

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 XVI · № 4 · 2009

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2009

## 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. Тоголян – 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 – проф. (Санкт-Петербург)  
Ю. С. Астахов – проф. (Санкт-Петербург)  
В. Л. Быков – проф. (Санкт-Петербург)  
А. А. Воробьев – акад. РАМН (Москва)  
Г. И. Воробьев – акад. РАМН (Москва)  
А. М. Дыгай – проф. (Томск)  
Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)  
М. Т. Луценко – проф. (Благовещенск)  
Л. В. Поташов – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)  
М. Р. Сапин – акад. РАМН (Москва)  
В. М. Седов – проф. (Санкт-Петербург)  
С. Б. Середенин – акад. РАМН (Москва)  
А. А. Скоромец – акад. РАМН (Санкт-Петербург)  
М. М. Соловьев – проф. (Санкт-Петербург)  
А. С. Тиганов – акад. РАМН (Москва)  
Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)  
И. С. Фрейцлин – 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 – 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)

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 23.11.09. Формат бумаги 60×90<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 1025/2009. Заказ .  
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,  
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

# СОДЕРЖАНИЕ

## Обзоры и лекции

С. Н. Тульцева

ХИРУРГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ВЕТВЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ ..... 5

Л. В. Елецкова, Д. Е. Зайцев, Е. Р. Баранцевич, С. К. Хоршев

ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ И ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ..... 10

## Организация здравоохранения

Е. А. Колесник

ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ..... 15

Н. Г. Петрова, Э. В. Комличенко, А. О. Горин

ПРОБЛЕМА ОРГАНИЗАЦИИ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ С ПОЗИЦИИ  
ПЦЕНСК..... 20

## Оригинальные работы

А. Н. Яицкий, И. Н. Данилов, О. Р. Мельников

ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА ..... 22

Е. Б. Авалуева

ОСОБЕННОСТИ КАНДИДОЗНОГО ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ  
КОЛИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ В СХЕМАХ СТАНДАРТНОЙ  
ТЕРАПИИ..... 25

И. В. Гайворонский, Е. И. Дубовик, И. В. Крайник

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ АСИММЕТРИИ ЛИЦЕВОГО  
ЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА..... 28

М. М. Беков, А. В. Верещако, Д. Е. Закондырин, А. Н. Ефимов, В. А. Лобода, Г. М. Семенов

ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМ ГРУДНОГО И СМЕЖНЫХ ОТДЕЛОВ  
ПОВЕРХНОСТИ И СПИНОГО МОЗГА ..... 32

В. А. Сорокоумов, Н. В. Шулепова, К. В. Голиков, О. Р. Мацкевич, А. Ю. Пономарева

К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО  
КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВИЧ-ЭНЦЕФАЛИТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА  
(с анализом собственного наблюдения) ..... 35

Д. Е. Зайцев, Е. Р. Баранцевич, С. К. Хоршев

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕРИКТАЛЬНОЙ ТРЕВОГИ У ДЕТЕЙ ..... 39

М. Ю. Ерина

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ..... 43

Л. В. Галевская, И. Л. Соловцова, Е. В. Рюмина, М. А. Соловьева

ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ..... 45

А. Г. Козырев, А. А. Жлоба

МЕТАБОЛИТЫ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ..... 47

М. М. Ахмедова

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЕЕ СОЧЕТАНЫМИ ФОРМАМИ ..... 49

Е. В. Шевелева, В. Е. Перлей, Л. Н. Новикова, А. Ю. Гичкин	
ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНО–СЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КИНЕТИКИ ДИАФРАГМЫ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛЬВЕОЛИТОМ .....	52
Е. Г. Суркова, А. Л. Александров, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин, Н. А. Кузубова	
ДИСФУНКЦИЯ ДИАФРАГМЫ И ЕЕ УЧАСТИЕ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОКОВ.....	55
Н. П. Алексеева, Е. П. Иванова, Л. Б. Митрофанова, Э. В. Кулешова, Т. Н. Енькина, М. Л. Гордеев, М. М. Ротенко, Б. Б. Бондаренко	
О СПОСОБЕ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВАЗОСПАЗМА ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ НА ОСНОВЕ СИМПТОМНОГО РАССТРОЕНИЯ ПОТЯЖИЙ.....	59
Н. А. Бархатова	
ДИНАМИКА УРОВНЯ С–РЕАКТИВНОГО БЕЛКА КРОВИ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГНОЙНО–НЕКРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.....	63
В. А. Тришкин, Г. И. Гафтон, Е. В. Тришкина, С. М. Ергян, И. Ю. Малых	
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ РАДИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ СЕРЬЕЗНЫМ ОПЕРАЦИЯМ.....	66
Ю. К. Родыгина, А. Г. Соловьев, Л. Е. Дерягина	
НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ В УСЛОВИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА.....	70
<b>Краткие сообщения</b>	
Ю. Е. Политыко	
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕВОЧЕК МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА СПЕЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГРУППЫ .....	73
М. Г. Хабурзания	
СОЦИАЛЬНЫЕ, МЕДИЦИНСКИЕ И ГУМАНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ТУРИЗМА .....	75
<b>Материалы научно–практической конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2009» .....</b>	<b>77</b>

© С. Н. Тульцева, 2009 г.  
УДК 611.822.6-005.6-089

**С. Н. Тульцева**

## **ХИРУРГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ВЕТВЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ**

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

Окклюзия вен сетчатки составляет около 60 % всей острой сосудистой патологии органа зрения. По данным различных авторов, распространенность тромбозов ретинальных вен составляет около 2,14 на 1000 человек. Частота тромбозов ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) при этом значительно превышает частоту тромбоза основного ствола и гемисферического тромбоза ЦВС.

В связи с наличием классических клинических признаков диагностика тромбоза ветви ЦВС не представляет трудностей. При поражении височных ветвей больные всегда жалуются на снижение остроты зрения и выпадение центральной части поля зрения. Появляющееся искажение предметов свидетельствует о значительном отеке сетчатки в области макулы. Острота зрения до лечения может быть важным прогностическим фактором, так как является очень чувствительным индикатором оксигенации макулы [35]. Имеется множество исследований, посвященных изучению связи начальной остроты зрения с остротой зрения при исходе заболевания [10]. Оказывается, у пациентов, имеющих остроту зрения 0,4 и выше, прогноз зрительных функций достаточно благоприятный даже без лечения. В этой группе больных только в 13 % случаев острота зрения падает ниже 0,1. При исходно низком зрении (ниже 0,1) дальнейшее ухудшение центрального зрения происходит примерно в 83 % случаев [13, 27].

При тромбозе ретинальных вен острота зрения, в первую очередь, зависит от типа окклюзии. Ишемический тромбоз, сопровождающийся нарушением капиллярной перфузии в области макулы, всегда приводит к значительному снижению зрения. При этом дальнейший прогноз имеет четкую зависимость от площади поражения парафовеолярных капилляров.

Наличие хронического макулярногo отека – плохой прогностический признак. Если не предпринимать никаких лечебных мероприятий, в 86 % случаев при этой патологии зрение будет прогрессивно снижаться. Существующий длительное время макулярный отек поддерживает и усугубляет гипоксию в фовеолярной области, что, в конечном итоге, и приводит к необратимым структурным изменениям сетчатки.

Интраретинальные кровоизлияния, ватообразные очаги, отек сетчатки практически всегда исчезают в течение 6–12 месяцев. Компенсаторный механизм заключается в развитии коллатералей и формировании веновенозных, артериовенозных и оптоцилиарных шунтов. Выражен-

ность вторичной ретинохориоидальной дистрофии и угроза развития неоваскулярных осложнений напрямую зависят от степени нарушения капиллярной перфузии и длительности существования макулярногo отека. В связи с этим основными направлениями в борьбе за улучшение зрения и уменьшение количества осложнений являются восстановление кровообращения в тромбированной вене в кратчайшие сроки и проведение мероприятий, направленных на быструю резорбцию макулярногo отека.

### **СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ**

В настоящее время при лечении тромбоза ветви ЦВС существует несколько направлений:

- 1) терапия антиагрегантами и фибринолитиками;
- 2) витректомия с декомпрессией ветви в области артериовенозного перекреста;
- 3) интраокулярное и периокулярное введение стероидов;
- 4) интравитреальное введение ингибиторов VEGF;
- 5) лазерное лечение.

Показанием для лечения фибринолитическими препаратами является любой тип тромбоза ветви ЦВС давностью не более 7 дней. При использовании тромболитиков в более поздние сроки эффекта уже не будет.

В настоящее время в основном используются тромболитики, созданные рекомбинантным путем: тканевой активатор плазминогена, урокиназа и проурокиназа. Преимуществами этих препаратов являются низкая токсичность, минимальная аллергенность, отсутствие побочных эффектов, связанных с воздействием на общую систему гемостаза. Перечисленные препараты имеют сродство к фибрину и активизируют процесс фибринолиза только на поверхности сгустка. Они относятся к группе прямых активаторов плазминогена.

К непрямым активаторам плазминогена относят стрептокиназу и препараты, являющиеся ее производными, – стрептодеказу и целиазу. При местном использовании этих лекарств могут наблюдаться как местные, так и общие аллергические реакции. В связи с этим в последние годы частота их использования в офтальмологии сократилась.

При достаточном содержании в крови естественных активаторов плазминогена (тканевого и урокиназного) в качестве тромболитика можно использовать плазминоген, получаемый из донорской крови. Имеются схемы лечения, предполагающие совместное использование плазминогена и его непрямого активатора стрептодеказы. Данный способ лечения уместен при недостатке естественных активаторов.

При лечении тромбоза вен сетчатки тромболитические препараты вводятся субконъюнктивально, парабулбарно, а некоторые из них и интравитреально. Такие способы введения являются наиболее эффективными и безопасными (табл. 1).

Все перечисленные выше тромболитики противопоказаны при геморрагических диатезах, свежих кровоизлияниях, включая интраокулярные, при эрозивно-язвен-

Таблица 1

## Тромболитические средства. Способы введения и дозы, используемые в офтальмологии

Тромболитик	Способ введения и дозы		
	субконъюнктивально	ретробульбарно (парабульбарно)	интравитреально
Тканевой активатор плазминогена (Актилизе)	25 мкг, до 10 инъекций	–	50 мкг, однократно
Рекомбинантная проурокиназа (Гемаза)	5000 МЕ, до 10 инъекций	5000 МЕ, до 10 инъекций	500 МЕ, однократно
Стрептодеказа	–	30 000–45 000 ЕД, с интервалом в 5 дней, курс лечения – от 2 до 10 недель	–
Целиаза	–	25 000–50 000 ЕД, с интервалом в 3 дня, до 4–5 инъекций	–
Плазминоген	–	1000–2000 ЕД 2 раза в сутки, до 4–5 введений	–

ном поражении ЖКТ в фазе обострения, тяжелых заболеваниях печени и почек, геморрагическом инсульте в анамнезе, активном туберкулезе легких, лучевой болезни, фибриногенемии, высоком артериальном давлении, свежих травмах, индивидуальной непереносимости.

Последние исследования доказали высокий терапевтический эффект от введения препаратов рТАП непосредственно в вену сетчатки после ее катетеризации. Этот метод впервые был предложен в 2001 г. J. N. Weiss и L. A. Вупое [38]. Авторы выполняли стандартную трехпортовую витрэктомию с удалением задней гиалоидной мембраны. Затем через дополнительную склеротомию в витреальную полость вводили изогнутую стеклянную канюлю. С помощью снижения высоты инфузионной бутылки снижали ВГД до 5,0 мм рт. ст. Вблизи диска зрительного нерва канюлировали ветвь ЦВС и болюсно вводили от 0,6 до 7,5 мл раствора рТАП в дозе 200 мкг/мл. В конце инфузии ВГД повышали до 40 мм рт. ст. Газовоздушная тампонада не проводилась.

Авторы утверждали, что этот метод обладает рядом преимуществ перед другими способами введения тромболитиков: препарат доставляется точно туда, где он нужен, – к месту локализации тромба; имеется визуальный контроль при введении; введение очень небольшой дозы может обеспечить достаточную концентрацию вблизи тромба; в зависимости от скорости тока препарата его

введение может иметь «смывающий» эффект, сместить тромб и позволить расширить ЦВС.

Результаты после таких вмешательств, выполненных на 28 глазах, оказались различными. В 54 % случаев острота зрения улучшилась на 3 и более строк по шкале logMar, у 25 % больных развилось кровоизлияние в стекловидное тело, в 3,5 % случаев – регматогенная отслойка сетчатки.

Многие офтальмологи считают эту методику технически возможной, но неприемлемой для широкого использования в связи с неоправданно высоким риском осложнений.

Нарушение кровообращения в венах сетчатки, как правило, сопровождается функциональными расстройствами тромбоцитарного звена гемостаза. Особенно часто изменения внутрисосудистой агрегации и активности тромбоцитов наблюдаются при ишемическом типе окклюзии, когда происходит закупорка «обменных сосудов» – капилляров и посткапиллярных венул. Активация тромбоцитов проявляется повышенной способностью к адгезии и агрегации, а также увеличением секреторной деятельности, сопровождающейся выделением в кровь биологически активных веществ. При выявлении изменений функциональной активности тромбоцитов необходимо назначать антиагрегантную терапию. Вопрос о выборе антиагреганта и подборе дозы решается в каждом клиническом случае индивидуально.

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется три поколения препаратов, обладающих антиагрегантными свойствами.

Ацетилсалициловая кислота является антиагрегантом первого поколения. Механизм действия связан с блокадой циклооксигеназы тромбоцитов, вследствие чего в тромбоцитах блокируется синтез  $TxA_2$  – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Имеется множество препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, – аспирин, тромбоАСС, аспирин-кардио и др.

Антиагреганты второго поколения блокируют АДФ-рецепторы тромбоцитов. К ним относят производные тиенопиридина – клопидогрель (плавикс) и тиклопидин (тиклид) (табл. 2).

Препарат третьего поколения – абсиксимаб – является ингибитором  $P2Y_1/P2Y_{12}$ -рецепторов тромбоцитов. Его совместное использование с тканевым активатором плазминогена в 62,5–82 % случаев позволяет восстановить проходимость коронарных артерий при остром инфаркте миокарда. Такая комбинация уместна и при лечении тромбоза вен сетчатки [1, 2].

При более поздних сроках начала лечения основной задачей является

Таблица 2

## Антиагреганты. Дозы, используемые для лечения и профилактики тромбозов

Группа препаратов	Торговое название	Доза и способ применения
Ингибиторы циклооксигеназы (COX-1)	Аспирин	75–150 мг в сутки, внутрь, после еды, 3–6 мес. и более
	Тромбо АСС	50 мг 2 раза в день или 100 мг в день, однократно, 3–6 мес. и более
Блокаторы рецепторов тромбоцитов $P2Y_1/P2Y_{12}$	Тиенопиридины: тиклопидин (тиклид) клопидогрель (плавикс)	250 мг 2 раза в день, внутрь, 3–4 месяца 75–100 мг в день, 3–4 месяца и более
Антагонисты рецепторов $P2Y_{12}$	Абсиксимаб (Reo Pro)	Болюсное введение в дозе 0,25 мг/кг и последующая инфузия по 10 мг/кг в течение 12 часов (используется при лечении острых тромбозов совместно с тромболитиками)

устранение причин, поддерживающих макулярный отек, и улучшение оксигенации сетчатки в области желтого пятна. Пациентам с давностью тромбоза вен сетчатки 2–3 месяца операциями выбора являются витрэктомия с удалением задней гиалоидной мембраны и лазерная коагуляция сетчатки [4]. Какой из этих двух способов наиболее приемлем, решается в каждом клиническом случае индивидуально.

Показаниями к выполнению витрэктомии являются низкие зрительные функции, длительно существующий (2–3 месяца) макулярный отек, отсутствие отслойки задней гиалоидной мембраны стекловидного тела, наличие эпиретинальной мембраны [23]. Если хорошо визуализируется место артериовенозного перекреста, в котором произошла окклюзия, операцию сочетают с адвентициотомией [25, 26].

Удаление задней гиалоидной мембраны стекловидного тела и внутренней пограничной мембраны сетчатки устраняет витреоретинальную тракцию и способствует резорбции макулярного отека. Удаление стекловидного тела с содержащимися в нем VEGF и IL-6 способствует повышению оксигенации сетчатки, резорбции макулярного отека, предотвращению неоваскуляризации [37]. При наличии эпиретинальной мембраны (вследствие длительно существующего кистозного отека) предложено удаление внутренней пограничной мембраны в пределах 2500–3000 мкм. Устранение в зоне отека внутренней пограничной мембраны облегчает выход межклеточной жидкости и крови в витреальную полость, что может помочь восстановить нормальную толщину сетчатки, прозрачность ее слоев, что обеспечит нормальное прохождение света к фоторецепторам [24]. Некоторые офтальмологи в конце операции вводят в витреальную полость газоздушную смесь. При этом способе лечения также отмечается значительное улучшение остроты зрения в послеоперационном периоде [33].

В 1988 г. M. Osterloh и S. Charles предложили новую модификацию этого вмешательства. С целью улучшения кровообращения в сдавленной венуле они сочетали витрэктомия с рассечением адвентициальной оболочки в месте артериовенозного перекреста («sheathotomy») [30]. E. Opremsak и R. Bruce предложили не только рассекать адвентицию, но и дополнительно механически отделять венулу от артериолы. Технически декомпрессию ветви ЦВС можно выполнить с помощью изогнутого копьевидного микросклеротомического ножа 23/25G. Отделение сосудистого пучка от подлежащей сетчатки и разделение сосудов между собой можно произвести с помощью горизонтально изогнутых интравитреальных ножниц 23G [29]. С целью предотвращения таких интраоперационных осложнений, как повреждение артериального и венозного сосудов, ишемия и развитие окклюзии ветви центральной артерии сетчатки, необходимо контролировать внутриглазное давление путем изменения высоты инфузионной бутылки. При сильной артериальной пульсации следует уменьшить, а при повреждении венулы, наоборот, увеличить высоту бутылки с ирригационным раство-

ром. Грозными интраоперационными осложнениями следует считать артериальное кровотечение и регматогенную отслойку сетчатки.

В послеоперационном периоде у ряда больных отмечено появление дугообразной скотомы соответственно проекции места венозной окклюзии. Ее появление может быть объяснено интраоперационным повреждением слоя нервных волокон при выполнении шиаотомии [5].

По данным различных авторов, острота зрения после операции в течение 3 месяцев становится лучше у 67–70 % пациентов. Данные когерентной томографии и флюоресцентной ангиографии показывают уменьшение макулярного отека и восстановление кровотока в зоне окклюзии в раннем послеоперационном периоде. Наблюдения таких пациентов в течение 4 лет показывают, что у всех больных происходит рассасывание интравитреальных геморрагий и макулярного отека. Отсутствие артериовенозных коллатералей и неоваскуляризации сетчатки доказывает факт восстановления капиллярной перфузии в бассейне окклюзированной вены [11].

Для более быстрой резорбции макулярного отека ряд хирургов сочетают данное вмешательство с введением в витреальную полость 4,0 мг кеналога [34]. J. Garcia-Arumi et al. комбинировали витрэктомия с введением в окклюзированную вену рТАП. В результате такого лечения в 28 % случаев был восстановлен кровоток в тромбированном сосуде. При этом эффект, в первую очередь, зависел от сроков лечения. Наилучший результат достигался в ранние сроки от начала заболевания [12].

R. Lakhnopal предложили выполнять механическое разделение артериолы и венулы в зоне артериовенозного перекреста без витрэктомии и адвентициотомии. Сосуды отделяли друг от друга на протяжении 1,5 мм до и после перекреста с помощью гибкого копьевидного интравитреального ножа. Во всех случаях после операции отмечалось улучшение зрительных функций [22]. Однако наилучший эффект все же был при сочетании этой процедуры с адвентициотомией и витрэктомией. При такой комбинации вмешательств происходит воздействие на несколько патогенетических факторов: устраняется компрессия сосуда, улучшается оксигенация сетчатки, устраняется витреоретинальный контакт, поддерживающий макулярный отек, удаляются цитокины из стекловидного тела [16, 21]. В настоящее время не представляется возможным оценить все достоинства и недостатки этой операции. Это связано с тем, что представленные офтальмологами данные базируются на малом, неоднородном по своим характеристикам клиническом материале. Сейчас начато рандомизированное, мультицентровое, проспективное исследование «European Arteriovenous Sheathotomy Trial». В исследования включено 10 сотрудничающих между собой центров Германии, Австрии и Испании.

Еще одним способом борьбы с макулярным отеком является интравитреальное и периокулярное введение кортикостероидов. Выполнено множество клинических исследований, показавших высокий терапевтический эф

фект от введения 4 мг триамцинолона в стекловидное тело. Наилучший результат был получен при лечении макулярного отека давностью не более 3 месяцев. Эффект от лечения при этом сохранялся дольше 6 месяцев. При лечении, начатом в более поздние сроки ( $\geq 3$  месяцев), результаты оказались менее выраженными и нестойкими [28]. По данным ряда авторов, острота зрения после интравитреального введения триамцинолона может увеличиваться на 2–6 строк по таблице Снеллена. При этом толщина сетчатки в макулярной области уменьшается примерно на 50 % [17]. Недостатками этого вида лечения являются риск развития инфекционного эндофтальмита (1 случай на 2009 инъекций), стероидная катаракта, отслойка сетчатки и индуцированное стероидами повышение внутриглазного давления [20, 34]. Интравитреальное введение стероидов обычно сочетают с лазеркоагуляцией сетчатки, выполненной по типу «решетки». Данная комбинация позволяет добиться стойкого лечебного эффекта и ограничиться однократным введением стероидов в стекловидное тело [6]. В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное исследование SCORE, в котором приняли участие 630 пациентов с окклюзией ретинальных вен. Исследование направлено на сравнение трех групп больных: I – получавших стандартное лечение; II – интравитреальное введение 4 мг триамцинолона; III – 1 мг триамцинолона. Планируется наблюдение в течение 3 лет. Результаты этой работы позволят точно сформулировать показания и противопоказания к данному способу лечения [31].

Преимущество введения кортикостероидов в субтеноново пространство заключается в относительной безопасности – не происходит нарушения целостности фиброзной оболочки глаза – и менее выраженными побочными эффектами (стероидная катаракта и офтальмогипертензия) [38]. Однако при сравнении результатов данного вмешательства с интравитреальной инъекцией триамцинолона можно констатировать, что оно явно уступает последнему. Необходимость в повторных инъекциях триамцинолона в субтеноново пространство значительно выше, чем при интравитреальном введении. В стекловидное тело кортикостероид вводят обычно однократно в дозе 4 мг, для достижения этого же эффекта в субтеноново пространство необходимо ввести препарат, как минимум, трижды, при этом доза вещества увеличивается в 10 раз [14].

Немногочисленные нерандомизированные исследования свидетельствуют о положительном влиянии на макулярный отек интравитреальных инъекций ингибиторов VEGF (бевацизумаб, ранибизумаб и пегаптаниб). Во всех случаях после введения препаратов этой группы отмечается улучшение зрения и уменьшение макулярного отека. Эффект длится примерно 3–9 недель, затем все возвращается к исходному уровню [18, 32]. Предлагается выполнять повторные инъекции ингибиторов каждые 4 недели. Общее количество необходимых для достижения стойкого эффекта процедур в настоящее время не

установлено. Еще одним показанием для использования ингибиторов эндотелиального сосудистого фактора роста является наличие неоваскуляризации сетчатки, рубцов радужки и неоваскулярная глаукома. В целом ряде исследований описывается запустевание новообразованных сосудов и компенсация ВГД [3, 7].

Стандартом лечения тромбоза вен сетчатки является лазеркоагуляция. Существует несколько техник лазеркоагуляции сетчатки (ЛКС), используемых при окклюзии ветви ЦВС: ЛКС по типу «решетки» для лечения макулярного отека, а также периферическая ЛКС по типу панретинальной (ПРЛКС) для борьбы с неоваскуляризацией сетчатки и/или диска зрительного нерва [19].

ЛКС по типу «решетки» рекомендуется в качестве эффективного метода лечения макулярного отека при тромбозе ветви ЦВС спустя 3–6 месяцев от начала заболевания. Данный вид лечения технически возможен только при рассасывании большинства кровоизлияний, умеренном увеличении толщины сетчатки и выполняется при остроте зрения не выше 0,5. До лазерного лечения необходимо провести ФАГ и определить границы фовеолярной аваскулярной зоны и зон пропотевания. Наличие эпиретинального фиброза и отсутствие макулярной перфузии является противопоказанием к лечению [8, 9].

Для выполнения лазеркоагуляции обычно используется линза Mainster 90°. Коагуляты (100 мкм по границе фовеолярной аваскулярной зоны и 200 мкм дальше к периферии) помещают на расстоянии диаметра одного коагулята друг от друга. Воздействуют на зону отека, выявляемую клинически, и зоны пропотевания, видимые на ФАГ. Мощность увеличивается постепенно до достижения необходимой интенсивности ожога. Сначала обрабатываются участки поражения, ближе всего расположенные к фовеоле, а затем производится воздействие снаружки от этой зоны.

Пациента осматривают через 3 месяца. Если сохраняются отек и снижение зрения, может быть проведено дополнительное лазерное лечение после выполнения повторной ФАГ, которая может помочь идентифицировать зоны персистирующего пропотевания. Можно проводить до трех сеансов воздействия, но у некоторых пациентов отек сохраняется, несмотря на лечение [1].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Группой по исследованию окклюзии ветви центральной вены сетчатки (Branch Vein Occlusion Study Group), свидетельствовало о том, что ЛКС по типу ПРЛКС значительно сокращает риск развития неоваскулярных осложнений и кровоизлияний в стекловидное тело. Исследование показало, что если все глаза с ишемическим тромбозом ветви ЦВС лечить данным способом, у 64 % больных никогда не разовьется неоваскуляризация, а количество кровоизлияний в стекловидное тело снизится с 61 до 29 % [9]. Недостатком данного лечения является появление секторальных скотом. Известно, что чаще всего происходит тромбоз верхневисочной ветви ЦВС, после лазеркоагуляции этой зоны у больного вы-



падает нижняя часть поля зрения, что является очень важным клинически значимым моментом, так как это значительно ухудшит качество жизни пациента [15]. В связи с этим ПРЛКС при тромбозе ветви ЦВС выполняют только при уже развившихся неоваскулярных осложнениях [9].

## ВЫВОДЫ

Патогенез окклюзии ветви ЦВС является многофакторным. Снижение остроты зрения при этом заболевании, в первую очередь, обусловлено нарушением кровообращения в парафовеолярных капиллярах, наличием макулярного отека и осложнениями, связанными с неоваскуляризацией. На каждом этапе заболевания используются принципиально разные методы лечения. К сожалению, многие из них изучены еще не достаточно и находятся в стадии исследования. Единственным изученным в многоцентровых рандомизированных исследованиях методом лечения окклюзий ветвей ЦВС является лазеркоагуляция сетчатки. Именно этот метод в настоящее время чаще всего используется для борьбы с макулярным отеком и неоваскулярными осложнениями.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов, Ю. С. Тромбоз вен сетчатки : этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей / Ю. С. Астахов [и др.] – СПб. : СПбГМУ, 2005. – 60 с.
2. Тульцева, С. Н. Значимость полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов в патогенезе тромбоза вен сетчатки / С. Н. Тульцева // Офтальмол. ведомости. – 2008. – Т. I. – № 4. – С. 5–12.
3. Ahmadieh, H. Rapid regression of extensive retinovitreal neovascularization secondary to branch retinal vein occlusion after a single intravitreal injection of bevacizumab / H. Ahmadieh, S. Moradian, M. Malihi // Int. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 26. – P. 191–193.
4. Amirikia, A. Outcomes of vitreoretinal surgery for complications of branch retinal vein occlusion / A. Amirikia [et al] // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. – № 8. – P. 372–376.
5. Avcı, R. Evaluation of arteriovenous crossing sheathotomy for decompression of branch retinal vein occlusion / R. Avcı, U. Inan, B. Kaderli // Eye. – 2008. – Vol. 22. – P. 120–127.
6. Avitabile, T. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema / T. Avitabile, A. Longo, A. Reibaldi // Am. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 140. – P. 695–702.
7. Bhavsar, A. R. DRCRnet and the SCORE Study Groups. The risk of endophthalmitis following intravitreal triamcinolone injection in the DRCRnet and SCORE clinical trials / A. R. Bhavsar, M. S. Ip, A. R. Glassman // Am. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 144. – P. 454–456.
8. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch retinal vein occlusion // Am. J. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 98. – P. 271–282.
9. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and hemorrhage in branch vein occlusion // Arch. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 104. – P. 34–41.
10. Finkelstein, D. Ischemic macular edema : Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion / D. Finkelstein // Arch. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 110. – P. 1427–1434.
11. Fujimoto, R. The efficacy of arteriovenous adventitial sheathotomy for macular edema in branch retinal vein occlusion / R. Fujimoto [et al] // Nippon Ganka Gakkai Zasshi. – 2004. – Vol. 108. – P. 144–149.
12. Garcia-Arumi, J. Management of macular oedema in branch retinal vein occlusion with sheathotomy and recombinant tissue plasminogen activator / J. Garcia-Arumi [et al] // Retina. – 2004. – Vol. 24. – P. 530–540.
13. Gutman, F. A. Macular edema in branch retinal vein occlusion : Prognosis and management / F. A. Gutman // Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. – 1977. – Vol. 83. – P. 488–493.
14. Hayashi, K. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion / K. Hayashi, H. Hayashi // Am. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 139. – P. 972–982.
15. Hayreh, S. S. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics / S. S. Hayreh, B. Zimmerman, P. Podhajsky // Am. J. Ophthalmol. – 1990. – Vol. 117. – P. 429–441.
16. Horio, N. Effect of arteriovenous sheathotomy on retinal blood flow and macular edema in patients with branch retinal vein occlusion / N. Horio, M. Horiguchi // Am. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 139. – P. 739–740.
17. Iturralde, D. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion : a short-term study / D. Iturralde [et al] // Retina. – 2006. – Vol. 26. – P. 279–284.
18. Jalkh, A. E. Chronic macular edema in retinal branch vein occlusion : Role of laser photocoagulation / A. E. Jalkh [et al] // Annals Ophthalmol. – 1984. – Vol. 16. – P. 526–533.
19. Jonas, J. B. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection / J. B. Jonas [et al] // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112. – P. 593–598.
20. Kumagai, K. Longterm outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion / K. Kumagai [et al] // Retina. – 2007. – Vol. 27. – P. 49–54.
21. Lakhanpal, R. R. Improvement after transvitreal limited arteriovenous crossing manipulation without vitrectomy for complicated branch retinal vein occlusion using 25 gauge instrumentation / R. R. Lakhanpal [et al] // Br. J. Ophthalmology. – 2005. – Vol. 89. – P. 922–923.
22. Liang, X. L. Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling for macular oedema secondary to retinal vein occlusion : a pilot study / X. L. Liang [et al] // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2007. – Vol. 36. – P. 293–297.
23. Mandelcorn, M. S. Surgical macular decompression for macular edema in retinal vein occlusion / M. S. Mandelcorn [et al] // Can. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 42. – P. 116–122.
24. Martinez-Soroa, I. Surgical arteriovenous decompression (sheathotomy) in branch retinal vein occlusion : retrospective study / I. Martinez-Soroa [et al] // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2003. – Vol. 78. – P. 603–608.
25. Mason, J. Sheathotomy to decompress branch retinal vein occlusion : a matched control study / J. Mason [et al] // Ophthalmology. – 2004. – Vol. 111 (3). – P. 540–545.
26. Michels, R. G. Natural course of temporal retinal branch occlusion / R. G. Michels, J. D. M. Gass // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. – 1974. – Vol. 78. – P. 166–177.
27. Oh, J. Y. Early versus late intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema associated with branch retinal vein occlusion / J. Y. Oh [et al] // Korean. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 21. – P. 18–20.
28. Opremcak, E. M. Surgical decompression of branch retinal vein occlusion via arteriovenous crossing sheathotomy : a prospective review of 15 cases / E. M. Opremcak, R. A. Bruce // Retina. – 1999. – Vol. 19. – P. 1–5.
29. Osterloh, M. D. Surgical decompression of branch retinal vein occlusions / M. D. Osterloh, S. Charles // Arch. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 106. – P. 1469–1471.

30. Ozkiris, A. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of persistent macular edema in branch retinal vein occlusion / A. Ozkiris [et al] // Eye. – 2006. – Vol. 20. – P. 13–17.
31. Rosenfeld, P. J. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion / P. J. Rosenfeld, A. E. Fung, C. A. Puliafito // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. – 2005. – Vol. 36. – P. 336–339.
32. Saika, S. Surgical posterior vitreous detachment combined with gas/air tamponade for treating macular edema associated with branch retinal vein occlusion : retinal tomography and visual outcome / S. Saika [et al] // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2001. – Vol. 239. – P. 729–732.
33. Scott, I. U. Reducing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections / I. U. Scott, H. W. Jr. Flynn // Retina. – 2007. – Vol. 27. – P. 10–12.
34. Stefansson, E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology / E. Stefansson // Acta Ophthalmol. Scand. – 2001. – Vol. 79. – P. 435–440.
35. Subramanian, M. L. Preoperative visual acuity as a prognostic indicator for laser treatment of macular edema due to branch retinal vein occlusion / M. L. Subramanian, J. S. Heier, E. Esrick // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. – 2006. – Vol. 37. – P. 462–467.
36. Tachi, N. Vitrectomy for macular oedema combined with retinal vein occlusion / N. Tachi, Y. Hashimoto, M. Ogino // Doc. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 97. – P. 465–469.
37. Wakabayashi, T. Trans-tenon retrobulbar triamcinolone infusion for chronic macular edema in central and branch retinal vein occlusion / T. Wakabayashi [et al] // Retina. – 2004. – Vol. 24. – P. 964–967.
38. Weiss, J. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion / J. Weiss, L. Bynoe // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108 (12). – P. 2249–2257.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.8-009.11+616.853]-053.32

**Л. В. Елецкова, Д. Е. Зайцев,  
Е. Р. Баранцевич, С. К. Хоршев**

## **ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ И ЭПИЛЕПСИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

Детская городская больница № 19 имени К. А. Раухфуса; кафедра неврологии и мануальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева

Детский церебральный паралич (ДЦП) и эпилепсия являются одними из самых инвалидизирующих заболеваний в неврологии детского возраста. Несмотря на частую встречаемость (эпилепсия – 2–3 %, ДЦП – 1–2 % детского населения), они по-прежнему остаются трудноураемыми в практическом здравоохранении. Сочетание этих двух заболеваний утяжеляет их течение и прогноз, что делает эту проблему актуальной в детской неврологии. Имеющиеся типы эпилептических приступов при ДЦП должны найти отражение в классификации эпилептических приступов и синдромов (миоклонические приступы, атипичные лобные абсансы, недифференцированные приступы).

Детский церебральный паралич – патология, связанная с нарушением последовательности прохождения фаз онтогенетического развития. Стартовым моментом нарушения филогенетически обусловленной последовательности онтогенетического развития и общим знаменателем действия различных факторов риска развития ДЦП является неспособность проявления в ранний постнатальный период антигравитационной локомоторной активности [2].

Болезнь Литтля как нозологическая единица существует более 100 лет. Уильям Джон Литтль, британский хирург-ортопед, в 1862 г. первым установил причинную связь между осложнениями во время родов и нарушением умственного и физического развития детей после рождения. Свои выводы он изложил в статье «О влиянии патологических и трудных родов, недоношенности и асфиксии новорожденных на умственное и физическое состояние детей, в особенности относительно деформаций» [23]. Уильям Ослер в 1889 г. для клинической оценки данного патологического состояния впервые использовал термин «детский церебральный паралич» [28]. В 1957 г. Рональд Маккейс (Ronald Mackeith) и Пол Полани (Paul Polani) определили ДЦП как непрогрессирующее поражение головного мозга, появляющееся в ранние годы и характеризующееся нарушением движения и положения тела. По мнению К. А. Семеновой (1980), ДЦП представляет собой объединение групп различных по клиническим проявлениям синдромов, которые возникают в результате недоразвития мозга и его повреждений на различных этапах онтогенеза, ведущих к неспособности сохранения нормальной позы и выполнения произвольных движений.

На Международном семинаре, посвященном проблеме ДЦП (Мерилэнд, США, 2004), исследователи пришли к выводу, что ДЦП – клинический описательный термин, а не этиологический диагноз, и включает в себя группу нарушений развития движений и положения тела, ведущих к ограничению активности, которые вызваны непрогрессирующим поражением развивающегося мозга плода или ребенка. Было обращено внимание на то, что моторные нарушения при ДЦП часто сопровождаются дефектами чувствительности, изменениями когнитивных и коммуникативных функций, расстройствами перцепции, поведения, а также судорожными приступами [9].

В нашей стране, как правило, используется классификация К. А. Семеновой (1973, 1978), которая выделяет следующие формы двигательных нарушений: спастическую

диплегию; двойную гемиплегию; гемиплегию; гиперкинетическую; атонически-астатическую и смешанную. МКБ-10 (1999) рассматривает семь видов ДЦП: спастический церебральный паралич (двойная гемиплегия, тетраплегия); спастическая диплегия (синдром/болезнь Литтля); детская гемиплегия (гемиплегическая форма); дискинетический церебральный паралич (дистонический, гиперкинетический); атаксический церебральный паралич (атонически – астатическая форма); другой вид ДЦП (смешанные формы); ДЦП неуточненный.

Международная классификация ДЦП, принятая в Канаде (2000), данную патологию подразделяет на спастическую (двухстороннюю, одностороннюю); дискинетическую (хореоатетонидную, дистоническую), атаксическую и смешанную формы.

В свою очередь, многие клиницисты (С. Р. Panteliadis, R. Korinthenberg, 2005) используют классификацию R. Michaelis (1999), включающую в себя следующие формы ДЦП: спастическую гемиплегию и двухсторонний спастический церебральный паралич преимущественно нижних конечностей, триплегию, дискинетически-спастическую; дискинетическую (преимущественно дистонию или атетоз); атаксическую (непрогрессирующую врожденную инфекцию мозжечка и атаксию).

В настоящее время ни одна из предложенных классификаций не может удовлетворять клиницистов, так как факторы, вызывающие поражение головного мозга, очень многообразны, клинические проявления крайне переменчивы, особенно в раннем возрасте, что не позволяет выработать абсолютные критерии для единой классификации [6].

По данным К. А. Семеновой [4], в течение 2002–2004 гг. было зарегистрировано 196 детей с ДЦП на 10 000 в возрасте от 0 до 15 лет. Среди подростков от 15 до 18 лет заболеваемость ДЦП в 1992 г. составила 4,0, в 1998 г. – уже 11,3, а в 2002 г. достигла 14,6, увеличившись более чем в 3 раза. В целом из всех детей-инвалидов в возрасте до 18 лет удельный вес патологии ЦНС составил 20,6 %, и 56,3 % из этого числа составили дети с ДЦП (2003). В настоящее время точных данных о количестве инвалидов с ДЦП и его последствиями в России нет.

Следует отметить сходство этиологии ДЦП и эпилепсии, которая представлена гипоксически-ишемическим поражением головного мозга (69 %), внутриутробными инфекциями (9 %), церебральными пороками развития (7 %). Эти данные опубликованы Е. Д. Белоусовой в 2004 г. [3] и практически не отличаются от таковых, приводимых в зарубежных литературных источниках. Знание этиологии ДЦП крайне важно, поскольку позволяет прогнозировать возможность развития эпилепсии.

Факторы риска развития эпилепсии у детей с ДЦП очень разнообразны и могут быть как этиологическими, так и условно патогенетическими. Прежде всего, к патогенетическим факторам относятся малый срок гестации, инфекционные заболевания во время беременности, выкидыши у матери в анамнезе, угроза выкидыша во время данной беременности, нарушение фетоплацентарного

кровотока, большая длительность безводного периода во время родов, низкий вес при рождении, недоношенность, низкие оценки по шкале Апгар, история неонатального оживления, неонатальные дыхательные расстройства (respiratory distress), неонатальные судорожные приступы, неонатальные инфекции, приступы в первый год жизни, пороки развития головного мозга [11, 18, 33].

Максимальный риск развития эпилепсии при ДЦП обеспечивают пороки развития коры головного мозга (кортикальные дисплазии). При их наличии частота встречаемости эпилепсии возрастает в 3,5 раза. Несколько меньшую роль в патогенезе развития эпилепсии занимают неонатальные судороги. Степень тяжести двигательных нарушений и психического недоразвития повышает риск возникновения эпилепсии при ДЦП [3].

Анализ доступной нам литературы показал отсутствие классификации эпилептических приступов при ДЦП. Правомерно возникает вопрос о нозологической оценке эпилептического процесса у больных с ДЦП: симптоматическая эпилепсия или эпилептический синдром? По мнению некоторых авторов [5, 6], к эпилептическому синдрому следует относить различные приступы (специфические и неспецифические) при органической церебральной патологии с выраженными неврологическими расстройствами, чтобы подчеркнуть их принципиальное различие от симптоматической эпилепсии.

По мнению Е. Д. Белоусовой [3], классификация судорожных приступов у детей с ДЦП должна проводиться в соответствии с Международной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов (1989), которая все судорожные приступы подразделяет на неонатальные судороги – судороги, возникающие с первой до четвертой недели жизни ребенка и имеющие различный генез, могут как сопровождать неврологические, соматические и эндокринные расстройства, так и быть нозологически самостоятельным эпилептическим синдромом; фебрильные судороги – судороги у детей в возрасте от трех месяцев до 6 лет, обусловленные лихорадкой, но не являющиеся симптомом нейроинфекции (менингит, энцефалит); эпилепсии и эпилептические синдромы – заболевания, которые проявляются спонтанно возникающими судорожными приступами.

Риск развития судорожных приступов и эпилепсии особенно высок у детей с ДЦП [3]. Склонность к эпилепсии имеют 15–90 % детей с данной патологией [18]. Установлено, что чаще эпилепсия развивается при спастических формах ДЦП [26]. Эпилепсией страдает почти половина пациентов со спастической тетраплегией (45–65,5 %) и спастической гемиплегией (52 %), несколько реже она встречается у детей со спастической диплегией (32 %) [29]. По мнению Е. Д. Белоусовой (2004), форма детского церебрального паралича определяет ту или иную форму эпилепсии [3]. Половина пациентов со спастической гемиплегией имеет фокальные приступы, простые и сложные, приступы со вторичной генерализацией; у другой половины регистрируются генерализованные тонико-клонические приступы. Показательно, что последние пре

обладают во всех других формах ДЦП [29]. Высокая склонность к West-синдрому и синдрому Lennox–Gastaut наблюдается у пациентов со спастической тетраплегией. У большинства пациентов с последней дебют приступов отмечается на первом году жизни. Напротив, у детей со спастической гемиплегией развитие эпилептических приступов отмечается на несколько лет позднее [15].

По данным P. Singhi, S. Jagir, N. Khandelwal, P. Malhi [31], средний возраст, когда возникает первый эпилептический приступ у детей с ДЦП, составляет 18,9 месяца. В свою очередь, как отмечают авторы, у около 60 % детей с этим заболеванием отмечается развитие судорожного приступа на первом году жизни.

Решающее значение для диагностики и прогноза тяжести течения как ДЦП, так и эпилепсии при ДЦП, приобретают методы нейровизуализации (МРТ, КТ, ПЭТ).

Наиболее значимыми по информативности и объему из последних международных проектов можно считать Европейское исследование детского церебрального паралича, посвященное анализу взаимосвязи клинической симптоматики и данных магнитно-резонансной томографии [25].

Данная работа проводилась в 8-ми европейских исследовательских центрах (Англии, Шотландии, Португалии, Ирландии, Швеции, Германии и Финляндии). Обследовались дети со спастической гемиплегией (26,2 %), спастической диплегией (34,4 %), спастической тетраплегией (18,6 %), дискинезией (14,4 %) и атаксией (3,9 %). Помимо моторных нарушений, 28 % детей имели эпилепсию, которая чаще всего встречалась у больных со спастической тетраплегией. Коммуникативные расстройства регистрировались у 58 % больных, с максимальной частотой они отмечались в группе детей с дискинезией. Средний возраст детей, которым проводилась МРТ, составлял 38 месяцев (1–87 мес.). Чаще всего (42,5 %) выявлялось повреждение белого вещества головного мозга (ПБВГМ) в виде перивентрикулярной лейкомаляции и перивентрикулярных кровоизлияний, реже – поражения базальных ганглиев (12,8 %), кортикальные и субкортикальные повреждения (9,4 %), пороки развития (9,1 %), фокальные инфаркты (7,4 %) и смешанные поражения (7,1 %). В 11,7 % наблюдений МРТ-исследование патологических изменений головного мозга не выявило.

ПБВГМ чаще всего отмечались у больных с диплегией (71,3 %), а также с гемиплегией (34,1 %) и тетраплегией (25,1 %). Оно регистрировалось более чем у 80 % детей, рожденных ранее 34 недели беременности, однако в 25 % случаев это были доношенные дети. При спастической диплегии данный морфологический дефект локализовался только в задней или в задней и средней зонах. Эти дети часто были способны ходить и имели некоторые коммуникативные навыки. При спастической тетраплегии ПБВГМ захватывало все зоны, данные больные не могли передвигаться и имели очень ограниченные коммуникативные возможности. Поражение базальных ганглиев и таламуса в основном ассоциировалось с дистоническими ДЦП (75,6 %), единичные случаи были при спастической

тетраплегии, диплегии, и не было ни одного больного с гемиплегией. Фокальный кортикальный инфаркт чаще всего приводил к гемиплегии, в одном случае была отмечена тетраплегия. Кортикальные и субкортикальные поражения (мультикистозная лейкомаляция и др.) выявлены у 33 % детей, которые имели все типы ДЦП, кроме атаксии. Пороки развития головного мозга были выявлены в основном у детей с гемиплегией. Другие виды мальформаций были представлены лиссэнцефалией, полимикрогирией, шизэнцефалией и дисплазией коры. Во всех подгруппах ДЦП встречались смешанные варианты поражений головного мозга (7 %); такие больные имели, как правило, сопутствующую патологию – эпилепсию, пороки развития внутренних органов, патологию зрения и др. Одновременно с этим у 11,7 % обследуемых всех групп МРТ не выявила церебральных изменений, но, тем не менее, 61 % этих детей имели умеренные и 17 % – тяжелые функциональные расстройства, вероятно, определенные генетическими нарушениями.

Данным исследованием была доказана необходимость проведения МРТ всем детям с ДЦП с целью определения времени и объема поражения головного мозга. Частое поражение белого вещества у недоношенных новорожденных свидетельствует о влиянии патологических факторов на развитие мозга в ранние сроки беременности. Кроме этого, важным выводом исследования является то, что акушерские ошибки среди всех причин, ведущих к развитию ДЦП, составляют менее 20 % [25]. По данным Е. Д. Белоусовой [3], из всех типов поражения головного мозга наиболее эпилептогенными являются корковые дисплазии. Аналогичное исследование детей, страдающих спастическими формами ДЦП, проводилось в Польше [19]. Оно показало наличие поражения головного мозга у 95,3 % больных. Перивентрикулярная лейкомаляция выявлялась чаще у детей со спастической диплегией, чем у детей с тетраплегией и гемиплегией. Церебральные атрофии обнаруживались чаще в группе больных со спастической тетраплегией по сравнению с пациентами, имеющими диплегию. Порэнцефалические кисты чаще регистрировались у детей со спастической гемиплегией. Также были найдены врожденные аномалии головного мозга (10,7 %), представленные шизэнцефалией, агенезией мозолистого тела, полимикрогирией, галопротэнцефалией и лиссэнцефалией. В результате полученных данных четко была определена этиология и прогноз эпилепсии. Японские специалисты [27], проведя анализ 5-летнего клинко-МРТ-мониторинга, сделали вывод, что пациенты с врожденными пороками развития головного мозга характеризуются более высокой предрасположенностью к эпилепсии по отношению к пациентам, имеющим перинатальное церебральное поражение.

ЭЭГ-исследованиям при ДЦП посвящена статья испанских авторов [32], которые изучали случайную выборку пациентов с ДЦП. Был сделан вывод о том, что у более 50 % детей с ДЦП развивается эпилепсия и она всегда сопровождается патологическими изменениями ЭЭГ. Эпилептическая активность, регистрируемая ЭЭГ, по их мнению,

формируется обычно не позднее 4-х лет после начала заболевания и приводит к ухудшению интеллектуальных нарушений, которые, как правило, существовали и ранее. По данным А. К. Gururaj et al. (2003), ЭЭГ-исследование у больных ДЦП выявляет фокальные эпилептиформные разряды со вторичной генерализацией в 39,3 % [14].

Некоторые исследователи полагают, что прогноз течения эпилепсии определяется формой детского церебрального паралича [3]. Другие считают, что ДЦП ведет к утяжелению течения эпилепсии и ее фармакорезистентности, а эпилептический процесс, в свою очередь, усиливает двигательные и интеллектуальные нарушения у данной группы больных [14, 34].

Труднокурабельность эпилепсии при ДЦП достигает 51,2 %, контроль над приступами удается достичь при спастической тетраплегии более в 60 % случаев, при спастической гемиплегии – 72,7 %, при спастической диплегии – 83,3 %. Политерапия применяется чаще в случаях спастической тетраплегии – 59,5 % [18]. Ремиссии течения эпилептического процесса, по данным D. J. Zafeiriou et al. [34], можно достичь в 75,3 % случаях при ДЦП, когда свободный от приступов период составляет три и более лет. Полный контроль над приступами возможен в 65,2 % случаев, и примерно 25 % пациентов вынуждены получать терапию антиэпилептическими препаратами на протяжении значительного времени. Длительная политерапия, считают они, необходима пациентам, склонным к фармакорезистентным приступам и эпилептическому статусу. Контроля над судорожными приступами при ДЦП удается достичь у 75 % больных при нормальном и пограничном интеллектуальном уровне и у 50 % при сниженном уровне интеллекта. Кроме этого, прослеживается положительная корреляция между возрастом начала судорожных приступов и эффективностью контроля над ними [31].

К. L. Kwong et al. приводят следующий перечень факторов, определяющих свободный от приступов период от одного и более лет у детей с эпилепсией при ДЦП: нормальное и субнормальное интеллектуальное развитие; редкие (единичные) судорожные приступы с поздним началом; монотерапия; спастическая диплегия [20].

По данным Е. Д. Белоусовой [3], к факторам неблагоприятного прогноза эпилепсии у детей с ДЦП относятся спастическая тетраплегия, неонатальные судороги в анамнезе, начало эпилептических приступов в возрасте до 1 года, инфантильные спазмы и сложные парциальные приступы со вторичной генерализацией.

Таким образом, анализируя литературные данные, можно сделать вывод о том, что имеющиеся типы приступов при ДЦП не нашли полного отражения в существующей классификации эпилептических приступов и синдромов. В частности, не учтены выявляемые у больных недифференцированные пароксизмы, миоклонические приступы, атипичные лобные абсансы, что требует проведения дискуссии о необходимости корректировки ныне используемой классификации типов эпилептических приступов при ДЦП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян, Л. О. Руководство по неврологии детского возраста / Л. О. Бадалян, Л. Т. Журба, Н. М. Всеволожская. – Киев, 1980. – С. 528.
2. Блюм, Е. Э. К вопросу этиологии и патогенеза ДЦП / Е. Э. Блюм, Н. Э. Блюм, А. Р. Антонов. – М., 2004. – С. 234.
3. Белоусова, Е. Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с детским церебральным параличом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Д. Белоусова. – М., 2004. – 48 с.
4. Семенова, К. А. Лечение двигательных расстройств при детских церебральных параличах / К. А. Семенова. – М., 1976. – 314 с.
5. Семенова, К. А. Восстановительное лечение у детей с перинатальными поражениями нервной системы и ДЦП / К. А. Семенова. – М., 2007. – 263 с.
6. Студеникин, В. М. Детский церебральный паралич : современные подходы к лечению / В. М. Студеникин [и др.] // Лечащий врач. – 2007. – № 5. – С. 34–38.
7. Шанько, В. Ф. Что такое эпилептический синдром? / В. Ф. Шанько // Актуальные вопросы неврол. и нейрохирургии детского и подросткового возраста. – Уфа, 2000. – № 2. – С. 187–188.
8. Arpino, C. Differing risk factors for cerebral palsy in the presens of mental retardation and epilepsy / C. Arpino [et al] // J. Child Neurol. – 1999. – № 14(3). – P. 151–155.
9. Bax, M. Proposed Definition and Classification of Cerebral Palsy / M. Bax [et al] // J. of Developmental Medicine and Child Neurology. – 2005. – № 47. – P. 571–576.
10. Bruck, I. Epilepsy in children with cerebral palsy / I. Bruck [et al] // Arq. Neuropsiquiaatr. – 2001. – № 59 (1). – P. 35–39.
11. Carlsson, M. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy / M. Carlsson, G. Hagberg, I. Olsson // Dev. Med. Child Neurol. – 2003. – № 45 (6). – P. 371–376.
12. Diaconu, G. Epilepsy in different types of cerebral palsy / G. Diaconu [et al] // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2003. – № 107 (1). – P. 136–139.
13. Freud, S. Zur Kenntniss der cerebraltm Diplegien des Kindersalters / S. Freud. – Leipzig and Wien, 1893. – 129 s.
14. Gururaj, A. K. Epilepsy in children with cerebral palsy / A. K. Gururaj [et al] // Seizure. – 2003. – № 12 (2). – P. 110–114.
15. Hadjipanayis, A. Epilepsy in patient with cerebral palsy / A. Hadjipanayis, C. Hadjichristodoulou, S. Youroukos // Dev. Med. Child Neurol. – 1997. – № 39 (10). – P. 659–663.
16. Kulak, W. A comparison of spastic diplegic and tetraplegic cerebral palsy / W. Kulak [et al] // Pediatr. Neurol. – 2005. – № 32 (5). – P. 11–17.
17. Kulak, W. Spastic cerebral palsy : clinical magnetic resonance imaging correlation of 129 children / W. Kulak [et al] // J. Child Neurol. – 2007. – № 22 (1). – P. 8–14.
18. Kulak, W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland / W. Kulak, W. Sobanies // Brain Dev. – 2003. – № 25 (7). – P. 499–506.
19. Kulak, W. Clinical and neimaging profile of congenital brain malformations in children with cerebral palsy / W. Kulak, W. Sobanies, B. Okurowska-Zawada // Adv. Med. Sci. – 2008. – № 18(4). – P. 1–7.
20. Kwong, K. L. Epilepsy in children with cerebral palsy / K. L. Kwong, S. N. Wong, K. T. So // Pediatr. Neurol. – 1998. – № 19 (1). – P. 31–36.
21. Kavcic, A. A historical perspective on cerebral palsy as a concept and a diagnosis / A. Kavcic, D. B. Vodusek // Eur. Jour. of Neurology. – 2005. – № 12. – P. 582–587.
22. Little, W. J. Course of lectures on the Deformities of the Human Frame / W. J. Little // Lancet. – 1843. – № 1. – P. 318–322.
23. Little, W. J. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of child, especially in relation to de deformities / W. J. Little. – London, 1862. – P. 293–344.

24. *McKeith, R. C.* Memorandum on terminology and classification of cerebral pals / R. C. McKeith, I. C. K. McKenzie, P. E. Polani // *Cerebral Palsy Bull.* – 1959. – 62 p.
25. *Martin, Bax.* Clinical and MRI Correlates of Cerebral Palsy / Bax Martin, Tydeman Clare, Flodmark Olof // *The Europ. Cerebral Palsy Study.* – 2006. – № 296. – P. 1602–1608.
26. *Mieszczanek, T.* Epileptic seizures in children and youth with cerebral palsy / T. Mieszczanek // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 2000. – № 34 (1). – P. 265–271.
27. *Okumura, A.* Epilepsy in patient with spastic cerebral palsy : correlation with MRI findings at 5 years of age / A. Okumura [et al] // *Brain Dev.* – 1999. – № 21 (80). – P. 540–543.
28. *Osler, W.* The cerebral palsies of children. A clinical study from the infirmary for nervous diseases / W. Osler. – Philadelphia : Blakiston, 1889. – 212 p.
29. *Peduzzi, M.* Epilepsi in children with cerebral palsy / M. Peduzzi, E. Defontaine, J. P. Misson // *Rev. Med. Liege.* – 2006. – № 61 (4). – P. 237–239.
30. *Phelps, W. M.* The Cerebral Palsies. Textbook of Pediatrics / W. M. Phelps. – Philadelphia, 1947. – 485 p.
31. *Singhi, P.* Epilepsi in children with cerebral palsy / P. Singhi [et al] // *J. Child Neurol.* – 2003. – № 18 (3). – P. 174–179.
32. *Suma, Pezzi.* Infantile cerebral palsy and its relation to EEG changes and epilepsy / Pezzi Suma, Guixe D. Pedrola // *An. Esp. Pediatr.* – 1988. – № 28 (3). – P. 197–200.
33. *Tang-Wai, R.* A clinical and etiologic profile of spastic diplegia / R. Tang-Wai, R. I. Webster, M. I. Shevell // *Pediatr. Neurol.* – 2006. – № 34 (30). – P. 212–218.
34. *Zafeiriou, D. I.* Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy / D. I. Zafeiriou, E. E. Koto-poulos, I. Tsikoulas // *J. Child Neurol.* – 1999. – № 14 (5). – P. 289–294.

## 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

© Е. А. Колесник, 2009 г.  
УДК 615.012/014

**Е. А. Колесник**

## **ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАР- СТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Кафедра доклинических и клинических исследований лекарственных средств факультета последипломного образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Ежегодно на фармацевтическом рынке появляются десятки новых лекарственных средств (ЛС), препаратов-генериков и усовершенствованных лекарственных форм известных фармацевтических субстанций. Прогресс в создании и внедрении ЛС способствует более эффективному лечению наиболее распространенных заболеваний. Однако вместе с ростом номенклатуры ЛС возрастает риск неблагоприятных побочных реакций (НПР), связанных с более интенсивной фармакотерапией.

Согласно определению ВОЗ, неблагоприятная побочная реакция (НПР) – это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в рекомендуемых дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболеваний или для коррекции физиологических функций. Особое значение имеют серьезные НПР, к которым относят смерть, угрозу жизни, инвалидизацию, госпитализацию или продление ее сроков, врожденные дефекты развития плода при приеме матерью ЛС, а также побочные реакции, требующие вмешательства для предотвращения необратимого эффекта.

В промышленно развитых странах, например, в США, осложнения лекарственной терапии занимают 4-е место в качестве причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и инсультов и уносят более 100 000 жизней ежегодно [27, 30]. По данным мета-анализа, НПР занимают от 4-го до 6-го места как причина летальности среди госпитализированных пациентов [16, 27, 30]. Стоимость осложнений лекарственной терапии, т. е. связанные с ними затраты, в США оцениваются в 4,2 млрд долларов ежегодно, а в процентном отношении они составляют 5,5–17 % общих затрат на здравоохранение [4–6, 15].

В России на сегодняшний день система регистрации данных о НПР находится в стадии становления. В период с 1 января по 31 декабря 2008 г. получено 1074 сообщения о НПР, зарегистрированных на территории РФ [3]. По сравнению с 2007 г. (n=192) число сообщений о НПР, зарегистрированных на территории РФ, увеличилось в 5,6 раза [3]. Эти данные значительно отличаются от количества регистрируемых НПР в странах, много лет участвующих в Международной программе ВОЗ по мониторингу лекарств. В среднем в этих странах регистрируется около 200 сообщений о побочных реакциях на миллион жителей от 10 % практикующих врачей [10]. Столь низкий по-

казатель регистрируемых НПР по России свидетельствует о неблагоприятной ситуации с системой регистрации НПР и системой мониторинга безопасности ЛС в целом.

Сложности формирования современной системы мониторинга безопасности ЛС в нашей стране связаны в значительной степени с недостаточной информированностью врачей и руководителей здравоохранения о современных принципах и технологиях учета и репортирования сведений о НПР, а также принятия на этой основе медицинских и управленческих решений. Недостаточная информированность медицинских работников, а также недостаточная исследованность ЛС могут привести к трагическим последствиям, чему имеется множество исторических примеров.

### **ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ НЕБЛАГО- ПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ**

Создание современной системы фармаконадзора и контроля за безопасностью ЛС на этапе их доклинических и клинических исследований в значительной степени связано с драматическими последствиями внедрения ряда ЛС в середине минувшего века. Так, в 1937 г. в США 100 человек погибли, принимая «эликсир сульфаниламида» для лечения детей. Причина токсичности препарата была связана с добавлением в лекарственную форму этиленгликоля для увеличения растворимости действующего ингредиента [34]. В 1954 г. лечение сталиноном (органическим соединением олова, предложенным для лечения ожогов) привело к гибели 102 человек во Франции [25].

В период 1959–1962 гг. произошла «талидомидная трагедия». В результате приема беременными женщинами легкого успокоительного, снотворного и противорвотного средства талидомид родились более 10 000 детей с врожденными пороками развития (фокомелия). Токсичность этого ЛС перед выпуском в продажу проверялась только на мышах, причем позднее выяснилось, что у мышей оно плохо всасывается. Для возникновения уродства было достаточно всего одной таблетки, принятой в первом триместре беременности. Талидомид поступил в продажу в 46 странах Европы, Скандинавии, Азии, Африки, Южной Америки, где он выпускался под 37 разными названиями. Дополнительных независимых исследований препарата ни в одной стране не проводилось [17].

В 1960–1967 гг. в Англии, Новой Зеландии, Австралии погибли несколько тысяч детей с бронхиальной астмой от использования аэрозоля изопротеренола. Оказалось, что дозировка была слишком велика для детского организма [18, 33].

В 1938 г. в США был разработан препарат диэтилстильбэстрол (ДЭС), который, как считалось, помогал вынашивать детей. За период с 1948 по 1971 гг. только в США ДЭС, по разным источникам, получили от 4 до 10 млн беременных американских женщин [23, 24]. Оказалось, что ДЭС не только неэффективен, но и небезопасен. Связь между использованием ДЭС и развитием рака у людей была проведена только в 1971 г. Ученые обнаружили редкий вид рака вагины и шейки матки (светлоклеточная аденокарцинома)

у дочерей женщин, принимавших ДЭС в ранние сроки беременности. Управление США по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA) незамедлительно отозвало свое разрешение на использование лекарства при беременности. Реакция других стран была более замедленной, например, в Австрии его использовали до 1977 г., а в некоторых странах – до 1980 г. [23, 24, 31].

В 1980-е гг. в США поступил на рынок препарат флекаинид, разработанный для лечения аритмий. В обширных клинических исследованиях выяснилось, что пациенты, которым его назначали, умирают чаще, чем те, кого не лечили вовсе, и в результате погибло людей больше, чем во время войны в Корее. К тому времени флекаинид контролировал 20 % рынка антиаритмических средств [13].

В конце 90-х гг. в США в результате приема препарата «для похудения» под названием фен-фен (Fen-Phen) пострадали от 360 до 720 тыс. человек. Как показали испытания, препарат увеличивает риск поражения сердечных клапанов, сегодня он официально запрещен к употреблению [21].

В 2004 г. был отозван с мирового рынка заменитель аспирина виокс (международное название «рофекоко-сиб»), который назначали при остеоартрите, хроническом болевом синдроме. Выяснилось, что при его приеме увеличивался риск инсульта и инфаркта. В России этот препарат тоже продавался и был отозван в 2004 г.

Это лишь немногие драматические примеры, иллюстрирующие значимость системы надзора за безопасностью ЛС на всех этапах их исследования и внедрения, включая отслеживание зарегистрированных препаратов в течение всего периода нахождения их на фармацевтическом рынке, что особенно касается инновационных ЛС в первые годы их внедрения. Такого рода система может быть сформирована только на государственном уровне, в рамках развитой системы контроля фармакологической безопасности.

#### ГОСУДАРСТВЕННЫЕ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ ФАРМАКОБЕЗОПАСНОСТИ

Прообразы системы контроля обращения лекарственных средств существовали еще в Древней Греции и Египте. За назначение лекарства, которое обладало свойствами яда, врачи Древней Греции лишались рук. В Средние века во многих государствах правом проверки аптекарских товаров и уничтожения некачественной продукции обладали члены признанных медицинских сообществ. В XX в. проблема эффективности, качества и безопасности ЛС стала особенно актуальной во многих странах мира и побудила к формированию государственных структур, контролирующих вопросы фармакобезопасности.

Наиболее детально разработанная система государственного контроля качества и безопасности ЛС сегодня создана в США. Начальным этапом ее становления считается 1906 год, когда был принят первый закон (Food and Drugs Act), который защищал потребителей от незаконного распространения на территории страны несертифицированных и фальсифицированных продуктов, напитков и лекарств. С этого момента ведет отсчет своей истории Управление по контролю качества пищевых продуктов

и лекарственных средств США, или «Food and Drug Administration» (FDA) [33]. В 1938 г. Конгресс США принял Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических препаратах, устанавливающий порядок получения разрешения на применение в медицинской практике нового ЛС. Согласно принятому закону, фармацевтические фирмы были обязаны предоставлять государственному контрольно-разрешительному органу документацию (New Drug Application, NDA), содержащую доказательства не только эффективности препарата, но и его безопасности.

Первой официальной организацией, специально созданной для исследования побочных эффектов лекарственных средств, можно считать Департамент по изучению дискразий крови, вызываемых ЛС (США). Эта организация была учреждена в 1952 г. Советом по фармации и химии Американской медицинской ассоциации. Затем в 1960 г. FDA утвердило и спонсировало специальную программу по мониторингу НПР и сбору сообщений о них в больницах. На сегодняшний день FDA входит в систему общественного здравоохранения, имея при этом достаточную независимость в решении широкого круга вопросов [1, 7, 26].

Принципиально новая форма контроля качества ЛС – фармакопея – впервые появилась в XVII в. на территории Великобритании. Вначале были созданы локальные фармакопеи (Лондонская, Эдинбургская), содержащие официально утвержденные перечни лекарственных средств с инструкциями по их приготовлению. В 1864 г. увидела свет Британская фармакопея – первый документ с приведенными к единому стандарту требованиями, предъявляемыми к качеству лекарственных средств и правилам их назначения.

В 1925 г. в Великобритании был издан закон «О терапевтических субстанциях», контролирующей чистоту биологических препаратов и регламентирующей систему лицензирования производителей (предварительная инспекция предприятий, проверка квалификации персонала и качества ведения документации и др.). В это же время приняты первые требования к маркировке медикаментов, согласно которым обязательными ее атрибутами становились название фирмы-производителя и номер произведенной партии. В 1963 г. при Министерстве здравоохранения Великобритании был учрежден Комитет по безопасности лекарств, а в 1964 г. была начата «программа желтых карт». Это программа спонтанных добровольных сообщений о НПР; вводились специальные формы-извещения желтого цвета, которые медицинские и фармацевтические работники должны были заполнять в случае обнаружения побочных явлений во время или после применения лекарственного препарата.

В качестве исполнительного органа Министерством здравоохранения Великобритании в 1991 г. было создано Агентство по контролю лекарственных средств («Medicine Control Agency» – MCA). Его главной задачей является обеспечение соответствия всех ЛС, продаваемых в Соединенном Королевстве, стандартам эффективности, безопасности и качества. Это достигается с помощью системы лицензирования и постлицензионного мониторинга [1, 2, 7].



Необходимость государственного контроля в сфере обращения лекарственных средств в России стала очевидной еще в XVII в. с издания Аптекарского Приказа, в котором оговаривался контроль за качеством изготавливаемых ЛС. Позже указом Сената было введено требование обязательной экспертизы новых лекарственных средств. Принятый 20 сентября 1789 г. Аптекарский Устав уже в то время официально регламентировал оборот ЛС. Во втором издании Аптекарского Устава (1836) требования, предъявляемые к качеству ЛС, были существенно расширены, вводились жесткие санкции к недобросовестным фармацевтам, также были определены критерии разрешения медицинского применения новых ЛС. Уже на рубеже XIX–XX вв. контроль качества ЛС был законодательно закреплён на государственном уровне.

В 1936 г. Бюро Ученого медицинского совета Народного комиссариата здравоохранения РСФСР приняло резолюцию «О порядке испытания новых лекарственных средств и методик, которые могут представлять опасность для здоровья и жизни человека».

В 1969 г. после «талидомидной трагедии» при Минздраве СССР был создан Отдел учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии ЛС. В 1973 г. отдел был преобразован во Всесоюзный организационно-методический центр по изучению побочных действий ЛС. Он просуществовал до 1991 г., когда был упразднен вместе с Минздравом СССР. До некоторой степени заполнить образовавшийся информационный вакуум в 1992–1995 гг. помогал информационный бюллетень «Безопасность лекарств», издававшийся по инициативе Международного фонда по эффективным и безопасным лекарствам.

Позитивные изменения произошли в 1997 г., когда был создан Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Минздрава РФ. Деятельность центра получила высокую оценку международного медицинского сообщества, в результате чего Россия была принята в международную программу ВОЗ по мониторингу ЛС. В результате административных реорганизаций с 1999 г. функции Федерального центра РФ по изучению побочных действий лекарств выполняла лаборатория № 2 отдела токсикологии и изучения побочных действий лекарств Института доклинической и клинической экспертизы лекарств Научного центра экспертизы и государственного контроля ЛС. Работа отдела опиралась на деятельность региональных центров по изучению побочных действий ЛС, которые начали создаваться с 1998 г. инициативными группами в ведущих региональных клиниках, на кафедрах клинической фармакологии и в административных органах.

Важным событием в становлении системы мониторинга побочного действия ЛС в России явилось принятие в 1998 г. Закона «О лекарственных средствах», который в статье 41 предписывает «субъектам обращения лекарственных средств сообщать... федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля качества лекарственных средств обо всех случаях побочного действия лекарственных средств и об особенностях взаимодействия лекарствен-

ных средств с другими препаратами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению» и, более того, «за несообщение или сокрытие сведений» о выявленном побочном действии препарата «лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут дисциплинарную, административную или уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации» (статья 41, часть 2). В статье 4 Закона «О лекарственных средствах» расшифровывается понятие «субъекты обращения лекарственных средств» как «физические и юридические лица, осуществляющие разработку, исследование, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение лекарственных средств, уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность, или лекарственных средств с истекшим сроком годности и иные действия в сфере обращения лекарственных средств» [9].

В 2007 г. прошла очередная реорганизация, и на базе подведомственной экспертной организации ФГУ «НЦЭСМП» был создан Российский Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС), который сотрудничает с региональными центрами [1, 7].

Надо также отметить, что «талидомидная трагедия» ускорила создание Международной программы по безопасности ЛС ВОЗ в 1962 г. Уже на двадцатой Всемирной Ассамблее Здравоохранения была принята резолюция о запуске проекта, целью которого было изучение возможностей создания международной системы контроля побочных эффектов ЛС, и началась история международного фармаконадзора. Эта резолюция легла в основу программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. На сегодняшний день в Программе ВОЗ участвуют более пятидесяти стран [10].

Согласно определению ВОЗ, «фармаконадзор – это научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с препаратом».

Необходимость введения системы фармаконадзора в разных странах обусловлена рядом причин, в частности, различиями в производстве лекарств, в схемах лечения и комбинациях ЛС, в распространении ЛС и их доступности для населения; в питании, в народных традициях и генетических особенностях, в фармацевтическом качестве и наполнителях фармацевтических продуктов местного производства, в использовании неортодоксальных препаратов (например, лекарственных растений), которые при отдельном использовании или в сочетании с другими лекарствами могут проявить специфическую токсичность. Эти данные, полученные из разных стран и регионов, не только имеют образовательную ценность, но и могут повлиять на процесс принятия решений об использовании ЛС на национальном уровне.

Фармаконадзор обеспечивает обнаружение, оценку и предотвращение побочных реакций лекарств. Основ

ными целями фармаконадзора являются раннее обнаружение не известных до сих пор реакций и взаимодействий; обнаружение увеличения частоты возникновения (известных) побочных реакций; идентификация факторов риска и возможных механизмов, лежащих в основе побочных реакций; оценка количественных аспектов анализа соотношения выгоды, риска и распространение информации, необходимой для совершенствования назначения лекарств и государственного лекарственного регулирования.

Основными задачами фармаконадзора являются рациональное и безопасное использование ЛС, оценка риска и пользы лекарств на фармацевтическом рынке и информирование о них, обучение и информирование пациентов.

По существующим международным стандартам, обеспечение безопасности ЛС есть процесс, начинающийся с момента его разработки, синтеза, лабораторных, клинических испытаний и продолжающийся (в случае получения допуска) непрерывным мониторингом в течение всего периода нахождения на фармацевтическом рынке. В нем участвуют не только компания-производитель, соответствующие контролирующие государственные и международные структуры, но и научно-исследовательские институты, клиники, проводящие испытания, а также практикующие врачи.

К сожалению, информация, собранная фармкомпанией-производителем на предмаркетинговой стадии разработки лекарственного препарата, неизбежно будет неполной в отношении возможных побочных эффектов. Причиной этого является несовершенство доклинических исследований, так как тесты на животных не могут гарантировать безопасность препаратов для человека, и ограниченное количество пациентов, участвующих в клинических испытаниях. Кроме того, длительность испытаний ограничена, а информация о редких и серьезных побочных реакциях, хронической токсичности, использовании в специфических группах (например, для лечения детей, пожилых людей или беременных женщин) и лекарственном взаимодействии часто бывает недоступной или неполной.

После регистрации фирма-производитель вместе с национальными контролирующими структурами и Центром международного мониторинга лекарственных препаратов осуществляют непрерывное наблюдение за безопасностью применения в клинической практике ЛС, анализируя любую информацию о возникшей неожиданной неблагоприятной лекарственной реакции. В практике мониторинга безопасности ЛС сложился целый ряд методов, каждый из которых имеет свои сильные и слабые стороны.

#### **МОНИТОРИНГ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОМ ЭТАПЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛС: МЕТОДЫ, ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ РЕШЕНИЯ**

Мониторинг лекарственных осложнений может проводиться различными методами. Наиболее универсальными являются постмаркетинговые клинические исследования,

в том числе фармакоэпидемиологические, активное мониторирование стационаров и метод спонтанных сообщений [1, 6, 10]. К менее распространенным, однако, не менее результативным относятся рецептурный мониторинг, литературные мета-анализы, анализ единичных описанных в литературе случаев, сравнительные исследования.

На федеральном уровне чаще применяют метод спонтанных сообщений и рецептурный мониторинг, которые помогают выявить неожиданные нежелательные реакции. Источником информации для фармаконадзора являются семейные врачи, квалифицированные медицинские работники и фармацевты, стоматологи, акушеры, медсестры и другие работники здравоохранения, а также производители ЛС.

На уровне медицинского учреждения большое практическое значение имеет учет лекарственных осложнений с использованием метода активного мониторинга, который может проводиться проспективно и ретроспективно. Это позволяет оценить сравнительную безопасность препаратов формулярного списка конкретного ЛПУ, а также послужить основой для фармакоэпидемиологических, фармакоэкономических исследований и мета-анализов. Однако эффективность данного метода зависит от качества ведения историй болезни или амбулаторных карт, а также полноты их заполнения.

Примерно треть НПР составляют потенциально предотвратимые осложнения [14, 28], т. е. те, которые связывают с ошибками назначения и использования ЛС. Основными вариантами врачебных ошибок являются неучет сведений о непереносимости ЛС пациентом в прошлом, неоправданный выбор конкретных ЛС, в том числе назначение при наличии противопоказаний к применению, ошибки дозирования препарата, одновременное применение препаратов одной группы, одновременное применение двух и более препаратов разных групп без учета их взаимодействия, полипрагмазия. Это подчеркивает важность приобретения и совершенствования врачами знаний и опыта не только в выявлении и верификации НПР, но и в фармакологии и клинической фармакологии, получении достаточной и независимой информации обо всех возможных НПР [4–6].

Практика показывает, что работники здравоохранения недостаточно информированы о необходимости сообщать об осложнениях лекарственной терапии. Те же, кто знает, что об этом надо сообщать, дискутируют о предмете информирования, о целесообразности сообщать обо всех лекарственных осложнениях, даже о тех, о которых известно много лет, или же только о редких, ранее не известных, не описанных в инструкциях по применению ЛС. В клинических исследованиях проблема регистрации всех побочных явлений решена, что, возможно, обусловлено большей осторожностью врачей к исследуемым препаратам, а также финансовой поддержкой исследований, которая позволяет им уделять должное внимание проблеме. Часто даже настроенные на выявление лекарственных осложнений врачи не всегда уверены в наличии связи между приемом ЛС и возникшим осложнением.

Врач не всегда знает, где найти форму извещения для регистрации НПР, не каждое ЛПУ имеет техническое обеспечение для выхода на сайт Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, чтобы заполнить карту-извещение, или имеет бумажные варианты этой формы. В настоящее время активно обсуждается вопрос о создании листка-вкладыша по регистрации лекарственных осложнений для каждой истории болезни и амбулаторной карты пациента.

Еще одной проблемой, препятствующей активному мониторингу лекарственных осложнений, является опасение врачей в констатации их некомпетентности и возможном наказании. Однако следует заметить, что участие медицинских работников в этой сфере является их гражданским и профессиональным долгом и может спасти жизнь и здоровье тысячам пациентов, может помочь выявить наиболее типичные ошибки и причины их возникновения, а также разработать меры по их предотвращению.

Немаловажной проблемой фармаконадзора является не всегда этичное продвижение ЛС фирмами-производителями, равно как и не всегда адекватная информация о ЛС, которую они предоставляют. Справедливости ради, отметим, что в настоящее время в РФ на уровне региональных центров проводится интенсивная работа по созданию надежной и действенной системы фармаконадзора. В качестве примера можно привести основные виды деятельности недавно созданного Регионального Центра мониторинга безопасности лекарственных средств Ленинградской области [12], которые направлены на решение вышеуказанных проблем создания и совершенствования системы фармаконадзора:

- сбор, анализ, систематизация и верификация спонтанных сообщений о НПР на ЛС;
- активный мониторинг безопасности и эффективности ЛС, при применении которых возникли (подозреваются) соответствующие проблемы;
- мониторинг исходов терапии при назначении ЛС по незарегистрированным показаниям;
- мониторинг исходов беременности при назначении ЛС беременным женщинам;
- подготовка и предоставление отчетов и справок по вопросам безопасности ЛС по запросам ФЦ МБЛС и территориальных управлений Росздравнадзора;
- организация и проведение научно-исследовательских работ в области фармаконадзора;
- консультативно-аналитическая и методическая деятельность по вопросам экспертизы безопасности ЛС;
- информационная деятельность (проведение семинаров, симпозиумов по проблемам безопасности фармакотерапии);
- другие виды научно-производственной и хозяйственной деятельности.

Обзор принятых в практике государственных систем здравоохранения методов мониторинга фармакобезопасности ЛС позволяет сделать вывод о том, что существующие на сегодняшний день проблемы контроля безопасности ЛС могут быть решены только в рамках определенной системы, в которую включены пациенты, ме-

дицинские работники, органы здравоохранения (включая контролирующие органы) и фирмы-производители.

В настоящее время на базах государственных научных и образовательных учреждений созданы и продолжают активно создаваться Региональные Центры мониторинга безопасности ЛС. Их основная задача – организация работы по выявлению и сбору информации по проблемам лекарственной терапии на территории регионов, чтобы в дальнейшем проинформировать Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) о выявленных НПР в виде заполненных карт-извещений о НПР и предоставлении регулярных отчетов. Эти центры организованы, чтобы обеспечивать информационно-образовательную работу в области качества и безопасности ЛС как с работниками системы здравоохранения, так и с пациентами. Они участвуют в разработке методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии, выявляют проблемы, связанные с фальсификацией и плохим качеством ЛС.

Как известно, создание ЛС, свободного от НПР, является важной, но, к сожалению, трудно практически решаемой задачей. Поэтому своевременное выявление НПР и проведение соответствующих мероприятий, направленных на их предупреждение, в значительной степени будут способствовать повышению качества проводимого лечения и позволят избежать развития тяжелых, иногда фатальных, побочных реакций лекарственной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова, А. В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин. – М., 2008.
2. Белоусов, Ю. Б. Опыт английской системы оценки безопасности лекарств / Ю. Б. Белоусов [и др.] // Ремедиум. – 2006. – янв. – С. 24–26.
3. Лепяхин, В. К. Отчет о работе за 2008 год федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств росздравнадзора / В. К. Лепяхин.
4. Назимкин, К. И. Проспективное мониторирование. Безопасность фармакотерапии амбулаторных больных / К. И. Назимкин, У. Ф. Овчинникова, Р. И. Ягудина // Ремедиум. – 2007. – июнь. – С. 18–21.
5. Назимкин, К. И. Проспективное мониторирование. Безопасность фармакотерапии амбулаторных больных. Ч. II / К. И. Назимкин, У. Ф. Овчинникова, Р. И. Ягудина // Ремедиум. – 2007. – июль. – С. 25–28.
6. Овчинникова, Е. А. Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования / Е. А. Овчинникова // Качественная клин. практика. – 2003. – № 4. – С. 88–95.
7. Петров, В. И. Новые технологии, регулирование, стандартизация и фармакоэкономика в сфере обращения лекарственных средств / В. И. Петров, А. Н. Луцевич, О. В. Решетько. – М., 2006.
8. Шустова, Г. Пострегистрационные клинические исследования / Г. Шустова // Ремедиум. – 2005. – янв. – февр. – С. 55–58.
9. Закон о лекарственных средствах от 10 июня 1998 г.
10. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Руководство по организации и функционированию центров по фармаконадзору // URL: <http://www.who-umc.org/graphics/7123.pdf>
11. Методические рекомендации Организации службы мониторинга безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений. – М., 2008.
12. Положение о Региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Ленинградской области.

13. *Anderson, J. G.* Evaluating the potential effectiveness of using computerized information systems to prevent adverse drug events / J. G. Anderson [et al] // Proc. AMIA Annu. Fall. Symp. – 1997. – P. 228–232.
14. *Anderson, J. L.* Impact of the food and drug administration approval of flecainide and encainide on coronary artery disease mortality : Putting deadly medicine to the test / J. L. Anderson [et al] // The American journal of cardiology. – 1997. – Vol. 79. – № 1. – P. 43–47.
15. *Bates, D. W.* Drugs and adverse drug reactions. How worried should we be? / D. W. Bates // JAMA. – 1998. – № 279. – P. 1216–1217.
16. *Bates, D. W.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention / D. W. Bates [et al] // JAMA. – 1995. – № 274. – P. 29–34.
17. Bischoff Helmut, Heidelberg MIC-GmbH The thalidomide tragedy. Extract from the German jubilee publication «Unser Weg 1946–2006»: 60 Jahre Grunenthal GmbH / eds by Grunenthal GmbH. – Aachen, 2007.
18. *Campbell, A. H.* Mortality from asthma and bronchodilator aerosols / A. H. Campbell // Med. J. Aust. – 1976. – № 1 (12). – P. 386–391.
19. *Classen, D. C.* Adverse drug events in hospitalized patients : Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality / D. C. Classen [et al] // JAMA. – 1997. – № 277. – P. 301–306.
20. *Classen, D.* Medication Safety : Moving From Illusion to Reality / D. Classen // JAMA. – 2003. – № 289 (9). – P. 1154–1156.
21. FDA Announces Withdrawal Fenfluramine and Dexfenfluramine (Fen-Phen) // URL : <http://www.fda.gov/cder/news/phen/fenphenpr81597.htm>
22. *Fremont-Smith, Kenneth.* Adverse Drug Reaction in Hospitalized Patients / Kenneth Fremont-Smith [et al] // JAMA. – 1998. – № 280 (20). – P. 1741–1746.
23. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s071diet.pdf>
24. <http://www.aafp.org/afp/20040515/2395.pdf>
25. <http://www.bmj.com/content/vol1/issue5069>
26. <http://www.fda.gov/oc/history/default.htm>
27. *Lazarou, J.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients / J. Lazarou, B. H. Pomeranz, P. N. Corey // JAMA. – 1998. – № 279. – P. 1200–1205.
28. *Leape, L.* Systems analysis of adverse drug events / L. Leape [et al] // JAMA. – 1995. – № 274. – P. 35–43.
29. *Lesar, T. S.* Factors related to errors in medication prescribing / T. S. Lesar, L. Briceland, D. S. Stein // JAMA. – 1997. – № 277. – P. 312–317.
30. *Pirmohamed, Munir.* Adverse drug reactions as case of admission to hospital : prospective analysis of 18820 patients / Munir Pirmohamed [et al] // BMJ. – 2004. – № 329. – P. 15–19.
31. *Porter, J.* Drug-related deaths among medical inpatients / J. Porter, H. Jick // JAMA. – 1977. – № 237. – P. 879–881.
32. *Stillman, R. J.* In utero exposure to diethylstilbestrol : adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring / R. J. Stillman // Am. Jour. of Obstetrics and Gynecology. – 1982. – Vol. 142. – № 7. – P. 905–921.
33. *Stolley, P. D.* The use of vital and morbidity statistics for the detection of adverse drug reaction and monitoring of drug safety / P. D. Stolley // J. Clin Pharmacol. – 1982. – № 22 (11–12). – P. 499–450.
34. *Wax Paul, M.* Elixirs, Diluents, and the Passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. / M. Paul Wax // Annals of Internal Medicine. – 1995. – Vol. 122 (Is. 6). – P. 456–461.

© Н. Г. Петрова, Э. В. Комличенко, А. О. Горин, 2009 г.  
УДК 618.2-082:616-052

**Н. Г. Петрова, Э. В. Комличенко,  
А. О. Горин**

## ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИ- ЧЕСКОЙ ПОМОЩИ С ПОЗИ- ЦИИ ПАЦИЕНТОК

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

Охрана репродуктивного здоровья населения не только является важной государственной проблемой для России, но и имеет межнациональный характер [2]. В 2004 г. Всемирная ассамблея здравоохранения на 57-й сессии ВОЗ утвердила глобальную стратегию в области репродуктивного здоровья, учитывая, что в общей популяции 20 % случаев всех заболеваний среди женщин связаны с нарушением репродуктивной функции. Особое место в данной стратегии занимает система мер по повышению качества оказания медицинской помощи на всех этапах.

В связи с указанным отметим, что, согласно данным ряда исследований [3, 4], имеется ряд дефектов в оказа-

нии медицинской помощи при акушерско-гинекологической патологии, а качество оказываемой помощи удовлетворяет лишь чуть более половины (58,2 %) женщин [1].

В «Концепции развития здравоохранения и медицинской науки до 2010 г.» в качестве одной из задач указывается создание системы управляемой медицинской помощи, решение которой невозможно без формирования адекватной информационной базы. На наш взгляд, одним из ее блоков (которому до настоящего времени уделяется недостаточно внимания) являются результаты анализа мнения непосредственных потребителей данной помощи, т. е. пациенток.

Учитывая это, нами был проведен социологический опрос пациенток одной из крупных женских консультаций Санкт-Петербурга и гинекологического отделения многопрофильного стационара города. Для этого была составлена специальная карта исследования, включающая 68 вопросов. Анкета включала вопросы как закрытого, так и открытого типа. Последнее позволило получить общий спектр мнений женщин по анализируемым аспектам. Общее число опрошенных составило 300 человек, что является репрезентативной выборкой с риском ошибки 5 %.

Среди опрошенных преобладали (с удельным весом 56,6 %) женщины 20–29 лет. Ниже была доля респонденток 30–39 лет (14,5 %), 40–49 лет (11,8 %), 50–59 лет (9,2 %), моложе 20 лет (5,3 %), старше 60 лет (2,6 %). На вопрос о социальном положении 40,8 % женщин ответило, что работают служащими, 21,1 % – работниками коммерческих

структур, 14,5 % не работают, 10,5 % – студентки и 2,6 % – пенсионеры. 47,6 % опрошенных пациенток состоят в зарегистрированном браке, 27,4 % женщин – в неофициальном браке, никогда не состояли в браке 11,9 %, разведенных женщин 8,3 %, вдов – 4,8 %.

Важной, но не до конца решенной проблемой организации всех видов медицинской помощи (включая акушерско-гинекологическую службу) на современном этапе является проблема оказания платных медицинских услуг. На вопрос о том, оказывались ли женщинам в женской консультации какие-либо виды платных услуг, 65 % респонденток ответили положительно. 24 % женщин сдавали на платной основе анализы. 30,1 % проходили ультразвуковые исследования. И за обследования, и за консультации платили 11,0 % респонденток. В 46,6 % случаев сумма оплаты составила до 500 рублей, в 35,6 % – 500–1000 рублей, в 17,8 % – более 1000 рублей. Нельзя не отметить, что 14,0 % пациенток указали, что оплату производили не через кассу.

Женщинам было предложено по пятибалльной системе оценить организацию работы женской консультации. Полученные оценки нельзя признать высокими. Так, средний балл составил 3,6 балла. 5 баллов поставили 19,7 % респонденток, 3,6 % женщин оценили работу консультации на 4 балла, 28,2 % – на 3 балла, а 15,5 % считают работу консультации неудовлетворительной.

Работа лечащего врача в целом была оценена как хорошая (средний балл – 4,0). 42,6 % опрошенных женщин поставили 5 баллов, 28,0 % – 4 балла, 3 балла – 16,2 %, 13,2 % – 2 балла. Деятельность лаборатории была оценена несколько выше (средний балл – 4,1). 37,9 % пациенток оценили работу лаборатории на 5 баллов, 39,7 % – на 4 балла; 17,2 % – на 3 балла; 5,2 % респонденток поставили неудовлетворительную оценку. Невысокой признали женщины организацию работы кабинета ультразвуковых исследований. Средний балл оценки составил 3,8. 40,0 % женщин поставили оценку 5 баллов, 23,6 % – 4 балла, 23,6 % – 3 балла, 12,8 % – неудовлетворительную оценку. В целом полностью были удовлетворены работой женской консультации 20,6 % опрошенных пациенток. В значительной степени были удовлетворены 39,7 % из них, а 26,5 % были не в полной степени удовлетворены. Основной причиной неудовлетворенности 46,0 % женщин назвали деонтологическую причину (т. е. недостаточное внимание и в ряде случаев нетактичность медицинского персонала); на втором месте – наличие очередей (что отметили 18,9 % опрошенных), в остальных случаях указывались другие причины.

Анкетирование женщин, лечившихся в стационаре, также позволило выявить ряд дефектов. Как известно, оценка работы любого стационара начинается с работы приемного отделения. Проведенный опрос показал, что более одного часа ожидали в приемном отделении 40,3 % опрошенных, от получаса до часа ждали 44,2 % женщин, остальные – меньше получаса.

Имеют место и деонтологические проблемы в работе стационара. Хотя 78,2 % женщин оценили отношение врача как внимательное, 20,5 % считали его недостаточно внимательным. Нельзя не отметить тот факт, что 57,9 %

респонденток считали, что обсуждение с врачом плана обследования было поверхностным, и 32,9 % указали, что план обследования даже не обсуждался. И только 9,2 % женщин отметили, что обсуждение было подробным. Пациентки недовольны тем, что их мало информируют о проводимом лечении. И, как следствие, 48,8 % женщин не смогли оценить, в полной ли мере было проведено их обследование и лечение. Кроме того, 11,3 % пациенток считали, что обследование и лечение было неполным.

Как и в женской консультации, в стационаре имеет место такая проблема, как недостаточный уровень взаимодействия лечащего врача и пациентки (с точки зрения обсуждения характера заболевания, тактики обследования, лечения и последующей тактики поведения, направленной на предупреждения обострений и рецидивов).

Отвечая на вопрос о том, выполняют ли пациентки данные им рекомендации, большинство из них (79,5 %) подчеркнули, что выполняют в полном объеме. Однако лишь 47,7 % респонденток из этой группы считали, что данные рекомендации были оправданы и их выполнение имело положительный эффект. 46,2 % опрошенных не были уверены в том, оправданным ли было назначение и выполнение рекомендаций врачей.

В целом женщины остались довольны работой стационара. Никто не поставил неудовлетворительных оценок; 50,8 % оценили работу стационара на 4 балла, 35,8 % – на 5 баллов. При этом 65,0 % пациенток высказало замечания к работе стационара в целом. У 36,7 % женщин есть претензии к работе врачей.

В стационаре производили оплату 67,1 % пациенток. За анализы платили 25,3 % опрошенных; за инструментальные обследования – 19,0 % женщин, за другие услуги – 55,7 % пациенток. Сумма оплаты составила в 52,3 % случаев до 500 рублей, более 1000 рублей – в 25,0 %, от 500 до 1000 рублей – в 22,7 % случаев.

Таким образом, можно отметить, что пациентки не очень высоко оценивают качество гинекологической помощи как в женской консультации, так и в стационаре. Одной из главных причин неудовлетворенности являются деонтологические факторы, в том числе неинформированность пациентов о методах обследования и лечения, а также достаточно большой объем платных услуг.

В целом же проведение социологических опросов является важным инструментом контроля качества медицинской помощи и должно являться повседневной практикой в деятельности любого учреждения здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ким, А. П. Научно-организационные основы оптимизации стационарной гинекологической помощи женщинам Кольского Севера : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. П. Ким. – СПб., 2002. – С. 16.
2. Труды Всеросс. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С. 63–69.
3. Фролова, О. Г. Организация акушерско-гинекологической помощи в современных условиях / О. Г. Фролова // Акушерство и гинекол. – 2007. – № 5. – С. 76–80.
4. J. Roy. Soc. Med. – 2001. – Vol. 84. – P. 16–19.

© А. Н. Яицкий, И. Н. Данилов, О. Р. Мельников, 2009 г.  
УДК 616.33-006.6-089:616.428-089

**А. Н. Яицкий, И. Н. Данилов,  
О. Р. Мельников**

## **ЛИМФОДИССЕКЦИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА**

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

### **ВВЕДЕНИЕ**

Существующие стандарты хирургического лечения рака желудка основаны на результатах исследований японских авторов, в частности, втором издании классификации рака желудка JGCA 1998 г. [7], и предполагают 3 варианта лимфодиссекции (D1, D2, D3). Удаление всех пораженных метастатическим процессом лимфатических узлов обеспечивает радикальность операции, однако дооперационное точное стадирование по критерию N в настоящее время все еще остается в большинстве случаев невыполнимой задачей [1, 2]. Поэтому приходится расширять объем лимфодиссекции, что закреплено в соответствующих рекомендациях и стандартах лечения [3, 4].

В результате, с одной стороны, чем больше объем лимфодиссекции, тем в большей степени обеспечивается радикальность операции; с другой стороны, увеличение объема лимфодиссекции увеличивает сложность операции, удлиняет время вмешательства и увеличивает риск осложнений.

В литературе существует большой разброс мнений при сравнении результатов лимфодиссекции, что определяется сложностью проведения исследований в этой области [5, 6, 8, 9]. В частности, при D1-лимфодиссекции невозможно точно установить стадию заболевания по критерию N. Весьма отличаются методики исследования, многие из которых носят ретроспективный характер и проводятся на нерандомизированных группах больных.

Это послужило поводом для проведения собственно-го исследования.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В эксперименте на животных (кролики) была разработана методика использования лимфотропного красителя для интраоперационного картирования путей лимфооттока от желудка. После этого на основании информированного согласия пациентов проведена ее клиническая апробация.

Результаты исследования основаны на опыте оперативного лечения 55 больных раком желудка. Среди них было 26 мужчин и 29 женщин. Средний возраст больных составил 65 лет (от 45 до 83 лет).

Все пациенты обследованы перед операцией по стандартной схеме с обязательным выполнением клинико-

биохимических анализов, ФГДС с биопсией, УЗИ органов брюшной полости, рентгенографии органов грудной клетки. В качестве предоперационного исследования мы также применяли спиральную компьютерную томографию с контрастированием и компьютерной реконструкцией ветвей чревного ствола и магнитную резонансную томографию с контрастированием Примавистом.

Интраоперационная идентификация регионарных лимфатических узлов осуществлена с помощью картирования путей лимфооттока у 48 пациентов. В качестве картирующего вещества использовался лимфотропный краситель BLUE PATENTE V, который вводили в стенку желудка субсерозно над опухолью. В зависимости от размеров опухоли, ее локализации вводилось от 0,5 до 3,0 мл красителя. Сразу после введения красителя приступали к мобилизации желудка. После введения красителя уже через несколько секунд обнаруживалось окрашивание «основного вектора лимфооттока» от опухоли, на острие которого выявлялся «сигнальный» лимфатический узел. Он, предположительно, является первым на пути оттока лимфы от опухоли. Для точной идентификации его в уже удаленном препарате среди других, окрашенных в более поздние сроки, лимфатических узлов он маркировался лигатурой. В ходе операции выполнялась лимфодиссекция, объем которой максимально приближался к D2. Необходимо отметить, что полностью выполненная лимфодиссекция в объеме D2 является технически сложным дополнительным этапом вмешательства с риском травмы соответствующих кровеносных сосудов и структур. Степень риска определяется индивидуальными анатомическими особенностями пациента и тяжестью сопутствующей патологии, распространенностью опухоли, технической оснащенностью операционной. У пациентов с повышенным риском целесообразно применять дополнительные методы предоперационной визуализации лимфогенного метастазирования. Мы применяли с этой целью метод спиральной компьютерной томографии с контрастированием и с компьютерной реконструкцией основных сосудов, кровоснабжающих желудок. При этом увеличенные лимфатические узлы, входящие в D2-, а в одном случае даже частично в D3-объем диссекции, всегда удалялись. Объем диссекции корректировался нами интраоперационно в сторону увеличения, если окраска выявляла дополнительные лимфатические узлы, часто небольших размеров (2–3 мм), не входящие в объем первично планируемой нами лимфодиссекции.

Из 55 пациентов у 36 выполнена субтотальная резекция желудка (32 дистальных и 4 проксимальных), а у 19 больных – гастрэктомия. Из 55 операций 29 (52,7%) были комбинированными. В 50 случаях использовался стандартный доступ в виде верхнесрединной лапаротомии, в 3 случаях – поперечная лапаротомия, в 1 случае – поперечная лапаротомия с пересечением реберной дуги, в 1 случае – верхнесрединная лапаротомия с пересечением реберной дуги. Объем лимфодиссекции составил в 41 случае D2, в 14 случаях – D1, в 1 случае – с элементами D3. При этом в среднем удалялось 19 лимфатических узлов (до 40).

После операции все видимые лимфатические узлы в препарате выделялись, распределялись по бассейнам лимфооттока и отправлялись на гистологическое исследование, причем сигнальный узел – отдельно от остальных. Если в сигнальном лимфатическом узле не определялись метастазы опухоли, то он подвергался иммуногистохимическому исследованию.

После получения гистологического ответа проводилось окончательное стадирование опухоли.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что главный вектор лимфооттока от зоны опухоли желудка визуализировался окрашиванием во всех случаях в течение первых 5 минут после введения красителя. Во всех случаях в течение 10–15 минут начиналось окрашивание первых лимфатических узлов. Эти узлы в дальнейшем маркировались как «сигнальные». Распространение красителя по лимфатическим путям наблюдалось в ходе мобилизации желудка и сохранялось к моменту выполнения лимфодиссекции. Окрашенные лимфатические коллекторы хорошо дифференцировались, что существенно облегчало выполнение лимфодиссекции.

При осмотре препарата со стороны слизистой оболочки во всех случаях отмечалось отчетливое пятно красителя, которое распространялось на все основание опухоли или на большую его часть в зоне введения. Таким образом, введенный субсерозно краситель распространяется на слизистую оболочку.

В препарате в 32 случаях выявлено не менее 16 лимфатических узлов. Среднее количество удаленных в каждом случае лимфатических узлов составило 19 (от 1 до 40). Наибольшие трудности для поиска и выделения лимфатических узлов наблюдались у группы пациентов, у которых интраоперационное картирование не удалось или не выполнялось (всего 7 человек).

При гистологическом исследовании лимфатических узлов выявлены следующие закономерности. Сигнальный лимфатический узел идентифицирован у 48 пациентов. В 23 случаях при наличии метастазов в других лимфатических узлах «сигнальный» лимфатический узел также был поражен метастазами. В 9 случаях мы наблюдали отсутствие метастазов в сигнальный лимфатический узел при наличии их в других лимфатических узлах. В 4 случаях метастазы были выявлены только в сигнальном лимфатическом узле, а в других лимфатических узлах их не было. В 19 случаях метастазов во всех удаленных лимфатических узлах выявлено не было.

Интраоперационное картирование путей лимфооттока позволяет лучше ориентироваться в месте расположения регионарных лимфатических узлов и сосудов. Становятся видимыми лимфатические узлы (до 1 мм в диаметре), которые недоступны пальпации и визуальному определению без окраски. Сохранение окраски в препарате делает возможным выделение лимфатических узлов для последующего гистологического исследования и адекватного стадирования опухоли. Без этого идентифициро-

Таблица 1

#### Распределение пациентов по стадии заболевания. Классификация TNM

Стадия	Количество
T1N0M0	4
T2N0M0	13
T3N0M0	1
T4N0M0	1
T1N1M0	2
T2N1M0	8
T3N1M0	4
T4N1M0	2
T1N2M0	0
T2N2M0	0
T3N2M0	4
T4N2M0	1
T1N3M0	0
T2N3M0	2
T3N3M0	3
T4N3M0	4
T1-4N0-3M1	6
Всего	55

вать достаточное количество лимфатических узлов (не менее 16) в большинстве случаев представляется невозможным.

Послеоперационные хирургические осложнения, потребовавшие повторной операции, наблюдались у 5 пациентов (9%). Они распределились следующим образом: самым частым из осложнений было раннее кровотечение в послеоперационном периоде из сохраненной при операции и лимфодиссекции селезенки – 3 пациента. У 1 пациентки сформировался абсцесс в левом поддиафрагмальном пространстве. В 1 случае у пациента развился тяжелый послеоперационный панкреонекроз с присоединившимися вторичными осложнениями. В 2 случаях наблюдались нехирургические осложнения. Общая летальность составила 3,6% (2 случая), летальность от хирургических осложнений – 1,8% (1 случай). Кроме того, у нескольких пациентов после лимфодиссекции по дренажам из брюшной полости непродолжительное время поступала лимфа, что не расценивалось нами как осложнение.

### ВЫВОДЫ

1. Интраоперационное картирование путей лимфооттока дает возможность лучше ориентироваться хирургу при лимфодиссекции в ходе операций по поводу рака желудка.

Таблица 2

#### Распределение пациентов по стадии заболевания. Отечественная 4-стадийная классификация

Стадия	Количество
1 стадия	17
2 стадия	11
3 стадия	9
4 стадия	18
Всего	55

2. Выявление и исследование «сигнального» лимфатического узла как наиболее вероятного объекта лимфогенного метастазирования может повысить точность послеоперационного стадирования рака желудка.

3. Сложность строения лимфатической системы желудка и технические особенности интраоперационного картирования его лимфатических путей при опухолевом поражении обуславливают высокую частоту ложноотрицательных результатов при использовании методики сигнального лимфатического узла. Поэтому отсутствие метастазов в сигнальном лимфатическом узле при гистологическом исследовании не может являться основанием для вывода об отсутствии лимфогенного распространения опухоли, хотя и говорит о большой вероятности этого.

4. Визуализация лимфатических узлов в препарате дает возможность увеличить количество лимфатических узлов, направляемых на гистологическое исследование.

5. При анализе послеоперационных осложнений нами выявлены следующие осложнения, связанные непосредственно с лимфодиссекцией в объеме D2: интраоперационное и послеоперационное кровотечение из ворот селезенки, лимфорей с последующим формированием абсцесса в брюшной полости.

6. Поскольку в 6 % (3 случая) мы наблюдали кровотечение из селезенки, потребовавшее повторной операции, представляется целесообразным при поражениях средней и верхней трети желудка и лимфодиссекции D2 расширять показания к спленэктомии.

7. После выполнения операции на желудке с лимфодиссекцией D2 возможна лимфорей из зоны диссекции, увеличивающая риск формирования абсцессов, что обуславливает дополнительные показания к дренированию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов, М. И. Рак желудка : предоперационное обследование и актуальные аспекты стадирования / М. И. Давыдов [и др.] // *Практ. онкол.* – 2001. – № 3 (7). – С. 9–17.
2. Лойт, А. А. Рак желудка. Лимфогенное метастазирование / А. А. Лойт [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 56 с.
3. Стилиди, И. С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка / И. С. Стилиди, С. Н. Неред // *Практ. онкол.* – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 20–27.
4. Янкин, А. В. Современная хирургия рака желудка / А. В. Янкин // *Практ. онкол.* – 2009. – Т. 10. – № 1. – С. 12–19.

5. Griffith, J. P. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer / J. P. Griffith // *Gut.* – 1995. – Vol. 36 (5). – P. 684–690.

6. Hirohisa, Osaka. Is a Lymph Node Detected by the Dye-Guided Method a True Sentinel Node in Gastric Cancer? / Osaka Hirohisa [et al] // *Clinical Cancer Research.* – 2004. – Vol. 10. – P. 6912–6918.

7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. – 2-nd English Edition. Special article // *Gastric Cancer.* – 1998. – Vol. 1 – P. 10–24.

8. Maruyama, K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer / K. Maruyama [et al] // *World J. Surg.* – 1995. – № 19 (4). – P. 532–536.

9. Yu, W. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer / W. Yu [et al] // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol. 93 (5). – P. 559–563.

#### РЕЗЮМЕ

А. Н. ЯИЦКИЙ, И. Н. ДАНИЛОВ, О. Р. МЕЛЬНИКОВ

#### Лимфодиссекция при операциях по поводу рака желудка

Анализируется собственный опыт хирургического лечения рака желудка с применением интраоперационного картирования лимфатических путей и лимфодиссекцией D2. Оперированы по поводу рака желудка 55 пациентов. Объем лимфодиссекции составил в 41 случае D2, в 14 случаях – D1, в 1 случае – с элементами D3. Среднее количество удаленных в каждом случае лимфатических узлов составило 19 (от 1 до 40). Сигнальный лимфатический узел идентифицирован у 48 пациентов. Проведен анализ поражения сигнального лимфатического узла и послеоперационных хирургических осложнений. На основании анализа полученных данных сделан ряд выводов.

**Ключевые слова:** рак желудка, лимфодиссекция, сигнальный лимфатический узел, осложнения лимфодиссекции.

#### SUMMARY

A. N. Yaitskii, I. N. Danilov, O. R. Melnikov

#### Lymphodissection in the gastric cancer surgery

The article contains analysis of our own experience in surgical treatment of gastric cancer using intraoperational lymphatic mapping and lymphodissection D2. 55 patients underwent surgery for gastric cancer. Lymphodissection D2 was used in 41 cases, D1 – in 14 cases and with D3 elements – in 1 case. The average number of ablated lymphatic nodes in every case was 19 (from 1 to 40). The signal lymphatic node was indentified in 48 cases. Analysis of the signal lymphatic node lesion and of postoperative. Appropriate conclusions were made.

**Key words:** gastric cancer, lymphodissection, signal lymphatic node, lymphodissection complications.



© Е. Б. Авалуева, 2009 г.  
УДК 616.348-002.54-08.357.453-06:616.992.282

Е. Б. Авалуева

## ОСОБЕННОСТИ КАНДИДОЗНОГО ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ В СХЕМАХ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии имени И. И. Мечникова

### ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит представляет в настоящее время серьезную медико-социальную проблему, поскольку болеют чаще лица молодого, наиболее трудоспособного возраста (средний возраст заболевших – 20–40 лет), болезнь характеризуется прогрессированием, непредсказуемостью периодов обострения [1].

В настоящее время для лечения неспецифического язвенного колита (ЯК) в стадии обострения применяются схемы противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии, включающие кортикостероидные гормоны (ГКС), препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), иммуносупрессанты и препараты биологической терапии, рассматриваемые в качестве альтернативного лечения, особенно при терапии резистентных к стандартному лечению и стероидозависимых формах ЯК. Применяют ГКС, как правило, в сочетании с препаратами 5-АСК. ГКС могут назначаться парентерально, перорально и ректально в виде свечей или микроклизм.

Недостатком схем лечения ЯК являются большое число противопоказаний и осложнений, особенно связанных с длительным приемом ГКС. Снижение дозы преднизолона и сохранение небольшой поддерживающей дозы занимает определенный период времени, так как при экзогенном введении ГКС внезапное прекращение приема часто способствует развитию острой надпочечниковой недостаточности [1, 3, 6]. При этом учащается и/или еще более усугубляется развитие осложнений терапии. В случае длительной терапии ГКС побочные эффекты возникают при применении любой дозы.

Кандидоз слизистых оболочек органов пищеварения является одной из наиболее частых микотических инфекций у пациентов ЯК, получающих ГКС длительно.

Клинически феномен роста грибов в кишечнике может представлять собой либо носительство, либо неинвазивный микотический процесс (специфический дисбиоз), либо инвазивный кандидоз, причем иногда эти отдельные клинические формы представляют собой соответствующие этапы развития кандидозной инфекции [5]. Подробнее характеристики данных форм представлены в табл. 1.

У пациентов, получающих ГКС для лечения язвенного колита, риск развития кандидозного дисбиоза кишечника значительно возрастает при длительной терапии ГКС. Колонизация кишечника микромицетами может в ряде случаев привести к кандидемии, особенно при наличии следующих факторов риска: массивная колонизация кишечника *Candida spp*, гипохлоргидрия желудка, первичное повреждение кишечника, снижение кишечной перистальтики, цитотоксическая химиотерапия [5].

Считается, что нарушения кишечной микрофлоры встречаются у 90–100 % больных с заболеваниями внутренних органов, в том числе хроническими воспалительными заболеваниями кишечника [4]. На фоне длительного лечения ГКС увеличение представителей условно-патогенной флоры в кишечнике способствует возникновению так называемого эффекта «quorum sensing» (QS), или «чувство кворума» [7], что может ухудшать течение основного заболевания, способствовать в условиях индуцированной иммуносупрессии более частым рецидивам, активизации эндогенных инфекций различной этиологии и поражению внутренних органов, в частности, грибами рода *Candida* через транслокацию инфекта из поврежденной слизистой оболочки кишечника [8]. Не вызывает сомнения, что сопутствующие изменения в составе микробиоценоза толстого кишечника ухудшают течение основного заболевания, чаще наступают рецидивы и варианты осложненного течения заболевания.

Для диагностики кандидоза, впрочем, равно как и для любой другой оппортунистической инфекции, важно не только продемонстрировать возбудитель, но и доказать его участие в патологическом процессе. Один из принципиальных критериев диагноза оппортунистической инфекции – нарушения в системе антимикробной резистентности, а для рассматриваемой нами формы пораже-

Таблица 1

Клинические проявления роста микромицетов *Candida spp* в кишечнике

Клинический вариант	Основной патогенетический признак	Примеры группы риска
Кандидоносительство	Транзиторность	До 65–80 % популяции
Дисбиоз кишечника с избыточным ростом <i>Candida spp</i>	Персистирующий избыточный рост микромицетов в просвете кишечника на фоне дефицита нормобиоты	Терапия антибиотиками, острые кишечные инфекции, нарушения питания
Кандидозный колит	Трансформация гриба в псевдомицелий и инвазия оболочек кишечника на фоне иммунодефицита	СПИД, использование системнодействующих кортикостероидных средств, химиотерапия и радиотерапия рака, инсулинозависимый сахарный диабет, генетически-детерминированные иммунодефициты

ния – это дефицит нормальной микрофлоры, естественного конкурента микромицетов. Для кандидозного поражения кишечника характерно снижение количества представителей лактобацилл, бифидофлоры, изменения в составе *E. Coli* [5].

Выявление и последующее лечение кандидозного дисбиоза кишечника как предиктора развития кандидемии в настоящее время является актуальной задачей, особенно у пациентов, нуждающихся в длительной иммуносупрессивной терапии.

Для селективной деконтаминации кишечника от микромицетов рода *Candida* назначают нистатин и натамицин (Пимафуцин). В отличие от азоловых антимикотиков, нистатин и натамицин (Пимафуцин) практически не резорбируются в кишечнике. Это их свойство, с одной стороны, делает лечение относительно безопасным. С другой стороны, отсутствие резорбции обуславливает стабильно высокую концентрацию нистатина и натамицина (Пимафуцина) именно в просвете кишечника. Самым частым нежелательным эффектом при назначении этих средств является раздражение слизистых оболочек и обусловленная этим тошнота и диарея. В отличие от нистатина, подобные нежелательные эффекты у натамицина выражены в меньшей степени. Натамицин (Пимафуцин) разрешен для применения у беременных, кормящих, новорожденных, а также при язвенной болезни и панкреатите. Натамицин (Пимафуцин) назначают в таблетках взрослым по 100 мг четыре раза в день. Курсы лечения длительностью 5–10 дней обычно приводят к элиминации дрожжеподобных грибов из кишечника.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на базе клиники гастроэнтерологии кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии СПбГМА им. Мечникова.

Под наблюдением находились 50 пациентов язвенным колитом. Диагноз заболевания был верифицирован эндоскопически и гистологически. Средний возраст пациентов составил  $37,9 \pm 7,5$  года. Соотношение мужчин и женщин – 29:21. 30 пациентов получали курс лечения ГКС не менее 3-х последовательных недель в связи с обостре-

нием заболевания и не имели на момент включения внекишечных проявлений ЯК. Средний период предшествующего лечения с включением стероидов составил  $25 \pm 4$  дня. У всех больных эндоскопический индекс активности (индекс Рашмилевича) [9] не превышал 2 баллов, индекс активности НЯК по шкале Майо (DAI) не был выше 6 баллов. Данная группа пациентов была определена как основная лечебная группа. 20 пациентов ЯК, получающих только 5АСК, но не ГКС в схемах терапии, составили группу сравнения.

Всем больным до лечения проводился стандартизированный расспрос и микробиологическое исследование фекалий на дисбактериоз. Посев кала на дисбактериоз выполняли на кафедре микробиологии СПбГМА им. Мечникова с применением аэробной и анаэробной техники. В случае выявления колоний *Candida spp* в кале проводилось их типирование на хромогенных средах и определение адгезивной активности к клеткам буккального и кишечного эпителия. При выявлении признаков кандидозного дисбиоза пациентам дополнительно к проводимой терапии назначали препарат натамицин (Пимафуцин) 100 мг 4 раза в день 10 дней. Через 12–14 дней от начала наблюдения все исследования повторяли. Все больные были проинформированы о целях назначения данного препарата и добровольно подтвердили согласие его использования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе субъективных данных, полученных при расспросе пациентов, выявлено наличие у всех обследуемых признаков кишечной диспепсии (урчание, вздутие живота, флатуленция). 50 % пациентов, получающих ГКС, и 20 % представителей группы сравнения предъявляли жалобы на зуд различной локализации, перианальный зуд беспокоил 53 % пациентов основной группы и 30 % пациентов группы сравнения.

У пациентов, получающих ГКС в схемах терапии, при анализе микробиологического исследования фекалий грибы рода *Candida* были выявлены у всех пациентов (100 %), у 60 % пациентов данные представители определялись в значительном количестве (более 4-Lg КОЕ/г) и были диагностически значимы, у 40 %

пациентов рост колоний не превышал 4-Lg КОЕ/г. Средние количественные значения грибов рода *Candida* превышали нормативные (верхняя референтная граница 4-Lg КОЕ/г) и составили 5,16–Lg КОЕ/г. Было проведено типирование видов грибов на хромогенных средах. Грибы вида *Candida albicans* выявлялись при бактериологическом исследовании только в  $\frac{1}{3}$  случаев, в  $\frac{2}{3}$  обнаружены виды грибов не-*Candida albicans*. При анализе адгезии клеток гриба к клеткам кишечного эпителия у пациентов, принимающих ГКС, вы-

Таблица 2

#### Выявление избыточного роста грибов рода *Candida* в бактериограмме фекалий у пациентов ЯК

Показатель	Не получающие ГКС, N=6		Получающие ГКС, N=30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Выявление избыточного роста грибов в кале у обследуемых	20 %	0 %	100 %	13 %
Количество <i>Candida spp</i> (посев кала), средние значения	3,98	0,47 *	5,16	3,09*
Выявленный вид грибов <i>Candida spp</i> при посеве кала	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida crusei</i>	<i>Candida albicans</i>
Степень адгезии	Низкая	Средняя	Высокая	Высокая

\* P<0,05.

явлена высокая степень адгезии, которая не зависела от их видовой принадлежности. При сравнении этих данных с данными, полученными при обследовании пациентов ЯК, не получающих ГКС, а принимающих только препараты 5АСК, грибы были обнаружены в 30 % случаев, избыточный рост выявлен у 20 %, во всех случаях определялся вид *Candida albicans*, а степень адгезии грибов к эпителию кишечника была низкой. В табл. 2 показаны результаты обследования двух групп пациентов ЯК, получающих и не получающих стероиды в схемах терапии.

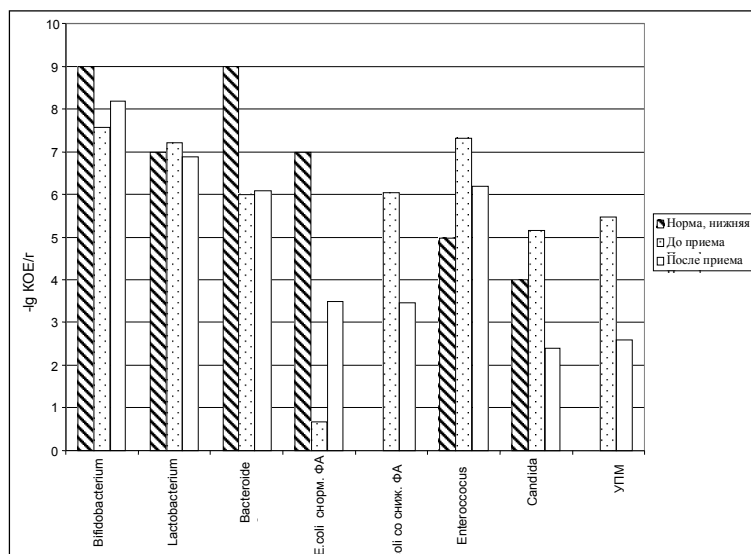
При анализе посева кала на дисбактериоз у пациентов, получающих ГКС, были выявлены следующие изменения: отмечалось снижение уровней бифидобактерий, лактобактерий, бактероидов, кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами, увеличение количества эширихий с измененными свойствами, появление различных представителей условно-патогенной флоры. У пациентов определялись в значительном количестве представители условно-патогенной флоры (УПМ) – преобладали *Proteus vulgaris* (выявлен у 28 %), *Enterobacter agglomerans* (выявлен у 40 %), *Enterococcus faecalis* (выявлен у 28 %). У 60 % пациентов были выявлены сочетания различных представителей УПМ двух-трех видов. У всех больных (100 %) количество *E. coli* с нормальной ФА было снижено (среднее значение –  $0,67 \pm 1,18$  –Lg КОЕ/г). У всех больных (100 %) наблюдали появление *E. coli* со сниженной ФА.

На рисунке показан состав представителей кишечного биотопа у обследованных пациентов ЯК, получающих ГКС.

У пациентов группы сравнения изменения в составе кишечного биотопа были схожими, но выражены в меньшей степени. Отмечено снижение представителей бифидофлоры, лактобацилл. Представители УПМ у лиц этой группы не определялись в сочетаниях, при анализе состава эширихий изменения были менее выраженными. У пациентов группы сравнения с избыточным ростом грибов *Candida* не выявлялись виды не-*Candida albicans*.

Таким образом, у 60 % пациентов, получающих ГКС, и у 20 % пациентов, получающих только 5АСК, на основании клинико-лабораторных критериев был диагностирован кандидозный дисбиоз кишечника.

После проведенного курса лечения с помощью нерезорбируемого антимикотического препарата натамицин (Пимафуцин) у 87 % пациентов был достигнут терапевтический эффект. У всех пациентов уменьшились субъективные признаки кишечной диспепсии, уменьшился зуд кожи и исчез перианальный зуд. При посеве кала отмечено уменьшение презентации грибов рода *Candida* у 100 % пациентов. Виды грибов не-*Candida albicans* не выявлены в обеих группах. Адгезивная способность грибов после проведенного лечения уменьшилась, выявлена низкая степень адгезии *Candida* к клеткам кишечного эпителия. Следует отметить, что у 13 % пациентов группы, получа-



Данные микробиологического исследования пациентов ЯК, получающих глюкокортикостероиды в схеме терапии до и после приема препарата Пимафуцин

ющих ГКС, сохранялись пролиферация грибов в кишечнике (табл. 2). Вероятно, это было связано не только с высокими дозами получаемых стероидов и тяжестью течения основного заболевания, но и с высокой патогенностью штаммов грибов, наличием большого количества видов грибов семейства *Candida*, но видов не-*Candida albicans*.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов ЯК, получающих терапию глюкокортикостероидами, имеет место не только избыточная пролиферация грибов рода *Candida* в кишечнике, но и высокая опасность развития кандидозного дисбиоза кишечника. Обращает на себя внимание обнаруженная при микробиологическом исследовании высокая пролиферация грибов семейства *Candida*, но видов не-*Candida albicans*. Нерезорбируемый антимикотический препарат натамицин (Пимафуцин) является эффективным средством деконтаминации, негативно влияя на пролиферацию грибов *Candida spp.*, в том числе видов не-*Candida albicans*.

Успешное решение первой задачи – селективной деконтаминации – у пациентов язвенным колитом требует разработки методов дальнейшей профилактики избыточного роста грибов в кишечнике. Перспективным для дальнейшего лечения является оптимизация выбора пробиотического или синбиотического препаратов, назначение которых в схемах терапии язвенного колита способствовало бы эффективной профилактике избыточной пролиферации грибов рода *Candida* и кандидозного дисбиоза кишечника.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер ; пер. с нем. А. Шептулина. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 500 с.

2. Белоусова, Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. – Тверь : Триада, 2002. – 128 с.

3. Ситкин, С. И. Применение топических стероидов при болезни Крона и язвенном колите / С. И. Ситкин, Т. Н. Жигалова, Е. И. Ткаченко // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. – 2008. – № 4. – С. 2–6.

4. Ткаченко, Е. И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. – СПб. : СпецЛит, 2006. – 590 с.

5. Шевяков, М. А. Кандидозный дисбиоз как особая форма дисбиоза кишечника / М. А. Шевяков, Е. Б. Авалуева // Дисбиоз кишечника : руководство по диагностике и лечению / под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. – СПб., 2007. – С. 63–65.

6. Belousova, E. A. Epidemiology of IBD in Russia / E. A. Belousova // Inflammatory Bowel Disease, diagnostic and therapeutic strategies : Proceeding of the Falk – Symposium 154 held in Moscow, Russia, June 9–10. – 2006.

7. Hentzer, M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections / M. Hentzer, M. Givskov // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – № 9. – P. 8.

8. Zakikhany, K. In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifying a gene essential for interepithelial dissemination / K. Zakikhany [et al] // J. Cell Microbiol. – 2007. – № 9 (12). – P. 2938–2954.

9. Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis : a randomized trial / D. Rachmilewitz // Br. Med. J. – 1989. – Vol. 298. – P. 82–86.

10. Turunen, U. M. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin : a prospective, double-blind, placebo-controlled / U. M. Turunen [et al] // J. Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 1072–1078.

## РЕЗЮМЕ

Е. Б. Авалуева

## Особенности кандидозного дисбиоза кишечника у пациентов с язвенным колитом, получающих лечение глюкокортикоستيоидами в схемах стандартной терапии

Представленные результаты обследования пациентов язвенным колитом, получающих терапию глюкокортикоидами, демонстрируют высокий риск развития кандидозного дисбиоза кишечника, являющегося предиктором развития кандидемии у данной категории пациентов. В работе показана эффективность нерезорбируемого в кишечнике препарата натамицин (Пимафуцин), используемого для лечения кандидозного дисбиоза для деконтаминации грибов *Candida* в кишечнике. Оценено влияние натамицина (Пимафуцина) на грибы *Candida spp* видов не-*Candida albicans*.

**Ключевые слова:** язвенный колит, кандидозный дисбиоз, натамицин, пимафуцин.

## SUMMARY

E. B. Avaluyeva

## Features of intestinal disbiosis associated with *Candida* species in ulcerative colitis patients under standard glucocorticosteroid therapy

The aim of the research was to study the peculiarities of intestinal tract colonization by *Candida* species in patients with Ulcerative Colitis. It was found that the quantity of intestinal KOE/g *Candida* was higher in the patients receiving steroid hormones than in the subjects without them. Natamycine (Pymafucin) – unabsorbable in the intestine – was proved to be effective for treatment of candidose disbiosis and for decontamination of *Candida spp* of non-*Candida albicans* type.

**Key words:** ulcerative colitis, *Candida* species, intestinal disbiosis, Natamycine, Pymafucin, non-*Candida albicans*.

© И. В. Гайворонский, Е. И. Дубовик, И. В. Крайник, 2009 г.  
УДК 611.92-007.246-073.756.8

**И. В. Гайворонский, Е. И. Дубовик,  
И. В. Крайник**

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ АСИММЕТРИИ ЛИЦЕВОГО ЧЕРЕПА

Кафедра нормальной анатомии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова

### ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, асимметрия лица обусловлена чаще всего особенностями строения мягких тканей или сосудов контрлатеральных сторон. В связи с этим мягкотканым структурам уделялось основное внимание, на них был направлен целый спектр диагностических и лечебных манипуляций [4, 7, 8]. Роль костных структур в проявлении асимметрии лица практически не изучена до сих пор [4, 6, 9, 13].

Компьютерная томография (КТ), разработанная А. Cormack и G. Hounsfield в 1972 г., имеет много преимуществ

в изучении тела человека [15]. Томографическое изображение обладает достаточно важным отличием от обычного теневого (рентгенологического) исследования, определяющим его значение для медицинской диагностики: возможность получения не суммарного изображения, а двумерного полутеневого изображения, в котором вид рассматриваемых структур максимально приближен к его обычному анатомическому виду. К неоспоримым достоинствам КТ относится и возможность получения третьей поперечной проекции с одновременным отображением костных и мягкотканых структур [5, 12, 14]. Следует отметить, что применение КТ-краниометрии ограничено небольшим числом приборов, высокими эксплуатационными расходами и, следовательно, высокой стоимостью исследования.

Способность КТ-технологии различать ткани, незначительно (на 0,5 %) отличающиеся друг от друга по плотности, показывает высокую диагностическую точность метода [3]. Кроме того, имеющиеся возможности в визуализации костной ткани и программное обеспечение КТ позволяет графически построить объемное изображение лицевого черепа у живого человека [10].

**Целью** работы являлось изучение возможностей компьютерной томографии в выявлении асимметрии лицевого черепа.

Для реализации указанной цели потребовалась разработка комплексной программы исследования. Ее суть

заключается в изучении не только морфометрических характеристик отдельных костей, но и в использовании оригинального метода оценки размеров между стандартными и нестандартными точками («веерный принцип морфометрии»), а также в проведении сравнительного анализа данных, полученных при краниометрии и компьютерной томографии.

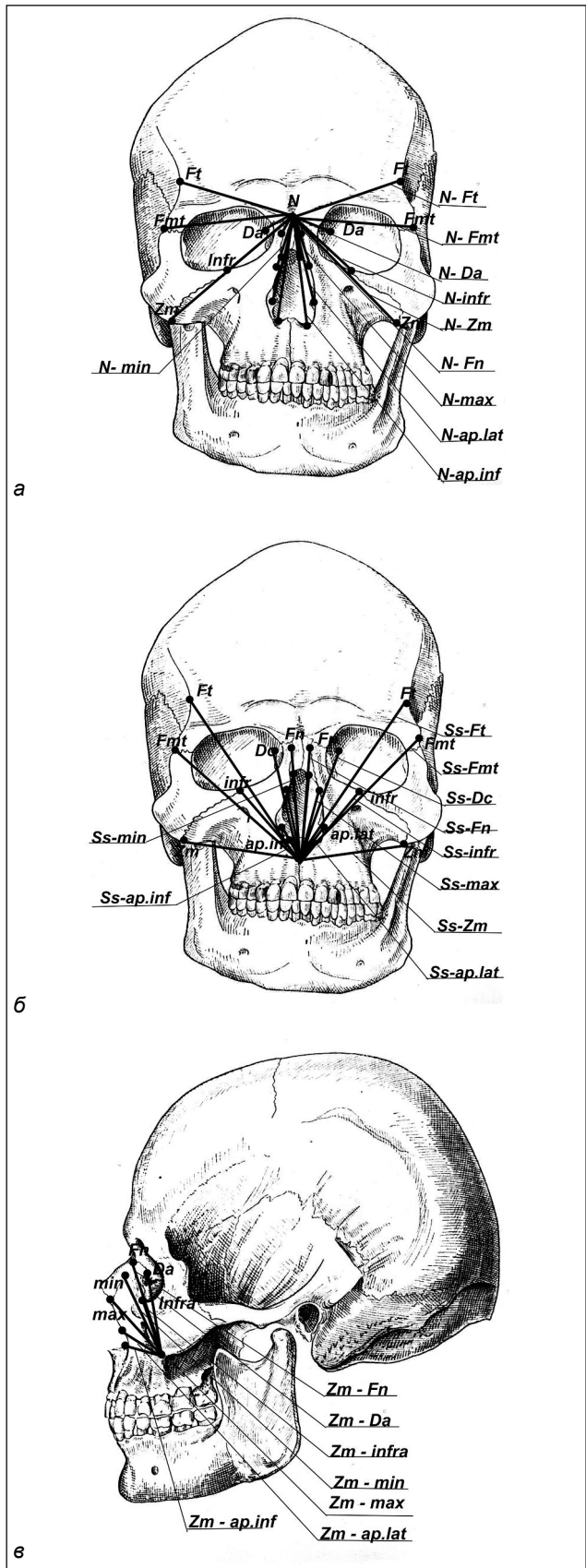
**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования служили 180 (90 мужских и 90 женских) паспортизированных черепов из современной краниологической коллекции фундаментального музея кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Черепы взрослых людей 1 и 2 периодов зрелого возраста (22–60 лет – периоды завершившегося и стабилизированного морфогенеза черепа) принадлежали жителям северо-восточных регионов России [4, 8, 9]. Все объекты исследования подбирались с учетом отсутствия признаков механических повреждений и системных заболеваний скелета [2, 10, 15].

Для изучения асимметрии лицевого черепа и степени ее выраженности нами предложен оригинальный так называемый «веерный» метод морфометрии. Все исследуемые параметры были разделены на три «веера» – «верхний», «нижний» и «боковой», исходящие от следующих стандартных точек: *n* – точка, расположенная на носолобном шве; *ss* – точка, расположенная под передней носовой остью; *zm* – точка, расположенная в нижней части скулочелюстного шва). «Верхний веер» включал в программу исследования 13 измерительных признаков, 10 из которых рассматривались попарно справа и слева. «Верхний веер» позволял оценить асимметрию исследуемых признаков в верхней части лица. «Нижний веер» включал в программу 10 парных нестандартных косых линейных размеров и позволял выявить асимметрию в нижней части лица. «Боковой веер» включал 7 нестандартных косых размеров и позволял выявить асимметрию в боковой части лица (рисунок).

Измерения на черепах проводились по методике Р. Мартина (1957) с соблюдением существующих требований краниометрии, применяемых в антропологических исследованиях, которые классически изложены в монографии В. А. Алексеева и Г. Ф. Дебеца (1964) [1]. Точность измерений достигала 0,5 мм. Для каждого признака сравнивались средние размеры правой и левой сторон лица, рассчитывалась разность, которая и свидетельствовала о наличии асимметрии и степени ее выраженности. Цифровой материал обработан с помощью статистической программы Statistica [11].

Для определения точных значений исследуемых размеров использовали MPR (multiplanar reconstruction) тип реконструкции. Для формирования целостного представления о форме лицевого черепа, для наглядности выявления асимметрии лицевого черепа при различных его формах после КТ-краниометрии применяли SSD (surface



Нестандартные право- и левосторонние линейные размеры лицевого черепа, измеряемые в составе «вееров»: *a* – «верхнего веера»; *б* – «нижнего веера»; *в* – «бокового веера»

shadow density) тип реконструкции лицевого черепа в различных проекциях.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения возможностей лучевых методов исследования в выявлении асимметрии лицевого черепа нами проведен сравнительный эксперимент. На черепах с различной формой лицевого черепа вначале были изучены морфометрические показатели согласно указанным в краниометрическом бланке стандартным и нестандартным размерам, соответствующие «верхнему», «нижнему» и «боковому веерам». Затем эти же черепа были исследованы с помощью КТ и также подвергнуты измерениям по указанным размерам. Сравнительная характеристика стандартных морфометрических параметров лицевого черепа при краниометрическом исследовании и по данным КТ представлены для различных форм лицевого черепа в таблице. КТ-исследования в данном случае проведены при ширине пучка коллимации 1 мм.

Анализ данных таблицы показывает, что данные краниометрии и КТ отличаются друг от друга всего на 1 мм при КТ-исследовании, и только у таких размеров, как скуловой диаметр, подглазничная ширина, высота носа и высота грушевидного отверстия, они полностью совпадают.

Следовательно, КТ является высокоинформативным методом исследования, позволяющим с точностью до 1 мм определять размеры. Кроме того, по данным КТ можно достоверно оценивать форму лицевого черепа (эйрипрозопы, мезо- и лептопрозопы).

Далее мы проводили сравнительную характеристику морфометрических показателей при краниометрии и SSD СКТ по «верхнему», «нижнему» и «боковому веерам». Степень выраженности асимметрии лицевого черепа определялась при сравнении право- и левосторонних размеров лицевого черепа «верхнего», «нижнего» и «бокового вееров» только в мужской серии черепов.

При определении разницы между размерами правой и левой сторон мы определяли направленность асимметрии (право- или левосторонняя асимметрия). В мужской серии черепов преобладает правосторонняя асимметрия, такая же направленность асимметрии была выявлена в краниологической части исследования. Статистическая обработка полученных нами данных показала, что различие морфометрических показателей правой и левой сторон в мужской серии черепов, как правило, не превышает одной сигмы (94 % показателей находятся в пределах  $1\sigma$ , 4 % показателей – в пределах  $2\sigma$ , только 2 % – в пределах  $3\sigma$ ). Это позволяет сделать заключение о том, что в большинстве случаев выявленные асимметрии лицевого черепа являются физиологическими и не требуют какой-либо коррекции.

При проведении СКТ-исследования было выявлено, что на томографических срезах, выполненных при наименьшей толщине пучка коллимации (1 мм), костные структуры визуализируются четче благодаря более высокой разрешающей способности изображений. Однако при данной толщине пучка коллимации лучевая нагрузка при прижизненном исследовании пациента будет высокой, кроме того, возрастает нагрузка на рентгеновскую трубку. При получении срезов с большей шириной пучка коллимации (8 мм) время сканирования уменьшается и, соответственно, лучевая нагрузка на пациента уменьшается. В то же время возможности визуализации костных структур лицевого черепа явно ухудшаются. При данных показателях могут быть неправильно и неточно определены краниометрические характеристики лицевого черепа.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, для точных научных исследований необходимо применять ширину пучка коллимации не более 1–3 мм. Спиральное компьютерное томографическое исследование позволяет при помощи MPR-реконструкции в различных плоскостях точно определять стандартные

Сравнительная характеристика линейных размеров лицевого черепа при краниометрии и MPR КТ

Исследуемый размер	Морфометрические показатели в мм					
	эйрипрозопы		мезопрозопы		лептопрозопы	
	краниометрия	КТ	краниометрия	КТ	краниометрия	КТ
Наименьшая ширина лба (M.9)	99	98	98	97	99	98
Верхняя ширина лица (M.43)	108	107	105	104	106	105
Скуловой диаметр (M.45)	133	133	132	132	131	131
Средняя ширина лица (M.46)	96	97	92	93	94	95
Верхняя высота лица (M.48)	66	65	69	68	74	73
Подглазничная ширина (bi-infr)	54	54	52	52	51	51
Дакриальная ширина (M.49a)	24	23	22	21	22	21
Ширина носа (M.54)	25	24	24	23	25	24
Высота носа (M.55)	50	50	51	51	53	53
Симотическая ширина (M.57)	9	8	9	8	10	9
Ширина спинки носа (M.57 (1))	20	19	18	17	17	16
Длина носа (nasion-rhin)	19	18	22	21	23	22
Высота грушевидного отверстия (subsp-rhin)	33	33	34	34	34	34

и нестандартные краниометрические параметры. На основе полученных данных можно точно рассчитывать краниометрические индексы. Кроме того, с помощью SSD-реконструкций в различных проекциях можно наглядно продемонстрировать объемную форму лицевого черепа или отдельных его фрагментов, а также оценить наличие или отсутствие функциональных асимметрий и деформаций костных структур.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев, В. П. Методика антропометрических исследований / В. П. Алексеев, Г. Ф. Дебец. – М. : Наука, 1964. – 128 с.
2. Бунак, В. В. Лицевой скелет и факторы, определяющие его строение / В. В. Бунак // Труды Ин-та этнографии им. Миклухо-Маклая / В. В. Бунак. – 1960. – Т. 50. – С. 84–152.
3. Габуня, Р. И. Компьютерная томография в клинической диагностике : руководство для врачей / Р. И. Габуня, Е. К. Колесникова. – М. : Медицина, 1995. – 351 с.
4. Гайворонский, И. В. Перспективы научного исследования краниологической коллекции им. проф. Б. А. Долго-Сабурова / И. В. Гайворонский // Материалы науч. конф. «Проблемы современной краниологии». – СПб., 1993. – С. 13–14.
5. Гайворонский, И. В. Основы рентгенанатомии, компьютерной томографии, эхолокации и магнитно-резонансной томографии / И. В. Гайворонский, В. М. Черемисин. – СПб., 1993. – 180 с.
6. Гайворонский, И. В. Нормальная анатомия человека : в 2 т. / И. В. Гайворонский. – СПб. : Спецлит, 2005. – Т. 1. – 560 с. ; Т. 2. – 424 с.
7. Герасимов, М. М. Восстановление лица по черепу / М. М. Герасимов // Труды Ин-та этнографии. – М., 1955. – Т. 28. – С. 27–28.
8. Григорьева, О. М. Морфология лицевого отдела черепа (эволюция и таксоном, дифференциация) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О. М. Григорьева. – М. : МГУ, 1988. – 21 с.
9. Забурчик, Е. П. Приспособление для краниометрии полости носа / Е. П. Забурчик, Р. В. Неронов, А. В. Гайворонский // Сборник изобретений и рациональных предложений ВМедА. – СПб., 1997. – Вып. 28. – С. 36–37.
10. Колесников, Л. Л. Анатомические основы томографии лицевого отдела головы : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л. Л. Колесников. – М., 1969. – 19 с.
11. Макарова, Н. В. Статистика в Excel : учеб. пособие / Н. В. Макарова, В. Я. Трофимец. – М. : Финансы и статистика, 2002. – 368 с.
12. Никитюк, Б. А. Анатомические аспекты применения компьютерной томографии / Б. А. Никитюк // Архив анатомии, гистол. и эмбриол. – 1984. – Т. 90. – Вып. 10. – С. 65–73.
13. Сперанский, В. С. Основы медицинской краниологии / В. С. Сперанский. – М. : Медицина, 1988. – 288 с.
14. Терновой, С. К. Развитие компьютерной и магнитно-резонансной томографии в России / С. К. Терновой, В. Е. Виночин // Компьютерные технологии в России. – 1997. – № 3. – С. 16–19.

15. Тюрин, И. Е. Общие принципы компьютерной томографии / И. Е. Тюрин, А. С. Нейштадт, В. М. Черемисин // Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания. – СПб. : «КОРОНА ПРИТ», 1998. – С. 7–57.

#### РЕЗЮМЕ

*И. В. Гайворонский, Е. И. Дубовик, И. В. Крайник*

#### Возможности компьютерной томографии в выявлении асимметрии лицевого черепа

Изучены возможности компьютерной томографии в выявлении асимметрии лицевого черепа. С этой целью проведено краниометрическое исследование на 180 черепах с различной формой лицевого черепа, и на 6 одних и тех же черепах выполнено сравнительное краниометрическое и компьютерное томографическое исследование. Предложен оригинальный «вверный» метод выявления асимметрии лицевого черепа в различных его отделах. Установлено, что при ширине пучка коллимации от 1–3 мм спиральное компьютерное томографическое исследование позволяет при помощи MPR-реконструкции в различных плоскостях точно определять стандартные и нестандартные краниометрические параметры, а с помощью SSD-реконструкций в различных проекциях можно наглядно продемонстрировать объемную форму лицевого черепа или отдельных его фрагментов и оценить наличие или отсутствие функциональных асимметрий и деформаций костных структур.

**Ключевые слова:** асимметрия, лицевой череп, краниометрия, компьютерная томография.

#### SUMMARY

*I. V. Gayvoronskiy, E. I. Dubovik, I. V. Krainik*

#### Possibilities of Computer Tomography in Identification of the Facial Cranium asymmetry

The scope of computer tomography in detection of facial cranium asymmetry has been explored. For this purpose, craniometric examination of 180 skulls with different facial skull forms has been made and on six of them comparative craniometric and computed tomographic examination has been carried out as well. An original «fan» method of the facial cranium asymmetry detection in different areas of the skull has been suggested. It has been ascertained that with the width of the beam collimation being 1–3 mm, the spiral computed tomographic examination makes it possible (using MPR-reconstruction in various planes) to accurately identify standard and nonstandard craniometric parameters, while with the help of SSD-projections it is possible to illustrate the three-dimensional shape of the facial cranium or its specific fragments, and assess the presence or absence of functional asymmetries and bony structure deformations.

**Key words:** asymmetry, facial cranium, craniometry, computed tomography.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.711+616.832]-001-089

**М. М. Беков, А. В. Верещако,  
Д. Е. Закондырин, А. Н. Ефимов,  
В. А. Лобода, Г. М. Семенов**

## **ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМ ГРУДНОГО И СМЕЖНЫХ ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА И СПИННОГО МОЗГА**

Санкт-Петербургская медицинская академия постдипломного образования;  
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени  
академика И. П. Павлова

Повреждения позвоночника встречаются достаточно часто. По данным разных авторов, они занимают от 0,5 до 20 % всех повреждений скелета. Переломы позвоночника относятся к разряду тяжелых травм. Тяжесть обуславливается грубыми повреждениями нервных структур, располагающихся в непосредственной близости к телам позвонков. Повреждения спинного мозга приводят к серьезным неврологическим проблемам и примерно в 80 % случаев заканчиваются параплегией [3]. Инвалидность вследствие перенесенной позвоночно-спинно-мозговой травмы колеблется около 80 %. Среди инвалидов  $\frac{2}{3}$  представляют лица работоспособного возраста [2, 4]. Травма грудного отдела позвоночника является наименее распространенной среди травм других отделов позвоночника, в связи с чем ей уделяется меньшее внимание.

Внедрение в практику нейрохирургических отделений вентральных спондилодезов особенно пористыми имплантатами в последние годы заметно улучшило результаты лечения пострадавших с позвоночно-спинно-мозговой травмой. Индивидуально выбираемые в зависимости от вида перелома и его стабильности способы дорсальной фиксации, вентрального спондилодеза или их комбинации позволяют, как правило, максимально восстановить анатомию травмированного отдела и надежно стабилизировать поврежденные позвоночные сегменты, обеспечив возможность проведения функционально полноценного восстановительного лечения. Это, в свою очередь, способствует сокращению сроков, этапов лечения и предопределяет благоприятный исход как в ближайшем, так и в отдаленном периодах [1, 5].

Несмотря на значительные успехи в лечении больных с травмой позвоночника и спинного мозга, проблема лечения данной категории пациентов остается актуальной. Вопросы о сроках, объеме, тактике очередности хирургического вмешательства до сих пор дискуссионны.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Нами проведен анализ результатов хирургического лечения 41-го больного с переломом позвоночника в груд-

ном и смежных отделах в разные периоды травматической болезни спинного мозга, проводимого на базе клинической городской больницы Елизаветы Преподобномученицы (Санкт-Петербург, 2007–2009). Всем больным проводилась спиральная компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография. Степень компрессии дурального мешка оценивалась при помощи позитивной миелографии в предоперационном периоде. При поступлении в стационар все пациенты были оценены по неврологической шкале ASIA и клинической диагностики нестабильности по критериям White et Pajjabi. 6 пациентов были отнесены по неврологической шкале ASIA к группе А; 10 были включены в категорию В; в категорию С, D, E, включены соответственно 24 пациента.

В хирургическом лечении пациентов использовались 3 варианта тактики. 11-ти больным выполнялось оперативное лечение в виде задней транспедикулярной фиксации. 14-ти пациентам выполнено оперативное лечение в виде задней транспедикулярной фиксации и ламинэктомии. Задняя транспедикулярная фиксация с последующей переднебоковой декомпрессией с замещением тела костным аутографтом или металлическим кейджем выполнена у 16-ти больных. На всех этапах операции осуществлялся рентген-контроль с использованием электронно-оптического преобразователя *Phillips*. С целью визуализации степени репозиции костных отломков и контроля положения металлоконструкций всем больным в послеоперационном периоде проведено контрольное рентгеновское исследование.

Распределение больных по клиническим группам (по неврологической шкале ASIA и шкале нестабильности по White et Pajjabi) и предпринятой хирургической тактике представлено в таблице.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Показаниями к оперативному лечению явились рентгенологически верифицированные случаи неврологического дефицита компрессионно-ишемического генеза. Также показаниями к операции послужило выявление нестабильности по шкале нестабильности White et Pajjabi и неврологической шкале ASIA.

Выполнение оперативного вмешательства считали возможным после выполнения неотложных и срочных операций, стабилизации гемодинамики (систолическое артериальное давление не менее 90 мм рт. ст. без медикаментозной коррекции, частота сердечных сокращений не более 90 в 1 мин, восстановление естественного диуреза).

Осложнений, связанных с проведением транспедикулярных винтов, не отмечалось. Случаев повреждения дурального мешка и корешков спинного мозга не выявлено. При отсутствии у пострадавших глубоких парезов им позволялось ходить в полужестком корсете уже на 5–6-е сутки после хирургического вмешательства с последующим расширением активного режима, занятиями ЛФК, проведением массажа и кинезотерапии. Пациенты были выписаны из стационара на 15–20-е сутки после хирургическо-



го вмешательства со значительным регрессом неврологических расстройств.

Через 1,5 месяца после оперативного вмешательства у 26-ти пациентов произошел полный регресс нарушений чувствительности и функции тазовых органов, отмечено нарастание мышечной силы до 4–5 баллов. У 12-ти больных сохранились нарушения в виде грубого нижнего парапареза и дисфункции тазовых органов. 2-е больных скончались в связи с тяжелой сочетанной травмой. На контрольных спондилограммах через месяц у 18-ти пациентов с травмой грудного отдела позвоночника сохранялось прежнее положение сблокированных позвонков и металлоконструкций (рис. 1).

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной Г., 39 лет, история болезни № 49301, доставлен скорой помощью в приемное отделение Елизаветинской больницы Санкт-Петербурга. Травма производственная от 14.07.08 в 10 ч 25 мин в результате падения с высоты. Состояние при поступлении средней тяжести, положение пассивное лежа на спине. Дыхание самостоятельное, ритмичное через естественные дыхательные пути, выслушивается над всеми полями легких. Кожные покровы бледно-розовой окраски. Тоны сердца ритмичные, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 93 удара в 1 мин. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Моча отделяется по катетеру.

Неврологически: в сознании, адекватен, ориентирован, доступен к продуктивному контакту. Со стороны 12-ти пар черепно-мозговых нервов без особенностей. Патологических и менингеальных знаков нет. Сила и мышечный тонус в верхних конечностях достаточные, сухожильные рефлексы оживлены. В нижних конечностях глубокий парапарез. Сила в стопах до 2-х баллов. Гипостезия болевой и температурной чувствительности с уровня 12-го грудного спинно-мозгового сегмента. Нарушение функции тазовых органов по типу задержки. Пациент осмотрен дежурным травматологом, нейрохирургом, проведено рентгенологическое обследование. На магнито-спиральной компьютерной томографии груднопоясничного отдела позвоночника определяется нестабильный компрессионно-оскольчатый перелом 12-го грудного позвонка со смещением клина Урбана в спинно-мозговой канал на 3 мм и посттравматической протрузией диска между 12-м грудным и 1-м поясничным позвонками. После проведенной предоперационной подготовки 28.07.08 произведен погружной транспедикулярный препозиционно-стабилизирующий остеосинтез Th11–L1 фиксатором «Медбиотех».

### Распределение больных по клиническим группам (по неврологической шкале ASIA и шкале нестабильности по White et Pajjabi) и предпринятой хирургической тактике

Степень повреждения спинного мозга по ASIA	A	B	C	D	E	Итого
Стабильный по White	0	0	0	3	5	8
Нестабильный по White	6	10	5	9	2	30
Транспедикулярный остеосинтез	0	2	1	3	5	11
Ламинэктомия и транспедикулярный остеосинтез	6	4	1	2	1	14
Транспедикулярный остеосинтез и трансторакальный передний спондилодез	0	4	3	8	1	16
Всего	6	10	5	12	8	41

Пациент госпитализирован в отделение интенсивной терапии с диагнозом: «закрытая осложненная позвоночно-спинно-мозговая травма, компрессионно-оскольчатый перелом тела 12-го грудного позвонка с кифотической деформацией 20 градусов, дефицитом просвета позвоночного канала 30 %. Ушиб спинного мозга средней степени тяжести. Умеренное сдавление спинного мозга».

В послеоперационном периоде проводилась сосудистая, нейростимулирующая, антибактериальная терапия, ЛФК, физиолечение. Несмотря на проведенную операцию,

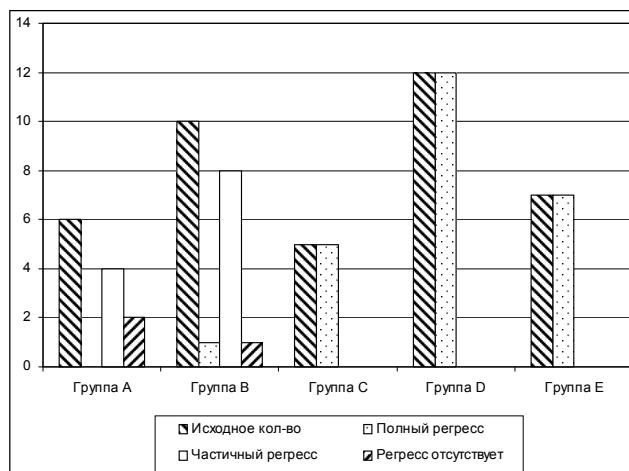


Рис. 1. Результаты лечения пациентов через 1,5 месяца после операции

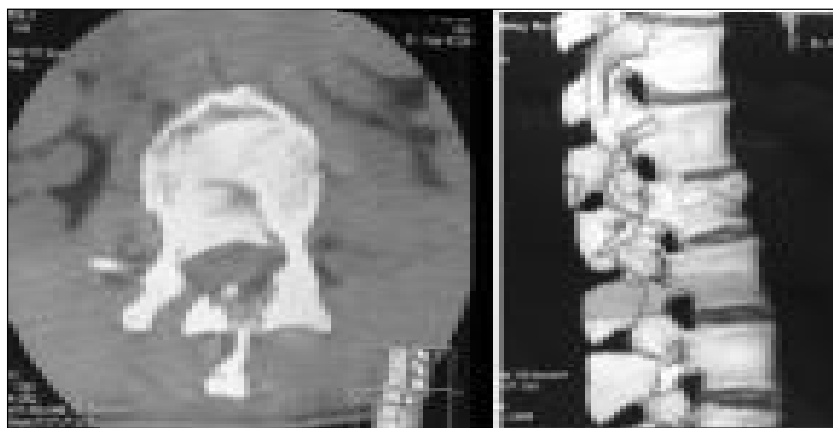


Рис. 2. Компьютерные томограммы больного Г., история болезни № 49301

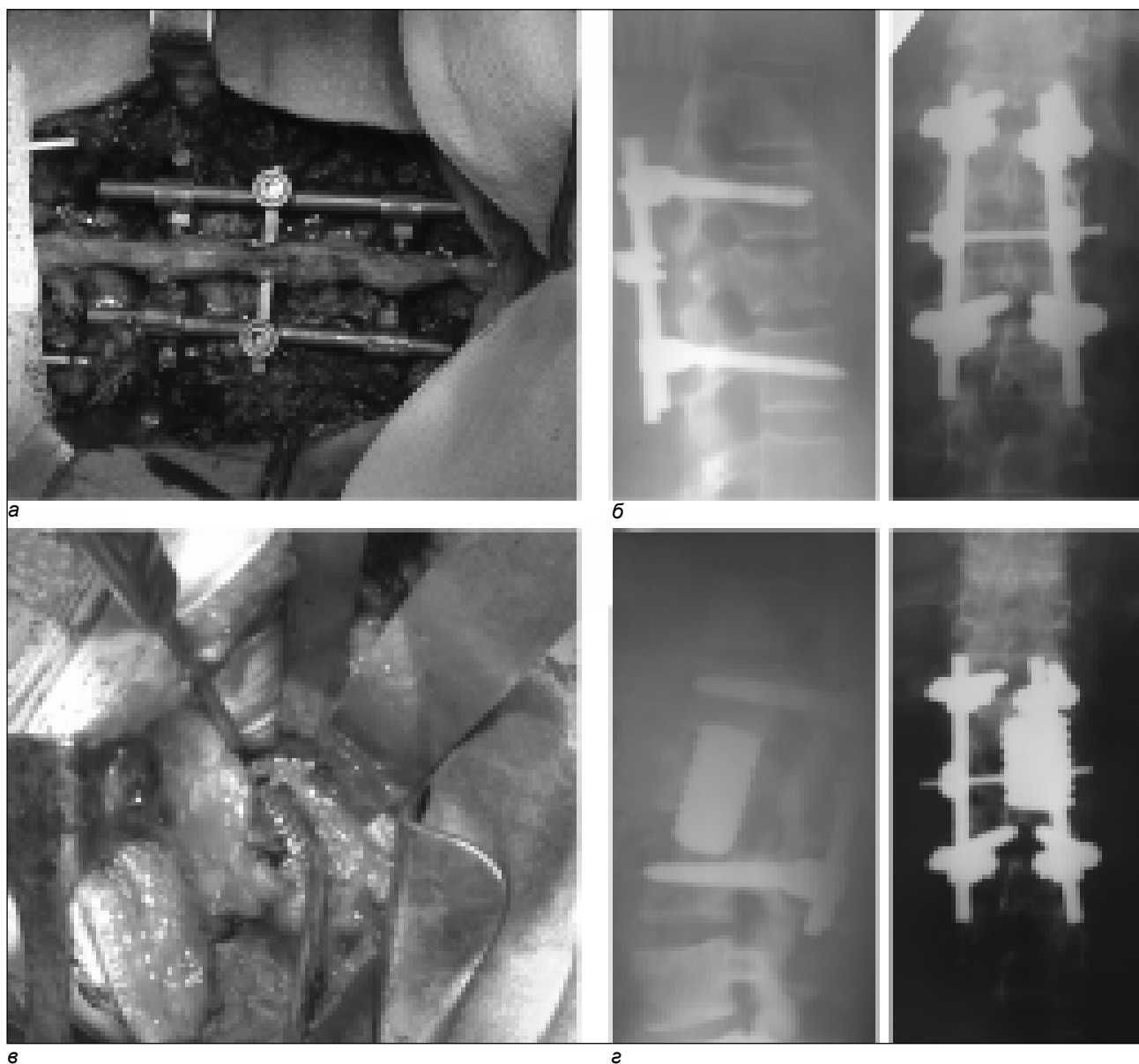


Рис. 3. Этапы хирургического лечения больного Г., история болезни № 49301: *а* – интраоперационная фотография транспедикулярного репозиционностабилизирующего погружного остеосинтеза системой фирмы «Медбиотех»; *б* – контрольные рентгенограммы грудного отдела позвоночника после транспедикулярного остеосинтеза; *в* – интраоперационная фотография переднебокового спондилодеза кейджем фирмы «Медбиотех»; *г* – контрольные рентгенограммы больного после переднебокового спондилодеза

у пациента сохраняется неврологическая симптоматика в виде нижнего парапареза, нарушения функции тазовых органов по типу задержки. Больному выполнена контрольная рентгенография груднопоясничного отдела позвоночника: определяется транспедикулярная конструкция Th11–L1. Учитывая клинику и данные дополнительных методов обследования, 03.09.08 нами выполнена повторная операция: передний трансостракальный декомпрессионный опорностабилизирующий спондилодез Th11L1 имплантатом из пористого никелид-титана (рис. 2, 3).

В послеоперационном периоде проводилось лечение: нейростимулирующая, антибактериальная терапия, лечебная физкультура, физиолечение. Заживление первичным натяжением. На фоне проведенного лечения отмечается

положительная динамика по неврологической симптоматике: регрессировал парез нижних конечностей, сила мышц возросла до 4–5 баллов. Значительно улучшился эмоциональный фон. Восстановление функции тазовых органов.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, мы считаем, что при повреждении более двух колонн спинно-мозгового сегмента одним из способов хирургического лечения позвоночно-спинномозговых повреждений в условиях многопрофильного стационара является транспедикулярный остеосинтез с последующей переднебоковой декомпрессией и замещением тела аутотрансплантатом или металлическим кейджем. Активная хирургическая тактика в остром периоде

травмы позволяет улучшить результаты лечения, сократить сроки госпитализации и инвалидизацию больных с позвоночно-спинно-мозговой травмой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Учуров, О. Н. Стратегия и тактика хирургического лечения повреждений грудного и поясничного отделов позвоночника / О. Н. Учуров, Д. Е. Яриков, А. В. Басков // *Вопр. нейрохирургии.* – 2004. – № 2. – С. 17–25.
2. Щедренко, В. В. Травма позвоночника и спинного мозга / В. В. Щедренко [и др.]. – СПб. : ФГУ РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 2008. – С. 87–117.
3. Корнилов, Н. В. Травматология и ортопедия : руководство для врачей. Т. 4 / Н. В. Корнилов, Э. Г. Грязнухин. – СПб. : Гиппократ, 2006. – 624 с.
4. Кузнецова, Л. Г. Хирургические методы в комплексе лечения переломов грудного и поясничного отделов позвоночника / Л. Г. Кузнецова, Э. А. Рамих // *Материалы конф. «Актуальные вопросы вертебологии».* – Л., 1988. – С. 25–34.
5. Langrana, N. A. Acute thoracolumbar burst fractures : a new view of loading mechanisms / N. A. Langrana [et al] // *Spine.* – 2002. – Vol. 27. – № 5. – P. 498–508.

#### РЕЗЮМЕ

*М. М. Бекков, А. В. Верещачко, Д. Е. Закондырин, А. Н. Ефимов, В. А. Лобода, Г. М. Семенов*

**Хирургический метод в лечении травм грудного и смежных отделов позвоночника и спинного мозга**

Рассмотрены результаты оперативного лечения травм позвоночника и спинного мозга в грудном и смежных отделах в остром периоде. Больным с неврологическим дефицитом компрессионно-ишемического генеза была выполнена задняя транспедикулярная фиксация. По хирургической тактике больные были разделены на три группы: 1) задняя транспедикулярная фиксация; 2) задняя

транспедикулярная фиксация с ламинэктомией; 3) задняя транспедикулярная фиксация с переднебоковой декомпрессией с замещением тела трансплантатом. При анализе результатов лечения через 1,5 месяца после оперативного вмешательства было выявлено, что доля пациентов, у которых наблюдались регресс нарушений чувствительности и нарастание мышечной силы, была наибольшей среди пациентов, которым проводилась задняя транспедикулярная фиксация с переднебоковой декомпрессией с замещением тела трансплантатом. Таким образом, данная хирургическая тактика является наиболее эффективной в остром периоде травмы позвоночника и спинного мозга.

**Ключевые слова:** позвоночник, спинной мозг, травма.

#### SUMMARY

*M. M. Bekov, A. V. Vereshchako, D. E. Zakondyrin, A. N. Efimov, V. A. Loboda, G. M. Semenov*

**Surgical management of traumas in the thoracic and adjacent areas of the spine, and in the spinal cord**

The article presents the results of surgical management of traumas of the spine and the spinal cord in the thoracic and adjacent areas during the acute period. Posterotranspedicular fixation was performed in patients with neurologic deficiency because of compression ischemia. The patients were divided into three groups according to the surgery strategy: 1) posterotranspedicular fixation without additional surgical procedures; 2) posterotranspedicular fixation with laminectomy; 3) posterotranspedicular fixation with anteriolateral decompression with replacement of the vertebra body by a transplant. Analysis of the surgical intervention results 1.5 months later showed that the 3d group patients demonstrated regression of sensitivity disorders and stable increase of the muscular strength. The above-mentioned surgical strategy has proved to be most effective in acute period of the spine and the spinal cord traumas.

**Key words:** surgical management, traumas of the spine and of the spinal cord.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.831-005-079.4:616.831-002

**В. А. Сорокоумов, Н. В. Шулешова,  
К. В. Голиков, О. Р. Мацкевич,  
А. Ю. Пономарева**

### К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ВИЧ- ЭНЦЕФАЛИТА У ЛИЦ МОЛО- ДОГО ВОЗРАСТА (с описани- ем собственного наблюдения)

Кафедра неврологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; СПб ГУЗ ГМПБ №2

Инсульты у лиц молодого возраста, как правило, требуют проведения сложного дифференциального диагно-

за между сосудистым, инфекционным, аутоиммунным поражением головного мозга.

Наиболее часто встречаются кардиоэмболические инсульты при поражении сердца, инсульты при диссекции сосудов, при аномалиях развития сосудов, при антифосфолипидном синдроме, реже встречается атеросклеротическое поражение сосудов у лиц, страдающих сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и гипертонической болезнью [1–3].

ВИЧ-инфекция – вирусное заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией иммунной системы с развитием синдрома приобретенного иммунодефицита. ВИЧ поражает клетки, несущие CD4-рецепторы, которые имеют Т-лимфоциты, а также глиальные клетки мозга – астроциты, олигодендроциты, эндотелиальные клетки сосудистых сплетений оболочек головного и спинного мозга и эпендимы желудочков. Согласно литературным данным, до 70 % ВИЧ-инфицированных пациентов имеют различные неврологические симптомы, развивающиеся на разных стадиях заболевания. В 1/3 случаев неврологические симптомы будут первым проявлением, а другие симптомы ВИЧ выявляются позднее. Пораже-

ние нервной системы при ВИЧ-инфекции и СПИДе может быть как первичным, так и вторичным. При первичном поражении развиваются ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-менингит, васкулярный нейро-СПИД, расценивающийся как инсульт, вакуолярные миелопатии, воспалительные полинейропатии, симметричная сенсорная энцефаломиелополинейропатия. При вторичном поражении (оппортунистические инфекции) возникают токсоплазмозный энцефалит, первичная лимфома, криптококковый менингит, герпетический энцефалит, цитомегаловирусный энцефалит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия [4, 5].

Приводим наблюдение молодой пациентки с ВИЧ-энцефалитом, клинически развивавшимся похожим на полусферный ишемический инсульт.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Т., 38 лет, госпитализирована в Отделение торакальной хирургии ГМПБ № 2 28.11.08 с диагнозом «внебольничная пневмония?». Из анамнеза известно, что в течение последних двух лет два-три раза в год болела простудными заболеваниями, которые сопровождалась сухим кашлем, субфебрильной температурой, лечилась амбулаторно с применением курсов антибактериальных препаратов с положительным эффектом. Страдает артериальной гипертензией с 25-летнего возраста, описывает три гипертонических криза с повышением АД до 220/110 мм рт. ст. Принимала гипотензивные препараты нерегулярно. С 1998 г. при осмотре глазного дна выявляется ангиопатия сетчатки. Страдает ожирением 2 степени. Имеет дочь 16 лет, не замужем, ведет нерегулярную половую жизнь (точных сведений о партнере нет).

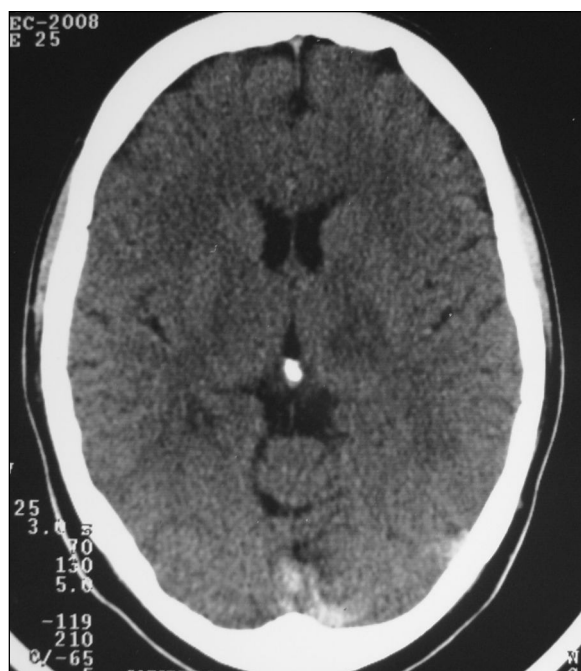


Рис. 1. КТ головного мозга, аксиальная проекция (здесь и далее – описание в тексте)

12.11.2008 появился сухой кашель, субфебрильная температура; лечилась амбулаторно, получала сумамед, затем амоксиклав без эффекта. С 20–21.11.08 появилось онемение в первом пальце правой кисти, которое в течение недели распространилось на всю руку. По данным рентгенографии легких при поступлении данных за пневмонию не получено. Учитывая жалобы на онемение правой руки, больная была осмотрена неврологом. Для уточнения диагноза была выполнена компьютерная томография головного мозга, на которой был выявлен участок пониженной плотности в области базальных ядер слева с переходом на внутреннюю капсулу. Заключение: КТ-картина инсульта по ишемическому типу. Больная была переведена в Отделение сосудистой неврологии, где выполнена люмбальная пункция. Анализ СМЖ: белок – 1,82, цитоз – 159/3 (лимфоциты 127), ПЦР ликвора и крови к вирусам герпеса 1 и 2 типа, вирусу Эпштейн–Барр, цитомегаловирусу, микоплазме, токсоплазме, к микобактерии туберкулеза – отрицательны, посева СМЖ и крови роста не дали. При повторном исследовании крови на наличие антител к токсоплазме и вирусам герпеса 1 и 2 типа получены положительные результаты. При проведении КТ в динамике с внутривенным контрастированием сохранялась зона пониженной плотности сигнала, накопления контрастного вещества не получено (рис. 1).

В клиническом анализе крови отмечалось увеличение СОЭ до 42–58 мм/ч, прогрессирующая лимфопения (25–7%). На ЭЭГ была зарегистрирована эпилептиформная активность в виде билатерально-синхронных вспышек, регистрируемых в теменно-затылочных отделах головного мозга, больше слева. Эхо-КТ без особенностей. Дуплексное сканирование БЦА: патологических особенностей не выявлено. В течение первой недели пребывания в Отделении сосудистой неврологии, несмотря на проводимую антибактериальную

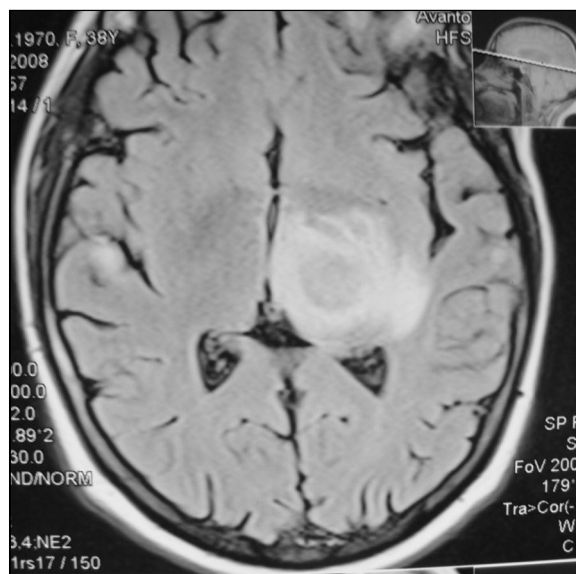


Рис. 2. МРТ головного мозга, T1-ВИ, аксиальная проекция



Рис. 3. МРТ головного мозга, T2-ВИ, коронарная проекция

(ципрофлоксацин, амоксиклав, амикацин, линдацин), противовирусную (ацикловир), противоотечную (дексон, преднизолон), противогрибковую (нистатин, флуконазол) терапию, терапию сульфаниламидами (бисептол), состояние больной прогрессивно ухудшалось: нарастала слабость в правых конечностях, сохранялась фебрильная температура. Неврологический статус: слегка заторможена, на вопросы отвечает замедленно, сглажена правая носогубная складка, язык отклоняется вправо, глубокий правосторонний гемипарез, знак Бабинского справа, правосторонняя гемигипестезия всех видов. Была проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, где выявлено образование таламической области слева,  $3,05 \times 3,21 \times 4,38$  см, в T2-ВИ дает низкий сигнал в центре и повышенный в виде широкого кольца по периферии за счет отека, в T1-ВИ оно гипоинтенсивно в центре и изоинтенсивно с мозговым веществом по периферии. В мозговом веществе

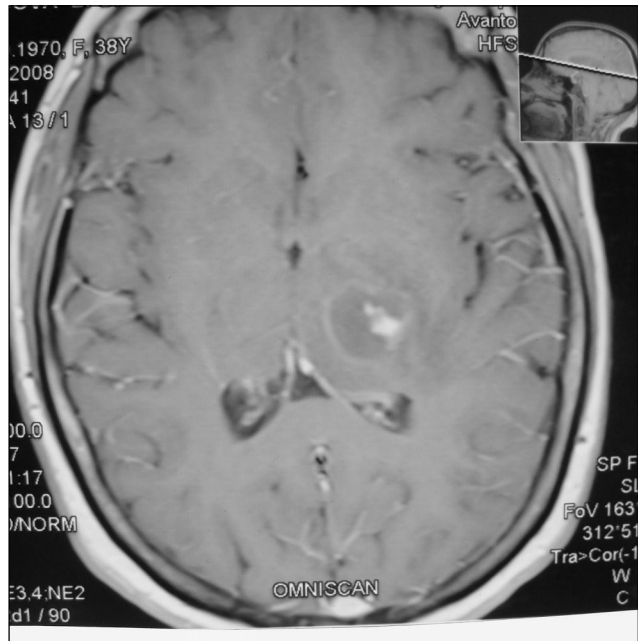


Рис. 4. МРТ головного мозга с контрастированием, T1-ВИ, аксиальная проекция

полушарий справа и слева в височных долях определяются мелкие справа,  $0,77$  см, и слева,  $0,36$  см, гиперинтенсивные на T2-ВИ очаги. Межполушарная щель на уровне третьего желудочка смещена вправо на  $0,7$  см. При контрастном усилении омнисканом  $15$  мл отмечается кольцевидное усиление по периферии и по центру, связанному с кольцом на фоне некротизированного остаточного объема, не накапливающего контрастный препарат. Отмечается также усиление метастатического очага в правой височной области. Заключение: МР-картина опухоли левого полушария головного мозга с центральной парамедианной локализацией, сопровождающейся дислокацией срединных структур и метастазированием. При повторном анализе МРТ – вероятнее

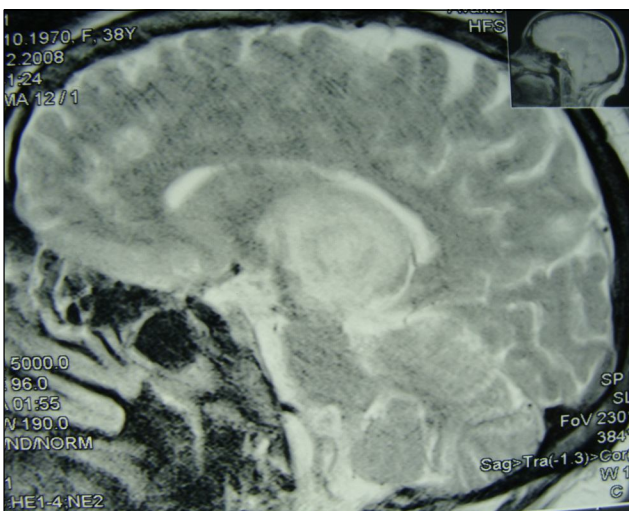


Рис. 5. МРТ головного мозга, T2-ВИ, сагиттальная проекция



Рис. 6. КТ легких и органов грудной клетки

всего, картина соответствует энцефалиту с абсцедированием (рис. 2–5).

Было выполнено исследование крови на онкомаркеры: ферритин – 808,34 нг/мл (норма – 16,4–323), СЕА – 3,8 нг/мл (0,0–5,0), СА-12-5 – 15,23 Ед/мл (0,0–35,00), СА-15-3 – 116,9 Ед/мл (0,0–31,3). При компьютерной томографии легких выявлены двусторонние интерстициальные поражения в обоих легких (рис. 6). Полученные данные вирусологической лаборатории больницы им. Боткина подтвердили диагноз СПИДа: СПИД Ag-At-ВИЧ ИФА\Женский: полож. 0,267\4,631. СПИД Ag\At Комбо\Эбботт\: полож. 1,00\408,92. Т-хелперы – 82 клетки (норма – 550) (рис. 6).

К четвертой неделе нахождения в отделении у пациентки narosли явления дыхательной недостаточности, пациентка была переведена в отделение реанимации 27.12.08, начата ИВЛ. Однако несмотря на проводимую интенсивную терапию, больная скончалась 30.12.08 на фоне явлений нарастающей дыхательной недостаточности.

Посмертный диагноз: *основной*: ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа. ВИЧ-энцефалит. Токсоплазмоз? Пневмоцистная пневмония?; *осложнения*: острая легочная недостаточность от 30.12.08; *сопутствующий*: гипертоническая болезнь II ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск ССО 3; ожирение 3 ст.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудностью диагностики ВИЧ-энцефалита в нашем наблюдении явились данные КТ головного мозга с заключением о наличии очага ишемии в бассейне левой средней мозговой артерии, что в определенной степени подтверждалось данными анамнеза (гипертоническая болезнь с кризовым течением, ангиопатия сетчатки, ожирение) и подострым течением заболевания, что возможно при нарастающем тромбозе мозговых сосудов. Можно ли было сомневаться в диагнозе ОНМК?

Клиническая картина, данные неврологического статуса, картина КТ в начальном периоде болезни не давали оснований сомневаться по поводу диагноза ОНМК. Однако динамика развития заболевания (постепенное прогрессирующее усиление очаговых неврологических симптомов в течение трех недель) и температурная реакция были нехарактерны для сосудистого церебрального поражения. Сомнения в диагнозе ОНМК нашли свое полное подтверждение после проведения МРТ головного мозга, которое указывало на наличие объемного процесса в области левого таламуса и правой височной доли с необходимостью дифференциации между онкологическим и инфекционным поражением.

Также диагностику состояния затруднили отрицательные показатели ПЦР ликвора и крови к различным вирусным и антибактериальным инфекциям, включая туберкулез; неоднозначная трактовка КТ и МРТ головного мозга, при которых было выявлено объемное поражение в области левого зрительного бугра с аналогичными очагами меньшего размера в обоих полушариях, кроме того, был получен положительный анализ на онкомаркер (Фер-

ритин), который увеличивается при раке легкого или печени. Поздно были получены положительные результаты тестов на ВИЧ из вирусологической лаборатории. При ретроспективном анализе случая можно выявить признаки, указывающие на изначальный иммунодефицит при поступлении в стационар (частые «острые бронхиты», длительное применение антибактериальной терапии в течение последних двух лет, фебрильная лихорадка), изменения в анализах крови в виде повышения СОЭ, нарастания лимфопении, отсутствие лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле, признаки серозного менингита в анализе ликвора, отсутствие эффекта от проводимого этиопатогенетического, симптоматического лечения. Диагностика иммунодефицитного состояния стала возможна лишь при выраженном прогрессировании основного патологического процесса, что выражалось в ежедневной фебрильной лихорадке, отсутствии эффекта от антибактериальной, противовирусной, симптоматической терапии, терапии антипиретиками. Окончательный диагноз был поставлен на основании данных вирусологического исследования, анализов крови, ликвора и нейровизуализации. В данном случае картина КТ головного мозга в динамике оказалась малоинформативной, и только проведение МРТ с внутривенным контрастированием позволило установить диагноз энцефалита.

Таким образом, при обследовании лиц молодого возраста с подозрением на инсульт необходимо иметь настороженность в отношении наличия первичного или вторичного иммунодефицита, учитывать указания на сопутствующую патологию, в том числе верхних дыхательных путей в анамнезе, динамику развития неврологических симптомов и данные лабораторных методов исследования, отсутствие наиболее часто встречающихся причин инсульта в виде сердечно-сосудистой патологии, нарушения ритма сердца, инфаркта миокарда и пороков сердца, а также резистентность к проводимой терапии. В тех случаях, когда у молодых лиц развивается подострое поражение головного мозга, необходимо проводить раннюю МРТ-диагностику в дополнение к КТ-исследованию для определения характера поражения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Евтушенко, С. К.* Нейроспид как одна из актуальнейших проблем современной практической неврологии / С. К. Евтушенко, И. Н. Деревянко // Практикующему неврологу. – 2006. – № 5 (9).
2. *Евтушенко, А. С.* О классификации поражений нервной системы у ВИЧ-инфицированных лиц и при синдроме приобретенного иммунодефицита / А. С. Евтушенко, И. Н. Деревянко // Нейроиммунология. – 2001. – Т. 2. – С. 49.
3. *Калашникова, Л. А.* Ишемический инсульт в молодом возрасте: роль антифосфолипидных антител / Л. А. Калашникова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10. – № 4. – С. 8–12.
4. *Калашникова, Л. А.* Расслаивающая гематома (диссекция) стенки ВСА и нарушение мозгового кровообращения / Л. А. Калашникова, А. С. Кадыков, Л. А. Добрынина // Невролог журн. – 2000. – Т. 6. – С. 9.
5. *Кадыков, А. С.* Инсульт в молодом возрасте / А. С. Кадыков, Л. А. Калашникова, Н. В. Шахпаронова // Вестник практ. неврол. – 1996. – № 2. – С. 5–7.

## РЕЗЮМЕ

В. А. Сорокоумов, Н. В. Шулешова, К. В. Голиков,  
О. Р. Мацкевич, А. Ю. Пономарева

**К дифференциальной диагностике острого нарушения мозгового кровообращения и ВИЧ-энцефалита у лиц молодого возраста (с описанием собственного наблюдения)**

В клинической практике невролога все чаще встречаются больные молодого возраста с ВИЧ-инфекцией, у которых на стадии СПИДа поражение ЦНС может дебютировать ВИЧ-энцефалитом с сосудистым типом течения. Проведение дифференциального диагноза является актуальнейшей проблемой, так как более ранняя постановка правильного диагноза влияет на подбор терапии и исход. Приводим пример наблюдения молодой женщины с ВИЧ-энцефалитом.

**Ключевые слова:** инсульт, энцефалит, СПИД.

## SUMMARY

V. A. Sorokoumov, N. V. Shuleshova, K. V. Golikov,  
O. R. Matskevich, A. Yu. Ponomareva

**Differential diagnosis of cerebral insult and HIV-encephalitis in young population**

Nowadays clinical neurological practice more often has to do with HIV infection in young patients. In some of them lesions of CNS at the stage of AIDS may appear as HIV-encephalitis with vascular type of the clinical course. Differential diagnosis presents an actual problem because the earlier the pathology is diagnosed, the easier is the choice of therapy and the better are the results. As an example, we describe a case report of a young woman with HIV-encephalitis.

**Key words:** cerebral insult, encephalitis.

© Д. Е. Зайцев, Е. Р. Баранцевич, С. К. Хоршев, 2009 г.  
УДК 616.891.6-053.32-07-08

**Д. Е. Зайцев, Е. Р. Баранцевич,  
С. К. Хоршев**

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНТЕРИКТАЛЬНОЙ ТРЕВОГИ У ДЕТЕЙ

Детская городская больница № 19 имени К. А. Раухфуса; кафедра нервных болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Научно-исследовательский психоневрологический институт имени В. М. Бехтерева

## ВВЕДЕНИЕ

Тревога, панические атаки относятся к коморбидным (сопутствующим) психическим состояниям, часто встречаемым у пациентов с эпилепсией [2]. Психические нарушения тревожного спектра классифицируются в зависимости от временной соотношенности с наблюдаемыми припадками: перииктальные, иктальные и интериктальные. *Иктальные* симптомы являются клиническими проявлениями самого припадка. *Перииктальные* симптомы – это симптомы, наблюдаемые до (*преиктальные*) либо после (*постиктальные*) припадка, либо и до, и после. *Интериктальные* симптомы – это симптомы, проявляющиеся независимо от припадков [8]. Существуют некоторые эпилептические синдромы, при которых интериктальные нарушения психического и когнитивного характера могут сопутствовать внезапному началу эпилепсии и ослабевать и/или терять силу при устранении эпилепсии. Данные психические нарушения являются проявлениями параиктального процесса [9]. К таким нарушениям относятся тревога и другие нарушения настроения. Тревога и расстройства настроения являются наиболее частыми коморбидными психическими нарушениями у взрослых пациентов с эпилепсией. Исследования,

проведенные на этих пациентах, показали, что частота тревоги у данной группы варьирует в диапазоне 15–25 % [4, 6]. Известно, что постиктальные симптомы – тревога или панические атаки – различаются по тяжести, продолжительности и реакции на лечение интериктальных симптомов [9]. Различные формы тревожных расстройств (генерализованное тревожное, паническое, обсессивно-компульсивное и посттравматическое стрессовое) могут проявляться интериктально теми же клиническими проявлениями, которые наблюдаются у пациентов без эпилепсии. Иктальный страх, или паника, являются самыми распространенными психическими иктальными симптомами [12]. Они могут быть единственными или доминирующими клиническими проявлениями простого фокального припадка (в виде ауры) или начальным симптомом сложного фокального припадка, являющимся отражением эпилептического процесса, обычно локализованного в медиальном (медиио-базальном) отделе височной доли. По имеющимся оценкам, у взрослых пациентов данный психический симптом наблюдается в структуре ауры у 25 % всех обследуемых с вышеуказанной локализацией патологического очага, 60 % из которых представляются как страх или паника, а 20 % – как симптомы депрессии [12]. Интериктальные приступы паники состоят из эпизодов продолжительностью 15–20 мин, но иногда они могут продолжаться несколько часов. Во время интериктального приступа паники чувство страха или паники очень сильно (чувство «нависшего рока») и связано с рядом вегетативных симптомов, включая тахикардию, диффузное потоотделение и одышку [1, 11]. Пациенты, испытывающие иктальную панику, также могут страдать от интериктальных приступов паники, что отмечается примерно у 25 % пациентов с эпилепсией [10]. Более того, наличие иктального страха определяет более высокую вероятность интериктального тревожного расстройства [10]. Нередко случается, что интериктальное тревожное расстройство отмечается одновременно с расстройствами настроения. Это проявляется как инте-

риктальное «расстройство, подобное дистимии», о котором некоторые авторы упоминали как об «интериктальном дисфорическом расстройстве» [5]. У больных эпилепсией наличие тревожных расстройств регистрируется в 30 % случаев, депрессивных расстройств – в 22 %. Для большей части пациентов с последними (73 %) характерны симптомы, соответствующие критериям тревожного расстройства [7]. По данным клинико-экспериментально-психологического обследования, проведенного А. Л. Максумовой и соавт. [2], каждый 4-й пациент подросткового возраста обнаруживал разной степени выраженности когнитивные нарушения, а каждый 5-й – личностные расстройства. Ретроспективно начальные признаки когнитивных нарушений авторы отнесли примерно к 8–9-летнему возрасту, в то время как риск формирования личностных расстройств относился ими преимущественно к 15–16 годам. Клинически указанный круг психопатологических личностных изменений включал аффективные расстройства (в форме дисфорий, склонности к конфликтам, протестным реакциям, агрессии), реже – аутоагрессии (обычно в форме шантажно-демонстративных суицидальных попыток).

**Целью** данного исследования явилось изучение динамики интериктальных тревожных расстройств у детей, страдающих атипичными лобными абсансами (при идиопатической лобной эпилепсии) и простыми абсансами (при идиопатической генерализованной эпилепсии) после компенсации острого эпилептического процесса, а также анализ особенности фармакотерапии данных групп пациентов.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 212 детей 6–18 лет, страдавших идиопатическими формами эпилепсии с атипичными лобными абсансами ( $n=69$ ) (АЛ) и простыми абсансами ( $n=143$ ) (ПА), у которых оценивали состояние эмоционально-волевой сферы (страхи, тревожные состояния различной глубины и длительности, панические атаки), динамику изменения последней в зависимости от периода компенсации эпилептического процесса и исследовали особенности фармакотерапии. Для этого использовались анамнестические сведения, субтесты методики Векслера, адаптированные к применению в детском возрасте («разрезная картинка», «третий лишний», «сюжетные картинки», вопросы на общую осведомленность), «сложная фигура Рея–Остеррица», шкалы ШВОПС (эмоциональность, чувство юмора, распознавание и интерпретация мимики и жестов). Первое психологическое исследование проведено через три или четыре недели после последнего абсанса, зафиксированного в ЭЭГ (как при простых абсансах, так и в случае атипичных лобных абсансов). Второе осуществили через год, третье – через три года ремиссии, последний осмотр и психологическое исследование проводили через пять лет успешной антиконвульсивной терапии, т. е. перед предполагающейся отменой антиконвульсантов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тревожные состояния различной глубины и продолжительности диагностированы как интериктальные после компенсации острого эпилептического процесса: в виде дистимий у 22 детей I группы (31,9 %) – АЛ и у 58 детей (40,6 %) II группы – ПА. Достоверные различия у детей двух групп ( $P<0,002$ ) касались глубокой тревоги, сопровождаемой отчетливым страхом, сочетающимся с вегетативной реакцией (сердцебиением, потоотделением). Сохранялась она, несмотря на анксиолитическую терапию (гидроксизин), после компенсации острого эпилептического процесса в течение первых трех недель у 20 из 69 детей первой группы (29 %) и у 20 из 149 детей второй группы (14 %). Показательно, что через год тревожные состояния различной глубины и длительности (вечерние психологически необъяснимые страхи, внезапно возникающие страхи во время привычных дневных занятий) оставались у 20 детей I группы (хотя в большинстве случаев вегетативная реакция исчезла в первые месяцы после получения контроля над приступами). У детей II группы, которые страдали простыми абсансами, их частота снизилась в два раза (10 детей – 7 %). Затяжные тревожные состояния (продолжительностью не менее недели) развились у детей обеих групп через 3 года после получения контроля над приступами с той же разницей: у детей I группы (АЛ) они отмечались в два раза чаще (2,9 %), чем у детей II группы (ПА) – 1,4 %. Через пять лет компенсации эпилептического процесса это соотношение сохранялось. Важно отметить разную «отзывчивость» на анксиолитическую (противотревожную) терапию детей двух групп. Детям первой группы (АЛ) после безуспешного применения гидроксизина назначался флувоксамин в дозе до 75 мг/сутки на срок до шести месяцев. У детей второй группы (ПА) тревожные состояния компенсировались двухмесячным приемом гидроксизина в средней дозе 25 мг/сутки.

Примерами компенсации тревожных расстройств у детей двух разных групп являются два нижеприведенных клинических наблюдения.

**Клиническое наблюдение № 1.** Ольга К., 8 лет. *Диагноз:* идиопатическая фокальная (лобная) эпилепсия. Сопутствующий диагноз: интериктальное тревожное расстройство.

Жалобы на приступы двух видов: отключения сознания, сопровождающиеся подергиванием век, до 15 раз в сутки, без приуроченности, начавшиеся в 5-тилетнем возрасте. Приступы в виде вздрагиваний рук и плечевого пояса при одновременном повороте головы влево, начавшиеся с 7-милетнего возраста. Со слов мамы, в последние полгода изменился характер девочки: появились периоды агрессии, стала упрямой, грубой, появился страх посещения школы, оставаться дома одной, спать в комнате в одиночестве, так называемые «детские страхи», которые носили упорный нарастающий характер.

*Из анамнеза:* двоюродная тетя по материнской линии страдает эпилепсией с редкими судорожными приступа-



ми. Девочка от II беременности, протекавшей с токсикозом первой половины. Роды в срок без осложнений. Темпы раннего психомоторного развития своевременны. В 5-тилетнем возрасте у пациентки были замечены замиранья, длительностью до нескольких секунд, иногда с неудерживанием мочи. К 7-ми годам отключения были ежедневными, до 10 в день. В этом же возрасте присоединились приступы, сопровождающиеся вздрагиванием плечевого пояса, рук с поворотом головы влево. В 6-тилетнем возрасте назначен фенобарбитал 0,05 на ночь, вальпроат натрия 300 мг 2 раза в день.

*В отделении:* в ясном сознании, ориентирована, контактна. Выглядит жизнерадостной, общительной, активной; хорошо чувствует дистанцию в общении, тревожно и напряженно озирается по сторонам. В выполнении заданий не сосредоточена, отвлекается. Эмоционально напряжена, зажата, тревожна. Интеллектуальное развитие девочки соответствует возрастной норме. Неврологически: очаговой симптоматики не выявлено. Соматически: во время нахождения в отделении благополучна.

При поступлении был отменен фенобарбитал. Проведено ЭЭГ-исследование на фоне приема вальпроата натрия (депакина хроно 0,3) – 600 мг/сут. При ГВ зафиксирован генерализованный синхронный разряд «острая-медленная волна» 2,5 Гц, с большей амплитудой в лобных отведениях длительностью 11 секунд. После этого в терапию вальпроатом натрия (депакином 0,3) – 900 мг/сут. – введен ламотриджин – 100 мг/сут. В течение месяца ЭЭГ не выявляла эпилептической активности. Несмотря на редукцию приступов и нормализацию ЭЭГ, девочка оставалась эмоционально лабильной, ранимой, предъявляла многочисленные жалобы на тревожные опасения, страх темноты, одиночества. Назначен гидроксизин (атаракс) в дозе 25 мг/сут. В течение трех недель терапии тревожность сохранялась. Переведена на лечение флувоксамин в возрастающих дозировках: в первые 7 дней 12,5 мг/сут., с увеличением по 12,5 мг/неделю доза доведена до 50 мг/сут., которая сохранялась на протяжении трех месяцев. Постепенно в течение месяца девочка стала посещать учебный класс, где показала хорошие способности по математике. В школе впервые стала вызываться отвечать на уроках. Стала активной, общительной, ласковой с родителями. Тем не менее эмоциональная лабильность сохранялась.

*Катамнез* через три года: девочка учится в 6-м классе массовой школы. С программой справляется удовлетворительно. Остается эмоционально ранимой, чрезмерно впечатлительной, иногда плаксивой. Получает антиэпилептические препараты, курсы анксиолитической терапии. Контроль над приступами длится на протяжении более трех лет. При беседе контактна, остается тревожной, впечатлительной. Жалуется на эпизодические неопределенные страхи по вечерам.

Особенностью течения затяжного тревожного расстройства у девочки, страдавшей атипичными лобными абсансами, было то, что тревога в виде немотивированного страха с периодами агрессии существовала до ком-

пенсации атипичных лобных абсансов. Протекало тревожное состояние на фоне сниженного настроения после компенсации приступов и было достаточно стойким при применении анксиолитической терапии. Сниженное настроение, сопровождавшееся затяжным тревожным расстройством, редуцировалось при применении антидепрессивной терапии.

**Клиническое наблюдение № 2.** Галя Л., 14 лет. *Диагноз:* идиопатическая генерализованная эпилепсия, статусное течение простых абсансов.

*Из анамнеза:* девочка от I беременности с токсикозом первой половины, роды в 42 недели, физиологические; закричала сразу, масса 4450, длина 53 см. Росла и развивалась своевременно. Посещала детский сад с 3-х лет, с 7-ми лет – среднюю школу. В течение последнего полугодия отмечается ухудшение успеваемости: ухудшилось запоминание нового материала, стала быстро утомляться, но по основным предметам в школе продолжала успевать удовлетворительно. На уроках в школе иногда с большой задержкой (до 10 секунд) отвечала на поставленный вопрос. Год назад внезапно исчезла из дома. Ее нашли через 12 часов в отделении милиции испуганную, ничего не понимающую. На вопросы отвечала сбивчиво, «заплетающимся» языком. Обратились к психиатру. Был назначен финлепсин (200 мг/сут.). За год подобные состояния возобновлялись 6 раз.

*В отделении:* при исследовании внутренних органов отклонений не выявлено.

*Неврологически:* легкий тремор языка, небольшой тремор пальцев рук, усиливающийся при пальценосовой пробе. Патологических рефлексов не выявлено.

Фоновая запись ЭЭГ характеризовалась медленно-волновой активностью, на фоне которой регистрировались генерализованные синхронные разряды комплексов «пик – волна» с частотой 3 Гц длительностью от 5 до 8 секунд на протяжении всей записи. Сознание было несколько угнетено, но контакту доступна, отмечалась брадипсихия.

Психическое состояние при поступлении определялось статусным течением абсансов. Ориентировка всех видов приближительна; отказывалась посещать учебный класс. Несмотря на состояние, старалась выполнять получаемые задания и поручения, но быстро уставала и ложилась в постель. Интеллектуальная деятельность характеризовалась бедностью ассоциаций, повышенной истощаемостью интеллектуальной деятельности: быстро ухудшалось качество ответов, снижалось внимание. О состояниях спутанного сознания ничего сказать не могла, плакала. Появились нарушения сна: засыпание было затруднено, сон стал поверхностным, с пугающими сновидениями и частыми пробуждениями. С первого дня госпитализации получала терапию, направленную на лечение абсансов: вальпроат натрия (депакин) 900 мг/сут. Уже через неделю в ЭЭГ не было зафиксировано коррелятов абсансов. С началом нормализации ЭЭГ появились нарушения эмоционально-волевой сферы: стала раздражительной, капризной, привязчивой к персоналу, пугливой. При получении отказа

у родителей легко возбуждалась, становилась агрессивной. Такое поведение быстро сменялось плачем, просьбами о прощении с последующим коротким сном. Усилились нарушения ночного сна. Это состояние длилось около десяти дней. Назначение гидроксизина (агаракса) изменило состояние. Быстро нормализовался сон. Поведение стало целенаправленным, предсказуемым. Эмоциональный фон нормализовался.

*Катамнез* через пять лет: учится в техническом колледже удовлетворительно. ЭЭГ не выявляет пароксизмальной эпилептической активности. Идет снижение суточной дозы вальпроата натрия. Планируется отмена его приема.

Особенностью представленного клинического наблюдения явился относительно поздний для данного возраста дебют простых абсансов. Их статусное течение привело к состоянию спутанного сознания, при котором девочка совершала внешне обычные поступки с последующей полной амнезией на события во время этих действий (антероретроградная амнезия). После медикаментозной компенсации абсансов резко изменилось поведение, которое характеризовалось агрессивностью, капризностью, плаксивостью. Наряду с этим, ухудшился сон и усилилась тревога. Показательно, что значительно выраженная клиническая картина психических нарушений с тревогой редуцировалась под действием однократного (двухмесячного) курса анксиолитической терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Идиопатическая фокальная эпилепсия с атипичными лобными абсансами по сравнению с идиопатической генерализованной эпилепсией с простыми абсансами характеризуется более легким клиническим течением, особенностью которого является неполная утрата сознания при приступах, но сопровождается большей глубиной и продолжительностью тревожных расстройств, а также стойкостью эмоциональных нарушений, не регрессирующих достаточно долго (свыше 3-х лет) после достижения компенсации эпилептического процесса, что требует проведения длительной анксиолитической терапии.

2. Регресс эмоциональных нарушений у детей, страдающих идиопатической генерализованной эпилепсией с простыми абсансами, несмотря на их статусное течение, в большинстве случаев наступает после однократного курса противотревожной терапии и, как правило, не требует его повторения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бехтерев, В. М. Невропатологические и психиатрические наблюдения / В. М. Бехтерев. – СПб., 1900. – С. 105–112.
2. Геген, Б. Влияние коморбидностей ассоциированных с эпилепсией / Б. Геген // Пароксизмальный мозг: Мультидисциплинарный подход к проблеме. – СПб., 2008. – С. 109.
3. Максимова, А. Л. Принципы терапии больных эпилепсией с психическими нарушениями / А. Л. Максимова [и др.] // Материалы рос. науч.-практ. конф. – Смоленск, 1997. – С. 40.

4. Edeh, J. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy / J. Edeh, B. Toone // Br. J. Psychiatry. – 1987. – № 151. – P. 95–101.

5. Hermann, B. P. Interictal psychopathology in patients with ictal fear: a quantitative investigation / B. P. Hermann [et al] // Neurology. – 1982. – № 32. – P. 7–11.

6. Jacoby, A. The clinical course of epilepsy and its psychological correlates: findings from a UK community study / A. Jacoby [et al] // Epilepsia. – 1996. – № 37. – P. 48–61.

7. Jones, J. Clinical Assessment of Axis I Psychiatric Morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation / J. Jones [et al] // J. Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2004. – № 4. – P. 20–25.

8. Kanner, A. M. The localizing yield of sphenoidal and anterior temporal electrodes in ictal recordings: a comparative study / A. M. Kanner [et al] // Epilepsia. – 2002. – № 43. – P. 89–96.

9. Kanner, A. M. Psychiatric phenomena as an expression of postictal and paraictal events / A. M. Kanner, R. Kuzniecky // Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment. – 2004. – № 39. – P. 15–35.

10. Pariente, P. D. Lifetime history of panic attacks and epilepsy: an association from a general population survey / P. D. Pariente, J. P. Lepine, J. Lellouch // J. Clin. Psychiatry. – 1991. – № 52. – P. 8–9.

11. Williams, D. The structure of emotions reflected in epileptic experiences / D. Williams // Brain. – 1956. – № 79. – P. 29–67.

## РЕЗЮМЕ

Д. Е. Зайцев, Е. Р. Баранцевич, С. К. Хоршев

### Диагностика и лечение интериктальной тревоги у детей

У 212 детей в возрасте от 6 до 18 лет, страдавших идиопатическими формами эпилепсии с атипичными лобными абсансами (n = 69) и простыми абсансами (n=143), оценивали динамику интериктальной тревоги и исследовали особенности фармакотерапии. Установлено, что идиопатическая фокальная эпилепсия с атипичными лобными абсансами по сравнению с идиопатической генерализованной эпилепсией с простыми абсансами клинически протекает более легко, но характеризуется большей глубиной и продолжительностью тревожных расстройств, а также стойкостью эмоциональных нарушений, не регрессирующих достаточно долго (свыше 3-х лет) после достижения компенсации эпилептического процесса и требующих проведения анксиолитической терапии.

**Ключевые слова:** тревожные расстройства, атипичные лобные абсансы, простые абсансы, анксиолитическая терапия.

## SUMMARY

D. Ye. Zaitsev, S. K. Khorshv, Ye. R. Barantsevich

### Diagnosis and treatment of interictal anxiety in children

The dynamics of interictal anxiety was assessed and peculiarities of pharmacotherapy studied in 212 children aged 6 to 18 years, suffering from idiopathic forms of epilepsy with atypical frontal absences (n=69) and simple absences (n=143). Idiopathic focal epilepsy with atypical frontal absences was found to have a milder clinical course as compared with idiopathic generalized epilepsy with simple absences, but it is characterized by a greater depth and duration of anxiety disorders as well as by persistence of emotional disturbances that do not regress long enough (over 3 years) after achieving a compensation of the epileptic process and need anxiolytic therapy.

**Key words:** anxiety disorders, atypical frontal absences, simple absences, anxiolytic therapy.

© М. Ю. Ерина, 2009 г.  
УДК 616.379-008.64:616.12-008

**М. Ю. Ерина**

## ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД), широко распространенный в странах с высоким уровнем жизни, называют одной из «болезней цивилизации» [1, 4]. Ежегодно в России заболевают сахарным диабетом 1 типа более 200 тысяч человек [4]. Большинство больных СД 1 типа – лица в возрасте до 40 лет, наиболее социально активная и трудоспособная часть населения. В отличие от больных, страдающих СД 2 типа, кардиоваскулярный риск при сахарном диабете 1 типа считался меньшим, так как в меньшей степени ассоциировался с атеросклерозом [6]. Однако дальнейшие исследования показали, что наличие и выраженность хронических осложнений, в том числе сердечно-сосудистых, прежде всего, зависят от его длительности и компенсации углеводного обмена [3]. Диабетическая кардиоваскулярная вегетативная нейропатия (ДКВН) дополняет картину поражения сердца при СД [2, 5]. По данным D. J. Ewing et al. (1981), в течение 5-летнего периода наблюдения смертность среди диабетиков с ДКВН составила 29 % по сравнению с 6 % смертности пациентов без ДКВН [7]. До настоящего времени остается не достаточно изученным вопрос о состоянии вегетативной регуляции сердечной деятельности при сочетании СД с диабетической дистрофией миокарда (ДДМ) и ИБС.

**Целью** исследования явилось изучение особенностей вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных СД 1 типа в зависимости от кардиальной патологии и состояния компенсации углеводного обмена.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследованы 102 больных сахарным диабетом 1 типа (средний возраст составил 31,8±1,0 года; средняя продолжительность заболевания – 6,7±0,7 года), из них мужчин – 49 (48 %), женщин – 53 (52 %). Контрольную груп-

пу составил 31 человек – практически здоровые лица (средний возраст – 26,5±2,0 года, мужчин – 17, женщин – 14). В исследование не включались больные с инфарктом миокарда, ОНМК, ХПН выше I стадии, врожденными и приобретенными пороками сердца, первичными кардиомиопатиями, ХСН выше II функционального класса по NYHA, сопутствующей эндокринологической патологией.

На основании клинко-инструментального исследования у 38 больных была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) и у 64 – ДДМ. Группы не различались по продолжительности СД, наличию хронических осложнений и состоянию углеводного обмена (все при  $p > 0,05$ ). Для изучения состояния вегетативной регуляции ритма сердца и выявления диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии (ДКВН) использовались спектральный и временной анализ variability ритма сердца (ВРС) при проведении СМ ЭКГ по Холтеру. Рассчитывались временные (SDNN, RMSSD, pNN50) и спектральные (VLF, LF, HF, tP) показатели, значения nLF и nHF и показатели вагосимпатического баланса (LF/HF, nLF/nHF).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика ВРС у больных СД с ДДМ, ИБС и в контрольной группе представлена в табл. 1.

Таблица 1  
Сравнительная характеристика ВРС у больных СД с ДДМ, ИБС и в контрольной группе за сутки

Показатель ВРС	Группы обследованных			P
	контрольная (n=31)	I группа ДДМ (n=64)	II группа ИБС (n=38)	
tP, мс <sup>2</sup>	5590,0±952,1	2215,2±214,3	2213,3±291,2	K-I<0,05 K-II<0,05 I-II>0,05
VLF, мс <sup>2</sup>	3592,6±744,5	1565,3±153,3	1551,8±206,3	K-I<0,05 K-II<0,05 I-II>0,05
LF, мс <sup>2</sup>	1284,5±193,5	481,1±50,0	518,1±77,3	K-I<0,01 K-II<0,01 I-II>0,05
HF, мс <sup>2</sup>	710,8±139,6	176,2±20,6	152,9±17,8	K-I<0,05 K-II<0,01 I-II>0,05
LF/HF	2,2±0,3	3,4±0,3	3,9±0,3	K-I<0,05 K-II<0,01 I-II<0,05
nLF, n.e.	61,1±3,1	71,6±1,3	75,5±1,5	K-I<0,05 K-II<0,01 I-II<0,05
nHF, n.e.	36,9±3,1	26,6±1,3	22,5±1,5	K-I<0,05 K-II<0,05 I-II<0,05
nLF/nHF	1,9±0,2	3,3±0,3	3,9±0,3	K-I<0,05 K-II<0,05 I-II<0,05
SDNN, мс	65,5±6,5	39,3±2,2	35,8±2,8	K-I<0,05 K-II<0,05 I-II>0,05
pNN50, %	23,5±4,3	5,2±1,1	2,9±0,8	K-I<0,01 K-II<0,01 I-II<0,05
RMSSD, мс	45,3±6,1	20,7±1,8	17,1±1,8	K-I<0,05 K-II<0,01 I-II>0,05

Таблица 2  
Сравнительная характеристика ВРС в динамике в группах больных с ДДМ и ИБС за сутки

Показатель ВРС	I группа ДДМ (n=64)			II группа ИБС (n=38)		
	1-е исследование, M±m	2-е исследование, M±m	p	1-е исследование, M±m	2-е исследование, M±m	p
tP, мс <sup>2</sup>	2215,2±214,3	4381,0±548,4	p<0,01	2213,3±291,2	3061,8±689,4	p<0,05
VLF, мс <sup>2</sup>	1565,3±153,3	2957,0±382,8	p<0,01	1551,8±206,3	2040,6±434,5	p>0,05
LF, мс <sup>2</sup>	481,1±50,0	966,3±119,1	p<0,01	518,1±77,3	807,8±209,5	p<0,05
HF, мс <sup>2</sup>	176,2±20,6	456,8±75,0	p<0,01	152,9±17,8	211,1±55,7	p>0,05
LF/HF	3,4±0,3	2,7±0,2	p<0,05	3,9±0,3	4,1±0,6	p>0,05
nLF, н.е.	71,6±1,3	69,5±1,5	p>0,05	75,5±1,5	75,8±1,8	p>0,05
nHF, н.е.	26,6±1,3	28,4±1,5	p>0,05	22,5±1,5	22,2±1,8	p>0,05
nLF/nHF	3,3±0,3	2,8±0,2	p>0,05	3,9±0,3	4,1±0,5	p>0,05
SDNN, мс	39,3±2,2	54,4±4,0	p<0,01	35,8±2,8	39,0±5,1	p>0,05
pNN50, %	5,2±1,1	13,2±2,5	p<0,01	2,9±0,8	4,9±2,0	p>0,05
RMSSD, мс	20,7±1,8	34,4±3,7	p<0,01	17,1±1,8	21,3±3,7	p>0,05

Как видно из данных табл. 1, в целом за сутки все показатели ВРС достоверно отличались в группах больных с ДДМ и ИБС от показателей контрольной группы (p<0,01–0,05). При этом общая мощность спектра (tP), очень медленные, медленные и быстрые волны (VLF, LF, HF) были достоверно снижены по сравнению с контрольной группой у больных как с ДДМ, так и ИБС, однако достоверной разницы между этими показателями в группах больных с диабетом не получено (p>0,05). Что же касается нормированных показателей медленных и быстрых волн (nLF, nHF), то оказалось, что показатель nLF достоверно повышен, а nHF достоверно снижен у больных с ИБС по сравнению с больными с ДДМ (p<0,05). Вследствие этого показатели вегетативного баланса (LF/HF, nLF/nHF) у больных с ИБС достоверно выше по сравнению с больными с ДДМ (соответственно 3,4±0,3 и 3,9±0,3; 3,3±0,3 и 3,9±0,3 при p<0,05). Из временных показателей отмечается достоверное снижение pNN50 у больных ИБС по сравнению с больными ДДМ (соответственно 5,2±1,1 и 2,9±0,8 при p<0,05). Полученные данные свидетельствуют о снижении активности как симпатического, так и парасимпатического звена ВНС, а также центральных механизмов регуляции системы кровообращения у больных СД I типа с ДДМ и ИБС. При этом у больных с ИБС отмечается

более выраженное снижение парасимпатической активности по сравнению с больными с ДДМ.

Данные исследования проводились в динамике через 4–5 месяцев после стационарного лечения в состоянии компенсации СД. Средний уровень гликемии уменьшился в группе больных с ДДМ до 7,2±0,8 ммоль/л, а в группе больных с ИБС – до 7,6±1,2 ммоль/л (по сравнению с первым исследованием p<0,05). Сравнительная характеристика ВРС в динамике в группах больных с ДДМ и ИБС за сутки представлена в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, в группе больных с ДДМ все показатели ВРС с высокой степенью достоверности (p<0,01) увеличились. Что же касается

показателя вегетативного баланса (LF/HF), то он достоверно снизился. Показатели вагосимпатического баланса существенно не изменились (p>0,05), так как повышение активности касалось как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. В группе больных ИБС при повторном исследовании выявлялось достоверное увеличение активности только симпатического отдела ВНС (LF). Другие показатели, характеризующие состояние парасимпатического отдела ВНС и высших регуляторных центров, хотя и возросли, но статистически достоверных различий не получено (p>0,05).

Из 102 больных СД I типа у 33 человек (32,4 %) выявлены клинические и вегетативные нарушения, свойственные диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатии (ДКВН): синусовая тахикардия, ригидный ритм, ортостатическая гипотензия, значительное снижение мощности волн LF и HF. ВРС у больных с ДКВН в динамике за сутки представлена на табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, все показатели (как спектральные, так и временные) были низкими при первом и при повторном исследовании и в динамике достоверно не изменились (p>0,05). Это касалось показателей, характеризующих как парасимпатическую, так и симпатическую активность отделов ВНС, и свидетельствовало об автономной денервации сердца.

Таблица 3  
Вариабельность ритма сердца у больных с ДКВН в динамике за сутки

Показатель ВРС	1-е исследование	2-е исследование	P
tP, мс <sup>2</sup>	854,3±70,2	1020,5±136,6	p>0,05
VLF, мс <sup>2</sup>	603,2±42,9	683,9±95,7	p>0,05
LF, мс <sup>2</sup>	183,4±21,6	235,9±45,0	p>0,05
HF, мс <sup>2</sup>	78,4±13,0	98,6±20,4	p>0,05
LF/HF	2,7±0,4	3,2±0,4	p>0,05
nLF, н.е.	70,1±1,9	70,7±2,6	p>0,05
nHF, н.е.	27,9±1,9	27,3±2,6	p>0,05
nLF/nHF	2,6±0,5	3,1±0,6	p>0,05
SDNN, мс	20,5±1,5	26,0±1,8	p>0,05
RMSSD, мс	12,0±1,3	13,2±1,6	p>0,05
pNN50, %	1,7±0,6	1,9±0,6	p>0,05

## ВЫВОДЫ

Исследование ВРС по данным спектрального и временного анализа показало, что у больных сахарным диабетом в сочетании с ДДМ и ИБС определяется снижение активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, а также нарушение центральных механизмов регуляции сердечной деятельности в период декомпенсации диабета. Наиболее выраженное снижение парасимпатической активности имеет место у больных ИБС. При компенсации диабета показатели ВРС в группе с ДДМ восстанавливаются, а у больных с ИБС сохраняется снижение активности парасимпатического отдела ВНС и высших регуляторных центров. При ДКВН положительной

динамики не наблюдается, что свидетельствует об автономной денервации сердца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, М. И. Состояние и перспективы борьбы с сахарным диабетом / М. И. Балаболкин // Проблемы эндокринологии. – 1997. – Т. 43. – № 6. – С. 3–9.
2. Верткин, А. Л. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия / А. Л. Верткин [и др.] // Сахарный диабет. – 2004. – № 1. – С. 38–44.
3. Дедов, И. И. Диабетическое сердце : основные закономерности / И. И. Дедов. – М., 2004. – С. 2.
4. Дедов, И. И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» : метод. реком. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. – М., 2003. – 88 с.
5. Халимов, Ю. Ш. Функциональные аспекты диабетической кардиоваскулярной нейропатии : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Ю. Ш. Халимов. – СПб., 2003. – 35 с.
6. Balkou, B. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic me / B. Balkou [et al] // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 360–367.
7. Ewing, D. J. Cardiac autonomic neuropathy in diabete : comparison of measure of RR interval variation / D. J. Ewing [et al] // Diabetologia. – 1981. – № 21. – P. 18–24.

## РЕЗЮМЕ

М. Ю. Ерина

**Особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных сахарным диабетом 1 типа**

У 102 больных сахарным диабетом 1 типа с сопутствующей кардиальной патологией (диабетическая дистрофия миокарда, ИБС) исследованы показатели variability ритма сердца при декомпенсации и компенсации углеводного обмена. Выявлено достоверное сни-

жение всех показателей variability ритма сердца по сравнению со здоровыми лицами в период декомпенсации. При достижении компенсации в группе с диабетической дистрофией миокарда спектральные и временные показатели восстанавливаются. В группе больных с ИБС при достижении компенсации сахарного диабета сохраняется снижение парасимпатической активности ВНС. В группе больных с диабетической кардиоваскулярной вегетативной нейропатией выявлено отсутствие достоверной положительной динамики показателей variability ритма сердца вследствие автономной денервации сердца, что свидетельствует о необратимости вегетативных нарушений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, диабетическая дистрофия миокарда, ИБС, variability ритма сердца, диабетическая кардиоваскулярная вегетативная нейропатия.

## SUMMARY

M. Y. Yerina

**Features of vegetative regulation of heart activity in patients with diabetes mellitus type 1**

In 102 patients with diabetes mellitus (DM) type 1 associated with cardiac pathology (diabetic myocardium dystrophy – DMD and IHD) parameters of the heart rate variability were investigated in the stages of compensation and decompensation of carbohydrate metabolism. During the stage of glucose level correction all indexes of the heart rate variability were significantly decreased versus the data in the controls. Spectrum and duration indexes in DMD group were normalized after correction of the glucose levels. Decrease of parasympathetic activity of VNS was persisting in patients with IHD in the compensatory stage of DM. In patients with diabetic cardiovascular neuropathy no significant positive dynamics was noticed in the heart rate variability parameters because of autonomous denervation of the heart – which proves inversibility of vegetative disorders.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, diabetic myocardium dystrophy, ischemic heart disease (IHD), heart rate variability, cardiac autonomous neuropathy.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 612.115-08

**Л. В. Галевская, И. Л. Соловцова,  
Е. В. Рюмина, М. А. Соловьева**

## ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

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

## ВВЕДЕНИЕ

Препарат «Реамберин» (НТФФ «Полисан», СПб.) нашел широкое применение в разных областях медицины [2–5]. Реамберин предназначен для внутривенного введения, поэтому представляет интерес его возможное влияние на гемолитический процесс.

Целью настоящей работы явилось изучения воздействия реамберина на два разных вида гемолиза: 1) фотолизиса эритроцитов, обусловленного окислительным стрессом; 2) комплементзависимого гемолиза, протекающего без участия активных форм кислорода.

В экспериментах использовалась разработанная нами модель фотолизиса эритроцитов человека [6]. В качестве фотосенсибилизатора использовали препарат «Радахлорин» (ООО «Рада-Фарма», Москва).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эритроциты человека получали из цитратной крови путем центрифугирования при 1500 об./мин в течение 10 минут с последующим трехкратным отмыванием физиологическим раствором. Далее клетки стабилизировали не менее суток при 4 °С в реактиве Олсвера. Перед использованием эритроциты трижды отмывали от реактива физиологическим раствором и готовили стандартную взвесь клеток в 5 мМ вероналово-мединаловом буфере (рН 7,4). В стандартной взвеси после разведения ее в 8 раз буферным раствором оптическая плотность при 800 нм составляла 0,560±0,020. К 0,1 мл стандартной взвеси эритроцитов добавляли 0,02 мл раствора радахлорина (фотосенсибилизатор) и буферный раствор до объема 0,8 мл. Конечная концентрация радахлорина составляла 87,5 мкг/мл. Инкубационную смесь облучали светом гелий-неонового лазера ШАТЛ-1 (λ=633 нм, мощность на выходе – 13 мВт). Исследованные эритроциты значитель-

Таблица 1  
Средние параметры фотолизиса эритроцитов человека в присутствии разных концентраций реамберина, в % к контролю (физиологический раствор)

Реамберин (мл)	t50	V
0,02 (n=10)	111±36	98±33
0,04 (n=9)	116±27	82±44
0,06 (n=9)	132±21 *	73±39 *
0,08 (n=9)	172±42 *	55±26 *
0,10 (n=6)	234±87 *	25±23 *

\* p<0,01.

но отличались по чувствительности к облучению, поэтому перед экспериментом проводился подбор оптимальной дозы путем варьирования времени экспозиции лучевого воздействия. Облученную смесь (0,8 мл) перенесли в кювету спектрофотометра и регистрировали динамику снижения светопоглощения при 800 нм с автоматической пятисекундной регистрацией. Параметрами гемолитической кривой являлись следующие: t50, или время 50 % лизиса эритроцитов (в секундах), и V, или скорость гемолиза (в дЕ/мин).

При изучении влияния реамберина на фотогемолиз в стандартную смесь эритроцитов до облучения вносили различные объемы (0,02–0,10 мл) реамберина, 0,02 мл радахлорина и буфер до объема 0,8 мл. В контроле вместо реамберина добавляли соответствующее количество физиологического раствора. Регистрировали динамику фотогемолиза.

Регистрация комплементзависимого гемолиза осуществлялась в термостатированной при 37 °С кювете спектрофотометра, в которую добавляли 0,1 мл сыворотки крови человека и 5 мМ вероналово-мединаловый буфер (рН 7,4) до объема 0,7 мл. После прогревания инкубационной смеси в течение 3 минут в нее добавляли 0,1 мл предварительно отмытых эритроцитов кролика. Регистрировали снижение оптической плотности взвеси при 800 нм через пятисекундные интервалы. По полученным гемолитическим кривым определяли параметры комплементзависимого гемолиза, а именно: lag-t, или продолжительность индукционного периода в секундах, и V, или скорость гемолиза в млн эритроцитов, лизированных за 1 минуту [1].

При изучении влияния реамберина на комплементзависимый гемолиз различные количества препарата (от 0,02 до 0,10 мл) добавляли в инкубационную систему. В качестве контроля в инкубационную смесь вместо препарата добавляли соответствующее количество физиоло-

Таблица 2

Средние величины (n=10) параметров активации комплемента человека в присутствии реамберина, в % к контролю (физиологический раствор)

Реамберин (мл)	Lag-t	V
0,02	115±33	99±15
0,04	102±22	99±13
0,06	109±31	111±18
0,08	110±33	109±20
0,10	113±29	108±22

гического раствора. Регистрировали комплементзависимый гемолиз.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Регистрация фотолизиса сенсibilизированных радахлорином эритроцитов человека выявила значительные индивидуальные особенности в чувствительности клеток к облучению. При исследовании влияния реамберина на фотогемолиз было выявлено существенное дозозависимое ингибирование процесса, которое проявлялось в повышении t50 и снижении скорости гемолитического процесса (табл. 1). Таким образом, реамберин оказался мощным ингибитором фотогемолиза.

Оказалось, что различные пробы эритроцитов отличались не только разной чувствительностью к облучению, но и индивидуальной реакцией на действие препарата. Из-за значительного разброса данных, обусловленной различной чувствительностью индивидуальных эритроцитов к облучению и к реамберину, ингибирование фотогемолиза было статистически достоверным (p<0,01) только при количестве препарата 0,06 мл и выше.

Причинами торможения фотогемолиза под действием реамберина может быть либо антиоксидантный эффект, либо мембранопротекторные свойства препарата.

Комплементзависимый гемолиз протекает без участия активных форм кислорода. Система комплемента представляет собой совокупность белков плазмы крови, которые при активации чужеродными агентами образуют комплекс мембранной атаки. Этот комплекс внедряется в чужеродную клетку и вызывает цитолиз. В нашей тест-системе в качестве чужеродных агентов были использованы эритроциты кролика. Результаты исследования влияния реамберина на комплементзависимый гемолиз приведены в табл. 2. Из данных табл. 2 видно, что реамберин не влиял на комплементзависимый гемолиз: не произошло изменений ни lag-t, ни скорости процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования влияния реамберина на два вида гемолиза показали, что препарат эффективно замедляет фотогемолиз, но не влияет на гемолиз, опосредованный активацией системы комплемента. Таким образом, действие реамберина не связано с прямым мембранопротекторным эффектом препарата. В основе фотогемолиза лежит атака клеточной мембраны активными формами кислорода. Следовательно, реамберин защищает клетки от лизиса благодаря своему антиоксидантному действию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галевская, Л. В. Анализ динамики комплементзависимого гемолиза / Л. В. Галевская [и др.] // Клин. и лаб. диагн. – 2001. – № 3. – С. 47–49.
2. Галенко-Ярошевский, В. П. Протекторное действие реамберина на функциональную активность митохондрий в условиях ишемии кожи / В. П. Галенко-Ярошевский, А. В. Агаджанова // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 2006. – Т. 40. – № 10. – С. 436–439.

3. Коломоец, А. В. Роль реамберина в модуляции метаболического ответа у больных с сепсисом / А. В. Коломоец, Н. Н. Мосенцев // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 1. – С. 81–89.

4. Мазина, Н. К. Системный анализ клинико-фармакоэкономической эффективности реамберина при ишемическом инсульте / Н. К. Мазина [и др.] // Вестник СПбГМА. – 2006. – № 1. – С. 35–42

5. Ржеутская, Р. Е. Интенсивная терапия больных с тяжелой внебольничной пневмонией / Р. Е. Ржеутская // Вестник СПбГМА им. И. И. Мечникова. – 2006. – № 1. – С. 105–109.

6. Соловцова, И. Л. Кинетический подход в исследовании фотогомолиза / И. Л. Соловцова, М. А. Соловьева, Л. В. Галебская // Актуальные проблемы лазерной медицины. – СПб., 2006. – С. 307–312.

## РЕЗЮМЕ

Л. В. Галебская, И. Л. Соловцова, Е. В. Рюмина, М. А. Соловьева

### Влияние реамберина на гемолитический процесс

Препарат «Реамберин» (НТФФ «Полисан», СПб.) был исследован в качестве эффектора гемолитического процесса, инициированного низкоинтенсивным лазерным облучением ( $\lambda=633$  нм) в присутствии фотосенсибилизатора радахлорина (ООО «Рада-Фарма», Москва) и комплементзависимого гемолиза. Обнаружено значительное дозозависимое ингибирование фотогомолиза реам-

берином, проявляющееся в увеличении времени 50 %-го гемолиза и снижении скорости процесса. Реамберин существенно не влиял на параметры лизиса эритроцитов активированным комплементом. Следовательно, антигемолитический эффект реамберина обусловлен его антиоксидантным действием.

**Ключевые слова:** гемолиз, лазерное облучение, фотосенсибилизатор, антиоксидант, система комплемента.

## SUMMARY

L. V. Galebskaya, I. L. Solovtsova, E. V. R'umina, M. A. Solov'eva

### Reamberin action in relation to the hemolysis process

Reamberin («Polysan», SPb) was tested as an effector of a hemolytic process initiated by low-intensity laser irradiation ( $\lambda=633$  nm) with a photosensitizer radachlorine («Rada-Pharma», Moscow) supplement and the complement-dependent hemolysis. Strong dose-dependent inhibition of photohemolysis was manifested in marked elongation of the t50 period of hemolysis and in decrease of its rate. Reamberin didn't influence hemolysis induced by activated complement system. Cell protective effect of reamberin may be based on its antioxidant action.

**Key words:** hemolysis, laser irradiation, photosensitizer, antioxidant, complement system.

© А. Г. Козырев, А. А. Жлоба, 2009 г.  
УДК 616.248:612.015.33

А. Г. Козырев, А. А. Жлоба

## МЕТАБОЛИТЫ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии, отдел биохимии НИЦ Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Оксид азота (NO) и его метаболиты играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Уровень NO в выдыхаемом воздухе больных БА используется для оценки активности воспалительного процесса и эффективности лечения. Оксид азота обладает бронхопротективным действием; ряд исследований продемонстрировал усиление реактивности бронхов в случае предварительного применения ингибиторов NO-синтазы, а также возможность бронходилатации в ответ на ингаляцию NO. Не исключено, что оксид азота способен играть и отрицательную роль. Действуя как вазодилататор, NO может усиливать отек бронхиального дерева; есть данные, что выделение больших количеств NO приводит к росту образования пероксинитрита, оказывающего повреждающее воздействие на дыхательные пути [7, 9, 10].

Основной задачей нашего исследования стало изучение метаболитов оксида азота у больных БА путем оценки содержания суммы нитратов и нитритов ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) и S-нитрозотиолов в плазме.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 102 больных БА, в том числе 28 мужчин и 74 женщины. Средний возраст пациентов составил  $53,4 \pm 0,7$  года. В 9 случаях была диагностирована БА легкого персистирующего течения (БАл), в 69 – средней степени тяжести (БАс), в 24 – тяжелого течения (БАт).

Обследовались амбулаторные пациенты, обращающиеся к пульмонологу в связи с ухудшением течения БА, без клинически выраженных/перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульты) и поражений почек, с нормальным уровнем глюкозы в сыворотке натощак, никогда не курившие. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц (3 мужчины и 7 женщин, средний возраст –  $57,1 \pm 1,7$  года).

Пациенты обследовались дважды, до и после лечения обострения БА (промежуток между обследованиями составлял от 1 до 2 месяцев). Терапия БА проводилась в соответствии с рекомендациями GINA, 2006. Содержание  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  и S-нитрозотиолов в плазме, мкмоль/л, анализировалось по методу Грисса [1]. Забор крови осуществлялся в утреннее время ( $8^{45} - 9^{00}$ ), натощак. За 6 часов до забора крови пациенты воздерживались от ингаляций  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, за 24 часа –  $\beta_2$ -агонистов пролонгированного действия, в течение 2 суток не употребляли в пищу продуктов с высоким содержанием нитратов.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с использованием программы STATISTICA 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  и S-нитрозотиолов в плазме не выявил достоверных различий между всей группой больных БА (как при первичном, так и при повторном обследовании) и контрольной группой (табл. 1).

Разделение больных БА на группы, отличавшиеся по степени тяжести заболевания (табл. 2), показало, что содержание  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до лечения у больных БАл –  $90,84 \pm 28,22$  мкмоль/л – было выше по сравнению с больными БАс и БАт,  $28,98 \pm 3,70$  мкмоль/л и  $17,97 \pm 3,61$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ . Концентрация  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до лечения у больных БАт –  $17,97 \pm 3,61$  мкмоль/л – была существенно ниже по сравнению с контрольной группой –  $35,10 \pm 9,48$  мкмоль/л. Уровень S-нитрозотиолов до лечения у больных БАс –  $16,81 \pm 2,33$  мкмоль/л – был ниже в сравнении с больными БАт –  $31,79 \pm 9,39$  мкмоль/л.

У значительной части больных БА (48 пациентов, 47% от общего числа больных) отмечалась сопутствующая гипертоническая болезнь. Еще у 14 больных БА регистрировалось высокое нормальное артериальное давление (АД). Для исключения вероятного влияния кардиологической патологии [2] на содержание метаболитов NO был предпринят анализ содержания  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  и S-нитрозотиолов у больных БА с оптимальным и нормальным уровнем АД (систолическое АД – ниже 130 мм рт. ст., диастолическое АД – ниже

85 мм рт. ст.). Как было отмечено (табл. 3), больные БАл по-прежнему характеризовались более высоким уровнем  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до лечения,  $66,03 \pm 8,33$  мкмоль/л, по сравнению с больными БАс и БАт,  $19,56 \pm 2,73$  мкмоль/л и  $16,15 \pm 2,92$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ . Концентрация  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до лечения у больных БАс и БАт с оптимальным и нормальным уровнем АД,  $19,56 \pm 2,73$  мкмоль/л и  $16,15 \pm 2,92$  мкмоль/л соответственно, была ниже в сравнении с контрольной группой –  $35,10 \pm 9,48$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ .

Полученные результаты иллюстрируют развивающиеся нарушения метаболизма NO у больных БА. Известно, что NO представляет собой нестабильную молекулу [4]. Механизмы его инактивации включают в себя реакцию окисления молекулярным кислородом с образованием нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ), окисляющихся в присутствии оксигемоглобина, в свою очередь, до нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ). Взаимодействие высоких концентраций NO с супероксиданионом ( $\text{O}_2^-$ ) ведет к образованию пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ), обладающего цитотоксическими свойствами. Продуктами реакции NO с тиолсодержащими белками являются S-нитрозотиолы, выполняющие функции накопления и транспортировки оксида азота к молекулам-мишеням.

Имеются литературные сведения о повышении уровня  $\text{NO}_2^-$  в плазме больных БА в сравнении с контрольной группой, которое прогрессирует по мере утяжеления течения болезни [3]. Другие авторы, сообщая о разнонаправленной динамике  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  у больных с различной тяжестью течения БА в период обострения, описывают уменьшение продукции метаболитов NO по мере усиления obstructивных нарушений [5]. В нашем случае мы не выявили существенных различий между всей группой больных БА и контрольной группой в отношении уровня  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  и S-нитрозотиолов, а также достоверного влияния фазы заболевания на их содержание. Вместе с тем, как было показано, концентрация  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до начала лечения у больных БАл превышала аналогичные характеристики у больных БАс и БАт. Содержание  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до начала лечения у больных БАт, а у пациентов с оптимальным и нормальным уровнем АД и в случае БАс было достоверно меньше в сравнении с контрольной группой.

Указанные изменения были, вероятно, следствием влияния гипоксии. Известно, что хроническая гипоксия приводит к подавлению продукции NO, несмотря даже на повышение экспрессии NO-синтаз [8]. Вместе с тем у пациентов с нетяжелой БА, видимо, имеет место компенсаторная реакция на гипоксию, сопровождающаяся повышением концентрации  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ . Некоторое повышение содержания S-нитрозотиолов у пациентов с БАт отражает, возможно, резервирование NO. С другой стороны, известно, что избыточное накопление S-нитрозотиолов может приводить к токсическому повреждению клеток [6].

Очевидно, различные стадии патологических процессов, таких как БА, отличаются в отношении базальных уровней NO и способности к регуляции тонуса гладких мышц посредством NO-зависимых реакций. Повышение уровня метаболитов NO в случае умеренно выраженных obstructивных нарушений отражает как результат дей-

Таблица 1

Содержание  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  и S-нитрозотиолов у обследованных лиц, мкмоль/л

Группа пациентов	Обследование	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$	S-нитрозотиолы
БА, n=102	до лечения	$31,85 \pm 4,00$	$21,23 \pm 3,12$
	после лечения	$37,90 \pm 4,37$	$20,08 \pm 2,64$
Контрольная, n=10		$35,10 \pm 9,48$	$9,29 \pm 3,52$

Таблица 2

Содержание  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  и S-нитрозотиолов у обследованных лиц с учетом степени тяжести БА, мкмоль/л

Группа пациентов	Обследование	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$	S-нитрозотиолы
БАл, n=9	до лечения	$90,84 \pm 28,22$	$27,65 \pm 17,84$
	после лечения	$50,04 \pm 16,41$	$30,15 \pm 19,79$
БАс, n=69	до лечения	$28,98 \pm 3,70$ ↓	$16,81 \pm 2,33$
	после лечения	$40,61 \pm 5,95$	$20,47 \pm 3,03$
БАт, n=24	до лечения	$17,97 \pm 3,61$ ↓	$31,79 \pm 9,39$ ↓
	после лечения	$26,63 \pm 4,41$	$15,65 \pm 2,73$
Контрольная, n=10		$35,10 \pm 9,48$ ↓	$9,29 \pm 3,52$

Примечание: здесь и далее: ■ – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Таблица 3

Содержание  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  и S-нитрозотиолов у больных БА с оптимальным и нормальным уровнем системного АД, мкмоль/л

Группа пациентов	Обследование	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$	S-нитрозотиолы
БАл, n=4	до лечения	$66,03 \pm 8,33$	$3,65 \pm 2,26$
	после лечения	$42,04 \pm 19,07$	$15,48 \pm 13,17$
БАс, n=29	до лечения	$19,56 \pm 2,73$ ↓	$16,02 \pm 3,23$
	после лечения	$27,94 \pm 3,72$	$18,22 \pm 6,13$
БАт, n=7	до лечения	$16,15 \pm 2,92$ ↓	$22,70 \pm 9,24$
	после лечения	$18,99 \pm 8,04$	$17,53 \pm 6,01$
Контрольная, n=10		$35,10 \pm 9,48$ ↓	$9,29 \pm 3,52$



ствия воспалительных и гипоксических стимулов, так и сохраненную способность к индукции NO-синтазы. Напротив, по мере прогрессирования заболевания происходит падение базального уровня метаболитов NO и конкурентное его связывание в условиях повышенного образования свободных радикалов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жлоба, А. А. Анализ продуктов NO-синтазной активности в плазме крови с использованием метода Грисса / А. А. Жлоба, Л. Ю. Каминская, С. А. Рожкова // Нефрология. – 2003. – Т. 7. – Прил. 1. – С. 180–181.
2. Моисеева, О. М. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / О. М. Моисеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9. – № 6. – С. 202–205.
3. Рывкин, А. И. Роль оксида азота и эндотелиальной дисфункции в генезе респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин [и др.] // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 13–17.
4. Филиппова, Н. А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях (обзор литературы) / Н. А. Филиппова, Л. Ю. Каминская, И. В. Михаленкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 8. – С. 3–9.
5. Юлдашева, И. А. Легочная гипертензия и особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой / И. А. Юлдашева, А. И. Аляви, М. И. Арипова // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81. – № 2. – С. 39–41.
6. Dahm, C. C. Persistent S-nitrosation of complex I and other mitochondrial membrane proteins by S-nitrosothiols but not nitric oxide or peroxynitrite: implications for the interaction of nitric oxide with mitochondria / C. C. Dahm, K. Moore, M. P. Murphy // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – № 15. – P. 10056–10065.
7. Kaminsky, D. A. Nitrotyrosine formation in the airways and lung parenchyma of patients with asthma / D. A. Kaminsky [et al] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 104. – № 4. – Pt. 1. – P. 747–754.
8. Le Cras, T. D. Nitric oxide production in the hypoxic lung / T. D. Le Cras, I. F. McMurty // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2001. – Vol. 280. – № 4. – P. L575–L582.
9. Ricciardolo, F. L. M. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F. L. M. Ricciardolo [et al] // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84. – № 3. – P. 731–765.

10. Smith, A. D. Is exhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? / A. D. Smith, D. R. Taylor // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 5. – № 1. – P. 49–56.

#### РЕЗЮМЕ

А. Г. Козырев, А. А. Жлоба

#### Метаболиты оксида азота у больных бронхиальной астмой

Целью исследования было изучение содержания нитратов/нитритов ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) и S-нитрозотиолов в плазме крови больных бронхиальной астмой (БА). Указанные величины оценивались методом Грисса дважды – в период обострения БА и после лечения. Было показано, что концентрация  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до начала лечения у больных БА легкой степени тяжести (БАл) превышала аналогичные характеристики у больных БА средней степени тяжести (БАс) и тяжелой степени (БАт). Содержание  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  до начала лечения у больных БАт, а у пациентов с оптимальным и нормальным уровнем АД и в случае Бас было достоверно меньше в сравнении с контрольной группой. Уровень S-нитрозотиолов до лечения у больных Бас был ниже в сравнении с больными БАт. Повышение уровня метаболитов NO в случае умеренно выраженной бронхиальной обструкции отражает как результат действия воспалительных и гипоксических стимулов, так и сохраненную способность к индукции NO-синтазы. По мере прогрессирования заболевания происходит падение уровня метаболитов NO в плазме.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, оксид азота.

#### SUMMARY

A. G. Kozyrev, A. A. Zhloba

#### Nitric oxide metabolites in patients with asthma

In the present study we investigated the amount of nitrates plus nitrites ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) and S-nitrosothiols in the plasma of asthmatic subjects. The data were obtained by Greiss method during exacerbation of asthma and after its treatment.  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  level before the treatment was higher in mild asthma, than in moderate or severe asthma.  $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$  level before the treatment in severe asthma (and in moderate asthma in case of optimal/normal blood pressure) was significantly lower than that in the controls. Level of S-nitrosothiols before the treatment in moderate asthma patients was lower than that in severe asthma patients. The increase of the NO metabolite level in case of mild bronchial obstruction reflects both inflammatory and hypoxic effects, and extant ability for NO-synthase induction. As asthma grows progressively worse, the level of NO metabolites in the plasma decreases.

**Key words:** asthma, hypertension, nitric oxide.

© М. М. Ахмедова, 2009 г.  
УДК 616.248-053.32:577.112.5

М. М. Ахмедова

## СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКО- СТЯХ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕ- СКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТ- МОЙ И ЕЕ СОЧЕТАННЫМИ ФОРМАМИ

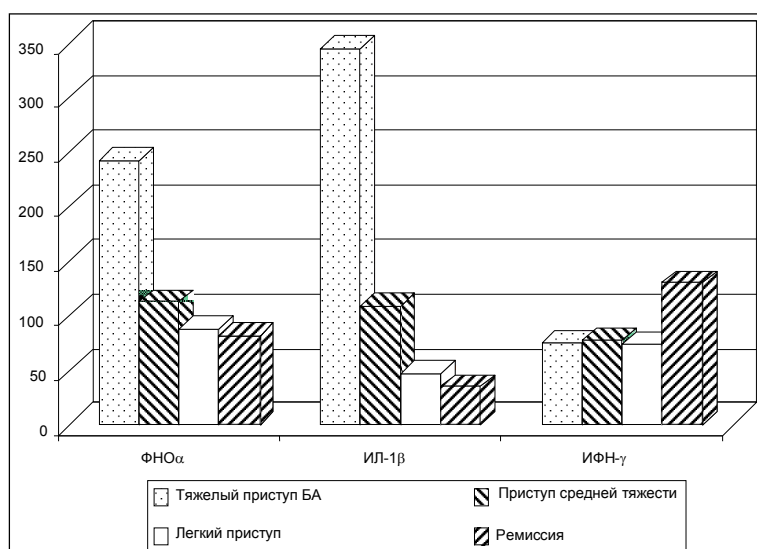
Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии

Бронхиальная астма относится к числу классических аллергических заболеваний [3]. Запуск иммунологических механизмов, лежащих в основе развития болезни, возможен только при атопии [1, 2, 5]. В настоящий момент изучению механизмов развития бронхиальной астмы посвящено значительное количество исследований [6, 7]. В связи с этим необходимо отметить, что в последнее десятилетие приоритетные научные направления в аллергологии смещены в сторону молекулярной биологии и генетической биохимии [8]. В результате этих исследований выяснено, что при бронхиальной астме имеет место дисбаланс в системе Т-хелперов 2 типа (Th2) с относительным снижением активности Т-хелперов 1 типа (Th1) [2–4]. При этом именно лимфоцитам Th2-типа отводится

ключевая роль в возникновении и поддержании хронического аллергического воспаления, развитии бронхиальной гиперреактивности и приступов бронхиальной астмы. Установлено, что смещение функциональной активности в сторону клеток Th2-типа сопровождается гиперпродукцией интерлейкина 4 (ИЛ-4) [9]. Согласно теории поляризации иммунного ответа, Th1-лимфоциты ответственны за развитие клеточного иммунитета, а Th2 – гуморального. Основную роль в регуляции типов иммунного ответа и в реализации реципрокных взаимоотношений между клоонами Th1- и Th2-клеток играют цитокины: фактор некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ),  $\gamma$ -интерферон (ИФН $\gamma$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и интерлейкин 4 (ИЛ-4) [8, 9].

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 48 детей в возрасте 3–14 лет с atopической формой бронхиальной астмы определяли содержание в сыворотке крови ФНО $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), причем 12 пациентов из числа обследованных находились в состоянии тяжелого приступа бронхообструкции, 14 – приступа средней тяжести, 10 – легкого приступа и 12 детей в периоде ремиссии заболевания, которые составили группу сравнения. Клинические формы бронхиальной астмы диагностировали в соответствии с критериями, описанными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [10]. Содержание общего иммуноглобулина E (Ig E) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Все полученные цифровые данные подвергнуты статистической обработке с использованием критериев Стьюдента.



Содержание ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  в сыворотке крови (пг/мл) у детей, больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести приступного периода заболевания

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные демонстрируют достоверную зависимость концентрации уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови от тяжести приступа бронхиальной астмы у детей. Особенно выраженные нарушения отмечены у детей во время тяжелого приступа. Выявленные изменения достоверно отличались от значений, полученных в группе сравнения (рисунок). Так, если при тяжелом приступе бронхиальной астмы уровень сывороточного ФНО $\alpha$  у обследованных детей был значительно повышен ( $243,5 \pm 68,0$  пг/мл) по сравнению с данными у детей, находящихся в периоде ремиссии ( $82,4 \pm 18,0$  пг/мл,  $p < 0,01$ ), то во время приступа средней тяжести отмечено лишь умеренное повышение этого цитокина по сравнению с ремиссией ( $113,7 \pm 32,0$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). При легком приступе бронхиальной астмы уровень ФНО $\alpha$  был сопоставим с его сывороточной концентрацией в периоде ремиссии заболевания и составил в среднем  $89,3 \pm 16,0$  пг/мл ( $p > 0,05$ ).

При анализе результатов исследования уровня ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови было выявлено, что у детей при тяжелом приступе бронхиальной астмы имеется почти десятикратное повышение его уровня по сравнению с результатами при ремиссии заболевания (соответственно  $346,7 \pm 73,0$  пг/мл и  $35,8 \pm 12,6$  пг/мл,  $p < 0,01$ ). Во время приступа средней тяжести наблюдалось повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  более чем в 3 раза по сравнению с показателями у детей, заболевание которых было в стадии ремиссии, –  $110,4 \pm 21,0$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). При сравнительном анализе показателей детей с легким приступом бронхиальной астмы ( $48,6 \pm 9,3$  пг/мл) и детей в стадии ремиссии заболевания ( $35,8 \pm 12,6$  пг/мл) достоверных различий не обнаружено.

Как известно, ИФН- $\gamma$  продуцируется активированными Th1-клетками и НК-клетками. В наших исследованиях отмечен пониженный уровень ИФН- $\gamma$  у большинства детей с приступами бронхиальной астмы по сравнению с показателями у пациентов в стадии ремиссии. Достоверно сниженный уровень был обнаружен при приступах разной степени тяжести: при тяжелой степени –  $74,3 \pm 12,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), средней –  $78,5 \pm 14,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и легкой –  $75,8 \pm 15,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), в стадии ремиссии –  $131,7 \pm 18,1$  пг/мл. Таким образом, сывороточный уровень ИФН- $\gamma$  при приступе бронхиальной астмы любой степени тяжести оказался достоверно ниже, чем в период ремиссии (рисунок) и не зависел от тяжести приступа.

Как известно, бронхиальная астма характеризуется преимущественной активацией Т-лимфоцитов-хелперов 2 типа. Ключевым цитокином, ответственным за поляризацию иммунного ответа по пути Th2, является ИЛ-4, который совместно с ИЛ-12 и молекулярным комплексом CD40-CD40L участвует в запуске

Таблица 1

**Содержание ИЛ-4 и IgE в биологических жидкостях детей атопической бронхиальной астмой и сочетанной с АРС (M±m)**

Группа детей	ИЛ-4, ЖБАЛ (пг/мл)	ИЛ-4, сыворотка крови (пг/мл)	IgE в сыворотке крови (МЕ/мл)
Группа сравнения	–	2,85±0,15	103,0±6,8
Дети с бронхиальной астмой	310,0±11,5	12,0±1,23 *	308,0±16,8 *
Дети с бронхиальной астмой +АРС	76,0±8,4 **	15,1±1,12 **	362,0±23,0 **

\* – значения достоверны по отношению к контрольной группе;  
 \*\* – значения достоверны по отношению к группе детей с бронхиальной астмой (p<0,05–0,001).

Таблица 2

**Цитокины в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести течения (M±m)**

Группа детей с различной тяжестью течения бронхиальной астмы	Показатель цитокинов, пг/мл		
	ИЛ-1β	ФНОα	ИЛ-4
Контрольная	21,8±1,9	27,3±2,8	6,2±0,08
Тяжелое течение	196,0±23,7 * **	95,7±13,8 * **	19,5±1,7 **
Среднетяжелое течение	128,0±16,3 *	54,6±2,6 *	12,7±0,8 *
Легкое течение	99,7±13,4 *	47,2±6,8 *	14,9 ± 1,3 *

\* – достоверность различий показателей относительно контрольной группы (p<0,01–0,05);

\*\* – достоверность различий показателей группы 1 с группами 2 и 3 (p<0,05).

синтеза В-лимфоцитами антигенспецифических иммуноглобулинов класса E (IgE) [4, 5, 8].

Результаты исследования уровней ИЛ-4 в сыворотке крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), а также уровня общего IgE в сыворотке крови обследованных детей представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, в периферической крови больных детей выявлены повышенные уровни общего IgE. Наиболее высокий показатель отмечен у детей, у которых бронхиальная астма протекала в сочетании с аллергическими риносинуситами (АРС) (362,0±23,0 МЕ/мл), что достоверно превышает величину этого показателя у детей с изолированной бронхиальной астмой (308,0±16,8 МЕ/мл) (p<0,01) и с показателями группы сравнения (103,0±6,8 МЕ/мл) (p<0,01).

Таким образом, при бронхиальной астме у детей в сочетании с АРС отмечается более высокое содержание IgE в сыворотке крови по сравнению с детьми, больными изолированной бронхиальной астмой.

При изучении уровня ИЛ-4 в сыворотке крови выявлена сходная закономерность: наиболее высокий уровень ИЛ-4 характерен для детей с бронхиальной астмой в сочетании с АРС (15,1±1,12 пг/мл), что достоверно превышает величину этого показателя у больных детей с изолированной бронхиальной астмой (12,0±2,23 пг/мл, p<0,01).

В отличие от периферической крови, в жидкости, максимально приближенной к очагу воспаления – бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), уровень ИЛ-4 достоверно (p<0,01) выше у детей с изолированной бронхиальной астмой (310,0±11,5 пг/мл) по сравнению с данными детей, страдающих сочетанной формой бронхиальной астмы (76,0±8,4 пг/мл).

Клиническому изучению уровня цитокинов в ротовой полости посвящены единичные работы, связанные с патологией слизистой оболочки ротовой полости [7–9]. Нами было проведено изучение цитокинового профиля секрета ротовой полости у детей с бронхиальной астмой с учетом тяжести и стадии заболевания (активация – ремиссия). Анализировали содержание трех цитокинов – ИЛ-1β, ФНОα и ИЛ-4. Они были выбраны в качестве вероятных маркеров общей (ИЛ-1β, ФНОα) и аллерген-(IgE)-зависимой флогогенности (ИЛ-4).

У здоровых детей содержание ИЛ-1β (M±m) в слюне составило 21,8±1,9 пг/мл (контрольная группа). По всем группам больных получены достоверно повышенные показатели (p<0,01): при тяжелом течении – 196,0±23,7 пг/мл, среднетяжелом – 128,0±16,3 пг/мл, легком – 99,7±13,4 пг/мл. Показатель у больных с тяжелым течением заболевания был достоверно выше, чем в случаях легкого и среднетяжелого течения.

В контрольной группе содержание ФНОα в слюне составило 27,3±2,8 пг/мл. По группам больных получены следующие результаты: тяжелое течение – 95,7±13,8 пг/мл, среднетяжелое – 54,6±2,6 пг/мл, легкое – 47,2±6,8 пг/мл (для всех показателей p<0,05–0,01).

У здоровых детей содержание ИЛ-4 в слюне составило 6,2±0,08 пг/мл. По группам больных получены следующие результаты: тяжелое течение – 19,5±1,7 пг/мл, среднетяжелое – 12,7±0,8 пг/мл, легкое – 14,9±1,3 пг/мл (для всех показателей p<0,01).

Полученные данные подтверждают представления о том, что состояние реального гомеостаза может быть индикатором дистантных патологических процессов [3, 6], в том числе аллергического воспаления. В настоящем исследовании это проявилось при изучении цитокинового профиля (ИЛ-1β, ФНОα и ИЛ-4) секрета ротовой полости у детей с бронхиальной астмой. Во время приступов заболевания содержание всех трех цитокинов существенно увеличивалось. Отмечено наиболее значительное и постоянное повышение уровня ИЛ-1β. У больных с тяжелым течением бронхиальной астмы показатели были выше, чем при среднетяжелой и легкой формах. Эти тенденции выявлены и в отношении других изученных цитокинов – ИЛ-1β и ФНОα. Различия заключается в том, что легкие формы заболевания обычно не сопровождаются повышением сывороточных уровней ИЛ-1β и ФНОα.

Отмеченные системные и местные иммунологические изменения при бронхиальной астме у детей можно квалифицировать как вторичное иммунодефицитное состояние.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аллахвердиева, Л. И. Состояние иммунного статуса у детей и подростков, больных аллергическим ринитом / Л. И. Аллахвердиева // Иммунология. – М., 2004. – № 5. – С. 284–286.

2. Дергачев, В. С. Специфическая иммунотерапия в лечении аллергического ринита и полипозной риносинусопатии / В. С. Дергачев, А. С. Хабаров, В. Х. Гербер // Росс. ринология. – 2006. – № 2. – С. 10.

3. Зайцева, О. В. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей / О. В. Зайцева, А. В. Лаврентьев, Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2001. – № 1. – С. 13–19.

4. Варюшина, Е. А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 $\gamma$ . Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 $\gamma$  / Е. А. Варюшина [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 4. – С. 45–48.

5. Сенцова, Т. Б. Состояние гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при atopическом дерматите у детей / Т. Б. Сенцова [и др.] // Росс. педиатр. журн. – 2002. – № 5. – С. 8–12.

6. Гургенидзе, Г. В. Сравнительная оценка некоторых методов определения IgE при бронхиальной астме / Г. В. Гургенидзе [и др.] // Иммунология. – 1982. – № 2. – С. 84–86.

7. Суровенко, Т. Н. Цитокины (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10) в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) как маркеры воспаления при бронхиальной астме (БА) / Т. Н. Суровенко, Е. А. Кочеткова, Б. И. Гельцер // Тезисы докл. 110 нац. конгр. по болезням органов дыхания. — М., 2001. — С. 113.

8. Абаджиди, М. А. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М. А. Абаджиди [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – № 3. – С. 10–15.

9. Ярилин, А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.

10. European Allergy white Paper. UCB Institute of Allergy. – Brussels, 1997. – 177 p.

## РЕЗЮМЕ

М. М. Ахмедова

**Содержание цитокинов в биологических жидкостях у детей с atopической бронхиальной астмой и ее сочетанными формами**

В работе представлены результаты изучения цитокинов в сыворотке крови (ФНО $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИЛ-1 $\gamma$ ), слюне и жидкости бронхиальноальвеолярного лаважа у детей, больных бронхиальной астмой разной степени тяжести, и в сочетании с аллергическими риносинуситами. Выявлено закономерное изменение показателей уровней цитокинов при бронхиальной астме в сравнении со здоровыми детьми. Установлена связь степени реакции цитокинов с тяжестью заболевания.

**Ключевые слова:** дети, астма, цитокины, исследование.

## SUMMARY

M. M. Akhmedova

**Cytokine level in biological fluids in children with atopical bronchial asthma and its combined forms**

The aim of the work was to investigate the role of cytokines (TNF $\alpha$ , IF $\beta$ , and IL1 $\gamma$ ) in the blood serum, in the saliva, and in the bronchial lavage fluid in children with asthma of various severity and in children with allergic rhinosinusitis-associated asthma. The cytokine level changes were found to depend on the disease severity. The data obtained in asthmatic children significantly differed from those in the control group.

**Key words:** cytokin, biological fluids, TNF $\alpha$ , IF $\beta$ , IL1 $\gamma$ .

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.24-031.72:[616.24+616.12+616.26]

**Е. В. Шевелева, В. Е. Перлей,  
Л. Н. Новикова, А. Ю. Гичкин**

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНО- СЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И КИНЕТИКИ ДИАФРАГМЫ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ФИБРОЗИРУЮЩИМ АЛЬВЕОЛИТОМ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) является заболеванием неясной этиологии, характеризующимся прогрессирующим нарастанием фиброза легочного интерстиция вследствие развития небактериального воспаления. Важнейшую роль в патогенезе ИФА играют нарушения кровообращения в легких. Фиброзные изменения в легких при данном заболевании предполагают не только склерозирование легочного интерстиция, замещение

ние альвеол соединительной тканью с потерей их эластичности, но также и фиброз капиллярной сети с перерождением сосудов вплоть до их редукции [6]. Это ведет сначала к ускорению тока крови в оставшихся функционально активными капиллярах, а затем к нарушению газообмена и, наконец, к росту давления в малом круге кровообращения. Легочная гипертензия, в свою очередь, обуславливает изменения в правых, а нередко и левых отделах сердца; достаточно частым осложнением ИФА является формирование легочного сердца [1, 2].

Недостаточная изученность практически всех звеньев сложного патогенеза ИФА, в том числе сосудистых изменений, предопределяет необходимость дальнейшего исследования легочной гемодинамики при этой патологии с использованием инструментальных методов.

Наиболее точными методами определения состояния легочной гемодинамики являются прямые методы [5]. Однако такие методы небезопасны для больного, кроме того, они требуют сложного оборудования и высокого уровня подготовки персонала для своего осуществления. Поэтому де-факто основным неинвазивным методом изучения легочно-сердечной гемодинамики все чаще становится эходоплеркардиография (ЭхоДКГ), открывающая по мере совершенствования аппаратуры все больше диагностических возможностей для исследователя.

Таблица 1

**Уровень систолического давления в легочной артерии и показатели состояния правого желудочка у больных ИФА и в группе контроля**

Группа	СДЛА, мм рт. ст.	ДР ПЖ, см	ТМ ПСПЖ, см
Выраженное прогрессирование ИФА	40,6±11,5	3,2±0,23	0,48±0,1
Умеренно прогрессирующее течение ИФА	35,01±8,8	2,99±0,4	0,44±0,1
Стабильное течение ИФА	33,48±7,6	3,01±0,3	0,46±0,1
Контрольная	25,5±2,6	2,67±0,15	0,36±0,03
P	P(1-3)<0,05		P(1-4)<0,05

Зачастую при обследовании пациентов с ИФА ЭхоДКГ используется, в первую очередь, для определения уровня давления в легочной артерии. Так, установлено, что легочная гипертензия (ЛГ) 1–2 степени – частое явление при ИФА [7, 9]. Причины развития ЛГ, особенности формирования ЛС у данной категории больных изучены недостаточно.

В настоящее время ультразвуковые методики получили значительное развитие, причем техника и методология проведения исследований, совершенствуясь из года в год, позволяет оценить не только структурные особенности и гемодинамические параметры сердца и крупных прилежащих сосудов, но и особенности функционирования важнейшей дыхательной мышцы – диафрагмы. Вклад диафрагмы в патогенез легочно-сердечных нарушений при ИФА на сегодняшний день совершенно не изучен.

**Целью** настоящего исследования является выявление особенностей гемодинамики малого круга кровообращения у больных ИФА в зависимости от выраженности патологического процесса и оценка функциональной активности диафрагмы.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 72 пациента в возрасте от 21 до 75 лет, из них 14 мужчин и 54 женщины. Всем больным с помощью ЭхоДКГ проводилось исследование легочно-сердечной гемодинамики, особенностей структуры и функции правых и левых отделов сердца. Кроме того, у этих же пациентов ультразвуковым методом определялись особенности функционального состояния диафрагмы.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых людей, средний возраст которых составил 55±6 лет.

Полученные данные рандомизировались в зависимости от выраженности прогрессирования патологического процесса и степени нарушений внешнего дыхания. Все пациенты ИФА были разделены на 3 группы в зависимости от показателей ЖЕЛ в течение 6 месяцев наблюдений:

– выраженная (N=17), когда ЖЕЛ была снижена на 300 мл и более по сравнению с показателями в начале наблюдения;

– умеренно прогрессирующая (N=25), когда ЖЕЛ была снижена менее чем на 300 мл по сравнению с начальной;

– стабильная (N=29), когда ЖЕЛ не менялась по сравнению с исходными данными на момент начала исследования.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были получены следующие результаты (табл. 1). Систолическое давление в легочной артерии у пациентов с выраженным, умеренно прогрессирующим и стабильным течением ИФА составило 40,6±11,5, 35,01±8,8 и 33,48±7,6 мм рт. ст. соответственно.

Конечный диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ) у пациентов с выраженным, умеренно про-

грессирующим и стабильным течением ИФА составил 3,17±0,3, 2,99±0,4 и 3,01±0,3 см соответственно.

Толщина миокарда передней стенки правого желудочка (ТМ ПСПЖ) у пациентов с выраженным, умеренно прогрессирующим и стабильным течением ИФА составила 0,48±0,1, 0,44±0,1 и 0,46±0,1 см соответственно.

Амплитуда движения купола диафрагмы у пациентов с выраженным, умеренно прогрессирующим и стабильным течением ИФА составила 2,75±1,2, 3,64±0,8 и 3,80±1,3 см соответственно.

Исследования показывают, что СДЛА у пациентов с выраженными проявлениями ИФА достоверно выше (p<0,05) таковой у пациентов со стабильным течением ИФА, в то время как СДЛА у лиц с выраженными проявлениями ИФА не отличается (p>0,05) от таковой у пациентов с умеренными проявлениями ИФА. Эти показатели не имеют достоверных отличий и у пациентов с умеренными и стабильными проявлениями ИФА.

Толщина миокарда передней стенки правого желудочка у больных с выраженным прогрессированием ИФА не имеет достоверных отличий от соответствующих величин для групп больных ИФА с умеренно выраженным прогрессированием и стабильным течением, однако достоверно (p<0,05) больше таковой для группы здоровых.

Амплитуда движения купола диафрагмы при интенсивном дыхании меньше (p<0,05) у пациентов с выраженными проявлениями ИФА по сравнению с таковой для лиц с умеренными проявлениями ИФА и стабильным течением ИФА. Амплитуда движения купола диафрагмы у пациентов со стабильным течением ИФА и у пациентов с умеренными проявлениями ИФА не статистически достоверно отличаются (p>0,05). Амплитуда движения купола диафрагмы при спокойном дыхании и высота купола диафрагмы не имеют статистически значимых различий у исследуемых групп пациентов ИФА (табл. 2).

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что достоверные различия отмечены только для амплитуды движения купола диафрагмы при интенсивном дыхании. Показатели, относящиеся к спокойному дыханию, не дают достоверных отличий даже по сравнению с группой здоровых. Это связано, очевидно, с тем, что при ИФА происходят склеротические процессы в легочной ткани, чисто механически препятствующие экскурсиям диафрагмы, в то время как сама мышца функционирует удовлетворительно. Вероятно, в дальнейших исследованиях необходимо

Показатели функционального состояния диафрагмы у больных ИФА и в группе контроля

Группа	Амплитуда движения купола диафрагмы при интенсивном дыхании, см	Амплитуда движения купола диафрагмы при спокойном дыхании, см	Высота купола диафрагмы, см
Выраженное прогрессирующее ИФА	2,75±1,2	1,86±0,6	6,63±1,9
Умеренно прогрессирующее течение ИФА	3,64±0,81	1,79±0,7	7,51±2,2
Стабильное течение ИФА	3,80±1,31	1,6±0,6	7,54±1,9
Контрольная группа	5,21±2,03	1,33±0,33	
P	P(1–2, 3, 4)<0,05		

обращать первоочередное внимание на показатели, характеризующие форсированный вдох и выдох как наиболее информативные.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты позволяют сделать вывод, что ультразвуковые методы диагностики изменений легочно-сердечной гемодинамики у больных ИФА достаточно информативны. Они подтверждают представленные в литературе данные [2, 9] о существенной роли повышенного давления в малом круге кровообращения в патогенезе ИФА и зависимость значений давления от степени выраженности проявлений заболевания.

Функция диафрагмы имеет существенные отклонения от нормы у больных ИФА, учитывая преобладающий рестриктивный механизм развития нарушений функции внешнего дыхания. Ультразвуковые методы исследования, таким образом, оказывают помощь в диагностике рестриктивных заболеваний легких, в том числе ИФА. Несмотря на выраженные признаки легочного сердца, в настоящем исследовании не выявлено различий среди показателей КДР ПЖ и ТМ ПСПЖ у пациентов ИФА в зависимости от тяжести течения заболевания в соответствии с показателями ЖЕЛ, что предопределяет поиск более точных эхокардиографических маркеров нарушений со стороны правых отделов сердца у больных ИФА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания органов дыхания. Т. 2 / под общ. ред. заслуженного деятеля науки РФ, проф. Г. Б. Федосеева ; под ред. проф. М. М. Ильковича. – СПб. : Нордмед-Издат, 1998. – 464 с. – (Библика врача общей практики).
2. Интерстициальные заболевания легких : руководство для врачей / под ред. М. М. Ильковича, А. Н. Кокосова. – СПб. : Нордмед-Издат, 2005. – 560 с.
3. Han, M. K. Pulmonary diseases and the heart / M. K. Han // Circulation. – 2007. – № 25 (116). – P. 2992.

Таблица 2

4. Nguyen, S. Idiopathic pulmonary fibrosis and right-to left shunt by patent foramen ovale / S. [et al] // Rev Mal Respir. – 2007. – № 5 (24). – P. 631.

5. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis Chest. – 2007. – № 3 (131). – P. 641.

6. Rubin, M. Pathology of Pulmonary Hypertension / M. Rubin, M. D. Tuder // Clin Chest Med. – 2007. – № 1 (28). – P. 23.

7. The diaphragm: two physiological muscles in one // J. Anat. – 2002. – № 4 (201). – P. 305–312.

8. Zisman, D. A. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis / D. A. Zisman // Chest. – 2007. – № 3 (132). – P. 773.

9. Zisman, D. A. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis / D. A. Zisman [et al] // Respir Med. – 2007. – № 10 (101). – P. 2153.

### РЕЗЮМЕ

Е. В. Шевелева, В. Е. Перлей, Л. Н. Новикова, А. Ю. Гичкин

**Особенности легочно-сердечной гемодинамики и кинетики диафрагмы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом**

С помощью ультразвуковых методов диагностики обследованы 72 пациента с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) различной степени выраженности клинических проявлений заболевания. Выявлен достоверно более высокий уровень систолического давления в легочной артерии и ограничение подвижности диафрагмы у пациентов с выраженными проявлениями ИФА, чем у пациентов с умеренно выраженным и стабильным течением ИФА. Не найдено достоверных различий показателей толщины передней стенки правого желудочка и конечного диастолического размера правого желудочка среди указанных групп пациентов.

**Ключевые слова:** идиопатический фиброзирующий альвеолит, давление в легочной артерии, подвижность диафрагмы, толщина передней стенки правого желудочка, конечный диастолический размер правого желудочка.

### SUMMARY

E. V. Sheveleva, L. N. Novikova, V. E. Perley, A. J. Gichkin

**Pulmonary circulation and diaphragm kinetics in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.**

Ultrasound diagnostic examination was carried out in 72 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). It revealed a rather high systolic pressure in the pulmonary artery and limited excursion of the diaphragm in severe cases of IPF versus patients with moderate and even course of IPF. There was no significant difference in the parameters of the right ventricle front wall thickness before and after diastole.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, diaphragm, right ventricular diastolic diameter, myocardial thickness.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.26-06:616.1-008.64

**Е. Г. Суркова, А. Л. Александров,  
В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин,  
Н. А. Кузубова**

## **ДИСФУНКЦИЯ ДИАФРАГМЫ И ЕЕ УЧАСТИЕ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Болезни органов дыхания до настоящего времени остаются одной из значимых проблем здравоохранения и являются широко распространенными заболеваниями, что приводит к экономическим потерям вследствие временной нетрудоспособности и инвалидности, характеризуется неблагоприятным прогнозом, о чем свидетельствуют сравнительно высокие показатели заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [2, 7, 8].

В Санкт-Петербурге регистрируется 15,2 случая ХОБЛ на 1 000 населения (в абсолютных цифрах – 65 368 человек). В структуре инвалидности вследствие болезней органов дыхания на ХОБЛ приходится 26 % [1].

Обострение ХОБЛ является одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Тяжесть обострения заболевания может значительно варьировать от легкой до тяжелой, осложненной жизнеугрожающей дыхательной недостаточностью, существенную роль в развитии которой у больных ХОБЛ играет прогрессирующая слабость дыхательной мускулатуры и, в первую очередь, главной дыхательной мышцы – диафрагмы.

Современные представления о важной роли дисфункции дыхательных мышц в развитии и прогрессировании легочно-сердечной недостаточности диктуют необходимость разработки высокоинформативных методов диагностики нарушений функциональной способности диафрагмы у больных ХОБЛ. Вопросы диагностических возможностей ультразвуковых методов исследования диафрагмы у больных ХОБЛ детально не изучены.

До сих пор ультразвуковыми методами различные исследователи оценивали либо высоту стояния купола диафрагмы и определяли утолщение диафрагмальной мышцы у больных ХОБЛ по мере нарастания степени дыхательной недостаточности [4, 5, 13], либо оценивали экоструктуру диафрагмы и ее утоньшение на высоте вдоха [10].

В настоящее время, в связи с усовершенствованием ультразвуковых методов исследования, появилась возможность наиболее полно и достоверно изучать скорость экскурсии мембранозной и мышечной частей диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании, толщину мышечной части диафрагмы, а также фракцию утолщения мышечной части диафрагмы в различные фазы ды-

хательного цикла. Указанные показатели в наибольшей степени характеризуют функциональное состояние диафрагмы и позволяют произвести его детальную оценку. С помощью ультразвуковых методов исследования также можно отдельно изучать функцию сухожильной и мышечной частей диафрагмы, чего невозможно добиться, используя другие методы исследования.

Следует помнить о том, что измененная функция диафрагмы, несомненно, ведет к развитию дыхательной недостаточности, что отрицательно скажется на функциональном состоянии легочно-сердечной гемодинамики и вызовет серьезные нарушения сердечно-сосудистой системы, лежащие в основе развития ХЛС.

Таким образом, оценка диагностических и прогностических возможностей ультразвуковых методов исследования для выявления как начальной дисфункции диафрагмы, так и ее роли в формировании артериальной легочной гипертензии с последующим развитием хронического легочного сердца, представляет особый практический интерес.

**Цель работы:** определение взаимосвязи между показателями, характеризующими дисфункцию диафрагмы и параметрами легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ на разных этапах формирования хронического легочного сердца.

**Задачи исследования:** 1) разработка ультразвуковых критериев выявления дисфункции диафрагмы; 2) выявление дисфункции диафрагмы у больных ХОБЛ; 3) определение связи между показателями дисфункции диафрагмы и параметрами легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ на разных этапах формирования хронического легочного сердца.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На клинической базе НИИ пульмонологии в течение четырех лет (2005–2009 гг.) проводилось исследование функциональной активности диафрагмы и оценивалось состояние легочно-сердечной гемодинамики у 63 пациентов ХОБЛ, составивших две группы. Больные 1 группы – ХОБЛ 2 ст. – 31 человек, (средний возраст –  $56 \pm 7,5$  года), больные 2 группы – ХОБЛ 3 ст. – 32 человека (средний возраст –  $60 \pm 5,3$  года) и 13 добровольцев (средний возраст –  $55,3 \pm 5,5$  года) без легочно-сердечной патологии.

Всем пациентам на ультразвуковой диагностической системе экспертного класса VIVID 7 Dimension GE (США) с помощью матричного конвексного датчика с несущей частотой 3,5 МГц проводилось исследование функциональной активности диафрагмы и параметров легочно-сердечной гемодинамики с параллельной регистрацией ЭКГ и реопневмограммы. Локация диафрагмы осуществлялась из правого подреберья, по средне-ключичной линии. Использовались следующие режимы работы аппарата: М-режим, анатомический М-режим, В-режим, доплеровский импульсный и постоянно-волновой режимы, режим тканевого доплера и режим цветного картирования внутрисердечного кровотока. Определялись следующие параметры: экскурсия купола диафрагмы, фрак-

ция утолщения мышечной части диафрагмы, толщина мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании, скорость сокращения мышечной части диафрагмы, скорость расслабления мышечной части диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании, диастолический размер левого предсердия, толщина миокарда задней стенки левого желудочка в диастолу, фракция выброса левого желудочка по методу Teichholz, толщина миокарда передней стенки правого желудочка в диастолу, систолическое давление в легочной артерии по трикуспидальной регургитации, соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Функциональное состояние диафрагмы у больных ХОБЛ было детально описано нами ранее [6].

Рассмотрим наиболее информативные показатели кардиогемодинамики, характеризующие состояние сократительной функции миокарда.

Систолическое давление в легочной артерии составило в общей группе больных ХОБЛ  $36 \pm 4,9$  мм рт. ст., у больных ХОБЛ 3 ст. –  $38 \pm 5,4$  мм рт. ст. и у больных ХОБЛ 2 ст. –  $34 \pm 3,2$  мм рт. ст., что статистически достоверно выше, чем в группе контроля –  $26 \pm 2,0$  мм рт. ст. Увеличение СДЛА у больных ХОБЛ 3 ст. до 38 мм рт. ст. является прогностически неблагоприятным признаком возможного развития ХЛС из-за возросшей постнагрузки давлением на ЛЖ.

Сосудистые изменения малого круга кровообращения начинают проявляться на ранних этапах формирования ХЛС и наблюдаются уже у больных ХОБЛ 2 ст. Результаты исследований О. А. Щербинина, А. В. Никитина (2006) и М. А. Higham et al. (2001) также свидетельствуют о раннем включении в патологический процесс сосудистого компонента.

Увеличение систолического давления в легочной артерии, ведущее к развитию хронического легочного сердца, является ранним прогностически неблагоприятным признаком, способствующим прогрессированию ХОБЛ, и связано с высокой частотой встречаемости альтернативного аллеля гена MMP-1 1G/1G [3].

Размер правого желудочка в диастолу был увеличен в большей степени у больных ХОБЛ 3 ст. –  $3,4 \pm 0,23$  см, несколько меньше – в общей группе больных ХОБЛ –  $3,3 \pm 0,26$  см и у больных ХОБЛ 2 ст. –  $3,2 \pm 0,24$  см. Между собой группы практически не отличались по величине этого показателя. В группе контроля размер правого желудочка в диастолу составил  $2,7 \pm 0,13$  см и достоверно отличался от всех групп больных ХОБЛ. Явная дилатация ПЖ у больных ХОБЛ 3 ст. является характерным эхокардиографическим признаком развития хронической недостаточности ПЖ у этих больных.

Размер левого предсердия в диастолу значимо не отличался в группах больных ХОБЛ и группе контроля. Но у больных ХОБЛ 3 ст. этот показатель был на верхней границе нормы –  $4,2 \pm 0,17$  см, в группе контроля составил  $3,9 \pm 0,3$ .

Значит, у больных ХОБЛ 3 ст. компенсаторные возможности истощаются, при этом создаются условия для возможного развития недостаточности левых отделов сердца.

Толщина передней стенки правого желудочка в диастолу во всех группах больных была достоверно выше (в среднем  $0,50 \pm 0,06$  см), чем в контрольной группе –  $0,36 \pm 0,03$  см. Значение этого показателя в 5 мм является свидетельством начальной гипертрофии миокарда. Для больных ХОБЛ 2 ст. это соответствует действительности, в то время как для больных ХОБЛ 3 ст. гипертрофия миокарда уже нивелируется развившейся дилатацией ПЖ. Следует отметить, что гипертрофия и дилатация миокарда – это не последовательные процессы развития сердечной недостаточности, как считалось ранее, так как дилатация миокарда может развиваться изначально, минуя стадию гипертрофии, и быть самостоятельной – первичной дилатацией ПЖ.

Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу во всех группах больных была практически одинаковой –  $1,10 \pm 0,14$  см – и достоверно не отличалась от группы контроля –  $0,99 \pm 0,14$  см, но значения показателя у больных ХОБЛ 3 ст. были на верхней границе нормы. Это свидетельствовало о том, что ЛЖ у обследованных больных ХОБЛ 2 ст. еще не был гипертрофирован и не вовлекся в процесс развития сердечной недостаточности.

Фракция выброса левого желудочка у больных ХОБЛ 2 ст. составила величину  $63 \pm 1,9$  %. Это соответствовало нижней границе нормы. У больных ХОБЛ 3 ст. фракция выброса была достоверно снижена по сравнению с контролем –  $59 \pm 2,3$  %, что свидетельствовало об уже начавшемся процессе угнетения механизмов компенсации ЛЖ в этой группе больных.

Относительный показатель, характеризующий диастолическую функцию левого желудочка (Е/А ЛЖ), у больных ХОБЛ 2 ст. составил  $0,90 \pm 0,11$  и достоверно не отличался от такового контрольной группы –  $1,1 \pm 0,15$ . У больных ХОБЛ 3 ст. величина данного показателя составила  $0,79 \pm 0,18$  и была достоверно ниже, чем в контрольной группе, т. е. у больных ХОБЛ 3 ст. выявлено нарушение диастолической функции левого желудочка.

Но у больных ХОБЛ 3 ст. нарушена диастолическая функция и правого желудочка, что вытекает из сравнения относительного показателя, характеризующего диастолическую функцию правого желудочка (Е/А ПЖ) больных ХОБЛ 3 ст., составившего величину  $0,85 \pm 0,18$ , с группой контроля –  $1,23 \pm 0,15$ , так как различие средних величин является статистически достоверным.

Таким образом, состояние кардиогемодинамики у больных ХОБЛ 2 ст. почти не нарушено и мало чем отличается от такового контрольной группы. В то время как у больных ХОБЛ 3 ст. определяются четкое снижение сократительной функции миокарда правого желудочка и начинающиеся нарушения функции левых отделов сердца.

Представлялось интересным узнать – какие же показатели нарушения функции диафрагмы в наибольшей степени влияют на изменения кардиогемодинамики с последующим развитием сердечно-сосудистой недостаточности?



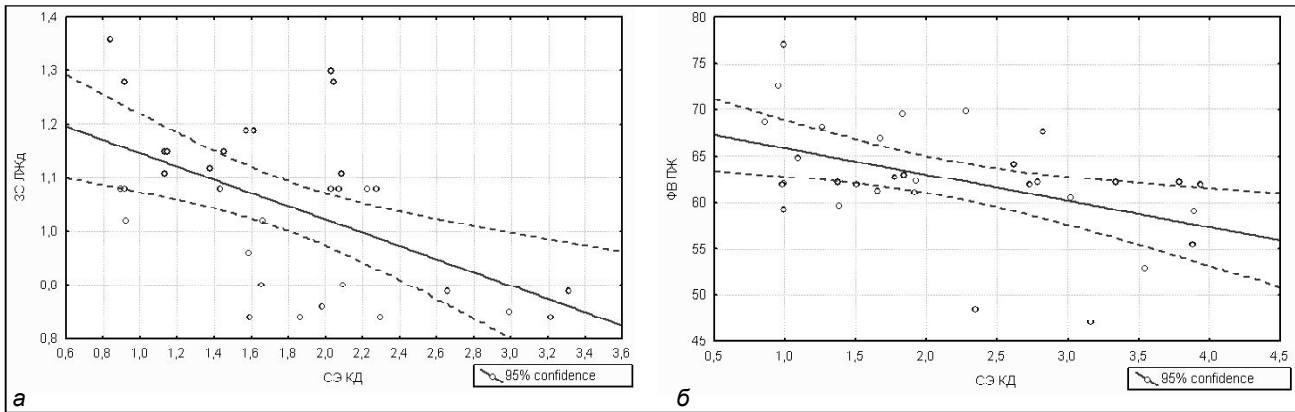


Рис. 1. Корреляция скоростных показателей (скорость экскурсии движения купола диафрагмы и показателей функции левого желудочка (ЛЖ): толщина задней стенки в диастолу (а) и фракции выброса (б))

С этой целью были рассчитаны коэффициенты корреляции между всеми изучаемыми показателями, характеризующими функцию диафрагмы и состояние кардиогемодинамики.

Как показали рассчитанные коэффициенты корреляции, у больных ХОБЛ 2 ст. наиболее информативными параметрами дисфункции диафрагмы, значимо связанными с показателями кардиогемодинамики, оказались скоростные показатели и амплитуда движения купола диафрагмы.

При сравнении скоростных показателей движения купола диафрагмы (СЭ КД), толщины задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗС ЛЖД) (А) и фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) (Б) коэффициенты корреляции составили  $r = -0,54$  и  $r = -0,47$  соответственно, что указывало на средней силы обратную связь между сравниваемыми показателями, т. е. чем выше скорость движения купола диафрагмы, тем менее гипертрофирован миокард ЛЖ и тем менее угнетена сократительная способность миокарда ЛЖ (рис. 1).

В то же время миокард ПЖ был гипертрофирован, о чем уже говорилось, так как правому желудочку приходилось работать с возрастающей постнагрузкой, связанной с повышением СДЛА. Коэффициент корреляции между скоростью движения купола диафрагмы и толщиной передней стенки ПЖ  $r = -0,36$  указывал на средней силы обратную связь между сравниваемыми показателями, т. е. чем выше скорость движения купола диафрагмы, тем менее гипертрофирован правый желудочек.

Выявлена взаимосвязь скоростных показателей движения купола диафрагмы (ЭК Д) и состояния диастолической функции ЛЖ (Е/А ЛЖ). Коэффициент корреляции ( $r = -0,48$ ) указывал на средней силы обратную связь между этими показателями и свидетельствовал о том, что при увеличении амплитуды движения купола диафрагмы нарушается диастолическая функция ЛЖ.

У больных ХОБЛ 3 ст. по мере нарастания патологических изменений функции диафрагмы и нарушений кардиогемодинамики наиболее информативными показателями дисфункции диафрагмы также оказались скоростные показатели движения купола диафрагмы, а также величина экскурсии купола диафрагмы и степень гипер-

трофии мышечной части диафрагмы, которые были достоверно связаны почти со всеми изучаемыми показателями сердечно-сосудистой системы.

Коэффициент корреляции между скоростью экскурсии купола диафрагмы фракцией выброса ЛЖ составил  $r = -0,65$ , указывая на средней силы, приближающуюся к сильной обратную связь между показателями, свидетельствуя об уменьшении фракции выброса ЛЖ, т. е. сократительная функция миокарда ЛЖ угнеталась (рис. 2). Это связано с тем, что у больных ХОБЛ 3 ст. с резкими нарушениями бронхиальной проходимости выдох становится более длительным и затрудненным из-за повышенного внутригрудного давления, что приводит к снижению присасывающей способности грудной клетки, уменьшению притока крови к сердцу и вызывает тем самым снижение ударного объема крови и, соответственно, фракции выброса ЛЖ.

Коэффициент корреляции между скоростью движения купола диафрагмы и относительным показателем, характеризующим состояние диастолической функции ПЖ  $r = -0,43$ , указывал на средней силы обратную связь и свидетельствовал о том, что чем больше скорость движения ку-

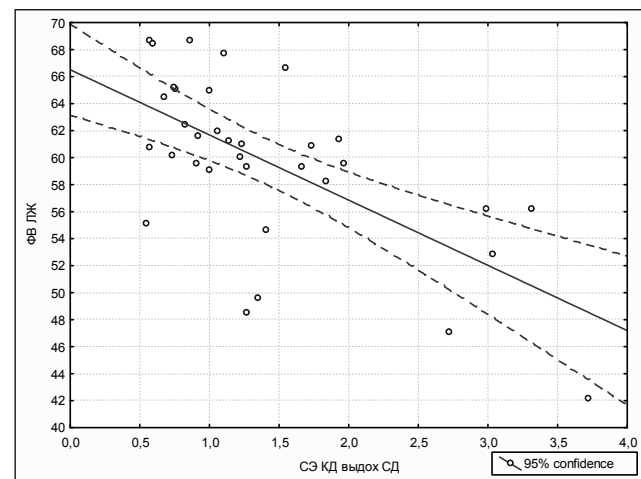


Рис. 2. Корреляция скоростных показателей СЭ движения КД на выдохе и сократительной способности миокарда ЛЖ ФВ

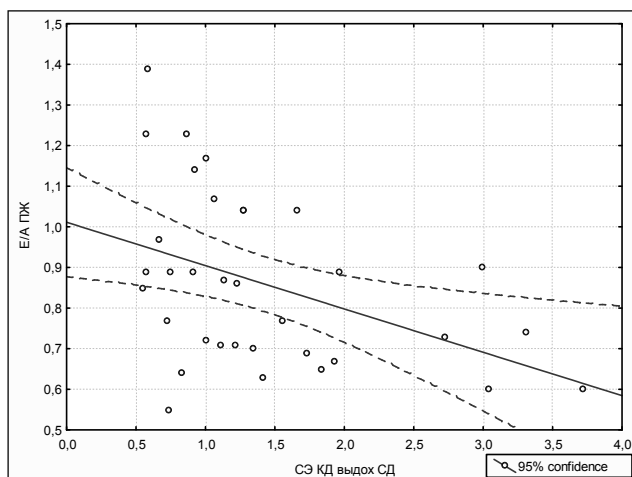


Рис. 3. Корреляция скоростных показателей СЭ движения КД на выдохе при СД и диастолической функции ПЖ (относительный показатель (E/A))

пола диафрагмы, тем менее угнетена диастолическая функция ПЖ (рис. 3). Иначе говоря, ПЖ не успевает справиться с возросшей преднагрузкой объемом, в результате образуется застой крови в большом круге кровообращения, что проявляется классической клинической симптоматикой истинной правожелудочковой недостаточности.

На величину СДЛА оказывает влияние величина амплитуды движения купола диафрагмы и степень гипертрофии мышечной части диафрагмы. Коэффициенты корреляции между показателями составили  $r = 0,43$  и  $r = 0,44$  соответственно и указывали на положительную, средней силы связь, т. е. при увеличении размаха движения купола диафрагмы возрастало СДЛА и увеличивалась гипертрофия мышечной части диафрагмы (рис. 4).

Следует еще раз подчеркнуть, что в результате проведенного исследования установлены наиболее информативные показатели дисфункции диафрагмы, которые в наибольшей степени способствуют развитию сердечно-сосудистой недостаточности. Это скоростные показатели движения купо-

ла диафрагмы, величина экскурсии купола диафрагмы и степень гипертрофии мышечной части диафрагмы.

В клинической практике необходимо учитывать, что главным симптомом, заставляющим пациента обратиться за медицинской помощью, является одышка. Не так часто на прием приходят больные с ХОБЛ 2 ст. Однако необходимо стремиться к раннему выявлению и лечению заболевания. Ультразвуковой метод дает такую возможность, выявляя усталость и слабость дыхательной мускулатуры на начальных этапах заболевания. Подтвержденное наличие у пациента дисфункции диафрагмы, возможно, заставит его задуматься о состоянии своего здоровья и о необходимости предпринять меры к его улучшению: отказаться от курения и начать лечение заболевания на ранних этапах развития.

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать вывод о том, что больным ХОБЛ даже в поликлинических условиях ультразвуковыми методами нужно проводить всестороннюю и достоверную оценку функциональной активности диафрагмы и состояния кардиогемодинамики малого круга кровообращения. С целью раннего выявления усталости и слабости дыхательной мускулатуры и расстройств кровообращения в легочном циркуляторном русле и на основании данных обследования осуществлять своевременную профилактику развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности при правильном выборе лекарственной терапии и раннюю коррекцию установленных нарушений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович, М. М. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболеваний органов дыхания на амбулаторном этапе / М. М. Илькович, В. И. Симаненков. – СПб., 2007. – 75 с.
2. Кокосов, А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких : особенности клинической картины, клинко-функциональная диагностика и принципы лечения / А. Н. Кокосов // Новые Санкт-Петербург. врачебные ведомости. – 1999. – № 2 (8). – С. 15–19.
3. Кузубова, Н. А. Патолофизиологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (клинко-экспериментальное исследование) : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Н. А. Кузубова. – СПб., 2009. – 39 с.

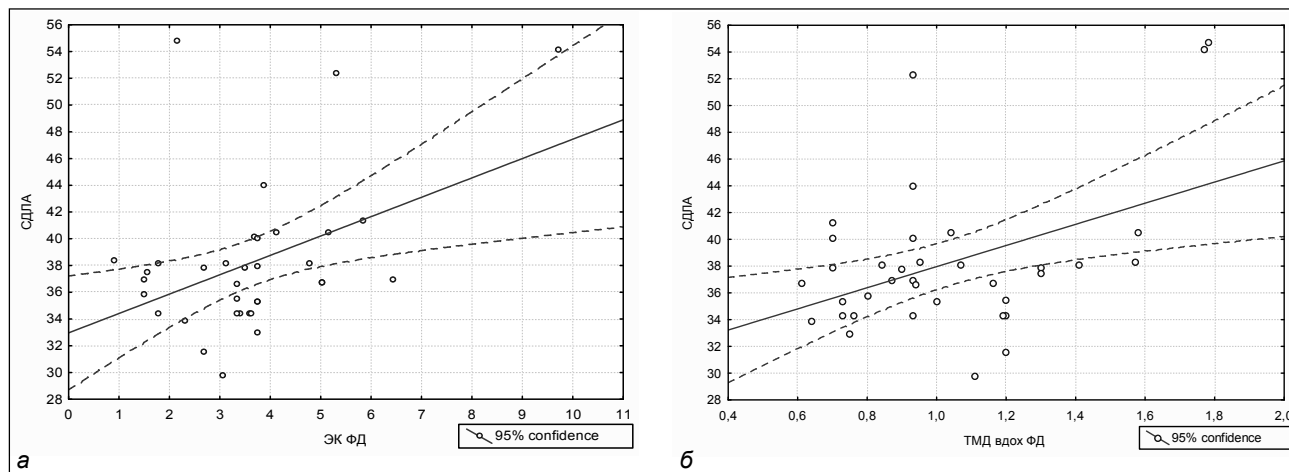


Рис. 4. Корреляция ЭК диафрагмы при ФД (а), ТМД (б) и величины СДЛА ( $r=0,43$ )

4. Складар, И. В. Диагностика и методы коррекции нарушений функционального состояния диафрагмы у больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным хроническим легочным сердцем : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Складар. – Благовещенск, 2002. – 23 с.

5. Сивякова, О. Н. Способ определения толщины и экскурсии диафрагмы с помощью ультразвукового сканирования для диагностики утомления диафрагмальной мышцы : пат. № 2140768 / О. Н. Сивякова, О. А. Мажарова. – Благовещенск, 1999.

6. Суркова, Е. Г. Оценка функции диафрагмы у больных хроническими заболеваниями легких по данным ультразвуковых методов исследования / Е. Г. Суркова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2009. – Т. 16. – № 1. – С. 28–32.

7. Федосеев, Г. Б. Оценка роли некоторых генов детоксикации для доклинической диагностики и первичной профилактики бронхальной астмы / Г. Б. Федосеев // Мед. академ. журн. – 2006. – Т. 6. – № 1. – С. 68–72.

8. Чучалин, А. Г. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России : результаты многоцентрового исследования «ИКАР-ХОБЛ» / А. Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. – 2005. – Т. 1. – С. 93–102.

9. Щербинина, О. А. Диагностика и коррекция нарушений гемодинамики у больных хроническим легочным сердцем / О. А. Щербинина, А. В. Никитин // Скорая мед. помощь : реальность и перспективы : сб. науч.-практ. работ. – Воронеж, 2006. – С. 80.

10. Gottyman, E. Ultrasound evaluation of the paralysed diaphragm / E. Gottyman, F. D. McCool // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 55. – P. 1570–1574.

11. Higham, M. A. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD / M. A. Higham [et al] // Eur. Respir. J. – 2001. – № 17. – P. 350–355.

12. MacNee, W. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2007 / W. MacNee // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 177. – P. 820–829.

13. Naeije, R. Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Naeije // Proceedings of the ATS. – 2005. – № 2 (1). – P. 20–22.

## РЕЗЮМЕ

Е. Г. Суркова, А. Л. Александров, В. Е. Перлей, А. Ю. Гичкин, Н. А. Кузубова

### Дисфункция диафрагмы и ее участие в развитии сердечно-сосудистой недостаточности

Впервые с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса VIVID 7 Dimension GE (США) по оригинальной методике исследована функция диафрагмы и кардиогемодинамика у больных ХОБЛ. Выявлено значительное нарушение функции диафрагмы, приводящее к развитию легочной гипертензии и формированию хронического легочного сердца. Определены наиболее информативные ультразвуковые показатели, характеризующие функциональное состояние диафрагмы. Выполнено сравнение наиболее информативных показателей, характеризующих дисфункцию диафрагмы с показателями легочно-сердечной гемодинамики.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, диафрагма, кардиогемодинамика, УЗИ-диагностика.

## SUMMARY

E. G. Surkova, A. L. Alexandrov, V. E. Perley, A. Yu. Gichkin, N. A. Kuzubova

### Diaphragm dysfunction and its role in cardio-vascular failure development

For the first time the diaphragm function and cardiohaemodynamics have been studied in COPD patients with the ultrasound diagnostic system of expert class VIVID 7 Dimension GE (USA) by an original method. Marked disorders in the diaphragm functioning leading to pulmonary hypertension and chronic pulmonary core development have been revealed. The most important ultrasound indices of the diaphragm functional condition have been identified and compared with those for pulmonary-cardial haemodynamics.

**Key words:** COPD, diaphragm, cardio-haemodynamics, ultrasound diagnostics.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.134.31-009.12-036.8

**Н. П. Алексеева, Е. П. Иванова,  
Л. Б. Митрофанова, Э. В. Кулешова,  
Т. Н. Енькина, М. Л. Гордеев,  
М. М. Ротенко, Б. Б. Бондаренко**

## О СПОСОБЕ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВАЗО- СПАЗМА ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ НА ОСНОВЕ СИМПТОМНОГО РАССЛОЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ

Математико-механический факультет Санкт-Петербургского государственного университета; Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова

Большинство задач классификации и диагностики в клинических данных зачастую остаются без решения из-за ограниченности возможностей методов, представ-

ленных в основных пакетах статистических программ. Расширение этих возможностей связано с построением правила для введения нескольких функций классификации или с переходом к нелинейным функциям [5]. То, насколько может быть улучшена процедура классификации за счет использования одного из этих методов, рассматривается в статье на примере задачи прогнозирования вазоспазма лучевой артерии.

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является стандартным хирургическим методом лечения ишемической болезни сердца, улучшающим прогноз и качество жизни пациентов. В зависимости от характера и локализации атеросклеротического поражения коронарного русла для реваскуляризации миокарда используются артериальные или венозные шунты, часто в комбинации [16]. В последние годы большим количеством многоцентровых исследований были доказаны преимущества артериальной реваскуляризации миокарда [12]. Лучшим кондуитом является внутренняя грудная артерия, в качестве второго шунта все более широко применяется лучевая артерия (ЛА), что связано с особенностями ее строения и легкостью выделения трансплантата.

Результаты наблюдений свидетельствуют о том, что пятилетняя выживаемость шунтов ЛА составляет 90 % и более, пятнадцатилетняя выживаемость – до 89,3 %, что значительно превышает длительность функционирования венозных шунтов [16].

Вместе с тем отношение к применению ЛА неоднозначно [13, 14]. Ограничением для ее использования считается склонность к спастическим реакциям, которые могут приводить к развитию острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, рецидивирующей фибрилляции желудочков, миокардиальной слабости, ранней послеоперационной стенокардии [15]. С длительно существующим в послеоперационном периоде спазмом ЛА связывается возможность ранней окклюзии трансплантата [11].

Для борьбы со спазмом артериальных кондуитов разрабатывается и совершенствуется щадящая техника забора аутотрансплантатов [8], применяется обработка сосудов вазодилататорами, длительное послеоперационное использование блокаторов кальциевых каналов [9]. Однако до настоящего времени у части больных предпринимаемые меры по предупреждению развития спазма ЛА оказываются недостаточными. Поэтому борьба с вазоконстрикторными реакциями ЛА и профилактика нарушений проходимости шунта ЛА остаются актуальной проблемой, и важное значение приобретает оценка исходного состояния используемой в качестве трансплантата ЛА, а также выявление наклонности ЛА к аномальным сосудодвигательным реакциям.

**Цель исследования:** дооперационное прогнозирование вазоспазма лучевой артерии на основе клинических признаков и данных ультразвукового ангиосканирования ЛА с использованием функциональных проб.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследованы 119 пациентов с ИБС, среди них 107 мужчин и 12 женщин в возрасте от 36 до 73 лет (средний возраст – 55,0±7,7 года) с продолжительностью заболевания ИБС 5,2±4,7 года и Q-инфарктом миокарда в анамнезе у 84 человек (70,6 %). Стенокардия напряжения 1-го и 2-го функциональных классов имела место у 16 (13,4 %), 3-го – у 58 (48,7 %), 4-го – у 44 (36,9 %), стенокардия покоя –

у 65 пациентов (54,6 %). Гипертонической болезнью страдали 89 (74,8 %), сахарным диабетом 2-го типа – 14 (11,8 %), нарушение толерантности к глюкозе выявлено у 4 (3,4 %). К моменту операции у всех пациентов диабет был компенсирован, средний уровень гликемии натощак составил 5,7±0,5 ммоль/л. В анамнезе у 80 % пациентов отмечалась гиперхолестеринемия с уровнем холестерина от 6 до 9,5 ммоль/литр (средний – 6,8±0,8), при этом терапию статинами систематически получали лишь 29,4 % больных. К моменту операции средний уровень общего холестерина был равен 5,8±0,95 ммоль/л. В обследуемой группе преобладали пациенты с дислипидемией 2б- и 2а-типов. К моменту оперативного вмешательства курили 52 (43,7 %), прекратили курение к моменту операции 29 (24,4 %), никогда не курили 38 пациентов (31,9 %). Избыточную массу тела имели 75 больных (63,0 %). Средний ИМТ составил 27,36±0,9.

В дооперационном периоде, кроме стандартных обследований, всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование ЛА линейным датчиком 7 МГц на аппарате ACUSON ASPEN по единому протоколу, который включал отмену пролонгированных нитратов и блокаторов кальциевых каналов за 12 часов до исследования, воздержание от курения, 15-минутное пребывание в горизонтальном положении до начала исследования. ЛА исследовалась в продольном сечении по стандартной методике в В-режиме, М-режиме, со спектральным анализом доплеровского сдвига частот. Оценивали диаметр сосуда и скоростные характеристики потока по всей длине артерии при синхронной съемке ЭКГ.

Проба с реактивной гиперемией (РГ) по D. S. Celermajer [10] заключалась в регистрации диаметра ЛА и характеристик кровотока до и через 5 минут после его блокирования наложением манжетки сфигмоманометра, в которой создавалось давление, на 50 мм рт. ст. превышающее исходное систолическое давление. Во время операции перед формированием анастомоза проводился забор биоптатов ЛА для последующего сопоставления ультразвуковых и морфологических данных.

Поскольку для прогнозирования вазоспазма байесовской процедуры дискриминантного анализа (ДА) помощи программы SPSS оказалось недостаточно, то вместо жесткой процедуры построения универсальной линейной функции было выработано правило построения нескольких линейных дискриминантных функций, основанное на выявлении наиболее информативных для признака вазоспазм конечно-линейных комбинаций дихотомических признаков (симптомов) [1, 3]. Подобного рода расслоение популяций по наиболее информативным симптомам использовалось в [4] для долгосрочного прогнозирования гипертонической болезни. Ранее в биометрической практике подобный подход применялся в [7].

Таблица 1

**Частота встречаемости вазоспазма при разных комбинациях первой группы признаков**

Параметр	$A=X_1+2X_2+4X_3$	0	1	2	3	4	5	6	7
Стен. покоя	$X_3$	0	0	0	0	1	1	1	1
Физ. акт.	$X_2$	0	0	1	1	0	0	1	1
Курение	$X_1$	0	1	0	1	0	1	0	1
Кол-во индивидов	Нет спазма ЛА	4	1	12	15	2	3	8	24
	Есть спазм ЛА	1	5	2	13	6	12	4	7

Таблица 2

**Частоты встречаемости вазоспазма при разных комбинациях второй группы признаков**

Параметр	$B=Y1+2Y23+4Y24$	0	1	2	3	4	5	6	7
Кол-во индивидов	Нет спазма ЛА	14	3	5	7	5	2	29	4
	Есть спазм ЛА	3	11	3	0	6	4	14	9

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ДА метрических признаков был получен процент правильной классификации, равный 74 %, 22 человека классифицированы неверно. Для улучшения процедуры классификации сначала используем пять наиболее четко определяемых дихотомических признака: курение, физическая активность, Q-инфаркт миокарда в анамнезе, стенокардия покоя, диабет, объясняющие 20,29 % информации о наличии вазоспазма. Большую часть этой информации (17,88 %) объясняют наиболее информативная тройка признаков: курение ( $X_1$ ), физическая активность ( $X_2$ ) и стенокардия покоя ( $X_3$ ).

Из данных табл. 1 выделяются три группы больных. При  $A = X_1 + 2X_2 + 4X_3 = 0, 2, 6$  и  $7$  спазм менее вероятен (22,6 %). Большой частью это некурящие или физически активные больные. При  $A=3$  шансы проявления или отсутствия вазоспазма примерно одинаковы (46 %). Это физически активные больные без стенокардии покоя, но курящие. При  $A=1, 4$  и  $5$  спазм ЛА более вероятен (80 %). Это физически не активные больные, у которых есть либо стенокардия покоя, либо они курят, либо то и другое вместе. Для краткости будем обозначать субпопуляции с менее, равно и более вероятным проявлением вазоспазма ЛА через  $A^-$ ,  $A^0$  и  $A^+$ . Дискриминантные функции  $D(A^-)$ ,  $D(A^0)$  и  $D(A^+)$ , построенные для каждой субпопуляции отдельно, 96 %, 96 % и 100 % больных соответственно классифицируют правильно.

Далее рассматриваются другие дихотомические признаки: парадоксальная реакция на РГ ( $Y_1$ ), бета-блокаторы ( $Y_2$ ), блокаторы кальциевых каналов ( $Y_3$ ), диабет ( $Y_4$ ), при измерении которых неточности более вероятны, чем в первом случае. Информационный вклад этих признаков в прогнозирование вазоспазма равен 24,2 %. Из совокупности всех симптомов (приложение) выделяется наиболее информативная тройка – это  $Y_1$ , симптомы  $Y_{23} = |Y_2 - Y_3|$  и  $Y_{24} = |Y_2 - Y_4|$  с информационным вкладом 17,19 %.

По данным табл. 2 выделяются три субпопуляции  $B^-$ ,  $B^0$  и  $B^+$  с менее, равно и более вероятным проявлением вазоспазма ЛА. При  $B = Y_1 + 2Y_{23} + 4Y_{24}$ , равно 3 и 6, спазм менее вероятен (28 %). При  $B=2$  и 4 вероятность вазоспазма близка к  $1/2$  (47 %). При  $B=1, 5$  и 7 спазм ЛА более вероятен (73 %). Хотя при  $B=0$  частота проявления спазма около 20 %, этих больных оказалось удобнее отнести к субпопуляции  $B^0$ . При помощи отдельных дискриминантных функций  $D(B^-)$ ,  $D(B^0)$  и  $D(B^+)$  88,1 %, 94,1 % и 96,4 % больных классифицируются верно.

При внесении данных о вновь поступившем больном при помощи специальной компьютерной программы (рис. 1) строятся значения рассмотренных выше дискриминантных функций (рис. 2). Переход к дискриминантной плоскости с расслоением на субпопуляции позволяет увидеть довольно четкие агрегации индивидов с вазоспазмом (квадратики) и без него (кружочки), а также прогнозировать риск развития вазоспазма ЛА с вероятностью, близкой к 1. Положение вновь вводимого в рассмотрение индивида выделяется звездочкой.

Курение	<input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	Бета-блокаторы	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет
Физическая активность	<input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	Блокаторы кальциевых каналов	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет
Стенокардия покоя	<input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет	Диабет	<input type="radio"/> Да <input checked="" type="radio"/> Нет
Парадоксальная реакция на реактивную гипертензию	<input checked="" type="radio"/> Да <input type="radio"/> Нет		

Возраст	45	RGA	3
D	2.90000009536743	PPRES	1
LaVz	26	BMI	26.9
LaVd	5	SADmax	170
LaVdRG	54	DADmax	90
LaVdRG	20	SADw	120
T1	0.1	DADw	70
T2	0.22	H	4.5
T2_T1		V	

Рис. 1. Введение информации о вновь поступившем больном

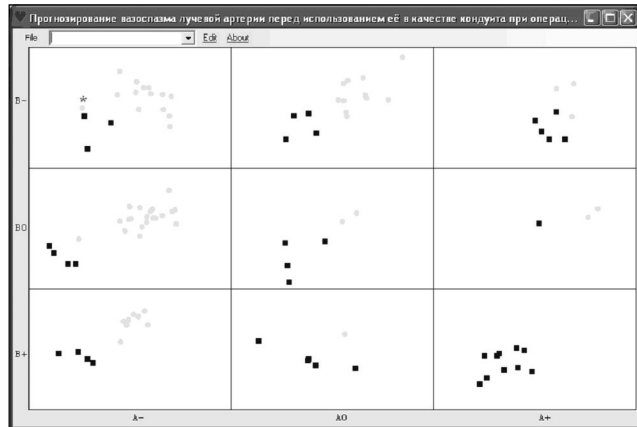


Рис. 2. Результат вычисления положения вновь поступившего больного

## ПРИЛОЖЕНИЕ

*Симптомно-синдромальный подход в анализе дихотомических признаков*

За любым набором дихотомических признаков стоит совокупность скрытых признаков, которые, будучи также дихотомическими, означают взаимодействие между явными. Неявные признаки называются симптомами. Они вводятся однозначно через конечно-линейные комбинации [1] исходных признаков или через абсолютные разности [3]. Сами исходные признаки можно считать тривиальными симптомами.

Например, признак  $X_1$  означает физическую активность,  $X_2$  – парадоксальная реакция на РГ (0 – нет, 1 – да). Между этими признаками существует отрицательная корреляция: у физически активных больных парадоксальная реакция встречается реже. Симптом  $X_{12} = |X_1 - X_2|$  может быть интерпретирован как адекватность парадоксальной реакции физической активности. Полный набор симптомов ( $X_1, X_2, X_{12}$ ) называется синдром 1-го порядка. Пол-

нота синдрома определяется тем, что любая пара симптомов определяет третий. Например, если  $X_1=1$  (больной физически активен) и  $X_{12}=1$  (парадоксальная реакция адекватна физической активности), то наличие парадоксальной реакции легко вычисляется по формуле  $X_2=|X_1 - X_{12}|=|1-1|=0$ , т. е. парадоксальной реакции не было. Три признака  $X_1, X_2, X_3$  образуют синдром второго порядка вида  $(X_1, X_2, X_{12}, X_3, X_{13}, X_{23}, X_{123})$ , где  $X_{123}=|X_1 - X_{23}|=|X_2 - X_{13}|=|X_3 - X_{12}|$  и т. д. Комплекс статистических исследований с привлечением симптомов называется для краткости симптомным анализом. Этот метод оказывается чрезвычайно полезным, поскольку, сохраняя свою дихотомическую структуру, нетривиальные симптомы иногда могут оказаться более информативными, чем исходные признаки [2].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева, Н. П. Комбинаторный анализ двух форм скрытой периодичности категориальных последовательностей / Н. П. Алексеева // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. Сер. 1. Вып. 3. – 2006. – С. 55–64.
2. Алексеева, Н. П. Генотип ангиотензинпревращающего фермента, ремоделирование левого желудочка и отдаленный прогноз больных гипертонической болезнью / Алексеева [и др.] // Бюллетень НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова. 2004. – Т. 2. – № 1. – С. 170.
3. Алексеева, Н. П. О роли конечных геометрий в корреляционном анализе бинарных признаков / Н. П. Алексеева, А. О. Алексеев // Математические модели. Теория и приложения. Вып. 4 / под ред. чл.-корр. РАЕН, д-ра физ.-мат. наук, проф. М. К. Чиркова ; НИИМ СПбГУ. – СПб., 2004. – С. 102–117.
4. Алексеева, Н. П. Симптомный анализ в исследовании долгосрочного клинического прогноза / Н. П. Алексеева, А. О. Конради, Б. Б. Бондаренко // Артериальная гипертензия. Прил. 2 : Материалы конф. «Высокотехнологические методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов». – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 38–43.
5. Кендалл, М. Дж. Многомерный статистический анализ и временные ряды / М. Дж. Кендалл, А. Стьюарт. – М., 1976. – 736 с.
6. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая оценка изменений периферической сосудистой системы при системных васкулитах. Неспецифический аортоартериит и облитерирующий тромбангиит. Системная красная волчанка / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк // Эхография. – 2000. – № 1. – С. 18–39.
7. Солнцев, В. Н. Возможности электрокардиографии высококого разрешения в прогнозировании пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца / В. Н. Солнцев // Вестник аритмол. – 2004. – № 37. – С. 25–31.
8. Amano, A. Coronary artery bypass grafting using the radial artery : midterm results in a Japanese institute / A. Amano // Ann Thorac Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 120–125.
9. Cable, D. G. New Approaches to prevention and treatment of radial artery graft vasospasm / D. G. Cable // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 10. – P. 15–22.
10. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer // Lancet. – 1992. – № 340. – P. 1111–1115.
11. Curtis, J. Intimal hyperplasia : a cause of radial artery aortocoronary bypass graft failure / J. Curtis [et al] // Ann. Thorac. Surg. – 1975. – № 20. – P. 628–635.
12. Desai, N. D. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts / N. D. Desai [et al] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2302–2309.
13. Khot, U. N. Radial Artery Bypass Grafts Have an Increased occurrence of Angiographically Severe Stenosis and Occlusion Compared With Left Internal Mammary Arteries and Saphenous Vein Grafts / U. N. Khot [et al] // Circulation. – 2004.
14. Khot, U. N. Radial artery grafts «dramatically inferior» to IMA and SVG in bypass surgery / U. N. Khot // Circulation. – 2004. – Vol. 4.
15. Rosenfeldt, F. L. Pharmacology of Coronary Artery Bypass Grafts / F. L. Rosenfeldt, G.-W. He, B. F. Buxton // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – № 67. – P. 877–888.
16. Tatouls, J. Patencies of 2127 Arterial to Coronary Conduits Over 15 Years / J. Tatouls, F. Buxton, J. Fuller // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 93–101.

#### РЕЗЮМЕ

Н. П. Алексеева, Е. П. Иванова, Л. Б. Митрофанова, Э. В. Кулешова, Т. Н. Енькина, М. Л. Гордеев, М. М. Ротенко, Б. Б. Бондаренко

#### О способе улучшения прогнозирования вазоспазма лучевой артерии на основе симптомного расщепления популяций

Разработан метод прогнозирования вазоспазма лучевой артерии на основе клинических признаков и данных ангиосканирования в условиях проб: холодовой и реактивной гиперемии в предоперационном обследовании АКШ. Продемонстрирована эффективность комплексного использования линейных статистических методов и конечно-геометрической структуры дихотомических признаков.

**Ключевые слова:** вазоспазм лучевой артерии, аортокоронарное шунтирование, дискриминация функции, симптомно-синдромальный анализ.

#### SUMMARY

N. P. Alexeyeva, E. P. Ivanova, L. B. Mitrophanova, E. V. Kuleshova, T. N. Enkina, M. L. Gordeyev, M. M. Rotenko, B. B. Bondarenko

#### Forecast of radial artery graft vasospasm on the basis of stratified population method

A method of radial artery graft vasospasm forecast has been developed on the basis of clinical attributes and ultrasonic angioscan data in cold and reactive hyperemia tests performed before coronary artery bypass grafting (CABG). Efficacy of complex use of linear statistical methods and finite geometrical structure of a set of dichotomizing attributes is displayed.

**Key words:** radial artery vasospasm, aortocoronary bypass, classification function, symptom-syndrome analysis.

© Н. А. Бархатова, 2009 г.  
УДК 616-018-002.4:616.153.96

**Н. А. Бархатова**

## **ДИНАМИКА УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА КРОВИ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

Кафедра общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии

### **ВВЕДЕНИЕ**

При гнойных заболеваниях мягких тканей основным методом лечения, наряду с адекватным оперативным вмешательством, является антибактериальная терапия. Выбор той или иной группы антибиотиков на начальном этапе лечения осуществляется эмпирически, на основе предположений врача о возможном спектре бактериальной флоры, являющейся возбудителем инфекции. Гнойный характер воспаления чаще вызывает грамположительная флора, а причиной гнойно-некротического и гнилостного характера воспаления в основном бывают грамотрицательные или анаэробные микроорганизмы [1–3]. Эмпирическая терапия не всегда приносит желаемый эффект – это связано с тем, что с течением времени, спустя несколько десятилетий после открытия антибиотиков, появились микроорганизмы, устойчивые или даже зависимые от антибактериальных препаратов. В каждом конкретном случае резистентность микрофлоры остается не известной для врача до получения результатов бактериологического исследования отделяемого из очага воспаления. В то же время наиболее широко распространенный метод определения чувствительности микрофлоры к антибиотикам – с помощью стандартных дисков на твердой универсальной питательной среде – позволяет получить первичный результат только через 3–4 суток, и в течение данного периода лечение антибиотиками проводится «в слепую». На фоне отмеченного в последнее время нарастания числа гнойных осложнений послеоперационного периода (14–40%), гнойных заболеваний мягких тканей (2,5–12 случаев на 100 населения) и частоты встречаемости системного воспалительного ответа (до 62,5–77,6% от числа гнойных инфекций) это становится серьезной проблемой современной клинической медицины [1–3, 6].

Следует признать, что в настоящее время существуют методы, позволяющие получить сведения о возбудителе и его резистентности в течение 2–3-х часов, например, способ лазерной спектрометрии (Walk-Away-40; Auto-Scan) [4, 7]. Однако высокая стоимость данных аппаратов и рас-

ходных материалов к ним в настоящее время ограничивает возможность их широкого клинического использования.

Другим важным аспектом является тот факт, что не всегда чувствительность микрофлоры к антибиотикам *in vitro* совпадает с эффективностью данного препарата *in vivo*. В ряде случаев даже при использовании этиотропной терапии клиницист не получает должного эффекта [1, 2, 5]. Особенно значимым это становится при наличии синдрома системной воспалительной реакции и различных формах сепсиса, при которых только высокоэффективное в отношении возбудителя антибактериальное средство позволяет добиться быстрого снижения микробной нагрузки на организм и обеспечивает необходимые условия для достижения максимальной эффективности лечения [1].

**Целью** настоящего исследования было определение динамики уровня С-реактивного белка для оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии при различных формах гнойно-некротических заболеваний мягких тканей.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведено проспективное исследование результатов лечения 2250 больных с различными гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, получивших стационарное лечение в период с 1998 по 2007 гг. в условиях гнойного хирургического отделения МУЗ ГКБ № 1 г. Челябинска. Диагностику септических состояний у данных больных проводили согласно классификации, принятой в г. Чикаго в 1991 г. [6]. В ходе исследований, в соответствии с наличием или отсутствием симптомов системной воспалительной реакции, все больные были разделены на две группы. В основную группу включены 1238 человек (55,1%) с двумя и более симптомами системной воспалительной реакции, что мы расценивали как проявление генерализованной формы инфекции. Средняя длительность системного ответа у больных данной группы составила  $5,7 \pm 0,12$  суток. Группу сравнения составили 1012 пациентов (44,9%) с одним симптомом системной воспалительной реакции или при отсутствии симптомов, что мы трактовали как проявление локальной формы инфекции.

В стационаре больные обеих групп получали комплексную терапию, которая включала адекватное оперативное вмешательство, антибактериальную, противовоспалительную и детоксикационную терапию. Первоначально до начала антибактериального лечения у всех больных производился забор материала для бактериологического исследования на чувствительность к антибиотикам во время первого оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде, первые 3–5 суток, антибактериальная терапия носила эмпирический характер. В последующем для более длительной терапии использовали антибиотики, к которым была определена высокая чувствительность возбудителей при бактериологическом исследовании.

Для ранней оценки эффективности антибактериальной терапии у 705 больных обеих групп, помимо динамики клинической симптоматики (купирование или сохранение синдрома системного воспалительного ответа,

уменьшение или исчезновение локальных признаков воспаления), мы использовали мониторинг С-реактивного белка крови (СРБ), концентрация которого напрямую связана со степенью бактериальной агрессии [2]. При этом у 302 больных отмечали локальную форму инфекции, а у 403 пациентов имела место генерализованная инфекция мягких тканей.

Исследования С-реактивного белка крови проводили методом латекс-агглютинации каждые 24 часа в первые 5 суток лечения, до определения чувствительности микрофлоры и в последующем через 48–72 часа до купирования признаков воспаления. На данную методику получено решение о выдаче патента на изобретение № 2006137984/15(041370) от 19 июля 2006 г.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении результатов бактериологических исследований и клинического эффекта от проводимой стартовой антибактериальной терапии у больных обеих групп было выявлено, что среди пациентов с гнойными процессами успешная эмпирическая терапия и совпадение чувствительности микрофлоры с назначенным препаратом были отмечены в 76 % случаев, а при гнилостно-некротических процессах – в 32 % случаев ( $p < 0,05$ ). В остальных случаях возбудители инфекции были резистентны к препаратам стартовой антибактериальной терапии.

В первые 5 суток от начала стационарного лечения у 705 больных с генерализованными и локальными формами инфекции мягких тканей проводили исследование уровня С-реактивного белка крови (табл. 1).

В соответствии с полученными данными, исходная концентрация С-реактивного белка крови у пациентов с локальными формами инфекции мягких тканей находилась в пределах 6,9–7,2 мг/л, а при генерализованной инфекции она была значительно выше и соответствовала уровню 24–32,5 мг/л.

В процессе лечения в каждой из групп были определены две подгруппы больных в зависимости от наличия или отсутствия клинического эффекта от проводимого лечения. При локальных формах инфекции выраженный эффект от консервативного лечения после операции отмечали в 82 % случаях в виде положительной динамики местной клинической симптоматики и нормализации температуры тела. При этом уровень С-реактивного белка

возвращался к норме у всех больных не позднее 3 суток от начала лечения. При генерализованных формах инфекции уменьшение воспалительных явлений и купирование симптомов системной воспалительной реакции в первые 24–72 часа имело место лишь у 27 % пациентов, а у остальных 73 % больных воспалительные изменения в очаге инфекции и синдром системного ответа сохранялись длительное время или имели тенденцию к прогрессированию. Уровень С-реактивного белка в данной подгруппе возвращался к норме в течение 4–5 суток лишь при наличии клинической эффективности антибактериальной терапии. В отсутствии клинического эффекта от антибактериальной терапии уровень С-реактивного белка крови либо сохранялся на прежнем, высоком, уровне, либо имел тенденцию к дальнейшему увеличению.

Для выявления и подтверждения предполагаемой зависимости концентрации С-реактивного белка крови и степени бактериальной обсемененности раны как основного фактора, поддерживающего воспаление в случае неэффективной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде, было проведено сравнение сроков элиминации возбудителей и нормализации уровня данного маркера (табл. 2).

Полученные данные говорят о наличии статистически достоверной корреляции между адекватностью воздействия антибиотиков на раневую инфекцию, проявляющуюся снижением числа колоний образующих единиц патогенной флоры ниже критического уровня ( $\text{КОЕ} = 10^5/\text{мл}$ ) и нормализацией концентрации С-реактивного белка крови ( $r_{\text{генер. ф.}} = 0,94$ ;  $r_{\text{локал. ф.}} = 0,97$  при  $p < 0,05$ ). При этом следует отметить, что сроки полной элиминации микрофлоры превышали сроки нормализации СРБ в 2,1–2,6 раза. При наличии клинического эффекта от антибактериальной терапии при локальных и генерализованных формах инфекции нормализация СРБ происходила на 2,3–5,4 суток ( $p < 0,05$ ). В то же время при отсутствии эффекта от стартовой антибиотикотерапии при локальных формах уровень СРБ нормализовался к 4,2 суткам, а при генерализованной инфекции – лишь к 15,6 суткам стационарного лечения ( $p < 0,05$ ).

Исходная средняя концентрация С-реактивного белка крови у пациентов с локальными формами инфекции мягких тканей находилась в пределах 6,9–7,2 мг/л, что незначительно превышало норму, а при генерализованных формах инфекции СРБ соответствовал уровню 24–32,5 мг/л и отличался от верхней границы нормы в 4–5,5 раза. Био-

Таблица 1

Динамика уровня С-реактивного белка крови у больных с локальными и генерализованными формами инфекции мягких тканей в 1–5 сутки

Форма инфекции мягких тканей	Эффект от лечения (% больных)		Концентрация С-реактивного белка крови (мг/л)				
			1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки	5-е сутки
Локальная форма (n=302)	Есть	82 *	7,2 * $\pm$ 0,04	6,2 * $\pm$ 0,03 *	3,2 * $\pm$ 0,02 *	2,8 * $\pm$ 0,02 *	0
	Нет	18 **	6,9 ** $\pm$ 0,09	7,3 ** $\pm$ 0,07	6,3 ** $\pm$ 0,06	4,7 ** $\pm$ 0,07	2,1 $\pm$ 0,04
Генерализованная форма (n=403)	Есть	27% *	24 * $\pm$ 0,57	18,4 * $\pm$ 0,43	12,5 * $\pm$ 0,33	7,1 * $\pm$ 0,04	5,8 * $\pm$ 0,02*
	Нет	73% **	32,5 ** $\pm$ 0,46	46,8 ** $\pm$ 0,36	56 ** $\pm$ 0,69	52 ** $\pm$ 0,53	48 ** $\pm$ 0,64

\* – достоверное отличие показателей в подгруппах больных с имеющимся клиническим эффектом антибиотикотерапии ( $p < 0,001$ );

\*\* – достоверное отличие показателей в подгруппах больных с отсутствием клинического эффекта антибиотикотерапии ( $p < 0,001$ );

<sup>0</sup> – различия показателей внутри каждой из групп ( $p < 0,01$ ) (критерий Манна–Уитни).



Таблица 2

**Средние сроки элиминации микрофлоры ран и нормализации уровня С-реактивного белка крови у больных с генерализованными и локальными формами инфекции мягких тканей**

Форма инфекции мягких тканей	Клинический эффект от лечения (% больных)	Сроки нормализации показателей (сут.)			
		С-реактивный белок	элиминация микрофлоры		
			ОЕ<105/мл	роста нет	
Локальная форма (n=302)	Есть 82% *	2,3±0,11 * <sup>0</sup>	2,1±0,06 * <sup>0</sup>	5,4±0,04 * <sup>0</sup>	
	Нет 18% **	4,2±0,09 **	3,8±0,07 **	10,8±0,09 **	
Генерализованная форма (n=403)	Есть 27% *	5,4±0,27 * <sup>0</sup>	4,8±0,05 * <sup>0</sup>	12,8±0,06 * <sup>0</sup>	
	Нет 73% **	15,6±0,54 **	13,7±0,1 **	32,4±0,12 **	

\* – достоверное отличие показателей в подгруппах больных с имеющимся клиническим эффектом антибиотикотерапии ( $p^* < 0,01$ ); \*\* – достоверное отличие показателей в подгруппах больных с отсутствием клинического эффекта антибиотикотерапии ( $p^{**} < 0,001$ ); <sup>0</sup> – достоверное отличие показателей внутри каждой из групп ( $p^0 < 0,01$ ) (критерий Манна–Уитни).

логическое действие данного маркера, его прямая взаимосвязь с концентрацией бактерий, их токсинов и молекул микробного происхождения в крови [2] объясняет разницу концентраций СРБ у больных с локальными и генерализованными формами. При локальных формах очаг воспаления отграничен, что клинически сопровождается превалированием местной симптоматики. В то же время при генерализации инфекции первичный инфекционный очаг становится септическим, возбудитель или его токсины свободно проникают в кровь, что вызывает более выраженную ответную реакцию иммунной системы (повышение СРБ) с развитием клиники системного воспалительного ответа.

На фоне проводимого антибактериального лечения динамика уровня С-реактивного белка соответствовала клинической симптоматике и отражала эффект от применения стартового антибиотика. При совпадении чувствительности возбудителя и применяемого антибиотика клинический эффект сопровождался снижением уровня СРБ уже через 24 часа от начала лечения. В то же время при наличии резистентности микрофлоры к выбранному антибактериальному препарату на фоне сохранения клинических симптомов инфекции мягких тканей концентрация С-реактивного белка имела тенденцию к нарастанию или сохранялась на исходном повышенном уровне.

В процессе исследований было выявлено тот факт, что увеличение концентрации СРБ происходит во всех случаях септического характера инфекции мягких тканей, а при локальных инфекциях достаточно часто остается в пределах нормы. При сравнении сроков нормализации СРБ и различной степени элиминации микрофлоры очага воспаления было выявлено, что именно уменьшение количества возбудителей в очаге воспаления ниже критического для мягких тканей уровня КОЕ=10<sup>5</sup>/мл было наиболее близко по срокам к моменту нормализации уровня С-реактивного белка. Период полной элиминации микроорганизмов превышал срок нормализации данного маркера при локализованных формах инфекции на 3,1–6,6 суток, а при генерализованных формах – на 7,4–16,8 суток.

Эти факты можно объяснить тем, что возбудителями гнойно-некротических инфекций мягких тканей часто являются представители условно-патогенной флоры, которая нередко представлена естественной микрофлорой кожи и слизистых оболочек [1, 2]. Для данных видов бактерий в организме человека существует особый порог «иммунной терпимости» [2]. Данный порог необходим для сосуществования бактерий и организма человека. В таких условиях лишь превышение определенного количественного барьера или присутствие естественной микрофлоры вне границ ее биоценоза приводит к активации ответной иммунной реакции и воспалению. Уменьшение количества возбудителей ниже уровня критического для мягких тканей, серозных полостей и т. д. или исчезно-

вание возбудителей из внутренней среды организма приводит к активации противовоспалительной системы и соответствующему уменьшению провоспалительных медиаторов и белков острой фазы воспаления [1, 2].

Важно отметить и тот факт, что средние сроки нормализации С-реактивного белка крови, даже при наличии клинического эффекта от проводимой терапии, при генерализованной инфекции были в 2,3 раза больше, чем у больных с локальными формами инфекции. Причем у большинства пациентов с локальной инфекцией мягких тканей С-реактивный белок оставался в пределах нормы весь период лечения, чего не было ни у одного больного с генерализованной формой инфекции. Эту особенность взаимосвязи уровня С-реактивного белка от вида воспалительной реакции и формы инфекции, на наш взгляд, можно использовать для определения показаний к антибиотикотерапии и для контроля рациональной ее продолжительности.

## ВЫВОДЫ

1. Тенденция к снижению уровня С-реактивного белка в течение 24–48 часов антибактериальной терапии после адекватной операции говорит об эффективности проводимого лечения. В то же время сохранение высокого уровня данного маркера или его постепенное увеличение указывает на наличие персистирующего очага инфекции или на отсутствие эффекта от применяемых антибактериальных препаратов.

2. Использование СРБ в клинических условиях доступно и высокоэффективно, особенно в ранние сроки проведения эмпирической антибактериальной терапии до получения данных бактериологического исследования чувствительности возбудителей инфекции.

3. При локализованных формах инфекции концентрация СРБ крови позволяет определять тактику лечения больных. Так, при нормальном уровне данного белка крови можно ограничиться адекватным хирургическим вмешательством и местным лечением очага инфекции, а наличие высокой концентрации данного маркера является показанием к дополнительному назначению антибактериальных препаратов. В то же время при генерализованных формах инфекции назначение общей антибактериальной терапии является обязательным компонентом лечения.

4. С-реактивный белок можно использовать в качестве объективного критерия для определения сроков окончания антибактериальной терапии, что повышает рациональность использования антибиотиков. Нормализация уровня данного показателя является показанием к завершению курса общей антибактериальной терапии, и дальнейшее воздействие на очаг воспаления может носить локальный характер в соответствии с фазой раневого процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин, И. А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия / И. А. Ерюхин // Вестник хирургии. – 1998. – Т. 157. – № 1. – С. 85–91.
2. Исаков, Ю. Ф. Сепсис у детей / Ю. Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. – М. : Мокеев, 2001. – 368 с.
3. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – М. : Медицина, 1990. – 447 с.
4. Лыткин, М. И. Неоперативная санация у больных с акушерским и гинекологическим сепсисом / М. И. Лыткин, Ю. В. Цвелев, А. Н. Тулупов // Вестник хирургии. – 1989. – Т. 137. – № 9. – С. 28–31.
5. Руднов, В. А. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса / В. А. Руднов // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45. – № 7. – С. 3–5.
6. Bone, R. G. Let's agree on terminology : definition of sepsis / R. G. Bone // Crit. Care Med. – 1991. – Vol. 19. – № 7. – P. 973–976.
7. Rello, J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia / J. Rello [et al] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156. – № 1. – P. 196–200.

#### РЕЗЮМЕ

*Н. А. Бархатова*

**Динамика уровня С-реактивного белка крови как способ оценки эффективности антибактериальной терапии при гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей**

Приведены результаты динамического исследования концентрации С-реактивного белка (СРБ) крови при различных формах инфек-

ции мягких тканей. При проведении эмпирической антибактериальной терапии уровень СРБ отражает чувствительность микрофлоры к используемому препарату. Снижение СРБ через 24–48 часов от начала терапии свидетельствует об эффективности антибактериального средства, а отсутствие положительной динамики или тенденция к нарастанию концентрации СРБ указывают на резистентность микрофлоры к данному антибиотику. При локализованных формах инфекции предложено оценивать уровень СРБ для определения показаний к общей антибактериальной терапии. При высоком уровне маркера назначение антибиотиков целесообразно, а при нормальном уровне показателя можно ограничиться локальным воздействием на очаг воспаления. При любых формах инфекции мягких тканей нормализация уровня СРБ является показанием к окончанию курса общей антибактериальной терапии на фоне продолжающегося местного лечения в зависимости от фазы раневого процесса.

**Ключевые слова:** С-реактивный белок, антибактериальная терапия, гнойно-некротическая инфекция мягких тканей

#### SUMMARY

*N. A. Barkhatova*

**Dynamics of the serum C-reactive protein level in evaluation of antibacterial therapy efficacy in soft tissue septic infections**

The paper presents the results of dynamic evaluation of the serum C-reactive protein (CRP) concentration in various soft tissue infections. In antibacterial therapy the CRP level demonstrates sensitivity of microflora to the agent used. Decrease of the CRP level in 24–48 h after the therapy start shows the efficacy of the antibacterial agent whereas absence of positive dynamics or a tendency to CRP level increase points to the microflora resistance to the antibiotic. In local soft tissue infections assessment of the CRP level is recommended as an indicator for general antibiotic therapy. In high CRP levels antibiotic therapy is advisable but when this level is normal local application of the agent is preferable. In any forms of soft tissue infections normalization of the CRP level is an indication for cessation of antibacterial therapy, with the local therapy going on.

**Key words:** C-reactive protein (CRP), antibacterial therapy, septic soft tissue infections.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.717.718-006.3.04-089.849

**В. А. Тришкин, Г. И. Гафтон,  
Е. В. Тришкина, С. М. Ергнян,  
И. Ю. Малых**

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДЪЮВАНТНОЙ РАДИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ САРКОМАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ, ПОДВЕРГШИХСЯ СБЕРЕГАТЕЛЬНЫМ ОПЕРАЦИЯМ

НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова

Результаты лечения саркомы мягких тканей (СМТ) нельзя признать удовлетворительными, так как пятилетняя выживаемость, по данным различных авторов, находится в пределах 45–60 %. Известна склонность сарком мягких тканей к упорному рецидивированию. По данным различных авторов, число местных рецидивов находится в пределах 15–60 % [4–6].

Полностью разрешить проблему местной девитализации опухоли без столь мощного фактора, как лучевая терапия, на современном этапе развития онкологии не представляется возможным [2]. Однако по-прежнему не существует единого мнения о том, проводить ли предоперационное или послеоперационное облучение [1, 3]. Не подвергается детальному обсуждению и проблема осложнений, возникающих при комбинированном лечении

**Цель исследования:** улучшение эффективности лечения больных саркомы мягких тканей конечностей, подвергшихся органосохраняющим операциям, путем использования послеоперационной лучевой терапии.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В основу работы положены данные о 180 больных первичными саркомами мягких тканей конечностей. В том числе комбинированное лечение (операция + адъювантная радиотерапия) проведено у 73 пациентов. Только сберегательные операции без лучевой терапии имели место у 107 – контрольная группа – при проведении сравнительного анализа. Уместно отметить, что в работу включены больные только первичными саркомами мягких тканей конечностей. Наиболее многочисленную группу составили больные липосаркомами, злокачественными фиброгистiocитомами и синовиальными саркомами (таблица).

У всех больных диагноз подтвержден данными морфологического исследования.

Среди анализируемой группы больных по половой принадлежности отмечается преобладание женщин (58,0 %). Практически каждый третий больной заболевает в возрасте старше 55 лет.

Адъювантная лучевая терапия в режиме обычного фракционирования (73 наблюдения) проводилась спустя 2–4 недели после сберегательной операции. Разовая очаговая доза – 1,8–2,0 Гр., суммарная очаговая доза – 50–60 Гр. Критериями оценки результатов лечения были не только пятилетняя выживаемость, но также и частота и сроки возникновения местных рецидивов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Пятилетняя выживаемость больных СМТ составила при комбинированном методе лечения 72,6 %, при только хирургическом – 56,1 % (рис. 1).

Важно подчеркнуть, что сравнительный анализ проведен с учетом основных прогностических факторов, как то стадия заболевания, гистологический тип опухоли, глубина ее залегания в тканях, размеры новообразования, а также пол и возраст больных. С учетом ведущих прогностических факторов тенденция к увеличению показателей пятилетней выживаемости больных саркомами мягких тканей конечностей сохраняется при комбинированном методе лечения по сравнению с хирургическим.

В целом выживаемость больных саркомами мягких тканей (180 наблюдений) достоверно коррелируется со стадиями заболевания (рис. 2). Наиболее низкие показатели пятилетней выживаемости были при III стадии. Ни один из пяти больных IV стадии заболевания, т. е. имеющих метастазы в регионарных лимфатических узлах, не пережил пятилетний срок наблюдения.

Проведенный сравнительный анализ результатов лечения больных саркомами мягких тканей конечностей в зависимости от гистологического типа опухоли и метода радикального лечения показал, что пятилетняя выжи-

**Распределение больных саркомами мягких тканей по гистологическому типу и виду радикального лечения**

Гистологический тип опухоли	Количество больных	Метод лечения			
		хирургический		операция + адъювантная радиотерапия	
		абс. число	%	абс. число	%
Все саркомы	180	107	100,0	73	100,0
Липосаркомы (все), в том числе:	45	24	22,4	21	28,1
миксоидные	36	19	17,8	17	23,4
остальные	9	5	4,7	4	4,7
Фибросаркомы	17	15	14,0	2	6,2
Синовиальные	28	15	14,0	13	17,2
Миогенные	18	14	13,1	4	7,8
Фиброгистiocитарные	59	33	30,8	26	28,1
Неклассифицированные бластомы	13	6	5,6	7	12,5

ваемость оказалась выше при комбинированном методе лечения при всех типах опухолей (рис. 3).

При оценке результатов лечения больных СМТ в зависимости от глубины залегания опухоли в тканях (рис. 4) оказалось, что более высокие и статистически достовер-

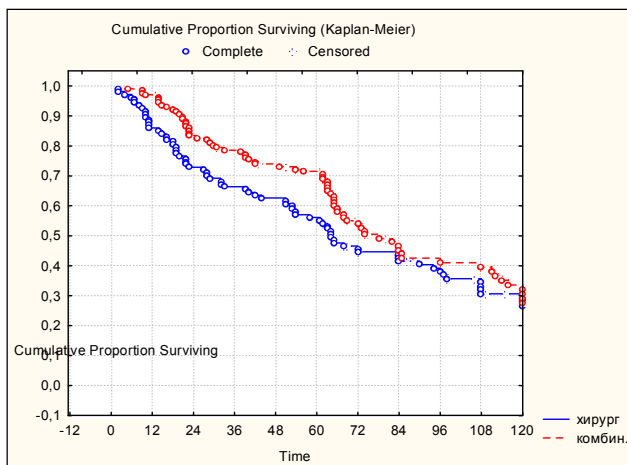


Рис. 1. Выживаемость больных первичными саркомами мягких тканей в общей выборке при хирургическом и комбинированном лечении (p<0,01)

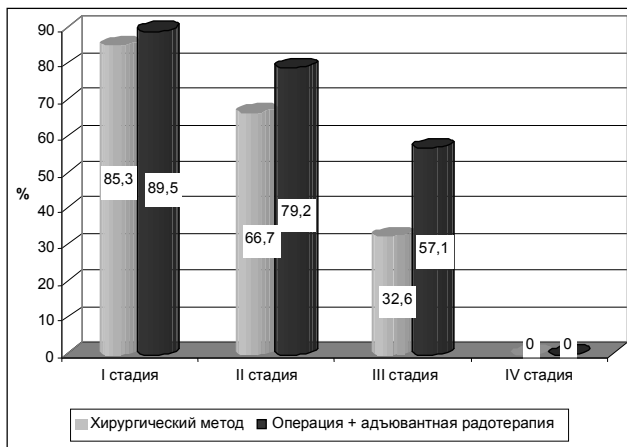


Рис. 2. Пятилетняя выживаемость в зависимости от стадии заболевания и программы радикального лечения

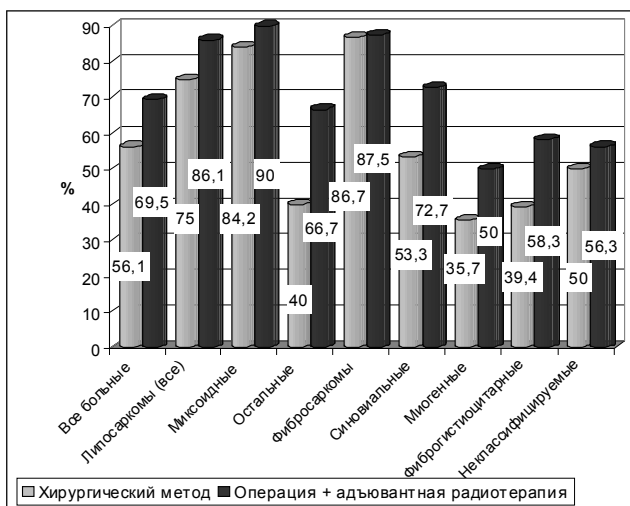


Рис. 3. Пятилетняя выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли и вида радикального лечения

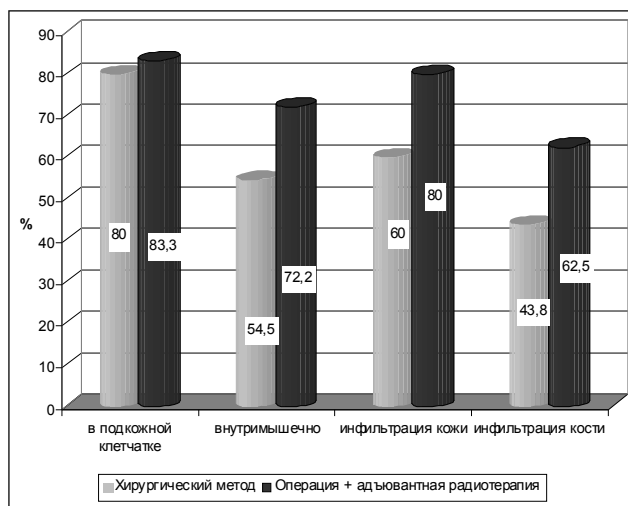


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость в зависимости от глубины залегания опухоли в тканях и вида радикального лечения

ные показатели выживаемости наблюдаются среди больных, у которых опухоль залегала только в подкожной клетчатке (82,4 %). Наиболее низкие показатели пятилетней выживаемости оказались в группе больных с инфильтрацией опухоли в кость (50,0 %),  $p < 0,05$ .

Сравнительные данные пятилетней выживаемости 180 больных саркомами мягких тканей конечностей в зависимости от размеров опухоли (рис. 5) свидетельствуют о том, что результаты лечения находятся в непосредственной зависимости от размеров новообразования. Выживаемость больных уменьшается с увеличением размеров опухоли.

При новообразованиях более 15 см различия в показателях выживаемости статистически достоверны.

Сравнительно с другими возрастными группами более высокие показатели пятилетней выживаемости больных саркомами мягких тканей оказались в возрасте 15–34 лет (рис. 6).

Оценка показателей пятилетней выживаемости не позволила выявить существенных различий показателей

выживаемости по полу практически во всех сравниваемых группах больных. По-прежнему отмечается увеличение показателей выживаемости при комбинированном лечении.

У 44 (24,4 %) из 180 больных выявлены местные рецидивы. Чаще рецидивы возникали при только хирургическом лечении – в 29,0 % случаев против 17,8 % – при комбинированной программе лечения. Особенно наглядны различия в частоте местных рецидивов в первый год наблюдения (18,7 % и 6,9 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Медиана безрецидивного периода при комбинированном методе лечения составила 19,5 месяца, при сберегательных операциях без применения лучевой терапии – 15,0 месяца.

При многофакторном регрессионном анализе Кокса выявлено, что независимыми факторами прогноза при лечении СМТ являются стадия заболевания, возраст пациента, размеры опухоли, метод лечения и морфологическая принадлежность опухоли. С учетом совокупности полученных результатов неблагоприятными факто-

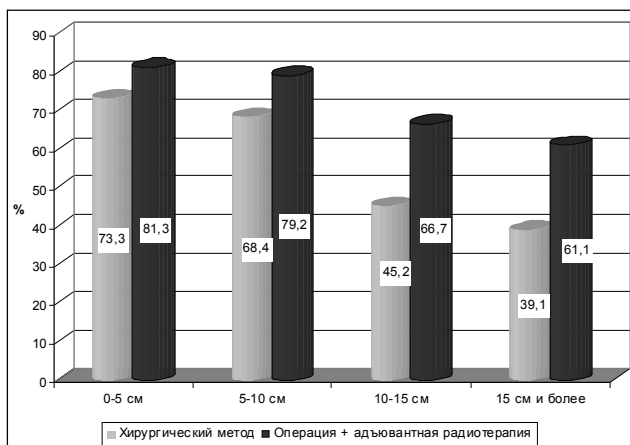


Рис. 5. Пятилетняя выживаемость в зависимости от размеров опухоли и вида радикального лечения

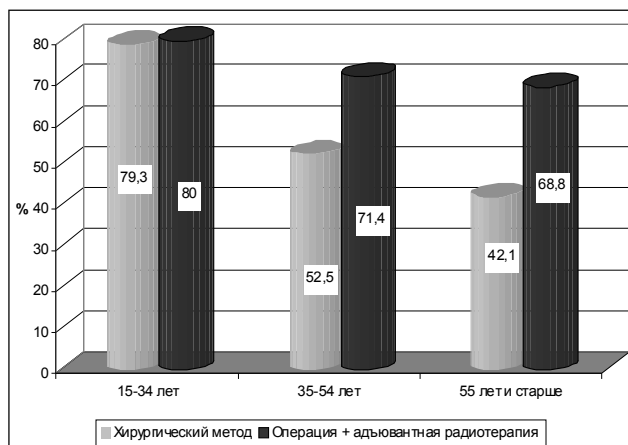


Рис. 6. Пятилетняя выживаемость в зависимости от возраста и вида радикального лечения

рами прогноза следует считать III стадию заболевания, высокую степень злокачественности опухоли, размеры более 15 см, врастание опухоли в кость и возраст больных старше 55 лет. Показатели пятилетней выживаемости при комбинированном методе лечения оказались выше во всех сравниваемых группах, в том числе при наличии неблагоприятных факторов прогноза.

Различия в частоте послеоперационных осложнений после хирургического и комбинированного лечения были незначительными, а характер их был однотипным. Послеоперационная летальность составила  $1,1 \pm 0,8\%$  (два наблюдения). Оба больных подверглись только хирургическому лечению.

### ВЫВОДЫ

1. Анализ данных 180 больных первичными саркомами мягких тканей конечностей свидетельствует, что пятилетняя выживаемость больных при комбинированной программе лечения (операция + адъювантная радиотерапия) составила 72,6 %, тогда как при использовании хирургического метода – 56,1 % ( $p < 0,05$ ).

2. Данные о частоте местных рецидивов и медиане безрецидивного периода также свидетельствуют о преимуществе комбинированной программы лечения.

3. Важно подчеркнуть, что сравнительный анализ проведен с учетом основных прогностических факторов. Показатели пятилетней выживаемости при комбинированном методе лечения оказались выше во всех сравниваемых группах, в том числе при наличии неблагоприятных факторов прогноза.

4. С учетом полученных данных основанием для проведения адъювантной лучевой терапии, в первую очередь, следует считать больных, имеющих опухоли более 15 см в наибольшем измерении, и во всех случаях, когда операция носила условно радикальный характер.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев, М. Д. Современные подходы к лечению сарком мягких тканей / М. Д. Алиев // *Практ. онкол.* – 2004. – Т. 5. – № 4. – С. 250–255.
2. Виноградов, В. М. Перспективные методы лучевой терапии / В. М. Виноградов // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8. – № 4. – С. 194–203.
3. Канаев, С. В. Возможности лучевой терапии сарком мягких тканей / С. В. Канаев // *Практ. онкол.* – 2004. – Т. 5. – № 4. – С. 256–263.
4. Пучков, С. Н. Изучение эффективности лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей конечностей при многократном рецидивировании / С. Н. Пучков, П. Г. Брюсов, А. В. Смолин // *Материалы 8-го Рос. онколог. конгр., Москва, 23–25 нояб. 2004.* – М., 2004. – С. 180.
5. Karakousis, C. P. Primary soft tissue sarcoma of the extremities in adults / C. P. Karakousis, C. Proimakis, D. L. Walsb // *Brit. J. Surg.* – 1995. – Vol. 82. – P. 1208–1212.

6. Pollack, A. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation / A. Pollack [et al] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 42. – P. 563–572.

### РЕЗЮМЕ

В. А. Тришкин, Г. И. Гафтон, Е. В. Тришкина, С. М. Ергунян, И. Ю. Малых

**Оценка эффективности адъювантной радиотерапии в лечении больных первичными саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям**

Представлен анализ данных о 180 больных первичными саркомам мягких тканей (СМТ) конечностей. В том числе комбинированное лечение (операция + адъювантная радиотерапия) проведено у 73 пациентов. Только сберегательные операции без лучевой терапии имели место у 107 – контрольная группа – при проведении сравнительного анализа. Пятилетняя выживаемость больных при комбинированной программе лечения (операция + адъювантная радиотерапия) составила 72,6 %, тогда как при использовании хирургического метода – 56,1 % ( $p < 0,05$ ). Показатели пятилетней выживаемости оказались выше при комбинированном методе лечения с учетом основных прогностических факторов. У 44 (24,4 %) из 180 больных выявлены местные рецидивы. Чаще рецидивы возникали при только хирургическом лечении – в 29,0 % случаев против 17,8 % при комбинированной программе лечения. Полученные данные позволяют рекомендовать более широкое применение адъювантной радиотерапии в лечении больных СМТ. Основанием для проведения адъювантной лучевой терапии, в первую очередь, следует считать больных, имеющих опухоли более 15 см в наибольшем измерении, и во всех случаях, когда операция носила условно-радикальный характер.

**Ключевые слова:** первичная саркома мягких тканей, конечности, органосберегающая операция, адъювантная радиотерапия.

### SUMMARY

V. A. Trishkin, G. I. Gafton, E. V. Trishkina, S. M. Ergnyan, I. U. Malykh

**Evaluation of effectiveness of adjuvant radiotherapy in treatment of primary soft tissue sarcoma of extremities after organ sparing surgery**

We present the data analysis of 180 patients with primary soft tissue sarcoma of the extremities. Among them 73 patients had combined treatment (surgery + adjuvant radiotherapy). Organ sparing surgery without radiotherapy was carried out in 107 patients – the control group for comparative analysis. Five year survival for patients of the combined treatment group (surgery + adjuvant radiotherapy) was 72.6 %, for the control group – 56.1 % ( $p < 0.05$ ). Five year survival was higher in the group of combined treatment with treatment, with the main prognostic factors being taken into account. Only 44 (24.4 %) of 180 patients had local recurrences. Local recurrence was more frequent in the control group (surgery without radiotherapy) – 29 % of cases, while in the combined treatment group the recurrence rate was 17.8 %. These data show that adjuvant radiotherapy may be recommended in treatment of patients with primary soft tissue sarcomas. The indications for adjuvant radiotherapy should be the tumor length more than 15 cm and palliative surgery.

**Key words:** primary soft tissue sarcoma, extremities, organ sparing surgery, adjuvant radiotherapy.

© Ю. К. Родыгина, А. Г. Соловьев, Л. Е. Дерягина, 2009 г.  
УДК 613.63/65:616.43(4-17)

**Ю. К. Родыгина, А. Г. Соловьев,  
Л. Е. Дерягина**

## **НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИЦ ЭКСТРЕ- МАЛЬНЫХ ПРОФЕССИЙ В УСЛОВИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА**

Кафедра психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Экстремальная профессиональная деятельность предъявляет высокие требования к психофизиологическим механизмам жизнедеятельности человека. Длительное воздействие эмоциональных раздражителей повышает напряженность регуляторных механизмов центральной нервной системы (ЦНС), ответственных за гомеостатическое равновесие, формирует неблагоприятные функциональные состояния, что приводит к развитию предпатологических и патологических реакций в организме. Гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный комплекс представляет собой высший нейроэндокринный регулятор организма, который координирует эндокринную регуляцию обмена веществ с работой вегетативной нервной системы и играет ключевую роль при развитии стресс-реакций. На этой основе при воздействии экстремальных факторов сначала формируются различные дисфункции, а затем развиваются психосоматические заболевания, невротические и иммунологические дефицитарные состояния. Своевременное и обоснованное прогнозирование нарушений эндокринной регуляции открывает возможности для профилактики патологических изменений у лиц экстремальных профессий.

Комплексное воздействие патогенных факторов социума и окружающей среды на Европейском Севере требует сочетанных методов исследования и последовательных реабилитационных мероприятий для отдельных профессиональных контингентов.

Европейский Север характеризуется тяжелыми аэродинамическими режимами, неоднородностью климатических условий, неустойчивым характером атмосферы. Кроме того, типичны внезапные и резкие перепады температур и барометрического давления, а также резкая контрастность фотопериодики в течение года.

Одной из профессиональных групп, труд которых связан с хроническим воздействием эмоциональных стресс-факторов, являются работники системы Министерства внутренних дел (МВД). Особое место в этой структуре занимает отряд милиции специального назначения (ОМСН) – спецподразделение российских органов внутренних дел (ОВД). Основная задача отряда – оказание силовой поддержки при проведении антитеррористических мероприятий, а также боевое прикрытие оперативно-розыскных

мероприятий, проводимых другими подразделениями ОВД. Профессиональная деятельность данной группы сотрудников милиции характеризуется значительным нервно-эмоциональным напряжением. Некоторые сотрудники ОМСН с регулярной периодичностью (1–2 раза в год) участвуют в мероприятиях по восстановлению конституционного порядка в Северо-Кавказском регионе.

Целью настоящего исследования являлось выявление некоторых нейроэндокринных параметров лиц экстремальных профессий, постоянно проживающих на Европейском Севере, в период выполнения профессиональной деятельности.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В обследовании принимали участие 75 мужчин в возрасте 30–45 лет. Экспериментальную группу (55 человек) составили сотрудники подразделений ОВД Архангельской области – ОМСН. Средний возраст выборки составил  $35,39 \pm 0,87$  года, средний стаж работы в структурах МВД –  $13,33 \pm 0,44$  года. В контрольную группу (20 человек) вошли мужчины в возрасте  $33,34 \pm 0,45$  года, занятые видами профессиональной деятельности, которая не связана с экстремальными нагрузками. Все обследуемые – практически здоровые лица, проживали в Архангельске и области не менее 10 лет.

Для создания специфичной модели реагирования на стресс-факторы экспериментальная выборка была поделена на подгруппу сотрудников ОВД, которые неоднократно выезжали в командировки в «горячие точки» (22 человека, средний возраст –  $34,83 \pm 1,65$  года, средний стаж –  $13,75 \pm 1,50$  года) и подгруппу сотрудников, не имеющих «боевого опыта» (33 человека, средний возраст –  $35,68 \pm 1,11$  года, средний стаж –  $13,32 \pm 0,92$  года). Обследование проводили в рабочие дни, в течение ноября на базе медицинского кабинета подразделений. Забор венозной крови осуществлялся в утреннее время (с 9 до 10 часов), натощак. Лица, предъявлявшие жалобы на состояние здоровья, а также после ночного дежурства, к обследованию не допускались. Каждым испытуемым заполнялась карта информированного согласия.

*Методы исследования:* количественное определение концентрации кортизола, тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреоглобулину (Анти-ТГ) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Использовались наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica for Windows v.5, Microsoft Excel 2000. Расчет доверительных интервалов полученных значений и оценка достоверности различий между ними проводили по критерию Стьюдента при уровне значимости 95 % при  $p < 0,05$  [1].

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Нами проанализирован уровень кортизола в крови в изучаемых выборках (рис. 1). Выявлено, что значения кортизола в сыворотке крови мужчин выше общепринятых пределов (190–750 нмоль/л), как в эксперименталь-

ной, так и в контрольной группе. Высокие концентрации кортизола наблюдали в 9,85 % случаях по Архангельской области. Повышенные концентрации кортизола у человека на Севере оказывают иммуносупрессивное действие, что, возможно, является одной из причин регистрации высокого уровня иммунодефицитарных состояний у населения Архангельской области.

Как видно из рис. 1, в группе лиц, занятых экстремальным трудом, уровень кортизола оказался значительно меньше уровня этого параметра у лиц в контрольной группе, что можно объяснить, во-первых, повышением толерантности к стрессорным факторам, во-вторых, переходом системы на другой уровень функционирования. При этом нельзя исключить и истощения в работе системы «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников». Для ответа на эти вопросы требуется более детальное исследование гипоталамической и гипофизарной секреции для выявления закономерностей их функционирования. При оценке усиления стрессогенности службы, однако, без статистической достоверности, отмечалось увеличение уровня кортизола у лиц, принимавших участие в боевых действиях (рис. 2).

Таким образом, количественное определение уровня кортизола в сыворотке крови у лиц экстремальных профессий может является своего рода индикатором стресс-реакций и уровня адаптации организма к различного рода стрессам.

Своевременное выявление изменений в гормональном статусе лиц, занятых экстремальным трудом, способствует профилактике патологических состояний организма с потерей трудоспособности и инвалидизации сотрудников. В связи с вышеизложенным нами предпринят анализ функционального состояния щитовидной железы, непосредственно участвующей в ответе организма на стресс-стимулы.

Основными гормонами щитовидной железы являются тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Данные гормоны оказывают влияние на морфогенез, обмен веществ в организме, под действием этих гормонов повышается двигательная активность, учащается ритм сердечных сокращений, усиливаются процессы возбуждения в коре больших полушарий головного мозга, наблюдается симпатикотропный эффект. Синтез гормонов щитовидной железы находится под прямым контролем аденогипофиза, в клетках которого синтезируется тиреотропный гормон (ТТГ), стимулирующий синтез и высвобождение гормонов щитовидной железы, при этом гипофизарная секреция тиреотропного гормона крайне чувствительна к изменению концентрации Т3 и Т4.

Еще один параметр, исследованный нами для оценки функции щитовидной железы, включал определение концентрации антител к тиреоглобулину (Анти-ТГ). Определение Анти-ТГ дает возможность прогнозировать нарушение функции щитовидной железы (аутоиммунные поражения) и имеет значение в динамическом мониторинге лиц с неблагоприятным радиационным анамнезом.

При рассмотрении параметров функционирования щитовидной железы у со-



Рис. 1. Уровень кортизола у сотрудников спецподразделений милиции, нмоль/л. Межгрупповые различия достоверны при \* –  $p < 0,05$

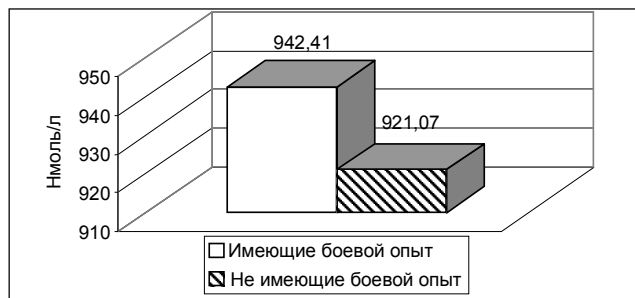


Рис. 2. Уровень кортизола у сотрудников милиции в зависимости от участия в боевых действиях, нмоль/л

трудников милиции в сопоставлении с параметрами физиологической нормы нами выявлено, что эти показатели находятся в пределах нормальных значений (табл. 1). Причем в сравнении с пределами содержания гормонов в сыворотке крови у мужчин-северян также имелось соответствие допустимым нормам, за исключением некоторого снижения концентрации в сыворотке общего тироксина (для мужчин-северян параметр находится в диапазоне 62–141 нмоль/л).

Анализ функционирования щитовидной железы сотрудников спецподразделений в сравнении с контрольной группой обнаружил следующие особенности. Наиболее отличались показатели концентрации Анти-ТГ, практически в 3 раза они были ниже у сотрудников милиции ( $2,32 \pm 0,15$ ), что свидетельствует о благоприятном прогнозе относительно аутоиммунной тиреоидной патологии.

Концентрация общего тироксина достоверно выше была у сотрудников ОМСН, а также наблюдалась тенденция снижения концентрации Т3, но без статистической достоверности. Концентрация ТТГ в плазме крови лиц, занятых экстремальной деятельностью, была достоверно ниже в сравнении с контрольной группой.

Таблица 1  
Параметры функционирования щитовидной железы у сотрудников спецподразделений (M±m)

Параметр	Сотрудники спецподразделений	Контрольная группа	Параметры физиологической нормы
Концентрация антител к тиреоглобулину (МЕ/мл)	$2,32 \pm 0,15$	$8,69 \pm 7,16^{**}$	< 100
Концентрация ТТГ (мМЕ/л)	$2,31 \pm 0,15$	$2,84 \pm 0,55^*$	0,3–4,0
Концентрация общего Т4 (нмоль/л)	$57,66 \pm 3,32$	$54,73 \pm 1,71^*$	52–155
Концентрация общего Т3 (нмоль/л)	$1,53 \pm 0,08$	$1,67 \pm 0,19$	1,2–3,0

Примечание: различия между экспериментальной и контрольной группами достоверны при \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Параметры функционирования щитовидной железы у сотрудников милиции в зависимости от участия в боевых действиях, М±m**

Параметр	Сотрудники, имеющие опыт боевых действий	Сотрудники, не имеющие опыта боевых действий
Концентрация антител к тиреоглобулину (МЕ/мл)	2,55±1,80	3,86±2,7
Концентрация ТТГ (мМЕ/л)	2,41±0,21	1,93±0,13*
Концентрация общего Т4 (нмоль/л)	61,81±8,02	54,00±1,0*
Концентрация общего Т3 (нмоль/л)	1,49±0,11	1,52±0,10

Примечание: межгрупповые различия достоверны при \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таким образом, выявленные особенности функционирования щитовидной железы лиц, занятых экстремальной профессиональной деятельностью, определялись нормативным разбросом и отсутствием признаков нарушения работы этой железы внутренней секреции. Однако следует отметить, что более высокая концентрация Т4 в плазме лиц экспериментальной группы свидетельствует о торможении синтеза тиреоглобулина, что, в свою очередь, укладывается в цепочку физиологических взаимодействий относительно иммунного состояния самой щитовидной железы. Полученные данные свидетельствуют о соответствии функционального состояния организма изучаемых лиц резистентной фазе стресса, выбором физиологически экономного способа работы.

Подобная картина физиологических взаимовлияний была обнаружена нами при сопоставлении выборок относительно большего воздействия стрессогенных факторов (табл. 2).

Так, в группе сотрудников, имеющих опыт боевых действий, наблюдались достоверно более высокие концентрации Т4 и более низкие параметры концентрации антител к тиреоглобулину, при сохранении тенденции более низких концентраций общего трийодтиронина. Данные взаимовлияния требуют сопоставления полученных данных с заболеваемостью. Следует отметить, что, по-видимому, имеет место нарушение принципа обратной связи между содержанием Т4 и ТТГ.

Таким образом, обнаруженные закономерности в нейроиммунном взаимодействии иллюстрируют как адаптивные реакции на воздействие комплекса стрессорных факторов биосоциального генеза, так и дизадаптивные проявления.

**ВЫВОДЫ**

1. Функционирование щитовидной железы и гипофиза лиц в условиях хронического стресса находится на пределе своих возможностей, что соответствует резистентной фазе стресса и может рассматриваться в качестве выбора экономного варианта работы. Стрессорные изменения в системе отрицательной обратной связи являются, по-видимому, следовыми факторами готовности организма к экстремальной деятельности.

2. Выявленные разнонаправленные тенденции в системе регуляции секреции глюкокортикоидов, активация системы «гипоталамус – гипофиз – кора» надпочечников у сотрудников в зависимости от участия в боевых действиях обусловлена как экстремальными условиями труда, так и факторами среды проживания.

3. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного изучения нейроэндокринного гомеостаза у сотрудников различных подразделений МВД для создания внятного алгоритма оценки и прогнозирования различного рода нарушений.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ, № проекта 06-06-48613 а/С.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1999.
2. Гриневич, В. В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / В. В. Гриневич, И. Г. Акмаев, О. В. Волкова. – СПб. : Symposium, 2004. – 159 с. : ил.
3. Добродеева, Л. К. Экологические проблемы Европейского Севера / Л. К. Добродеева ; гл. ред. Ф. Н. Юдахин. – Екатеринбург, 1996. – 408 с. : ил.
4. Карвасарский, Б. Д. Неврозы / Б. Д. Карвасарский. – М. : Медицина, 1990. – 573 с.
5. Клиническое руководство по лабораторным тестам / пер. с англ. ; под ред. В. В. Меньшикова. – М. : ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
6. Медведев, В. И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации / В. И. Медведев // Физиология человека. – 1998. – Т. 24. – № 4. – С. 7–13.
7. Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций : сб. ст. и док. / под ред. С. Е. Башинского и В. В. Власова. – М. : Медиа Сфера, 2006.

**РЕЗЮМЕ**

*Ю. К. Родыгина, А. Г. Соловьев, Л. Е. Дерягина*  
**Нейроэндокринные особенности лиц экстремальных профессий в условиях Европейского Севера**

Проанализированы нейроэндокринные особенности сотрудников подразделений органов внутренних дел (ОВД), проживающих на территории Европейского Севера, на основе создания специфичной модели реагирования на стресс-факторы. Показаны разнонаправленные тенденции активации системы «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников» у лиц экстремальных профессий. Выявлена необходимость дальнейшего углубленного изучения нейроэндокринного гомеостаза у сотрудников различных подразделений МВД для создания алгоритма оценки и прогнозирования различного рода нарушений.

**Ключевые слова:** органы внутренних дел, профессиональная деятельность, нейроэндокринные особенности, стресс-факторы.

**SUMMARY**

*J. K. Rodygina, A. G. Solovyev, L. E. Deryagina*  
**Neuroendocrine features in people of hazardous professions in the European North region**

The paper deals with psychophysiological mechanisms in people of hazardous (extreme) professions. The authors analysed neuroendocrine features in a group of officials (n=75) in the Internal Affairs structures who dwelt in the European North. The study showed versatile trends of activation in the hypothalamus-pituitary body-renal cortex system. Further investigations of neuroendocrine homeostasis in the officials of various subsets of the Ministry of Internal Affairs are to be carried out in order to develop an algorithm for evaluation and prediction of various pathologies.

**Key words:** internal affairs structures, professional activity, neuroendocrine features, stress-factors.



© Ю. Е. Политыко, 2009 г.  
УДК 371.7

**Ю. Е. Политыко**

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕВОЧЕК МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА СПЕЦИАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ГРУППЫ

Кафедра анатомии человека Санкт-Петербургской государственной педагогической медицинской академии

Здоровье детей составляет фундаментальную основу для формирования потенциала здоровья взрослых, является важным показателем благополучия страны и фактором национальной безопасности. Здоровье и физическое развитие подрастающего поколения объявлены в 2001 г. государственной программой Российской Федерации с отдельной строкой финансирования в бюджете (Постановление Правительства РФ № 917 от 29.12.2001), что вызвано бедственной демографической ситуацией в стране. Самой уязвимой частью населения стали дети. Из числа родившихся – 39,5 % больных, у 15 % детей до 14-летнего возраста впервые выявлены различные заболевания. Менее 10 % школьников имеют уровень физического развития и здоровья, близкий к норме. За последние 10 лет уровень заболеваемости дошкольников и школьников увеличился более чем в два раза. В этих условиях чрезвычайно важным является ранний прогноз роста и развития детей, позволяющий применять развивающие, образовательные, воспитательные и оздоровительные технологии с учетом конкретных особенностей организма ребенка. Такой прогноз требует четкого научного обоснования, базирующегося на знаниях об устойчивости или лабильности морфологических структур организма в онтогенезе и факторах, которыми эта лабильность обусловлена. Лица с разными соматотипами отличаются по эндокринному статусу, психофизиологическими характеристиками, частотой и характером заболеваемости. Воспитание подрастающего поколения в условиях урбанизации, гиподинамии, повышенных психических нагрузок и ухудшения экологической ситуации требует новых исследований в области интегративных наук о человеке, в первую очередь, конституциологии.

В настоящее время не вызывает сомнения, что конституция человека и ее морфологическое выражение – соматотип – служат определяющими факторами многих физических и психических проявлений жизнедеятельности человека.

Таким образом, **цель** исследования – выявление морфологических и функциональных особенностей у девочек младшего школьного возраста различных соматотипов специальной медицинской группы. Для выполнения по-

ставленных задач были проведены соматометрия, соматотипирование по методике Р. Н. Дорохова (1991) у 190 девочек младших школьного возраста (7–9 лет), включенных в специальную медицинскую группу (имеющих заболевания органов дыхательной системы – 16,5 %, ЖКТ – 20,2 %, зрения – 14,8 %, выделительной системы – 14,8 %, ВСД – 4 % и т. д.) для занятий физической культурой (табл. 1).

Наиболее доступным методом определения количества компонентов веса тела является расчетный метод по антропометрическим данным, для этого использовались математические формулы Матейки (1921). Для уточнения истинного соматического типа производится оценка варианта развития каждого обследуемого ребенка. По характеру изменений показателя ИВР или его сигмальным отклонениям можно судить о варианте развития. Выделяли три варианта развития (ВР): ускоренный – ВР «А», обычный – ВР «В» и растянутый – ВР «С». Спирометрию измеряли при помощи сухого спирометра ССП с точностью до 100 мл.

Артериальное давление (АД) в покое определялось медицинским тонометром, а частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое определялась при помощи секундомера. Вычислялось пульсовое давление (ПД), минутный объем крови сердца (МО) в покое рассчитывался по методу Лилиенстранда и Цандера. Для вычисления среднего АД, которое выражает энергию непрерывного движения крови, использовалась формула Хикэма. Наиболее ценными критериями энергетического потенциала является состояние резервов сердечной-сосудистой системы. Важнейший показатель этого резерва – индекс Робинсона. Этот показатель характеризует систолическую работу сердца. Чем ниже он в покое, тем выше максимальные аэробные возможности.

Все результаты исследования обрабатывались с применением пакета прикладных программ SPSS 15.0 plus for Windows. Математико-статистическое описание объектов исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов:

- расчет средних значений (среднего арифметического значения показателей, моды, медианы);
- определение характеристик колеблемости признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений);
- вычисление стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов.

Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных исследователь-

Таблица 1

Распределение обследованных младших школьников по возрасту

Возраст (лет)	Количество
7	64
8	66
9	60
Итого	190

Таблица 2

Соотношение основных типов телосложения девочек 7–9 лет, %

Возраст, лет	Тип телосложения		
	MaC	MeC	MиC
7	34,3	45,3	25
8	28,7	34,8	36,3
9	10	48,3	41,6

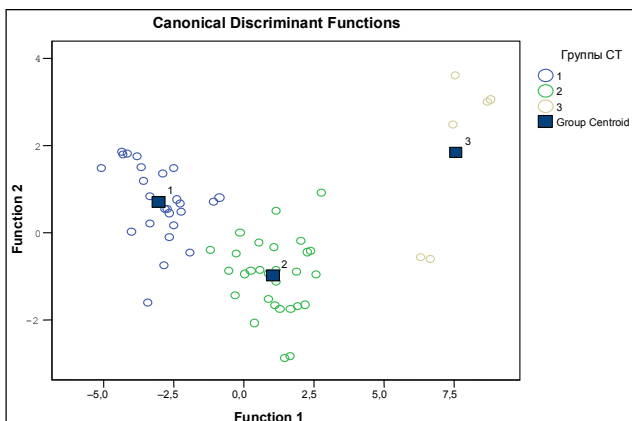
ских группах проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез: параметрический критерий t Стьюдента; непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Расшифровка полученного в ходе исследования цифрового материала показала, что при распределении изученного контингента девочек 7–9 лет по линии габаритного (наномегалосомного) варьирования выделены основные – MaC, MeC, МиC типы, которые распределились следующим образом (табл. 2).

При анализе распределения соматических типов по габаритному уровню варьирования установлено, что в возрасте с 7 до 9 лет наибольшее количество девочек имеют MeC-тип (34,8–48,3 %). На второй позиции находятся представительницы МиC-типа (25–41,6 %). Наименьший процент составляют девочки MaC-типа (10–34,3 %). Габаритный уровень варьирования является основным при выделении соматического типа, так как он имеет тесные корреляционные связи с энергозатратами, проявлениями силы мышц, особенностями двигательной активности, а также жестко наследственно детерминирован. В основе определения габаритных характеристик организма положены данные изменчивости длины и массы тела на различных этапах онтогенеза.

Проведенный дискриминантный анализ подтвердил разделение обследуемых девочек в возрасте 7–9 лет на три непересекающиеся группы по вышеуказанным соматотипам (рисунок).

В возрасте 7 лет распределение на группы произошло по следующим переменным: окружность грудной клет-



Графическое изображение непересекающихся групп по соматотипам у девочек 9 лет: 1 – микросоматический тип; 2 – мезосоматический тип; 3 – макросоматический тип

ки в покое, жизненный индекс, пропорции тела, ширина плеч и таза, жировой, мышечный и костный компоненты массы тела, вариант развития и энергопотенциал ( $P \leq 0,001$ ).

На основе дискриминантного анализа в целях прогнозирования формирования телосложения составлено уравнение регрессии для девочек 7 лет:  $-34,535 + 0,33$  (ОГК)  $+ 0,171$  (жировая масса)  $+ 0,105$  (пропорции)  $+ 0,001$  (костная масса)  $- 0,006$  (энергопотенциал).

В возрасте 8 лет увеличивается количество переменных, которые оказывают влияние на разделение девочек по соматическим типам, а именно: окружность грудной клетки, ЖЕЛ, ширина плеч и таза, жировой, мышечный и костный компоненты массы тела, длиннотные показатели туловища, верхней и нижней конечности, АД систола и АД диастола в покое, гемодинамика, энергопотенциал ( $P \leq 0,001$ ).

На основе дискриминантного анализа в целях прогнозирования формирования телосложения составлено уравнение регрессии для девочек 8 лет:  $-27,016 + 0,252$  (длина бедра)  $+ 0,19$  (длина голени)  $+ 0,038$  (длина туловища)  $+ 0,041$  (силовой индекс)  $+ 0,001$  (костная масса).

В возрасте 9 лет распределение на выше указанные соматотипы произошло по следующим переменным: длина верхней конечности, длина нижней конечности, ОГК, жизненный индекс, ширина плеч и таза, жировой, мышечный и костный компоненты массы тела, интенсивность роста и развития ( $P \leq 0,001$ ). На основе дискриминантного анализа в целях прогнозирования формирования телосложения составлено уравнение регрессии для девочек 9 лет:  $44,856 - 871$  (длина тела)  $+ 0,62$  (жировой компонент)  $+ 0,33$  (жизненный индекс)  $+ 0,302$  (проба Генче)  $+ 0,14$  (длина туловища)  $+ 0,138$  (длина руки)  $+ 0,006$  (ширина плеч).

У школьниц 7 лет наибольшей длиной тела и нижних конечности обладают девочки MaC-типа, а меньшей – МиC-типа. Также достоверные различия отмечены в длине туловища между школьницами MaC-, MeC- и МиC-типа и длине верхней конечности между девочками MaC- и МиC-типа ( $P \leq 0,001$ ).

Достоверный критерий значимости в показателях массы тела ( $P \leq 0,001$ ) распределил девочек следующим образом: МиC > MeC > MaC. Также достоверная значимость различий выявлена в показателях жировой и мышечной масс в такой же последовательности: МиC > MeC > MaC ( $P \leq 0,001$ ).

Функциональное состояние дыхательной системы можно оценить по показателям жизненного индекса, апноэ вдоха и выдоха. Девочки MeC- и МиC-типа обладают более высокими значениями жизненного индекса по сравнению с представительницами MaC-типа ( $P \leq 0,05$ ). Самые низкие значения апноэ вдоха и выдоха как интегрального показателя кардиореспираторной системы установлены у девочек MeC- по сравнению с представительницами MaC- и МиC-типа ( $P \leq 0,05$ ).

Достоверных различий в показателях гемодинамики между девочками различных соматотипов не выявлено. Установлено, что максимальной аэробной способностью у девочек 7 лет отличаются представительницы MeC-типа.

Статистическая значимость в значениях энергопотенциала между девочками МеС- и МиС-типа  $P \leq 0,05$ .

У школьниц 8 и 9 лет наибольшей длиной тела, верхних и нижних конечностей обладают девочки МаС-типа, а меньшей – МиС-типа. Показатели массы тела возрастают в такой же последовательности как, в 7 лет: МиС > МеС > МаС при достоверной значимости  $P \leq 0,001$ .

В 8 лет у девочек МаС-типа жировая масса почти в 1,5 раза больше, чем у представительниц МеС- и МиС-типов, а показатели мышечного и костного компонентов не имеют достоверных различий между детьми различных соматотипов. Показатели апноэ вдоха и выдоха не имеют достоверных различий между соматическими группами, хотя необходимо отметить, судя по высоким значениям апноэ, снижение функционирования кардиореспираторной системы в этом возрасте по сравнению с девочками 7 лет. Показатели жизненного индекса, гемодинамики и энергопотенциала также не имеют межконституциональных различий.

В 9 лет девочки МаС-типа имеют большую массу тела на 10 кг по сравнению с представительницами МеС-типа и на 16 кг – МиС-типа. Выявлены достоверные различия в количестве жировой массы между МаС- и МиС-типом. Распределение количества мышечного и костного компонентов имеет следующий вид: МиС > МеС > МаС при достоверной значимости  $P \leq 0,001$ . Показатели апноэ вдоха и выдоха, как и в возрасте 8 лет, не имеют достоверных различий между соматическими группами, значения апноэ достигают уровня возраста 7 лет, что может свидетельствовать о повышении функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем в возрасте 9 лет. Высоким жизненным индексом обладают девочки МиС- и МеС-типов. Показатели гемодинамики не имеют межсоматических различий. Лучшие аэробные возможности отмечены у школьниц МеС- и МиС-типов ( $P \leq 0,001$ ).

Таким образом, у школьниц младшего школьного возраста специализированной медицинской группы морфологические и функциональные показатели отличаются соматотипологической принадлежностью.

© М. Г. Хабурзания, 2009 г.  
УДК 796.5

**М. Г. Хабурзания**

## СОЦИАЛЬНЫЕ, МЕДИЦИНСКИЕ И ГУМАНИТАРНЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖДУНАРОДНОГО ТУРИЗМА

Кафедра управления предпринимательской деятельностью Санкт-Петербургского государственного университета сервиса и экономики

Роль туризма в современном мире колоссальна, он затрагивает все сферы человеческой деятельности, в том числе экономику, культуру, социальную жизнь.

Современная жизнь индустриально развитых государств характеризуется урбанизацией, ухудшением экологической обстановки, изоляцией людей от природы, поступлением большого объема информации. В результате этих факторов происходит снижение функциональных возможностей человеческого организма, проявляющееся в ухудшении деятельности важнейших систем его жизнеобеспечения. Отмечаются рост заболеваемости населения, возникновение новых, более опасных заболеваний, увеличиваются стрессовые нагрузки, в организме человека накапливается физическая и умственная усталость.

Одновременно в цивилизованном обществе растет осознание значимости здорового образа жизни. Забота о здоровье, повышение жизненной активности стали неотъемлемой частью современной системы ценностей. По оценкам Всемирной туристской организации, лечение и оздоровление относятся к числу важнейших туристских мотиваций. За последние 15 лет количество поездок на ле-

чение увеличилось в мире на 10 %. Лечебный туризм приобретает глобальные масштабы. Его потоки охватили все континенты. Складывается мировой рынок лечебного туризма с характерными для него институтами, продуктом, производственным циклом, методами организации и производства лечебно-туристических услуг.

Социальная функция туризма является одной из важнейших. Можно выделить несколько аспектов:

- 1) туризм способствует восстановлению сил и трудоспособности человека и соответственно психологических ресурсов общества;
- 2) туризм способствует рациональному использованию свободного времени людей;
- 3) туризм способствует трудовой занятости и повышению жизненного уровня местного населения;
- 4) туризм можно считать экологически безопасной сферой деятельности людей;
- 5) туризм обогащает социально-экономическую инфраструктуру и межрегиональное сотрудничество стран, государств и народов.

В целом суть социального характера туризма состоит в том, чтобы обновлять силы и внутренние ресурсы человека, потраченные как в ходе трудовой деятельности, так и при выполнении повседневных бытовых обязанностей.

Туризм помогает преодолеть эти негативные последствия, являясь эффективной формой полного, всестороннего обновления, так как человек получает возможность изменить для себя привычную обстановку и образ жизни.

Научно-технический прогресс, автоматизация производства способствуют увеличению свободного времени. Проблема его рационального использования также является социальной и может быть решена с помощью туризма. Экскурсии, походы и увлекательные путешествия позволят рационально и с интересом использовать свободное время.

Хорошо развитая туристическая служба позволяет решить такую важную задачу, как занятость местного населения. Ведь туризм выступает как одна из самых трудозатратных отраслей. Развитие туристической службы, инфраструктуры, привлекает трудовые ресурсы, направляя их на обслуживание туристов. Большую часть трудовых ресурсов в туризме поглощают гостиничное и ресторанное хозяйство, транспортные предприятия, туроператоры и турагенты. При этом, по экспертным оценкам В. Г. Гуляева, на одного работника, занятого в туристской отрасли, приходится 1,5 человека, занятого в сопутствующих отраслях. По данным ВТО, обслуживание одного иностранного туриста в стране его пребывания генерирует в совокупности около девяти рабочих мест.

Принося сравнительно быструю окупаемость и высокую прибыль, туризм решает еще одну проблему социального плана – способствует повышению жизненного уровня местного населения, что выражается непосредственно в следующих аспектах:

- приток денежных средств в туристический регион во время сезона;
- увеличение прибыли туристских организаций;
- повышение оплаты труда служащих;

– увеличение занятости местных жителей.

Косвенное влияние туризма на уровень жизни местного населения сказывается в сознании и развитии инфраструктуры, сервисной службы в туристических регионах (путей сообщения, линий связи, пунктов бытовых услуг, магазинов, спортивных центров, кафе, ресторанов и т. д.).

Говоря об экологической безопасности туризма, следует отметить, что туризм, как правило, не истощает экологию, не нарушает природное равновесие. Используя в своей деятельности природные объекты, автодороги, памятники культуры, истории, архитектуры, туристская отрасль заинтересована в том, чтобы они находились в хорошем состоянии, а в случае необходимости, своевременно восстанавливались и реставрировались.

Таким образом, деятельность любой отрасли, в том числе и туризма, может считаться оправданной, ориентированной в будущее, если все ее организации являются социально ответственными. Социально ответственной можно назвать любую организацию, которая идентифицирует себя с социумом, в котором находится, и ощущает ответственность не только за современное его состояние, но и за его будущее, включая национальную культуру, здоровье и благополучие следующих поколений.

### 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

## МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – 2009»

С. В. Байрамкулова, Н. В. Кущенко

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИРОВОЧНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ НА ТЕКСТУРУ  
ПОВЕРХНОСТИ НАНОГИБРИДНОГО КОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА ..... 79

Я. Г. Беляева

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ УДАЛЕНИИ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ  
ВЕРХНЕЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ПУТИ ..... 79

Е. Н. Булычева, А. В. Кутина

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО УРОВНЯ ЦГМФ В НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ  
1-ДЕЗАМИНО-АРИНИН-РАЗОЦИНА ..... 80

Е. С. Завьялова

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... 80

В. Ю. Малков

СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗОМ САФЕНОВЫХ ВЕН ..... 81

Л. В. Минкова, Е. Ю. Смирнова

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ БОЛЬНЫХ С ДАЛЕКО ЗАШЕДШЕЙ  
СТАДИЕЙ ГЛУХОТЫ ..... 81

М. Ю. Митрофанова, А. Н. Россошанский

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ НАДКОЛЕННИКА ИМПЛАНТАТАМИ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ ..... 82

М. Н. Морозова, О. Н. Желтикова

ПОВЫШЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА DRD4 ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ ..... 82

К. В. Панова, М. А. Шевцов, А. С. Закипная

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ  
ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ИНФРАКРАСНОГО СПЕКТРА НА МОЗГОВУЮ МИШЕНЬ ..... 83

В. В. Паршин, Ю. В. Паршин

ОСОБЕННОСТИ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ ..... 83

К. Н. Переверткина

ХАРАКТЕР ВСКАРМЛИВАНИЯ НА ПЕРВОМ ГОДУ И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМЫ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСКОГО РИСКА ..... 84

П. В. Попова, О. Е. Рулёва, Е. М. Рязанцева

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН КАК ПРЕДИКТОР МЕНСТРУАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ  
СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ПОМОЩЬЮ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ  
ИМЕТОФИНА ..... 84

М. В. Прянишникова

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА .. 85

М. А. Симакова, В. А. Белаш

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМЕ ..... 85

С. А. Сосин, В. С. Самулыжко

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РЕГИОНАРНЫХ БЛОКАД НА ТЕМП РАСКРЫТИЯ ШЕЙКИ МАТКИ  
В АКТИВНО ФАЗУ ПЕРИОДА РАСКРЫТИЯ ..... 86

К. И. Старковский, А. В. Седых

ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ ПОКРЫТИЯ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПОЛИМЕРНОЙ  
КОМПОЗИЦИЕЙ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ..... 86

А. Г. Тоноян, И. А. Степнов, Л. Г. Шапкина, Г. В. Волчков, Д. Н. Гриценко

РАЗРАБОТКА НОВОГО КРИТЕРИЯ ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ..... 87

У. В. Фарафонова, О. П. Пестерова

ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНА BRAF В ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... 87

© С. В. Байрамкулова, Н. В. Кущенко, 2009 г.  
УДК 616.31.001.5:678.744

**С. В. Байрамкулова, Н. В. Кущенко**

## **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИРОВОЧНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ НА ТЕКСТУ- РУ ПОВЕРХНОСТИ НАНОГИБ- РИДНОГО КОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА**

(научный руководитель – канд. мед. наук, доц. О. В. Прохорова,  
ст. лаб. Т. Н. Чудинова)

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

### **ВВЕДЕНИЕ**

Состояние поверхности пломбировочного материала в отдаленные сроки зависит от качества ее финишной обработки. Это завершающий этап работы, который занимает не меньше времени, чем наложение самой пломбы, и требует использования значительного количества различных инструментов.

**Цель:** изучение влияния полировочных инструментов на поверхностную текстуру композиционного материала.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Светоотверждаемый, наногибридный композиционный материал Herculite XRV Ultra, A2 (KerrHawe) полировали различными методами (дисками, финирами, щетками и полирами). После этого поверхность пломбы изучали с помощью цифрового видеомикроскопа высокого разрешения NiGoX KH – 7700.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Лучшие результаты полирования поверхности были получены при использовании комбинаций различных полировочных инструментов и соблюдении всех условий и правил полировки.

### **ВЫВОДЫ**

Наилучшие результаты при получении максимально гладкой поверхности композита были получены при использовании многоэтапных полировочных систем OptiDisk; финириров (12- и 32-гранных) с щеткой OptiShine, а также системы OptiDisk с резиновым полиром и полировочной пастой. Однако одноэтапная система OptiShine позволяла создать клинически приемлемую гладкую поверхность обрабатываемого материала.

© Я. Г. Беляева, 2009 г.  
УДК 616.216.1-003.6-089.878

**Я. Г. Беляева**

## **ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКО- ПИЧЕСКОГО ДОСТУПА ПРИ УДАЛЕНИИ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫХ ПАЗУХ**

(научный руководитель – д-р мед. наук, проф. С. А. Карпищенко)

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

### **ВВЕДЕНИЕ**

В связи с развитием эндоскопических методов диагностики и лечения появилась возможность выполнения менее травматичных оперативных вмешательств при лечении заболеваний околоносовых пазух.

**Цель:** сравнить эндоскопический и наружный доступы при удалении инородных тел верхнечелюстных пазух.

Проанализировать эффективность применения эндоскопического доступа.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проводилось эндоскопическое вскрытие верхнечелюстных пазух с помощью эндоскопической техники фирмы Storz с выведением изображения на экран монитора и записью хода операции на видеопленку.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Во всех случаях эндоскопический доступ был эффективен, инородные тела удалены без применения наружного подхода через переднюю стенку верхнечелюстной пазухи.

### **ВЫВОДЫ**

Применение эндоскопического подхода для обнаружения инородных тел верхнечелюстных пазух более физиологично и функционально. Доступ в области среднего носового хода обеспечивает значительно меньшую кровоточивость и, следовательно, облегчает выявление инородного материала.

© Е. Н. Бульчева, А. В. Кутина, 2009 г.  
УДК 591.17:546.33

**Е. Н. Бульчева, А. В. Кутина**

## РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРИ- КЛЕТОЧНОГО УРОВНЯ ЦГМФ В НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОМ ДЕЙ- СТВИИ 1-ДЕЗАМИНО-АРГИ- НИН-ВАЗОТОЦИНА

(научный руководитель – акад. РАН Ю. В. Наточин)

Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН

### ВВЕДЕНИЕ

Синтезирован новый аналог вазотоцина (1-дезамино-аргинин-вазотоцин, 1-дАВТ), натрийуретический эффект которого оказался в тысячи раз сильнее, чем у фуросемида (Наточин и др., 2006).

**Цель:** изучение роли изменения внутриклеточного уровня цГМФ в механизме натрийуретического действия 1-дАВТ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на самках крыс Вистар (150–220 г). Измеряли концентрацию ионов Na и K (Corning-410), Ca и Mg (Hitachi-508), креатинина (EOS Bravo W). Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$  в мкмоль/4 ч/100 г веса, достоверность оценена по тесту ANOVA.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В/м-инъекция крысам 1-дАВТ (0,025 нмоль/100 г веса) увеличила экскрецию Na с  $43 \pm 35$  до  $205 \pm 80$ , K – с  $28 \pm 16$  до  $118 \pm 19$  ( $p < 0,05$ ). После в/м-инъекции 3 мкмоль/100 г веса фуросемида экскреция Na составила  $404 \pm 34$ , K –  $103 \pm 5$  ( $p < 0,05$ ). Введение 1-дАВТ при блокаде цГМФ-ФДЭ препаратом Zaprinast (0,5 мг/100 г веса, в/бр) повышало экскрецию Na до  $301 \pm 75$ , K –  $96 \pm 11$  ( $p < 0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

Впервые показано, что блокада реабсорбции натрия 1-дАВТ обусловлена, по-видимому, внутриклеточной регуляцией состояния Na,K,2Cl-котранспортера при участии цГМФ. Работа поддержана грантом «Ведущие научные школы (проект НШ-4414.2008.4)».

© Е. С. Завьялова, 2009 г.  
УДК 616.62-006.6-036.8

**Е. С. Завьялова**

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИ- ЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРЕХОД- НО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МО- ЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

(научные руководители – д-р мед. наук, проф. И. А. Корнеев, д-р мед. наук О. Д. Ягмуров)

Кафедра урологии Санкт-петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

**Целью** исследования явилось изучение кардиометрических параметров, экспрессии белков Ki-67, p53, bcl-2 и ангиогенеза переходного-клеточных опухолей и их связи с клиническим течением болезни и ее прогнозом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен кардиометрический анализ опухолевой ткани и иммуногистохимические реакции с антителами к CD34, Ki-67, p53 и bcl-2 30 больных переходного-клеточным раком мочевого пузыря.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

92 морфометрических параметра оказались достоверно связанными с выживаемостью больных ( $p < 0,05$ ). Иммуногистохимические маркеры Ki-67, p53, bcl-2 были связаны со степенью дифференцировки карцином ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,003$ ;  $r = 0,47$ ;  $p = 0,067$ ;  $r = 0,67$ ;  $p = 0,04$ ). С понижением степени дифференцировки число микрососудов в поле зрения возрастало ( $F = 9,41$ ;  $p = 0,003$ ).

### ВЫВОДЫ

Исследованные нами признаки связаны с клиническим течением заболевания и могут быть использованы для уточнения течения рака мочевого пузыря.



© В. Ю. Малков, 2009 г.  
УДК 616.14-007.64:616.42

**В. Ю. Малков**

## **СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗОМ САФЕНОВЫХ ВЕН**

(научный руководитель – д-р мед. наук, проф. В. И. Амосов)

Кафедра рентгенологии и радиологии Санкт-петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

На связь заболеваний венозной и лимфатической систем нижних конечностей указывают видные хирурги (Л. Н. Поташов и др., 2004). Однако конкретные картины сочетанных нарушений в доступной литературе отсутствуют.

**Цель:** изучить состояние лимфодренажа у больных варикозом поверхностных вен голени.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Методом радиоизотопной лимфосцинтиграфии у 22 (20 женщин и 2 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет) больных варикозом вен голени и венозным отеком визуализировали лимфатические сосуды и узлы нижних конечностей.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У 18 (81,8 %) выявили гипоплазию регионарных лимфатических узлов. У 14 (63,6 %) пациентов обнаружены врожденные эктазии лимфатических сосудов, в том числе у 5 – в виде «варикозных узелков» от 1 до 3 см диаметром. Еще у 13 (59,1 %) основной медиальный лимфоколлектор на голени не контрастировался, и дренаж радиотрейсера из подкожной клетчатки стопы осуществлялся только по коллатералям.

### **ВЫВОДЫ**

Полученные результаты подтверждают наличие связи венозной и лимфатической систем нижних конечностей и раскрывают картину этой взаимосвязи у больных хронической лимфовенозной недостаточностью.

© Л. В. Минкова, Е. Ю. Смирнова, 2009 г.  
УДК 617.7-007.681+617.714-004.11-089

**Л. В. Минкова, Е. Ю. Смирнова**

## **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КАТАРАКТЫ БОЛЬНЫХ С ДАЛЕКО ЗАШЕДШЕЙ СТАДИЕЙ ГЛАУКОМЫ**

(научный руководитель – доц., канд. мед. наук М. Д. Квасова)

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

### **ВВЕДЕНИЕ**

Глаукома и катаракта часто носят сочетанный характер.

**Цель:** анализ результатов хирургии катаракты у больных с разными стадиями глаукомы.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучены истории болезни пациентов с разными стадиями глаукомы, оперированных по поводу катаракты

в клинике глазных болезней в 2002–2008 гг. Было обработано 120 историй, из них 60 – с 1–2 стадиями глаукомы (группа А) и 60 – с далеко зашедшей глаукомой (группа В).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Осложнениями после операции у пациентов в группе В были увеит – 9,8 %, паралитический мидриаз – в обеих группах по 2,5 %, буллезная кератопатия у пациентов в группе А – 5 %, в группе В – 3,3 %, цилиохориоидальная отслойка (ЦХО) в группе А – 0,08 %, в группе В – 2,5 % (прилегла самостоятельно). Повышения ВГД в послеоперационном периоде не было. После операции острота зрения у пациентов в группе А в среднем составила 0,4, в группе В – 0,26 к моменту выписки.

### **ВЫВОДЫ**

У больных с далеко зашедшей стадией глаукомы чаще встречались послеоперационные осложнения (23,8 %). Острота зрения после операции у больных восстанавливалась медленнее, на день выписки – 0,26.

© М. Ю. Митрофанова, А. Н. Россошанский, 2009 г.  
УДК 616.718.49-001.5]-089.843

**М. Ю. Митрофанова,**  
**А. Н. Россошанский**

## **ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ НАД- КОЛЕННИКА ИМПЛАНТАТАМИ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ**

(научный руководитель – д-р мед. наук, проф. Г. Л. Плоткин)

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

### **ВВЕДЕНИЕ**

Переломы надколенника составляют 2 % среди всех повреждений скелета и относятся к внутрисуставным повреждениям коленного сустава, приводящим к значительному ухудшению функции нижней конечности при неправильной тактике лечения.

**Цель:** оценка сроков послеоперационной иммобилизации и восстановления функции коленного сустава при использовании данного метода лечения.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Прооперированы 37 пациентов в возрасте 20–69 лет с переломами надколенника: 18 поперечных, 7 продольных, 12 оскольчатых (у всех использовались имплантаты из никелида титана с памятью формы). После операции проводилась иммобилизация задней гипсовой лонгетной повязкой.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Срок иммобилизации в послеоперационном периоде составил в среднем 24 дня. Дозированная нагрузка на травмированную конечность была разрешена с 14 дня при поперечном и продольном переломах, с 17 дня – при оскольчатом переломе.

### **ВЫВОДЫ**

Применение имплантатов из никелида титана с памятью формы позволяет удержать костные отломки в нужном положении на весь период восстановления костной ткани и регенерации связочного аппарата. При этом становится возможным раннее начало движения с целью полного восстановления функции.

© М. Н. Морозова, О. Н. Желтикова, 2009 г.  
УДК 613.816:575

**М. Н. Морозова, О. Н. Желтикова**

## **ПОВЫШЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА DRD4 ПРИ АЛКОГОЛИЗМЕ**

(научный руководитель – канд. биол. наук А. Е. Тараскина)

Санкт-Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова;  
Санкт-Петербургский государственный университет

### **ВВЕДЕНИЕ**

При синдроме алкогольной зависимости (САЗ) происходит нарушение обмена дофамина, изменение функций дофаминергических нейронов и, в первую очередь, их ключевых белков – рецепторов дофамина (DR).

**Цель:** оценка влияния хронического употребления алкоголя на созревание DR (типа 2,3,4) и экспрессию гена DRD4, кодирующего один из типов данных рецепторов.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Объектом исследования служили периферические лимфоциты. Определение уровня мРНК проводилось методом real-time PCR с использованием зонда TaqMan, содержание зрелых DR на мембране клеток – методом проточной цитометрии.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У больных САЗ повышено содержание мРНК DRD4 ( $p=0,001$ ) по сравнению с контролем, не сопровождаемое изменением количества данного рецептора на плазматической мембране.

### **ВЫВОДЫ**

САЗ характеризуется повышенной экспрессией гена DRD4. Существует комплексаторный механизм поддержания числа зрелых DR на мембране лимфоцитов в определенном количестве.

© К. В. Панова, М. А. Шевцов, А. С. Закипная, 2009 г.  
УДК 616.831-085.849.19]-092.4

**К. В. Панова, М. А. Шевцов,  
А. С. Закипная**

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ТЕР- МОДЕСТРУКЦИИ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ИНФРАКРА- СНОГО СПЕКТРА НА МОЗГО- ВУЮ МИШЕНЬ**

(научный руководитель – канд. мед. наук, доц. О. В. Острейко)

Кафедра нейрохирургии Санкт-Петербургского государственного медицин-  
ского университета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Новым методом лечения внутримозговых опухолей является лазерная интерстициальная термодеструкция.

**Цель:** достичь разрушения мишени в мозге животного с помощью лазерного излучения инфракрасного спектра.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Источником лазерного излучения служил лазер «Милон» с излучением волны 970 нм. После наложения фрезевого отверстия в лобной кости и с использованием стереотаксического аппарата осуществлялось подведение световолокна к хвостатому ядру левого полушария мозга. Подача лазерного излучения осуществлялась в различных режимах. Через 4 недели животные выводились из эксперимента, мозг фиксировали в формалине с последующим микроскопическим гистологическим исследованием очага термодеструкции.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Лазерная деструкция биологических тканей носит строго локальный характер. Выделены зоны воздействия лазера на мозг.

### **ВЫВОДЫ**

Высокоэнергетическое лазерное излучение может быть использовано в качестве малоинвазивного метода разрушения мишени в мозге. Способ позволяет осуществить контролируемую доставку лазерной энергии в мозг.

© В. В. Паршин, Ю. В. Паршин, 2009 г.  
УДК 616.31-002-089.23

**В. В. Паршин, Ю. В. Паршин**

## **ОСОБЕННОСТИ ОРТОПЕДИЧЕ- СКОГО ЛЕЧЕНИЯ И КОМП- ЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕН- ТОВ С ТОКСИКО-АЛЛЕРГИ- ЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ**

(научные руководители – д-р мед. наук, проф. А. Ф. Долгодворов,  
канд. мед. наук, асс. А. Ю. Медведев)

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

### **ВВЕДЕНИЕ**

По данным ВОЗ, у 30,3 % больных после протезирования имеются проявления токсико-аллергического стоматита в полости рта.

**Цель:** разработка тактики лечения токсико-аллергического стоматита.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На базе ГСП № 30 были обследованы 26 больных (2 мужчин, 24 женщины) в возрасте от 54 до 83 лет с диаг-

нозом «токсико-аллергический стоматит». Методы обследования: опрос, анкетирование, анализ историй болезней и заключений аллерголога, осмотр до и после протезирования. Для уменьшения токсического воздействия «остаточного» мономера на слизистую оболочку использовали метод повторной полимеризации протезов (Э. Я. Варес, 1984).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Наиболее часто аллергические реакции вызваны следующими протетическими материалами: нитрид титана (69 % больных), фторакс (46 %), нержавеющая сталь (46 %), этакрил (42 %). Сенсибилизация к протетическим материалам развилась на фоне хронического гипацидного гастрита у 83 % больных, хронического алькулезного холецистита у 100 %, гипертонической болезни 1–2 стадии у 67 %, пищевой (83 %) и лекарственной (50 %) аллергии.

### **ВЫВОДЫ**

Важным фактором в этиологии заболевания являются стресс и психоэмоциональный статус больного. Больным с токсико-аллергическим стоматитом рекомендуется повторная полимеризация протезов и комплексная противоаллергическая терапия. Метод повторной полимеризации по профессору Э. Я. Варесу показал высокую эффективность в 87 % случаев.

© К. Н. Переверткина, 2009 г.  
УДК 616.248-053.32-02:613.953.1

**К. Н. Переверткина**

## ХАРАКТЕР ВСКАРМЛИВАНИЯ НА ПЕРВОМ ГОДУ И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

(научный руководитель – канд. мед. наук, доц. М. Н. Захарова)

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

### ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире отмечается увеличение распространенности аллергических заболеваний у детей.

**Цель:** изучение влияния характера питания матери и ребенка на развитие бронхиальной астмы (БА) в раннем возрасте у детей из группы высокого риска.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

100 детей 1–5 лет от матерей с аллергической БА. Оценивалось влияние характера вскармливания, соблюдение гипоаллергенной диеты матерью во время беременности и лактации, а также спектр сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей с дебютом БА в раннем возрасте.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

БА дебютировала у 9 детей (6,7%). Почти в два раза чаще БА развивалась у детей на искусственном вскармливании (10,53%), в сравнении с детьми, получавшими грудное молоко хотя бы до 4 месяцев жизни (6,23%). При несоблюдении гипоаллергенной диеты матерью БА развивалась практически в 2 раза чаще в сравнении с детьми, матери которых диету соблюдали (9,17% и 5,23% соответственно). У 72% детей с дебютом БА отмечено повышение уровня IgE к белкам коровьего молока.

### ВЫВОДЫ

Наиболее значимыми факторами для развития БА у детей оказались искусственное вскармливание, несоблюдение матерью гипоаллергенной диеты во время беременности и лактации.

© П. В. Попова, О. Е. Рулёва, Е. М. Рязанцева, 2009 г.  
УДК 618.11-08:618.17-008.8]:618.129

**П. В. Попова, О. Е. Рулёва,  
Е. М. Рязанцева**

## АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН КАК ПРЕДИКТОР МЕНСТРУАЛЬНОГО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ПОМОЩЬЮ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЕТФОРМИНА

(научный руководитель – д-р. мед. наук, проф. Е. Н. Гринёва)

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

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой формой эндокринопатии, встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста и представляет собой многофакторную гетерогенную патологию.

**Цель:** оценить уровень АМГ у женщин с различными фенотипическими вариантами СПКЯ и его роль

в качестве предиктора менструального ответа на фоне лечения.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовались и получили лечение 39 женщин с СПКЯ в возрасте 18–40 лет. Диагноз «СПКЯ» ставили на основании Роттердамских критериев (Роттердам, 2003). Группу контроля составили 20 здоровых женщин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе пациенток с СПКЯ АМГ был выше ( $8,1 \pm 0,66$  нг/мл), чем в контрольной группе ( $4,2 \pm 0,5$  нг/мл),  $p < 0,001$ . В группе женщин с нормальной массой тела уровень АМГ был достоверно выше ( $9,5 \pm 1,05$  нг/мл), чем у женщин с избыточной массой тела АМГ ( $7,1 \pm 0,8$  нг/мл),  $p < 0,05$ . Женщины, ответившие на лечение, имели более низкий уровень АМГ ( $6,5 \pm 0,7$  нг/мл) до лечения, чем женщины, у которых ответа получено не было ( $9,3 \pm 1,0$  нг/мл),  $p < 0,05$ .

### ВЫВОДЫ

Уровень АМГ у женщин с СПКЯ повышен. У женщин с избыточной массой тела уровень АМГ достоверно ниже, чем у женщин с нормальным весом. Женщины, ответившие на лечение, имели изначально более низкий уровень АМГ по сравнению с женщинами, у которых не наблюдалось улучшение менструальной функции на фоне лечения.

© М. В. Прянишникова, 2009 г.  
УДК 616-089.843-06:616-01/-099]036.8

**М. В. Прянишникова**

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСТ-ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА

(научный руководитель – канд. мед. наук А. А. Сипол)

Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Основным показателем приживления донорских ГСК при алло-ТГСК в организме реципиента является гемопотический «посттрансплантационный химеризм» (ПТХ).

**Цель:** определение прогностического значения показателей ПТХ в зависимости от интенсивности применяемых режимов кондиционирования.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы 82 пациента с различными злокачественными заболеваниями системы крови, которым была проведена алло-ТГСК. ПТХ оценивали с использованием панели из ДНК-маркеров на основе повторов STR (микросателлиты) и VNTR (минисателлиты), а также с помощью метода аллельспецифической ПЦР полиморфных участков некоторых генов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При отсутствии донорского ПТХ на день+30 после алло-ТГСК при применении миелоаблативных режимов кондиционирования общая выживаемость (ОВ) равна 0%. Значимо лучшей (53%) была 5-летняя ОВ пациентов с донорским ПТХ на Д+30 ( $p=0,0009$ ). При наличии донорского ПТХ на Д+100 после алло-ТГСК 5-летняя ОВ составила 47%, 16,7% при его отсутствии ( $p=0,088$ ).

### ВЫВОДЫ

Отсутствие у пациентов полного донорского ПТХ после алло-ТГСК с применением миелоаблативных режимов кондиционирования является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении показателей ОВ.

© М. А. Симакова, В. А. Белаш, 2009 г.  
УДК 616.248:575.17

**М. А. Симакова, В. А. Белаш**

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

(научные руководители – д-р мед. наук, проф. В. И. Трофимов, канд. мед. наук, доц. Ж. А. Миронова)

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

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из причин развития терапевтической резистентности и тяжелого течения заболевания у больных бронхиальной астмой (БА) является полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) и гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1).

**Цель:** оценить частоту встречаемости вариантов С3435Т экзон (ex) 26 гена MDR1 и I559N (ex5), I747M (ex9)

гена NR3C1 у больных БА, а также их ассоциацию со степенью тяжести заболевания.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом PCR–RLFP обследованы 88 больных БА средней и тяжелой степени тяжести, контрольную группу составили 53 практически здоровых человека.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты были гомозиготами по дикому аллелю гена NR3C1. Генотип CC гена MDR1 чаще встречался у больных БА по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2=9,99$ ;  $p=0,002$ ). Частота генотипа TT гена MDR1 была больше в контрольной группе ( $\chi^2=12,1$ ;  $p=0,0005$ ) и у больных со средней степенью тяжести заболевания по сравнению с пациентами, страдающими тяжелой БА ( $\chi^2=4,6$ ;  $p=0,038$ ). У 55 пациентов не было осложнений глюкокортикоидной (ГК) терапии, и у них чаще встречался генотип TT гена MDR1 ( $\chi^2=4,19$ ;  $p=0,0406$ ).

### ВЫВОДЫ

Тяжелое течение БА с развитием осложнений от ГК терапии было у больных с генотипом CC гена MDR1. У всех пациентов не было выявлено мутаций гена NR3C1.

© С. А. Сосин, В. С. Самульжко, 2009 г.  
УДК 618.414.7-031.83

**С. А. Сосин, В. С. Самульжко**

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РЕГИОНАРНЫХ БЛОКАД НА ТЕМП РАСКРЫТИЯ ШЕЙКИ МАТКИ В АКТИВНУЮ ФАЗУ ПЕРИОДА РАСКРЫТИЯ

(научный руководитель – канд. мед. наук В. А. Первак, НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта)

Кафедра акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### ВВЕДЕНИЕ

Использование регионарных блокад для обезболивания родов приобрело широкие масштабы в мировой практике. Но механизмы влияния регионарных блокад на темп раскрытия шейки матки в родах не вполне изучены.

**Цель:** провести анализ темпов раскрытия шейки матки в родах при использовании комбинированной спиналь-

но-эпидуральной анестезии (КСЭА) и длительной перидуральной анестезии (ДПА).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ 95 историй родов, при которых была использована КСЭА и ДПА.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средняя скорость раскрытия шейки матки на фоне применения КСЭА у первородящих составила 2,37 см/час, что в 1,35 раза быстрее средних физиологических нормативов. У повторнородящих данный показатель составил 4,1 см/час, что в 1,82 раза быстрее средних физиологических нормативов. Средняя скорость раскрытия шейки матки на фоне применения ДПА у первородящих составила 1,8 см/час. У повторнородящих на фоне применения ДПА данный показатель составил 2,5 см/час.

### ВЫВОДЫ

КСЭА достоверно ускоряет темп раскрытия шейки матки во время активной фазы периода раскрытия в сравнении с ДПА, проводимой по традиционной методике.

© К. И. Старковский, А. В. Седых, 2009 г.  
УДК 616-089.84:541.6

**К. И. Старковский, А. В. Седых**

## ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ ПОКРЫТИЯ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИЦИЕЙ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ АНТИМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(научный руководитель – канд. мед. наук, доц. В. Н. Матина)

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

### ВВЕДЕНИЕ

В современной хирургии большое внимание уделяется поискам шовного материала, обладающего универсальными характеристиками.

**Цель:** улучшение свойств кетгута и викрила.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведены исследования возможности покрытия кетгута и викрила полимерным материалом пролонгированного действия на основе поливинилового спирта с иммобилизацией на его поверхности антибактериальных препаратов широкого спектра действия: хлоргексидина и метронидазола. Проведено микробиологическое исследование, серия опытов с экспериментальными животными.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработана полимерная композиция для покрытия шовного материала, оптимальный метод стерилизации, выявлена антимикробная активность исследуемых материалов.

### ВЫВОДЫ

Имеется перспектива использования шовного материала с полимерным покрытием в гнойной хирургии при проведении оперативных вмешательств в полости рта.

© Коллектив авторов, 2009 г.  
УДК 616.37-002-036.11-036.8

**А. Г. Тоноян, И. А. Степнов,  
Л. Г. Шапкина, Г. В. Волчков,  
Д. Н. Гриценко**

## **РАЗРАБОТКА НОВОГО КРИТЕРИЯ ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

(научный руководитель – канд. мед. наук А. Г. Тоноян)

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

### **ВВЕДЕНИЕ**

По данным современной литературы, протективное действие эндогенного мелатонина в различных органах желудочно-кишечного тракта при воспалительных заболеваниях осуществляется посредством его МТ2-рецепторов.

**Цель:** разработать критерий прогноза тяжести острого панкреатита (ОП) на основании изучения влияния экс-

прессии рецепторов мелатонина (МТ1 и МТ2) на тяжесть течения данного заболевания.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Выполнено исследование экспрессии МТ-рецепторов в мононуклеарных клетках (МНК) крови у 41 пациента мужского пола, перенесших острый панкреатит различной степени тяжести. Среди них у 20 пациентов (49 %) ОП имел тяжелое течение, а у 21 (51 %) – легкое.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В группе пациентов с тяжелым течением ОП количество МНК с МТ2-рецепторами составило в среднем  $49,59 \pm 3,80$  %, а у больных с легким течением заболевания –  $65,51 \pm 3,69$  %. Экспрессия МТ1-рецепторов не имела столь существенных отличий и соответствовала  $58,96 \pm 3,50$  % при тяжелом течении и  $63,02 \pm 4,15$  % при легких формах острого панкреатита.

### **ВЫВОДЫ**

Полученные достоверные отличия экспрессии МТ2 в МНК крови пациентов, перенесших различные по тяжести варианты ОП, позволяют считать снижение содержания МТ2-рецепторов критерием прогноза развития тяжелого течения острого панкреатита.

© У. В. Фарафонова, О. П. Пестерова, 2009 г.  
УДК 616.441-006.6-07:575

**У. В. Фарафонова, О. П. Пестерова**

## **ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНА BRAF В ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(научные руководители – д-р мед. наук, проф. М. И. Зарайский, канд. мед. наук, асс. М. Е. Борискова)

Кафедра общей хирургии; кафедра клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

### **ВВЕДЕНИЕ**

Вопрос дооперационной диагностики рака щитовидной железы (РЩЖ) в настоящее время остается актуальным в связи со сложностями цитологической интерпретации ТАБ (тонкоигольная аспирационная биопсия).

**Цель:** исследование диагностической значимости выявления мутации Т1799А гена BRAF в дооперационной диагностике РЩЖ.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В клинике общей хирургии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова прооперирован 21 пациент, у которых нельзя было исключить на дооперационном этапе РЩЖ. ДНК выделялась сорбентным методом из ткани ЩЖ, взятой методом ТАБ. Выявление мутации гена BRAF проводилась с помощью ПЦР с праймерами, характерными для дикого и мутантного типа гена.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У 10 из 12 пациентов с гистологически подтвержденным папиллярным РЩЖ и у 1 пациента с фолликулярным раком была выявлена мутация Т1799А в гене BRAF. У 8 пациентов с гистологически верифицированными доброкачественными заболеваниями ЩЖ данная мутация не определялась. Встречаемость BRAF мутации у пациентов РЩЖ составила 76,9 %.

### **ВЫВОДЫ**

Исследование мутации Т1799А гена BRAF может использоваться в дооперационной диагностике РЩЖ.

## 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 Редакционной коллегии рукопись принимается к печати, высылаются 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 2.0, 6.0, 7.0» (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 подрисовочные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо представлять ее **в виде отдельного файла в форматах \*.tif, \*.psx, \*.bmp, \*.xls** и т. п. на дискетах.

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: 234-27-28, 499-70-81  
факс: 8(812) 233-45-88  
e-mail [publicher1@mail.ru](mailto:publicher1@mail.ru)  
[www.spbmedu.ru](http://www.spbmedu.ru)

**Главный редактор** – академик РАМН, профессор *Н. А. Яцикий*.

**Зам. главного редактора** – профессор *Е. В. Соколовский*

**Отв. секретарь** – проф. *Л. А. Алексина*; телефон 499-70-81 (634 местный).

---

## REGULATIONS FOR AUTHORS

The Record of the I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU Record), is the official journal of the I.P.Pavlov St. Petersburg State Medical University (IPP-SPSMU). It publishes reports on a broad spectrum of medical and related issues, either fundamental or applied, as well as reviews and tutorials. The general criteria for publication of a manuscript submitted to the IPP-SPSMU Record, is novelty and significance in theoretical and/or practical aspects. High priority is given to a manuscript that had not been published elsewhere other than as an abstract. A usual type of the manuscript is a Regular Article, which incorporates Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, and List of References. The analogous sections should be presented in a Short Communication type of an article. Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles should be agreed with the Editorial Office beforehand unless requested by the Editorial Board itself, or reported on and approved for publication at a regular meeting of the Scientific Board of the IPP-SPSMU.

The Editorial Board assigns manuscripts to two external experts for reviewing. On the basis of the written reviews and the decision of the Editorial Board, a manuscript is to be either accepted or rejected; it can be also sent to the author (authors) for alterations in accordance with the reviewers comments.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in such journal issues and contents sequences that are considered optimal for the Journal.

## MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

**Title page**

The title page bears name(s) of author(s), title of the manuscript, institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

**Summary**

On a separate sheet summary should be prepared, in 200 words or less, followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

**Disk Submission**

The disk (1.44 MB) file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

## MISCELLANEOUS

1. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
2. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within two months and two weeks after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
3. Author and reviewer royalties for papers published and revised in the IPP-SPSMU Record are not provided for.
4. The manuscripts rejected by the IPP-SPSMU Record are not to be returned to the contributors.

**Submission Address:**

IPP-SPSMU Record  
I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University  
6/8 Leo Tolstoy Str., 197022,  
St. Petersburg, Russian Federation

Tel.: 7(812) 234-27-28 or 7(812) 499-70-81  
Fax: 7(812) 233-45-88  
E-Mail [publicher1@mail.ru](mailto:publicher1@mail.ru)  
[www.spbmedu.ru](http://www.spbmedu.ru)