±0,97	60,34±0,97	57,14±0,99	64,06±0,96	42,31±0,99	84,62±0,72
	Пр	57,27±0,98	37,1±0,96	18,52±0,77	8,69±0,56	50,48±0,99	78,84±0,81
	ПБ	11,92±0,65	15,63±0,72	31,03±0,92	17,24±0,76	0	40,22±0,98
	Б	7,07±0,51		64,71±0,95		63,64±0,96	100
	МР	21,69±0,82	59,38±0,98	55,56±0,99			12,27±0,66
Ca in situ	П	65,65±0,94	63,89±0,96		58,62±0,98		
	Пр	48,63±1	41,74±0,99		56,92±0,99		
	ПБ	19,14±0,78	6,06±0,48		5,88±0,47		
	Б	0	38,75±0,97		0		
	МР	12,16±0,65	28,21±0,9				

Примечание: П К – клетки поверхностного слоя МПЭ; ПрК – клетки промежуточного слоя МПЭ; ПБК – парабазальные клетки МПЭ; БК – клетки базального слоя МПЭ; МРК – метаплазированные резервные клетки.

Заключения результатов гистологических исследований формулировали в соответствии с последними редакциями классификаций ВОЗ.

Достоверность различий между исследуемыми показателями оценивали на основании критериев Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия СК10 обнаружена в безъядерных поверхностных клетках во всех исследованиях независимо от характера интраэпителиальных повреждений экзоцервикса и генотипов ВПЧ. Остальные результаты иммуноцитохимического исследования приведены в табл. 2.

У больных HSIL, ассоциированных с ВПЧ рода $\alpha 9$ (16, 33, 52 генотипы, сочетание 16 с 31 или 33 генотипами), независимо от степени CIN, выявлено нарастание численности клеток с экспрессией СК10 от минимальных значений среди базальных до максимальных среди поверхностных клеток МПЭ.

У пациенток с CIN3, ассоциированных с ВПЧ 59 генотипа (род $\alpha 7$), с сочетанием папилломавирусов 31

(род $\alpha 9$) и 51 (род $\alpha 5$) генотипов, 16 и (род $\alpha 9$) и 39,45 (род $\alpha 7$) генотипов, численность базальных клеток с экспрессией СК10 превышала численность клеток поверхностного слоя с положительной реакцией на антитела к СК10.

У женщин с ВПЧ 16 генотипа при нарастании степени тяжести CIN наблюдали снижение численности базальных клеток с экспрессией СК10.

У больных интраэпителиальным раком, ассоциированным с ВПЧ 16 или 33 генотипов, в базальных клетках выявили полное отсутствие цитокератина 10.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ВПЧ 16 генотипа при утяжелении цервикального интраэпителиального повреждения отмечено снижение численности базальных клеток с экспрессией СК10.

2. Отсутствие СК10 в базальных клетках больных интраэпителиальным раком, ассоциированным с ВПЧ рода $\alpha 9$, может свидетельствовать о нарушении процесса их дифференцировки и потенциальной способности к инфильтрации.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

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

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

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

Телефон: (812) 234-27-78, 953-73-17

Факс: (812) 234-01-25

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки» Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова – официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках» СПбГМУ, является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, иллюстрации, обсуждение результатов, список литературы. Аналогичную структуру имеют и краткие сообщения.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (авторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дискетах, подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) (дискета 1,44 МВ или CD) с распечаткой текста на бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны через два интервала с полями сверху – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 10 мм, снизу – 25 мм.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовки, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ-1-5-68.

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; *микрофотографии и рентгенограммы* – на глянцевой бумаге (холодный глянец). Размер фотографий – 9×12 см. На обратной стороне каждого рисунка или фото указываются ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунке должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо представлять ее **в виде отдельного файла в форматах *.tif, *.pcx, *.bmp, *.xls** и т. п. на CD или дискете.

Для оригинальной статьи суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала.

Краткое сообщение (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций 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 ФИО автора (соавторов), место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и подпись автора (соавторов). В нижней части этого листа следует проставить

должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, – среди работ отечественных авторов.

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]).

Резюме, объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6) **на русском и английском языках**.

РАЗНОЕ

1. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
2. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
3. Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
4. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки – через одну неделю.
5. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
6. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 234-27-78, 499-68-94
факс: 8 (812) 233-45-88
e-mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru

Главный редактор – академик РАМН, профессор *Н. А. Яицкий*

Зам. главного редактора – профессор *Э. Э. Звартау*

Отв. секретарь – профессор *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).



REGULATIONS FOR AUTHORS

The Record of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU Record), is the official journal of the I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU). It publishes reports on a broad spectrum of medical and related issues, either fundamental or applied, as well as reviews and tutorials. The general criteria for publication of a manuscript submitted to the IPP-SPSMU Record, is novelty and significance in theoretical and/or practical aspects. High priority is given to a manuscript that had not been published elsewhere other than as an abstract. A usual type of the manuscript is a Regular Article, which incorporates Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, and List of References. The analogous sections should be presented in a Short Communication type of an article. Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles should be agreed with the Editorial Office beforehand unless requested by the Editorial Board itself, or reported on and approved for publication at a regular meeting of the Scientific Board of the IPP-SPSMU.

The Editorial Board assigns manuscripts to two external experts for reviewing. On the basis of the written reviews and the decision of the Editorial Board, a manuscript is to be either accepted or rejected; it can be also sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewers comments.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in such journal issues and contents sequences that are considered optimal for the Journal.

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page

The title page bears name(s) of author(s), title of the manuscript, institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary

On a separate sheet summary should be prepared, in 200 words or less, followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission

The disk (1.44 MB, CD) file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

MISCELLANEOUS

1. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.

2. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within two months and two weeks after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.

3. Author and reviewer royalties for papers published and revised in the IPP-SPSMU Record are not provided for.

4. The manuscripts rejected by the IPP-SPSMU Record are not to be returned to the contributors.

SUBMISSION ADDRESS:

IPP-SPSMU Record
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7 (812) 234-27-78 or 7 (812) 499-68-94
Fax: 7 (812) 233-45-88
E-Mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru
