

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 XVII · № 4 · 2010

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2010

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.
М. Д. Дидур – д. м. н., проф.
Ю. Д. Игнатов – акад. РАМН
М. М. Илькович – д. м. н., проф.
А. И. Крылова – к. м. н., доцент
Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.
Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.
Ю. С. Полушин – д. м. н., проф.
М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.
С. А. Симбирцев – д. м. н., проф.
А. В. Смирнов – д. м. н., проф.
В. В. Тец – д. м. н., проф.
В. В. Томсон – д. м. н., проф.
А. А. Тотолян – д. м. н., проф.
В. Н. Трезубов – д. м. н., проф.
Е. В. Шляхто – чл.-корр. РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
С. Х. Аль-Шукри – 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. Фрейдлин – чл.-корр. РАМН (Санкт-Петербург)
Н. А. Яицкий – акад. РАМН (Санкт-Петербург)
Э. С. Габриелян – акад. (Ереван)
В. Н. Гурин – акад. БАН (Минск)
Г. Г. Лежава – 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 24.11.10. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 1000 экз. № 801/2010. Заказ .
Издательство СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

О. Н. Сапронова

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕБРА В СТОМАТОЛОГИИ 5

А. Е. Понятишин, А. Б. Пальчик, В. Н. Березин, В. Л. Паршина

СУДОРОГИ НОВОРОЖДЕННЫХ. УСТАНОВЛЕННЫЕ, СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ 7

Организация здравоохранения

Л. В. Кочорова, О. Б. Строгонова

ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ
ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ 16

Оригинальные работы

М. А. Кучер, О. В. Станевич, А. А. Ганапиев, Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба, Б. В. Афанасьев

АМИНОКИСЛОТНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ — МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ
НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЕЙ
И ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 20

Л. А. Хоровская, С. Н. Ковалевская, Н. Б. Выборнова, А. Каллнер

ВЛИЯЕТ ЛИ ВЫБОР ВАКУУМНЫХ ПРОБИРОК НА РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ? 23

И. Юань, И. Г. Трофимов, В. Г. Аветикян

САМООЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ
ПРИ ФИКСАЦИИ С ПОМОЩЬЮ НАЗУБНЫХ ШИН ТИГЕРШТЕДТА И ЩАДЯЩИМ МЕТОДОМ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИ-ИМПЛАНТОВ 26

М. М. Соловьёв, А. М. Соловьёва, Т. Д. Федосенко, О. Н. Васильев

ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОХРАННОСТИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА 28

А. Г. Смирнов

ВОПРОСЫ РАЗРАБОТКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ВИРТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ
СИСТЕМЫ 30

И. В. Леонтьева, В. Л. Быков

РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ ТУЧНЫХ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА ВВЕДЕНИЕ
ЦИТОСТАТИКОВ 34

В. Л. Эмануэль, С. Х. Аль Шукри, С. Б. Ланда, А. Б. Чухловин, Е. Т. Голошапов, Ю. В. Эмануэль, Н. А. Лисовая,
М. Г. Залеский, М. И. Горбачёв, Н. О. Шабудина, Н. А. Плеханова, А. А. Люблинская, О. С. Напалкова, Е. В. Аплина,
М. А. Коваленко

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ
БОЛЕЗНИ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ЕЕ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ.. 38

Ю. В. Лымарь, С. Е. Нифонтов, А. Я. Гудкова, Т. В. Антонова

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕПАТИТОМ С 42

М. А. Романова, Т. В. Антонова, Е. Г. Сергеева

ПОКАЗАТЕЛЬ ИНДЕКСА НОМА-IR У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С 44

Н. С. Кашганова, А. П. Скоромец, А. С. Иова

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ АРАХНОИДАЛЬНЫМИ
КИСТАМИ 46

В. В. Дискаленко, С. В. Брызгалова, О. Н. Сопко	
К ВОПРОСУ ОБ ИНФОРМАТИВНОСТИ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДНЕГО УША (по материалам клиники)	50
М. А. Волох, Ю. Ш. Халимов	
ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ	53
О. Р. Мацкевич, Н. В. Шулешова, А. Ю. Смирнова	
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА АТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИНЕЙНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТОЙ И СМЕШАННОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ	56
В. Ю. Захарова	
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ	60
Д. А. Бурмистров, Г. С. Дёмин, И. Е. Макушенко	
ПРОГРАММА УСТРАНЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В СПИНЕ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА	64
О. Н. Браженко, Н. А. Браженко, С. Г. Железняк, Н. А. Филиппова, А. Д. Щепетильникова, В. И. Шевцов, А. К. Лавров	
ЗНАЧЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА И ЕГО ДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ	68
А. В. Глухова	
НАРУШЕНИЯ ВЕНОЗНОГО КРОВотоКА ПРИ ЛЕГКОЙ ХЛЫСТОВОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА	72
А. С. Татаринов, К. В. Голиков, Н. В. Шулешова	
АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ	75

© О. Н. Сапронова, 2010 г.
УДК 616.314-08:546.57

О. Н. Сапронова

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРЕБРА В СТОМАТОЛОГИИ

Кафедра ортопедической стоматологии и материаловедения с курсом ортодонтии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Бактерицидные свойства серебра и его соединений известны в медицине уже много столетий. Еще в глубокой древности люди обратили внимание на целебные свойства, которые приобретала вода после контакта с металлическим серебром. Углубленное изучение целебного действия серебра началось со второй половины XIX в., когда немецкий гинеколог Карл Креде обнаружил сильный антимикробный эффект азотнокислого серебра. Несколько позже внутривенное введение серебра начали использовать для лечения септической инфекции, артрита, ревматизма, ревматоидного артрита. Внутри раны серебра применяли при лечении гастрита, наружно – при лечении гнойных ран и ожогов [14].

Известно, что ионы серебра препятствуют размножению болезнетворных бактерий, вирусов, грибов. Быстрое проникновение ионов серебра в клетку, в цитоплазматическую мембрану, нарушение функций клеточной оболочки и блокада множества бактериальных ферментов приводят к гибели микроорганизмов [10]. При этом чувствительность патогенных и безопасных для организма человека микробов к серебру неодинакова. Так, коллоидное серебро уничтожает патогенную микрофлору, не нарушая при этом деятельности сапрофитных микроорганизмов, вследствие чего при применении указанного препарата не развивается дисбактериоз. Заслуживает внимания тот факт, что в специальной литературе не описано ни одного случая привыкания к серебру патогенной микрофлоры [10].

Известно также, что серебро в нанометрических размерах активнее хлора, хлорной извести, гипохлорита натрия и других сильных окислителей. Следует отметить, что спектр антимикробного действия серебра и его соединений значительно шире многих антибиотиков и сульфаниламидов. Л. А. Кульский (1987) отмечал, что серебро уничтожает более чем 650 видов бактерий, вирусов и грибов [9]. Уже при концентрации 0,1 мг/л серебро обладает выраженным фунгицидным действием. При микробной нагрузке 100 000 клеток на 1 литр гибель грибов *Candida albicans* наступает через 30 минут после контакта с серебром, а при нагрузке 1 миллион клеток на 1 литр основная масса грибов погибает уже через час [24]. Помимо этого, представляется очень значимым тот факт, что концентрации серебра, вызывающие гибель бактерий, вирусов и грибов, абсолютно безвредны для человека и животных [4].

Препараты, содержащие серебро и его соединения, довольно широко применяются в стоматологии. В част-

ности, азотнокислое серебро используется для лечения кариеса и стерилизации каналов корней зубов [1]. Порошок серебра входит в состав некоторых твердеющих паст для пломбирования корневых каналов зубов (например, «SEALITE REGULAR, ULTRA» фирмы «Пьер Ролан», Франция).

В ортопедической стоматологии серебро применяется довольно давно, что во многом объясняется высоким бактерицидным действием последнего [5, 21, 22]. Известно, что зубной протез любой конструкции в той или иной степени (в зависимости от протетического материала) изменяет баланс микрофлоры ротовой области. Под базисом протеза создается термостат с постоянной температурой и влажностью, а также нарушается самоочищение слизистой оболочки полости рта, что способствует стремительному развитию микробной пленки [2, 19, 25]. Это, помимо термостатических свойств, вызвано постоянным увеличением в пластмассе открытой микропористости, являющейся своего рода депо для патогенной микрофлоры. При этом глубина зараженного слоя полимерного базиса может достигать 2,0–2,5 мм. Микробные токсины, в свою очередь, вызывают хроническое воспаление слизистой оболочки (протетический стоматит).

Одним из способов предотвращения этого является способ химического серебрения внутренней поверхности базиса съемного протеза [11]. Терапевтический эффект от применения вышеуказанного химического серебрения обусловлен как устранением вредного влияния мономера пластмассы, так и бактериостатическим действием серебра. Однако данному способу присущи существенные недостатки, а именно – кратковременный терапевтический эффект (для продолжения лечебного действия серебряного покрытия требуется каждые трое суток проводить новую металлизацию внутренней поверхности базисов протезов) и невозможность серебрения наружных поверхностей протезов (по эстетическим требованиям), в связи с чем указанный способ сейчас практически не используется.

Значительное увеличение числа пациентов с явлениями повышенной чувствительности к сплавам благородных металлов, отмечающееся в последние 10–15 лет, привело к более широкому применению сплавов серебра и благородных металлов (золото, платина, палладий) в качестве протетического материала [12, 20]. Следует отметить, что серебро входит в состав большинства современных отечественных и зарубежных сплавов на основе золота. В частности, золотосодержащий сплав для каркасов дуговых протезов «Супер-ЛБ» («Касдент», Россия) содержит 11,5–13 % серебра, сплав на основе золота для литых конструкций «Супер ТЗ» (Россия) – не менее 12 % серебра, сплав для металлокерамических и металлопластмассовых конструкций «БегоСтар» (Германия) – 15,5 % [13], а в состав бескадмиевого сплава-припоя «Бекадент» (Россия) входит 9 % серебра (патент РФ № 1836474 от 13 октября 1992 г.).

В последние годы широкое распространение получили сплавы на основе палладия и серебра. Они относи-

тельно недороги, технологичны, характеризуются высокой механической прочностью и хорошими антикоррозионными свойствами. В большинстве таких сплавов серебро является основой. При этом палладий придает сплавам антикоррозионность. В последние годы выпускаются следующие отечественные сплавы: ПД 250 (для штампованных коронок), ПД 190 (для литых элементов зубных протезов), ПД 150 (для вкладок) и ПД 140 (для кламмеров). Содержание серебра в вышеуказанных сплавах колеблется от 53,9 до 84,1 % [15].

При этом сравнивая коррозионную стойкость серебряно-палладиевых сплавов ПД 250, ПД 190 и нержавеющей стали, В. Ю. Курляндский и соавт. (1976) сделали вывод о более высокой электрохимической устойчивости серебряно-палладиевых сплавов по сравнению с таковой у нержавеющей стали [11]. К современным серебряно-палладиевым сплавам для металлокерамических и металлопластмассовых несъемных протезов относятся также «БегоПал300» (Германия) (6,2 % серебра), «БегоПалС» (Германия) (31,5 % серебра) и др. [6].

Известно, что металлические включения в полости рта влияют на активность ферментов смешанной слюны. Особенно это касается нержавеющей стали, снижающей активность обеих трансаминаз и лактатдегидрогеназы. При наличии разнородных металлов также снижается активность обеих трансаминаз, но повышается активность кислот фосфатазы. Однако установлено, что протезы из серебряно-палладиевого и золотого сплавов оказывают значительно меньшее влияние на активность ферментов ротовой полости [16]. Кроме того, в специальной литературе имеются сведения о лечебных воздействиях серебряно-палладиевых сплавов. Так, исследования Л. Д. Гожей показали, что вышеуказанные сплавы выгодно отличаются от прочих выраженным бактериостатическим и бактерицидным действием. При этом автор клинически наблюдала терапевтический эффект при ортопедическом лечении с применением серебряно-палладиевых сплавов [3].

В настоящее время для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта различной этиологии применяется широкий спектр антисептических и антимикробных препаратов [8, 18, 26, 27], что зачастую приводит к формированию штаммов с резистентностью к антибиотикам [7]. В связи с этим в настоящий момент весьма актуальным является поиск новых противовоспалительных средств, в частности, препаратов природного происхождения. В последние годы все больше исследователей и клиницистов применяют препараты, содержащие серебро и его соединения, что связано с выраженным бактерицидным действием и гипоаллергенностью последних.

Так, М. Г. Воронковым и соавт. (2001) разработан препарат местного действия «Аргакрил», представляющий собой антисептическое и гемостатическое средство. Вышеуказанный препарат может быть использован в хирургии, стоматологии, гинекологии и травматологии при операциях, а также иных повреждениях, связанных с кровотечениями, в особенности при наличии инфекции

(патент РФ № 2220982 от 5 января 2001 г.). Содержащий серебро бактерицидный препарат «Повиаргол», созданный в Институте высокомолекулярных соединений РАН (Россия), представляет собой высокодисперсное металлическое серебро, стабилизированное медицинским поливинилпирролидоном. Данное лекарственное средство широко применяется для профилактики и лечения гнойно-септических ран, язв, ожогов, пролежней, в том числе и длительно незаживающих при лечении антибиотиками, а также при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей, полости рта, глаз. При этом «Повиаргол» превосходит зарубежные аналоги (протаргол и колларгол) более широким спектром действия, а также отсутствием побочных эффектов и аллергических реакций (рег. уд. МЗ РФ № 97/167/7 от 27 мая 1997 г.).

В последнее время в хирургии, дерматологии, гинекологии и стоматологии широко применяется новый биодеградирующий антисептический гидрогель для наружного применения «Аргакол», производства ООО «Сирена» (Санкт-Петербург, Россия) (патент РФ № 2284824 от 5 июля 2005 г.). В состав «Аргакола» входят белковый гидролизат, альгинат натрия, глицерин, повииаргол, диоксидин, катапол (хлорид бензалкония), консерванты нипагин и нипазол, димексид, раствор натрия гипохлорита. Препарат представляет собой вязкую однородную коллоидную композицию, при высыхании образующую эластичную водо- и воздухопроницаемую пленку, легко удаляемую водой или физиологическим раствором. Скорость дезинтеграции получаемого покрытия увеличивается с повышением уровня воспаления в ране. «Аргакол» обладает противовоспалительным, ранозаживляющим и сорбционным действием, активен в отношении возбудителей инфекционных осложнений ран (стафилококков, стрептококков, грамположительных и грамотрицательных бактерий, спорообразующих и неспорообразующих анаэробов, грибов рода *Candida*) [23].

Таким образом, широкое применение серебра и его соединений в ортопедической стоматологии обусловлено не только выраженным бактерицидным эффектом, но и гипоаллергенностью последних, а также отсутствием привыкания к серебру патогенной микрофлоры. Все вышеперечисленное, в свою очередь, указывает на актуальность дальнейшего изучения влияния серебра и его соединений на организм человека, а также продолжения работ по созданию содержащих серебро препаратов местного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский, Е. В. Стоматология : рук-во к практ. занятиям / Е. В. Боровский [и др.] / под ред. проф. Е. В. Боровского. – М. : Медицина, 1987. – С. 398.
2. Варес, Э. Я. Литьевым термопластам медицинской чистоты – дорогу в стоматологическую ортопедию / Э. Я. Варес [и др.] // Стоматология. – 2004. – № 6. – С. 53–54.
3. Гожая, Л. Д. Аллергические заболевания в ортопедической стоматологии / Л. Д. Гожая / – М., 1988.
4. Егорова, Е. М. Бактерицидные и каталитические свойства стабильных металлических наночастиц в обратных мицеллах / Е. М. Егорова [и др.] // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2 : Химия. – 2001. – Т. 42. – № 5. – С. 332–338.

5. Жулев, Е. Н. Металлокерамические протезы : руководство / Е. Н. Жулев. – Н. Новгород : НГМА, 2005. – 288 с.
6. Зубопротезная техника : учебник / под ред. М. М. Расулова, Т. И. Ибрагимова, И. Ю. Лебедева. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 448 с.
7. Ипатов, Е. В. Характеристика эффективности применения препаратов растительного происхождения в комплексном лечении хронического пародонтита по микробиологическим показателям / Е. В. Ипатов, О. Н. Ипатов, О. В. Лебедева // Реабилитация больных с челюстно-лицевой патологией : Материалы IV межрегион. науч.-практ. конф., посвященной 60-летию Рязанского гос. мед. университета (Рязань, 20–21 мая 2004 г.). – Рязань, 2004. – С. 89–93.
8. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск : Высшая школа, 1995. – 367 с.
9. Кульский, Л. А. Серебряная вода / Л. А. Кульский, Л. И. Таранов // Наукова думка журн. – 1978. – № 5.
10. Кульский, Л. А. Серебряная вода / Л. А. Кульский. – 9-е изд. – Киев : Наукова думка, 1987. – 134 с.
11. Курляндский, В. Ю. Актуальные вопросы ортопедической стоматологии / В. Ю. Курляндский [и др.]. – М., 1968. – С. 140.
12. Лебедева, И. Ю. Использование отечественных сплавов благородных металлов в ортопедической стоматологии / И. Ю. Лебедева, В. А. Парунов, С. В. Анисимова // Стоматология. – 2006. – № 5. – С. 52–55.
13. Николаев, В. А. Лабораторно-экспериментальное обоснование применения нового бескадмиевого стоматологического сплава-припоя на основе золота : автореф. дис. канд. мед. наук / В. А. Николаев. – М., 2001. – 20 с.
14. Новые методы диагностики лечебных заболеваний в медицине. – 2000. – С. 194–195.
15. Попков, В. А. Стоматологическое материаловедение : учеб. пособие / В. А. Попков [и др.]. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 384 с.
16. Рузуддинов, С. Влияние протезных материалов на активность ферментов смешанной слюны : дис. ... канд. мед. наук / С. Рузуддинов. – М., 1974.
17. Стоматология. – 1976. – № 5. – С. 57–60.
18. Ткаченко, Т. Б. Нарушения микроциркуляции пародонта при гингивитах и пародонтитах легкой степени и их фармакологическая коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Б. Ткаченко. – СПб., 1999. – 16 с.
19. Трезубов, В. Н. Ортопедическая стоматология / В. Н. Трезубов [и др.] // Пропедевтика и основы частного курса : учеб. для мед. вузов ; под ред. проф. В. Н. Трезубова. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 416 с.
20. Трезубов, В. Н. Ортопедическая стоматология / В. Н. Трезубов [и др.] // Технология лечебных и профилактических аппаратов : учеб. для мед. вузов / под ред. проф. В. Н. Трезубова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 320 с.
21. Трезубов, В. Н. Ортопедическая стоматология. Прикладное материаловедение : учеб. для мед. вузов / В. Н. Трезубов [и др.] ; под ред. проф. В. Н. Трезубова. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
22. Трезубов, В. Н. Ортопедическое лечение с применением металлокерамических зубных протезов : учеб. пособие / В. Н. Трезубов [и др.] ; под ред. В. Н. Трезубова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2007. – 200 с.
23. Трезубов, В. Н. Применение антисептической биодеградирующей композиции «Аргакол» при лечении протетических поражений слизистой оболочки полости рта / В. Н. Трезубов [и др.] // Материалы науч.-практ. конф. «Стоматология XXI века». – Н. Новгород, 2008. – С. 129–130.
24. Шалимов, А. А. Острый перитонит / А. А. Шалимов. – Киев, 1981.
25. Щербаков, А. С. Ортопедическая стоматология : учеб. для мед. вузов / А. С. Щербаков [и др.]. – 5-е изд., доп. и изм. – СПб. : Фолиант, 1999. – 516 с.
26. Saxen, L. The scientific basis of periodontal treatment / L. Saxen // Int. Dent. J. – 1985. – Vol. 35. – № 4. – P. 291–296.
27. Seymour, R. A. Pharmacological control of periodontal disease / R. A. Seymour, I. Heasman // Antimicrobial agents // J. Dent. – 1995. – Vol. 23. – № 1. – P. 5–14.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 613.952:616.8-009.24

**А. Е. Понятишин, А. Б. Пальчик,
В. Н. Березин, В. Л. Паршина**

СУДОРОГИ НОВОРОЖДЕННЫХ. УСТАНОВЛЕННЫЕ, СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Кафедра психоневрологии ФПК и ПП Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург

Осложнением, а иногда единственным клиническим проявлением целого ряда неврологических заболеваний и патологических состояний у новорожденных являются «неонатальные судороги» (НС), развитие которых достоверно соотносится с неблагоприятными исходами [2, 26]. У новорожденных детей отмечается ограниченный

репертуар неврологических симптомов, при этом судороги – наиболее очерченный клинический феномен, указывающий на острую церебральную дисфункцию, т. е., по сути, НС являются неспецифическим ответом «незрелого» мозга на повреждающее воздействие [5, 31, 47, 48]. Только в редких случаях судороги новорожденных могут быть соотнесены с дебютом эпилепсии как нозологически самостоятельного заболевания [12, 29, 32]. Выделяют три возрастзависимых эпилептических синдрома неонатального периода, включенных в международную классификацию эпилепсий (1989, 2001) – «доброкачественные семейные НС», «ранняя миоклоническая» и «ранняя инфантильная» эпилептические энцефалопатии. Дефиниция «эпилепсия» к «идиопатическим несемейным НС» («судороги 5-го дня»), по мнению J. Engel (2006), необязательна [13].

Традиционно «неонатальные судороги» определяют как патологические, стимулнезависимые, повторные, относительно кратковременные клинические феномены, которые манифестируют пароксизмальным изменением основных

неврологических функций новорожденного и являются следствием чрезмерных разрядов нейронов коры головного мозга. При этом НС могут сопровождаться нарушением сознания и проявляются не только конвульсивными сокращениями мышц конечностей, но нередко необычными моторными, поведенческими автоматизмами, глазами и вегетативными реакциями [14, 23, 35, 48]. В настоящее время рекомендуется с осторожностью употреблять термин «судороги» и шире использовать дефиницию «эпилептические приступы», поскольку это точнее отражает клинко-электрографические проявления у новорожденных [4, 28, 38, 46]. Во многих отделениях интенсивной терапии принята тактика диагностики НС, основанная исключительно на клинических критериях, т. е. без ЭЭГ-подтверждения [8, 20, 24, 38, 48]. Однако выявленные в последние десятилетия данные указывают, что нередко при пароксизмальных феноменах, которых традиционно считают НС, отсутствуют иктальные (приступные) электрографические корреляты. С другой стороны, у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, иногда на ЭЭГ регистрируется «приступная» активность без наличия в этот момент пароксизмальных проявлений. Установленные факты представляют трудности корректной диагностики эпилептических пароксизмов, интерпретации электрографических изменений, выбора оптимальной тактики лечения и прогнозирования исходов [24, 28–31, 38].

Известно, что судороги у новорожденных встречаются чаще, чем в популяции детей старшего возраста, при этом их диагностика нередко вызывает сложности, поскольку феноменологически эпилептические приступы у младенцев не так хорошо оформлены и структурно организованы [2, 26, 47]. Недооценка тяжести состояния новорожденных может быть причиной гиподиагностики судорожного синдрома, позднего начала лечения и, соответственно, возрастания риска развития стойкого неврологического дефицита.

Необходимость ранней диагностики НС определяется следующими аспектами:

1) судороги у новорожденных обычно обусловлены серьезными интракраниальными нарушениями, а в ряде случаев – жизнеугрожающими состояниями, своевременная диагностика которых требует специфического лечения;

2) статусное течение судорог требует обеспечения адекватной поддержки функционирования внутренних органов и систем ребенка;

3) предполагается, что судороги «сами по себе» могут быть причиной повреждения мозга ребенка;

4) диагностика НС в комплексе с установлением этиологии являются важным клиническим критерием прогноза развития детей [2, 7, 15, 17, 41].

Нередко происходит обратный процесс – гипердиагностика судорожного синдрома с последующим необоснованным назначением антиконвульсантов, что теоретически может приводить к неблагоприятным последствиям [43].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению НС, до настоящего времени оста-

ется множество неустановленных, спорных, а зачастую противоречивых представлений практически по всем аспектам проблемы [3, 18, 24, 26, 31, 46].

ЭТИОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ И НЕОНАТАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЙ

Неонатальные судороги как клинический симптом являются неспецифическим ответом незрелого мозга ребенка на воздействие неблагоприятных факторов. Более чем в 90 % случаев судороги у новорожденных, по сути, являются симптоматическими и только у 5–7 % соответствуют критериям идиопатических, т. е. генетически детерминированных или неизвестной этиологии [4, 36]. Практически все многообразие патологических интракраниальных процессов, ряд соматических, эндокринных и метаболических расстройств, встречающихся у детей раннего возраста, могут приводить к развитию судорожного синдрома. Многие из них уникальны и являются значимыми только в периоде новорожденности [2, 8, 14, 23, 35]. Неонатальные судороги чаще являются симптомом острого транзиторного церебрального инсульта, например, асфиктической энцефалопатии, внутрочерепных геморрагий и т. д., но могут быть и клиническим дебютом ряда статичных неврологических заболеваний – церебральных дизгенезий, факоматозов, некоторых генетических и хромосомных синдромов [29, 32]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия является основной (50–60 %) причиной симптоматических судорог у зрелых новорожденных, тогда как у недоношенных детей – это интравентрикулярные геморрагии. Гипогликемические состояния и электролитный дисбаланс часто встречаются у новорожденных, однако, относительно редко являются единственной первопричиной судорожного синдрома [3, 5, 38, 48].

«Доброкачественные семейные неонатальные судороги» – одна из форм неонатальной эпилепсии, передающаяся по аутосомно-доминантному типу. Это генетически детерминированное заболевание, которое является наглядным примером, своего рода клинической моделью «каналопатий». Гены, кодирующие синтез белков, необходимых для функционирования вольтажзависимых нейрональных калиевых каналов, располагаются на длинном плече 20q (ген KCNQ2) и 8q (ген KCNQ3) хромосом [29, 39]. Соответствующие генные мутации приводят к развитию характерной клинической картины. Этиология «доброкачественных несемейных неонатальных судорог» неизвестна. Имеются факты, указывающие на низкий уровень цинка в ликворе. Предполагается связь развития заболевания с ротавирусной инфекцией. Описаны случаи спорадических мутаций в гене KCNQ2 у детей с «доброкачественными НС» без семейного анамнеза, что может сближать этиопатогенетические механизмы доброкачественных «семейных» и «несемейных» форм неонатальной эпилепсии [31].

«Ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия» (синдром Отахара) – полиэтиологическое заболевание, развитие которого в 90–95 % случаев связывают

с церебральными структурно-морфологическими нарушениями различного генеза, например, с кортикальными мальформациями, с кистозно-атрофическими изменениями мозга и с факоматозами [29, 32]. У детей с криптогенным вариантом синдрома описана мутация гена *STXBP1*, кодирующая функцию синаптического высвобождения и транспортировки «возбуждающих» нейротрансмиттеров [22]. Этиология «ранней миоклонической энцефалопатии» (РМЭ) часто остается неустановленной. В последние годы появились сообщения, в которых показана связь развития заболевания с врожденными дефектами метаболизма (некетонической гиперглициемией, пропионовой ацидурией, пиридоксинзависимыми состояниями и др.). У ряда детей с РМЭ выделена мутация гена в 11p15.5 хромосоме, кодирующая функцию высвобождения и транспортировки митохондриального глутамата [12, 29, 31].

Клинически обоснованное использование методов нейровизуализации, биохимические, иммунологические, ликворологические, а при необходимости генетические и гистологические исследования позволяют диагностировать большую часть неврологических заболеваний у новорожденных. Однако даже в современных условиях в 3–10% случаев не удается установить причину неонатальных судорог [2, 14, 24, 38, 48].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ И НЕОНАТАЛЬНЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Патогенез неонатальных судорог, как и эпилепсии в целом, сложен и до конца не изучен. Считается, что физиологической основой развития судорог является чрезмерная деполяризация мембран нервных клеток, что приводит к возникновению гиперсинхронного электрического разряда в пуле нейронов коры головного мозга. В норме динамические процессы деполяризации и реполяризации обеспечивают стабильный мембранный потенциал нейрона [2, 15, 18, 23, 48].

Клиницистам давно известно, что судороги у новорожденных встречаются чаще, чем в популяции детей старшего возраста и взрослых [26]. Открытые в последние годы тонкие молекулярно-мембранные возрастзависимые (транзиторные) механизмы функционирования клеточной мембраны «незрелого» нейрона отчасти приблизили к пониманию феномена повышенной склонности «развивающегося» мозга к судорогам. Следующие возрастзависимые особенности могут способствовать дисбалансу ионного равновесия на мембране клетки:

1) преобладание у новорожденных хлоридного котранспортера *NKCC1* над *KCC2*, что приводит к повышению, в сравнении со «зрелым» нейроном, внутриклеточной концентрации ионов Cl^- . Активация в этих условиях ГАМК-эргических мембранных рецепторов вызывает не поступление Cl^- внутрь клетки (гиперполяризация), как происходит в «зрелом мозге», а, наоборот, по градиенту концентрации выход Cl^- во внеклеточное пространство (деполяризация). Соответственно, «тормозной» нейро-

медиатор ГАМК в первые недели/месяцы жизни детей обладает парадоксальным, «возбуждающим» эффектом;

2) значительная экспрессия в сравнении со зрелым мозгом «возбуждающих» глутаматэргических мембранных рецепторов – *NMDA* и *AMPA*;

3) задержка созревания в неонатальном мозге антиконвульсантной ГАМК-системы в *substantia nigra* [7, 15, 17, 18, 21, 26, 41, 42, 48]. Воздействие в этих условиях триггерных факторов (гипоксия-ишемия, метаболические нарушения и др.) может привести к чрезмерной деполяризации «незрелого» нейрона.

Патогенез «доброкачественных семейных неонатальных судорог» связывают с калиевой «каналопатией». Генные мутации *KCNQ2-Q3* приводят к дисфункции нейрональных калиевых каналов, в результате уменьшается транспортировка ионов K^+ в межклеточное пространство, что приводит к избыточной деполяризации на мембране нейрона. Калиевые каналы диффузно и неравномерно представлены в коре головного мозга, что может быть одним из объяснений преобладания мультифокальных эпилептических приступов при ДСНС [39]. Остается не совсем понятным, почему клинические проявления заболевания ограничиваются строго определенным, относительно кратковременным периодом жизни ребенка. Рассматриваются две гипотезы. Предполагается, что дисфункция нейрональных калиевых каналов сама по себе не может вызвать судороги у ребенка. Для развития эпилептических приступов необходимо сочетание «каналопатии» с нарушением баланса между возбуждающими и тормозными нейромедиаторами, что является физиологической «нормой» у детей раннего возраста. В течение недель/месяцев отмечается исчезновение нейромедиаторного дисбаланса, что клинически выражается самокупированием эпилептического синдрома [41]. Другое объяснение этого факта связывают с различной экспрессией калиевых каналов в различные периоды раннего коркового онтогенеза [29].

Убедительных экспериментальных моделей, позволяющих изучать патогенез неонатальных эпилептических энцефалопатий – «ранней миоклонической энцефалопатии» и «ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии», в настоящее время не существует [32].

В отличие от взрослых и детей старшего возраста, судороги у новорожденных редко имеют развернутую клиническую картину и чаще представлены abortивными или фокальными приступами. Считается, что феноменологическая «незрелость» НС связана с онтогенетическими особенностями фетального мозга – это, в первую очередь, незавершенность к моменту рождения корково-нейрональной организации, синаптогенеза и миелинизации структур мозга; недостаточно развиты комиссуральные межполушарные связи; относительно хорошо сформированы лимбическая система мозга и ее связи со стволовыми структурами; неравномерная представленность в коре ионных каналов [2, 15, 48]. Отмеченные анатомофизиологические особенности незрелого мозга отчасти объясняют преобладание у новорожденных фокальных

судорог, склонность к развитию фрагментарных приступов, отсутствие встречаемости первично-генерализованных тонико-клонических судорожных приступов и отсутствие в ряде случаев регистрации на ЭЭГ эпиптиформных разрядов в момент клинического пароксизма. С другой стороны, принято считать, что любой пароксизмальный *клинический феномен*, по сути, является *эпилептическим*, если развивается в результате *гиперсинхронного разряда* большого количества *нейронов коры* головного мозга [30, 39, 40]. В этом определении подразумевается, что эпилептическая активность инициируется в коре головного мозга и, соответственно, должна регистрироваться на конвексимальной ЭЭГ в момент клинического пароксизма. Однако использование видео ЭЭГ-мониторинга показало, что у новорожденных в $2/3$ случаев отсутствует строгая корреляция между клиническими феноменами, традиционно считающимися судорогами и регистрацией приступной эпиптиформной активности [28, 49]. Это состояние описывают как «клинические» или «электрографически неподтвержденные судороги». Нередко встречается обратная ситуация, когда на ЭЭГ ребенка, находящегося в критическом состоянии, регистрируется приступная эпиптиформная активность при отсутствии в этот момент каких-либо клинических пароксизмальных проявлений («электрографические судороги»). Данные состояния определяют термином «клинико-электрографическая диссоциация (КЭД)». В связи с открытием феномена КЭД в последние годы обсуждается вопрос, что вообще считать судорогами у новорожденных и какова должна быть тактика ведения детей с «клиническими» и «электрографическими» судорогами [3, 6, 30, 38, 46, 49].

Предлагаются следующие объяснения развития у новорожденных «клинических судорог», т. е. приступов без ЭЭГ-соответствия:

1) эти феномены являются эпилептическими, однако генерация пароксизмальной активности исходит из ядер ствола мозга, подкорковых образований и/или глубоких отделов височных долей, а в силу незавершенной миелинизации эпилептическая активность не распространяется на поверхность и не регистрируется на ЭЭГ [26, 46, 47];

2) альтернативная точка зрения предполагает, что в основе некоторых пароксизмальных феноменов, которые ранее априори считались судорогами, лежат неэпилептические механизмы. По сути, это примитивные рефлекс, манифестирующие в результате функциональной депрессии коры мозга и «высвобождения» стволовых структур из под ее ингибирующего влияния, т. е. реализация «феномена стволового высвобождения» [28–31, 38].

«Электрографические судороги», т. е. случаи, когда на ЭЭГ регистрируется приступная активность без клинических проявлений, также представляет собой нерешенную проблему интерпретации и выбора оптимальной тактики лечения. Данный электрографический феномен встречается: 1) у детей, которым с целью синхронизации дыхания с аппаратом ИВЛ используют миорелаксанты; 2) у новорожденных с изначально эпилептическими при-

ступами, получающих антиконвульсантную терапию; 3) у детей с диффузными церебральными инсультами, находящихся в пре- или коматозном состоянии. Таким образом, предполагается, что «электрографические судороги» являются отражением функционального или медикаментозного подавления клинических проявлений, а в основе их развития лежат те же фундаментальные патофизиологические процессы, что и при истинных эпилептических пароксизмах [3, 6, 18, 24, 27, 33]. Частота неонатальных «электрографических судорог» неизвестна. М. Scher et al. (2002) отмечал данный ЭЭГ-феномен у новорожденных достоверно чаще, чем случаи полного клинико-электрографического совпадения [38]. По мнению некоторых авторов, эти электрографические феномены должны рассматриваться как своеобразные «эпилептические приступы» с соответствующей тактикой лечения и прогнозирования исходов [33, 49]. Однако их диагностика возможна только при регистрации ЭЭГ в неонатальном периоде.

До настоящего времени окончательно не решенным остается вопрос, насколько высока роль самих судорог в повреждении головного мозга новорожденных и, соответственно, насколько целесообразно проводить длительное профилактическое лечение судорожного синдрома [7]. Экспериментальные исследования показали, что повторные судороги, имеющие склонность к затяжному течению в результате системных гемодинамических и метаболических нарушений, могут приводить к изменению мозгового кровотока, снижению уровня АТФ, активации глутаматэргических механизмов и запуску процессов апоптоза, а в конечном итоге, к гибели нейронов [34, 47, 48]. Более поздние эксперименты поставили под сомнение данную теорию. Было показано, что «незрелый мозг» поддерживает достаточный «энергетический уровень» в условиях эпилептического статуса. Высказано предположение, что новорожденные относительно устойчивы к повреждающему воздействию изолированных судорог [15]. С другой стороны, исследования, выполненные в последние годы, указывают, что судороги у новорожденных если и не приводят непосредственно к гибели нейронов, то могут в результате активации сложных молекулярно-биохимических процессов быть причиной снижения синтеза белка, нарушения глиальной пролиферации, клеточной миграции, изменения нейронального синаптогенеза и задержки церебральной миелинизации [7, 18, 41, 42]. Экспериментально индуцированные судороги у новорожденных крысят достоверно соотносились с последующими трудностями их обучения [17].

Использование антиэпилептических препаратов у новорожденных с пароксизмальными клиническими феноменами без ЭЭГ-подтверждения их эпилептического генеза ставит вопрос, как это может отразиться на последующем развитии детей [10]. В клинических наблюдениях показано, что побочные эффекты традиционных антиконвульсантов могут быть причиной развития впоследствии когнитивных и поведенческих нарушений у детей [19, 43]. Кроме того, в экспериментальных условиях показано, что

фенобарбитал, фенитоин, клоназепам, вальпроаты способны активировать механизмы апоптоза, в отличие от топирамата [41]. Таким образом, неблагоприятные неврологические последствия у новорожденных детей с судорогами обусловлены первичным поражением головного мозга младенцев в результате воздействия этиологических факторов; опосредованным повреждающим воздействием судорог на мозг новорожденных; побочными эффектами длительного применения антиконвульсантов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Истинная частота встречаемости НС не установлена, что связано с клиническим полиморфизмом, трудностями и спорными представлениями электроклинической диагностики, различными методологическими подходами к включению в анализ детей с судорогами, а также с изменением спектра церебральной патологии у новорожденных, происшедшей в последние десятилетия [26, 31]. Отсутствие точного и всеобъемлющего определения неонатальных судорог затрудняет эпидемиологические исследования и корректное сопоставление полученных результатов.

В исследованиях, основанных на клинических критериях диагноза, указывалось, что судороги встречаются у 0,5–0,8% доношенных новорожденных, достигая 22,7% у детей с экстремально малым сроком гестации [8]. Более поздние эпидемиологические исследования показали, что «клинические судороги», т. е. без ЭЭГ подтверждения, встречаются у 0,2% доношенных и у 1,1% недоношенных новорожденных [36]. В развивающихся странах частота «клинических судорог» в популяции новорожденных может достигать 12% [45].

Электрографически подтвержденные судороги отмечают значительно реже – в 0,7–2,7 случаев на 1000 детей, родившихся живыми [31, 40]. В популяционном исследовании M. Carrascosa et al. (1996) в группе доношенных детей ЭЭГ-подтвержденные судороги диагностировали в 0,14% случаев. При этом среди новорожденных 32–36 недель гестации частота судорожного синдрома составила 1,3%, а среди детей с экстремально малым сроком гестации полная клинико-электрографическая корреляция выявлена в 2,8% случаев.

Таким образом, несмотря на различный подход к диагностике НС, приводимые данные отражают общую тенденцию снижения частоты развития судорог в зависимости от увеличения гестационного возраста новорожденных [48].

КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОВ

Несмотря на разнообразие клинических проявлений, выделяют четыре основных типа приступов, которые встречаются у новорожденных, – фрагментарные, клонические, тонические и миоклонические [26, 47]. E. Mizrahi, P. Kellaway (1987) предлагают выделять «эпилептические спазмы» [28]. В настоящее время отсутствует общепринятая классификация НС. Во многих неонатальных цент-

рах популярна классификация, предложенная J. Volpe (1989), в которую включены клинические феномены, традиционно считающиеся «неонатальными судорогами», т. е. автор априори считает их «эпилептическими» по генезу [47].

Существуют значительные феноменологические отличия НС от типов судорожных приступов, которые встречаются у детей старшего возраста. У новорожденных не встречаются генерализованные тонико-клонические судороги, абсансы, психомоторные приступы. В то же время автор выделяет ряд клинических феноменов, которые по-своему уникальны и характерны для детей раннего возраста.

Фрагментарные приступы (ФП) – наиболее частый вид приступов у новорожденных. При этом они нередко вызывают трудности диагностики, поскольку маскируются под неэпилептические феномены. К фрагментарным приступам относят такие пароксизмальные состояния, которые на основании клинических проявлений не могут быть четко классифицированы как клонические, тонические или миоклонические судороги [26, 47]. ФП чаще отмечают у новорожденных в дебюте обширных интравентрикулярных геморрагий или при диффузных церебральных инсультах [48]. Соответственно, ФП часто соотносятся с неблагоприятными исходами. При диагностике и дифференциации ФП с неэпилептическими феноменами актуальным становится видеоЭЭГ-мониторирование. Однако показано, что при фрагментарных приступах в 75–85% случаев на ЭЭГ не удается зарегистрировать «приступную» активность. По мнению ряда авторов, отсутствие иктальной корреляции является критерием исключения эпилептического генеза пароксизма [24, 28, 31].

Клонические судороги (КС) представляют собой ритмичные, продолженные во времени сокращения конечностей и/или лицевой мускулатуры со средней частотой 1–4 в секунду. Феноменологически сформированные КС встречаются у новорожденных старше 34–36 недель гестации. Недостаточно развитая кортикально-нейронная организация у детей менее 28–30 недель гестации объясняет низкую частоту встречаемости КС у недоношенных [26, 28]. Выделяют фокальные, которые соотносятся с унилатеральной церебральной патологией, и мультифокальные КС, встречающиеся при диффузных инсультах. Первичные генерализованные КС у новорожденных не встречаются [47]. В подавляющем большинстве случаев при КС отмечается иктальная электрографическая корреляция – регистрация в момент приступа фокальной или мультифокальной ритмичной «пик-волновой» активности [30, 33].

Тонические судороги (ТС) проявляются кратковременным, симметричным напряжением конечностей (генерализованные ТС) либо напряжением одной из конечностей и/или адверсией головы и глаз (фокальные ТС). Первично-генерализованные тонико-клонические судороги, начинающиеся с тонической фазы и переходящие в клоническую, у новорожденных и детей первых месяцев жизни не встречаются, что связано с анатомофункциона-

нальной незрелостью мозга младенца. На ЭЭГ в приступном периоде фокальных ТС практически постоянно регистрируются региональные, продолженные всплески ритмичных тета/дельта волн или комплексов «пик-волна». При генерализованных ТС в большинстве случаев отсутствует иктальный паттерн на ЭЭГ, при этом фоновая активность часто резко угнетена. Некоторые авторы рассматривают ГТС как проявление примитивных рефлексов в структуре реализации феномена «стволового возбуждения», при этом прогноз считается крайне неблагоприятным [24, 28–31, 38, 39].

Миоклонические судороги (МС) представляют собой серийные вздрагивания конечностей и туловища с вовлечением лицевой мускулатуры. Различают фокальные, мультифокальные и генерализованные миоклонические приступы [12, 14, 46]. Миоклонические судороги необходимо дифференцировать с патологическими гиперкинезами («спинальные», «подкорковые» миоклонии), а также с «доброкачественным неонатальным миоклонусом сна» [44]. Наиболее частыми причинами МС у детей раннего возраста являются церебральные мальформации, дефекты метаболизма и генетические синдромы. Миоклонии нередко отмечаются в структуре неонатального абстинентного синдрома. Однако при этом не всегда удается установить их эпилептический генез. МС являются облигатным клиническим симптомом возрастзависимой формы эпилепсии – «Ранней миоклонической энцефалопатии». Проспективные наблюдения показали в большинстве случаев неблагоприятный прогноз у детей, имевших МС в раннем возрасте [12, 31, 45]. При мульти-/фокальных МС на ЭЭГ не во всех случаях регистрируют иктальный паттерн. При генерализованных МС на ЭЭГ регистрируют диффузные разряды заостренной активности высокой амплитуды [6, 30, 33].

Эпилептические спазмы (ЭС) – редкий вид эпилептических приступов у детей в неонатальном периоде, который представлен серийными пароксизмами в виде кратковременных (<10 с), диффузных тонических напряжений конечностей, мышц шеи и туловища. ЭС могут быть флексорными, экстензорными или смешанными. Эпилептические спазмы являются облигатным видом приступов в структуре синдрома Отахара [28, 31, 32]. На ЭЭГ в момент эпилептического спазма регистрируется генерализованная амплитудная депрессия ритма и/или диффузная всплеска низкоамплитудной быстрой активности [6, 30, 32].

Описание феномена «клинико-электрографической диссоциации» поставило ряд вопросов и, в частности, что считать судорогами новорожденных, на основании каких критериев диагностировать НС – только клинических или только электрографических? Учитывая современные представления на происхождение «неонатальных судорог» (эпилептический и неэпилептический генез некоторых клинических феноменов, которые априори считаются «судорогами»), E. Mizrahi, P. Kellaway (1987) в зависимости от регистрации на ЭЭГ «приступной» эпилептиформной активности в сопоставлении с клиниче-

скими проявлениями предложили электро-клиническую классификацию неонатальных судорог [28].

1. «*Клинические судороги*». Клинические феномены, часто не имеющие иктального электрографического подтверждения, – это основная часть ФП, генерализованные ТС и фокальные и мультифокальные МС.

2. «*Электроклинические судороги*». Клинические феномены, имеющие постоянное ЭЭГ-подтверждение. Это все виды КС, фокальные ТС, генерализованные МС, эпилептические спазмы, приступы, проявляющиеся девиацией глазных яблок, и изолированные апноэ.

3. «*Электрографические судороги*». Случаи, когда у ребенка регистрируется «приступная» эпилептиформная активность при отсутствии в этот момент пароксизмальных клинических проявлений.

По мнению авторов, принципиально важно диагностировать и разграничивать эти состояния, поскольку это определяет тактику лечения в остром периоде (назначение антиконвульсантов при «электроклинических» и «электрографических судорогах» и нецелесообразность лечения при «клинических») и прогноз развития ребенка (максимально неблагоприятные исходы у детей с «клиническими» и «электрографическими судорогами») [38].

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЭГ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С СУДОРОГАМИ

ЭЭГ и ее модификации остаются основными, объективными методами диагностики и дифференциации эпилептических и неэпилептических пароксизмов у детей, включая новорожденных [2, 4, 6, 30]. Различные нарушения фоновой активности являются неспецифическими маркерами дисфункции головного мозга младенца и достоверными предикторами прогноза психомоторного развития. Ряд электрографических паттернов фоновой ЭЭГ новорожденных с судорогами, например, «стойкая амплитудная депрессия», «всплеска – угнетение» и другие, часто соотносятся с неблагоприятными отдаленными исходами развития детей [3, 6, 30, 39].

Эпилептиформные по морфологии заостренные волны на неонатальной ЭЭГ – с одной стороны, характерная и частая находка, а, с другой, наиболее сложная проблема интерпретации, особенно у детей с судорогами в межприступном периоде. Острые волны на неонатальной ЭЭГ могут быть проявлением как нормальной («фронтальные острые волны», «спорадические спайки» и др.), так и патологической, но неэпилептической активности (например, «позитивные роландические спайки»). Регистрация острых волн на ЭЭГ у детей старшего возраста и взрослых с эпилепсией часто является критерием подтверждения диагноза в межприступном периоде [2, 4]. Однако патологические, одиночные острые волны нередко встречаются у новорожденных, у которых никогда не отмечались судороги. Кроме того, патологическая «острая» активность нередко имеет фокально-/мультифокальную локализацию, которая не совпадает с фокусом «приступной» эпилептиформной активности у новорожденных

с судорогами. По мнению E. Mizrahi et al. (2005), одиночные, неритмичные острые волны, а также короткие (менее 10 с) «пробеги» фокальных ритмичных острых волн, зарегистрированные у новорожденных в межприступном периоде судорог, не должны рассматриваться в контексте эпилептиформной активности. В данном случае диагностическое значение патологической активности принято считать неспецифическим маркером паренхиматозного повреждения [6, 30, 39]. Соответственно, по мнению авторов, только обнаружение приступного паттерна является безусловным электрографическим критерием диагностики и подтверждения судорожного синдрома у новорожденных [28, 30].

Иктальная активность на неонатальной ЭЭГ в значительной степени отличается от таковой у детей старшего возраста. У новорожденных крайне редко, если вообще встречается первично-генерализованная эпилептиформная активность [6, 30, 33]. Чаще электрографический пароксизм имеет (мульти-) фокальное начало над центральными или височными областями и распространяется по полушариям мозга, изменяя морфологию и другие характеристики, по мере развертывания клинической картины. Нередко отмечается два и более независимых фокуса патологической активности. Морфология и локализация «приступной» активности может значимо отличаться у одного ребенка при однотипных клинических пароксизмальных феноменах. Иктальная активность на неонатальной ЭЭГ наиболее часто представлена (мульти-) фокальным по локализации, отличным от фоновой активности по морфологии, амплитуде и частоте паттерном в виде ритмичной, продолжающейся более 10 секунд вспышки активности, имеющей отчетливое начало и окончание [3, 6, 30, 33].

M. Scher (2002) выделяет четыре иктальных паттерна на неонатальной ЭЭГ: фокальная ритмичная «острая» активность на измененном и неизменном фоне; мультифокальная ритмичная активность; фокально-/мультифокальный ритмичный паттерн в диапазоне основных ритмов (псевдоальфа-/бета-/тета-/дельта активность) [38]. Первично генерализованные вспышки эпилептиформных комплексов встречаются только при генерализованных миоклонических приступах [12, 30]. Несколько чаще на неонатальной ЭЭГ отмечается феномен «вторичной билатеральной синхронизации», т. е. последовательное диффузное распространение эпилептиформной активности из первичного фокуса [6, 33].

Иктальная активность может соотноситься с клиническим пароксизмальным феноменом, однако, чаще регистрируется без клинического соответствия («электрографические судороги»). Средняя продолжительность одного изолированного «электрографического эпилептического приступа» у новорожденных, как правило, не превышает 2–3 минут, однако их совокупная продолжительность может быть значительна. «Неонатальный электрографический эпилептический статус» принято определять, если непрерывная эпилептиформная активность регистрируется более 20–30 минут или суммарная ее продолжитель-

ность составляет более 50% времени общей регистрации ЭЭГ [11, 25, 27, 30]. Считается, что прогноз психомоторного развития ребенка в большей степени зависит не столько от регистрации «приступной» эпилептиформной активности, сколько соотносится со степенью нарушений фоновой ЭЭГ [6, 30, 39].

Технические и организационные сложности при проведении многочасового ЭЭГ мониторинга новорожденным потребовали выделения когорты детей группы риска по развитию «электроклинических» и «электрографических» НС с целью оптимизации дальнейшего обследования и подтверждения диагноза. Исследования N. Laroia et al. (1998) показали, что при регистрации на рутинной ЭЭГ у новорожденных в первые часы жизни значимых изменений фоновой активности риск развития «электрографических судорог» в последующие 24 часа достигает 80–90% [24]. Е. В. Гуменник (2007) выделила 3 группы новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, имеющих высокий риск развития «электрографических судорог», которым необходимо проведение ЭЭГ мониторинга. Это дети: 1) с грубыми нарушениями фоновой активности на краткосрочной ЭЭГ; 2) при регистрации приступной эпилептиформной активности на рутинной ЭЭГ; 3) дети с тяжелой асфиксией или находящиеся в пре-/коматозном состоянии [3].

В связи с тем, что urgentное проведение ЭЭГ мониторинга из-за технических сложностей часто затруднено, в последние годы в отделениях интенсивной терапии новорожденных популярной становится методика «мониторинга церебральной функции» или амплитудно-интегративной ЭЭГ (аЭЭГ) [5]. Интерпретация и оценка данных аЭЭГ достаточно проста и возможна практикующими неонатологами. Использование малого количества электродов, позволяет проведение многочасовых или даже суточных наблюдений. Показана высокая корреляция между результатами стандартной ЭЭГ и аЭЭГ, особенно при оценке нормальной и грубо патологической фоновой активности. Эффективность методики аЭЭГ в отношении диагностики «электрографических судорог» несколько ниже в сравнении со стандартной ЭЭГ. Из-за малого количества используемых электродов и значительно «сжатой» во времени электрографической картины могут быть пропущены и не диагностированы фокальные судороги иной, чем роландическая (отведения С3-С4), локализации, а также низкоамплитудная (< 20–30 мкВ) и кратковременная (< 30 с) «приступная» эпилептиформная активность [30]. Совмещение двух методик (стандартная ЭЭГ и аЭЭГ) многократно увеличивает диагностические возможности электрографического обследования новорожденных.

ЛЕЧЕНИЕ

По мнению J. Volpe (2001), визуальное наблюдение и оценка пароксизмального феномена достаточны для диагностики НС с последующим немедленным началом лечения [48]. В настоящее время популярной становится тактика перед началом введением антиконвульсантов обя-

зательного ЭЭГ-подтверждения эпилептического генеза пароксизмального феномена, т. е. только регистрация икталной активности. Это единственное и необходимое условие диагностики «неонатальных судорог» [28, 38]. Большинство авторов соглашаются, что ближайший и отдаленный прогноз детей с НС во многом определяется этиологией [26]. В этой связи видится некоторый скептицизм в отношении перспектив улучшения исходов, несмотря на успешное лечение судорожного синдрома. С другой стороны, показан повреждающий эффект судорог «самих по себе» на развивающийся мозг младенца. Соответственно, лечение НС должно быть начато незамедлительно после их корректной электроклинической диагностики [38].

Фенобарбитал, фенитоин и бензодиазепины до настоящего времени остаются препаратами первого ряда при лечении судорожного синдрома у новорожденных. Недавно проведенное обзорно-аналитическое исследование показало, что в настоящее время нет убедительных данных, доказывающих большую эффективность в лечении НС других препаратов, чем традиционные антиконвульсанты [9].

Стандартные схемы лечения позволяют купировать клинические проявления в 70–90% случаев [20, 31]. Однако методика видеоЭЭГ-мониторинга показала, что полный клиничко-электрографический контроль над НС при применении традиционных препаратов достигается только в 20–40% случаев [3, 10]. Установлено, что сохранение эпилептической активности на ЭЭГ даже при отсутствии клинических проявлений обладает не меньшим повреждающим воздействием на мозг новорожденных [27]. Соответственно, в условиях практической медицины оценка, основанная только на клинических результатах, может создать ложное представление об эффективности лечения неонатальных судорог. R. Sancar, M. Painter (2005) высказывают риторическое замечание, вынесенное в заголовок статьи: «После стольких лет использования традиционных антиконвульсантов мы все еще любим то, что на самом деле не работает!» [37].

Имеются единичные исследования, проведенные на небольшом контингенте новорожденных, указывающие на эффективность вальпроатов, карбамазепина, топирамата [1, 3, 19, 23]. Эти факты требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

В экспериментальных исследованиях показано, что «тормозной» нейромедиатор ГАМК в первые недели постнатальной жизни обладает парадоксальным, возбуждающим эффектом [7, 18]. Это частично объясняет низкую эффективность фенобарбитала и бензодиазепинов при лечении НС, поскольку эти препараты стимулируют ГАМК-эргические рецепторы. В последние годы поднимается вопрос о необходимости поиска принципиально новых антиконвульсантов при лечении неонатальных судорог [41]. Например, в настоящее время идет активное изучение эффективности буметанида препарата, который используется в США, как диуретик. Буметанид блокирует поступление ионов Cl⁻ во внутриклеточное простран-

ство «незрелого» нейрона, уменьшая и выравнивая его внутриклеточную концентрацию, тем самым снижается парадоксальный, возрастзависимый, «возбуждающий» эффект ГАМК. Первые эксперименты на животных моделях показали обнадеживающие результаты [21].

Нерешенным остается вопрос о длительности профилактического лечения НС. Предлагается использовать противоэпилептические препараты в течение нескольких дней в тех случаях, если приступы не возобновляются и в неврологическом статусе ребенка отсутствуют изменения. При сохранении угнетенного состояния длительность терапии продолжается в течение месяца жизни и в редких случаях до трех месячного возраста [48]. С другой стороны, показан низкий риск (8%) возобновления эпилептических пароксизмов у новорожденных после ранней отмены антиконвульсантов [16]. Имеются также сообщения, что риск развития эпилепсии у детей с НС в последующие два-три года статистически не соотносится с продолжительностью лечения судорожного синдрома в неонатальном периоде [36]. Следует учитывать, что длительное использование антиконвульсантов, в частности, фенобарбитала, также обладает повреждающим эффектом на развивающийся мозг младенца [41, 43].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузева, В. И. Применение топирамата в комбинированной терапии злокачественных эпилептических энцефалопатий с дебютом в неонатальном периоде / В. И. Гузева [и др.] // Рус. журн. детской неврологии. – 2006. – № 1. – С. 10–13.
2. Гузева, В. И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей / В. И. Гузева. – М.: МИА, 2007. – 563 с.
3. Гуменик, Е. В. Постгипоксические судороги у доношенных новорожденных (диагностика, лечение, прогноз): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Гуменик. – СПб., 2007. – 22 с.
4. Мухин, К. Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики / К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин. – М.: Альварес Паблшинг, 2004. – 439 с.
5. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 253 с.
6. Понятишин, А. Е. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии / А. Е. Понятишин, А. Б. Пальчик. – СПб.: SOTIS, 2010. – 172 с.
7. Ben-Ari, Y. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain / Y. Ben-Ari, G. Holmes // Lancet Neurol. – 2006. – № 5. – P. 1055–1063.
8. Bergman, I. Outcome in neonates with convulsions treated in an intensive care unit / I. Bergman [et al] // Ann. Neurol. – 1983. – № 14. – P. 642–647.
9. Booth, D. Anticonvulsants for neonates with seizures / D. Booth, D. Evans // Cochrane Database Syst Rev. – 2004.
10. Boylan, G. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG / G. Boylan [et al] // G. Arch. Dis. Child Fetal Neonat. Ed. – 2002. – № 86. – P. F165–F170.
11. Clansy, R. The exact ictal and interictal duration of electroencephalographic neonatal seizures / R. Clansy, A. Ledigo // Epilepsia. – 1987. – № 28. – P. 537–541.
12. Dalla Bernardina, B. Early myoclonic epileptic encephalopathy (EMEE) / B. Dalla Bernardina [et al] // Eur. J. Pediatr. – 1983. – № 140. – P. 248–252.
13. Engel, J. Report of the ILAE classification core group / J. Engel // Epilepsia. – 2006. – № 47. – P. 1558–1568.

14. *Evans, D.* Neonatal seizures / *D. Evans, M. Levene* // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* Ed. – 1998. – № 78. – P. F70–F75.
15. *Ferriero, D.* Neonatal brain injury / *D. Ferriero* // *New Engl. J. Med.* – 2004. – № 351. – P. 1985–1995.
16. *Hellstrom-Westas, L.* Low risk recurrence after early withdrawal of antiepileptic treatment in the neonatal period / *L. Hellstrom-Westas* [et al] // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal.* Ed. – 1995. – № 72. – P. F97–F101.
17. *Holmes, G.* Consequences of neonatal seizures in the rat : morphological and behavioral effects / *G. Holmes* [et al] // *Ann. Neurol.* – 1998. – № 44. – P. 845–857.
18. *Holmes, G.* New concepts in neonatal seizures / *G. Holmes* // *Neuroreport.* – 2002. – № 13. – P. 3–8.
19. *Gal, P.* Valproic acid efficacy, toxicity, and pharmacokinetics in neonate with intractable seizures / *P. Gal* // *Neurology.* – 1988. – № 38. – P. 467–471.
20. *Gilman, J.* Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures / *J. Gilman* // *Pediatrics.* – 1989. – № 83. – P. 674–678.
21. *Kahle, K.* The bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter NKCC1 as a potential target of novel mechanism-based treatment strategy for neonatal seizures / *K. Kahle, K. Staley* // *Neurosurg Focus.* – 2008. – № 25. – P. 1–8.
22. *Kato, M.* Clinical spectrum of Ohtahara syndrome caused by STXBP1 mutation / *M. Kato, H. Saito* // 28 International Epilepsy Congress. – Budapest, 2009. – P. 124.
23. *Koenigsberger, R.* Neonatal seizures / *R. Koenigsberger* // *International Pediatrics.* – 1999. – № 14. – P. 204–207.
24. *Laroia, N.* Current controversies in diagnosis and management of neonatal seizures / *N. Laroia* // *Indian Pediatrics.* – 2000. – № 37. – P. 367–372.
25. *Latini, G.* Status epilepticus and neurodevelopment outcome at 2 years of age in an extremely low weight infant / *G. Latini* [et al] // *Biol. Neonate.* – 2004. – № 85. – P. 68–72.
26. *Lombroso, C.* Neonatal seizures : gaps between the laboratory and the clinic / *C. Lombroso* // *Epilepsia.* – 2007. – № 48. – P. 83–106.
27. *McBride, M.* Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopment outcome / *M. McBride, N. Laroia, R. Guillet* // *Neurology.* – 2000. – № 55. – P. 506–513.
28. *Mizrahi, E.* Characterization and classification of neonatal seizures / *E. Mizrahi, P. Kellaway* // *Neurology.* – 1987. – № 37. – P. 1837–1844.
29. *Mizrahi, E.* Neonatal seizures : earl-onset seizures syndromes and their consequences for development / *E. Mizrahi, R. Clancy* // *Ment. Retard. Dev. Res. Rev.* – 2000. – № 6. – P. 220–241.
30. *Mizrahi, E.* Atlas of neonatal EEG / *E. Mizrahi, R. Hrachovy, P. Kellaway.* – 3-d ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
31. *Mizrahi, E.* Symptomatic neonatal seizures / *E. Mizrahi, K. Watanabe* // *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* – 4-th ed. / eds by *J. Roger* [et al]. – Un. Kingdom : John Libbey & Co Ltd, 2005. – P. 17–38.
32. *Ohtahara, S.* Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst / *S. Ohtahara, Y. Yamatogi* // *J. Clin Neurophysiol.* – 2003. – № 20. – P. 398–407.
33. *Patrizi, S.* Neonatal seizures : characteristic of EEG ictal activity in preterm and fullterm infants / *S. Patrizi* [et al] // *Brain. Dev.* – 2003. – № 25. – P. 427–437.
34. *Perlman, J.* Seizures in preterm infant : effects on cerebral blood flow velocity, intracranial pressure, and arterial blood pressure / *J. Perlman, J. Volpe* // *J. Pediatr.* – 1983. – № 102. – P. 288–293.
35. *Rennie, J.* Neonatal seizures / *J. Rennie* // *Eur. J. Pediatr.* – 1997. – № 156. – P. 83–87.
36. *Ronen, G.* Long-term prognosis in children with neonatal seizures / *G. Ronen, D. Buckley, S. Penney* // *Neurology.* – 2007. – № 69. – P. 1816–1822.
37. *Sancar, R.* Neonatal seizures : after all of these years we still love what doesn't work / *R. Sancar, M. Painter* // *Neurology.* – 2005. – № 64. – P. 776–777.
38. *Scher, M.* Controversies regarding neonatal seizure recognition / *M. Scher* // *Epileptic Dis.* – 2002. – № 4. – P. 139–158.
39. *Scher, M.* Prenatal contributions to epilepsy : lessons from the bedside / *M. Scher* // *Epileptic Dis.* – 2003. – № 5. – P. 77–91.
40. *Sheth, R.* Electroencephalogram confirmatory rate in neonatal seizures / *R. Scher* // *Pediatr. Neur.* – 1999. – № 20. – P. 27–30.
41. *Silverstein, F.* Neonatal seizures / *F. Silverstein, F. Jensen* // *Ann. Neurol.* – 2007. – № 62. – P. 112–120.
42. *Stafstrom, C.* Neurobiological mechanisms of developmental epilepsy : translating experimental findings into clinical application / *C. Stafstrom* // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2007. – № 14. – P. 164–172.
43. *Sulzbacher, S.* Late cognitive effects of early treatment with Phenobarbital / *S. Sulzbacher* [et al] // *Clin. Pediatr.* – 1999. – № 38. – P. 387–394.
44. *Turanli, G.* Benign neonatal sleep myoclonus mimicking status epilepticus / *G. Turanli* [et al] // *J. Child. Neurol.* – 2004. – № 19. – P. 62–63.
45. *Udani, V.* Long-term prognosis of neonatal seizures-where are we? / *V. Udani* // *Indian Pediatr.* – 2008. – № 45. – P. 739–741.
46. *Verroti, A.* New trends in neonatal seizures / *A. Verroti, G. Latini, P. Cicioni* // *J. Pediatr. Neurol.* – 2004. – № 2. – P. 191–197.
47. *Volpe, J.* Neonatal seizures : current concepts and revised classification / *J. Volpe* // *Pediatrics.* – 1989. – № 84. – P. 422–428.
48. *Volpe, J.* *Neurology of the newborn* / *J. Volpe.* – 5-th. ed. – Philadelphia : WB Saunders Co, 2007.
49. *Weiner, S.* Neonatal seizures electroclinical dissociation / *S. Weiner* // *Pediatr. Neurol.* – 1991. – № 7. – P. 363–368.

© Л. В. Кочорова, О. Б. Строгонова, 2010 г.
УДК 614./211/.215:368.06

Л. В. Кочорова, О. Б. Строгонова

ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

Кафедра общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных приоритетных задач системы обязательного медицинского страхования является обеспечение прав граждан на получение доступной и качественной медицинской помощи за счет гарантированного государственного источника финансирования, каким являются средства обязательного медицинского страхования (далее – ОМС) [2]. Вместе с тем создание условий для полноценной реализации прав граждан в ОМС относится не только к наиболее важной, но и к одной из наиболее сложно решаемых проблем и требует создания действенных механизмов оценки качества и доступности медицинской помощи [1].

С начала функционирования в Российской Федерации системы ОМС на законодательном уровне был определен субъект, осуществляющий контроль качества медицинской помощи – страховая медицинская организация (далее – СМО). За истекший период разработаны, апробированы и утверждены как на региональных, так и на федеральном уровнях технологии и методики контроля качества медицинской помощи, проводимого СМО. При этом должного внимания доступности медицинской помощи как самостоятельной контролируемой категории до недавнего времени не уделялось. Отсутствие должного контроля доступности медицинской помощи в системе ОМС формирует условия для невыполнения государственных гарантий предоставления бесплатных медицинских услуг, вынуждает граждан пользоваться медицинской помощью за плату, вызывает неудовлетворенность граждан взаимодействием с медицинскими учреждениями. Только в период с 2007 по 2009 гг. доля жалоб граждан в Территориальный фонд ОМС Санкт-Петербурга и СМО, осуществляющие ОМС граждан, на неудовлетворительную организацию работы медицинских учреждений, связанную с ограничением доступности медицинской помощи, возросла в общей структуре жалоб с 18,8 до 42,6%.

В 2007 г. в «Основах законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» впервые было определено требование, что Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации

бесплатной медицинской помощи (далее – Программа) должна содержать критерии доступности медицинской помощи. С 2008 г. федеральной Программой, а в Санкт-Петербурге с 2009 г., в соответствии с требованиями федерального законодательства и региональной Программой, определены критерии доступности медицинской помощи, одним из которых является сокращение сроков ожидания пациентами плановых медицинских услуг. В этом же году Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга определены предельные сроки ожидания гражданами медицинской помощи (распоряжение от 28 апреля 2009 г. № 254-р).

При этом еще ранее законом РФ «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации» определено, что контроль сроков оказания гражданам медицинской помощи, в том числе путем установления конкретных сроков ее оказания в договоре на предоставление лечебно-профилактической помощи, заключаемом в системе ОМС между страховщиком и медицинскими учреждениями, является обязанностью СМО (ст. 15 и 24 закона). Таким образом, нормативными документами определяется, что контроль доступности медицинской помощи в части контроля сокращения сроков ее оказания в целях обеспечения гарантий для граждан в системе ОМС возложен именно на страховщика. Для усиления роли СМО в обеспечении доступности медицинской помощи в Санкт-Петербурге дополнительно соответствующие обязательства страховщика с 2009 г. установлены в договоре, заключаемом Территориальным фондом ОМС Санкт-Петербурга и СМО.

В отсутствие утвержденных на федеральном уровне механизмов контроля страховщиком доступности медицинской помощи в Санкт-Петербурге с 2009 г. осуществляется поиск наиболее результативных подходов такого контроля, ориентированных на публичное информирование граждан, органов исполнительной власти, ответственных за реализацию государственной политики в здравоохранении, об уровне доступности медицинской помощи в отдельных медицинских учреждениях с целью принятия управленческих решений, направленных на ее повышение. С учетом структуры жалоб граждан, поступающих в Территориальный фонд ОМС Санкт-Петербурга, СМО и органы исполнительной власти, приоритетным направлением контроля на начальном этапе была определена первичная медико-санитарная помощь, предоставляемая взрослым жителям Санкт-Петербурга в базовых амбулаторно-поликлинических учреждениях (далее – АПУ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подходы к контролю доступности амбулаторной помощи были апробированы в 2009 г. Системный контроль доступности был произведен СМО в апреле 2010 г. в 63 АПУ, расположенных во всех районах Санкт-Петербурга и обслуживающих более 3,5 млн жителей города. Предлагаемая методика контроля доступности медицинской помощи страховщиком разработана специалистами ТФ ОМС Санкт-Петербурга, состоит из трех этапов и ориентирована на выполнение установленной на федеральном

уровне функции страховщика по контролю сроков предоставления медицинской помощи. Объектом контроля был выбран процесс доступа граждан к медицинским услугам врачей-специалистов АПУ. Были выделены следующие способы контроля сроков ожидания гражданами медицинских услуг: очное инспектирование АПУ, контрольное обращение в АПУ, экспертиза первичной медицинской документации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной жалобой граждан на ограничения доступности амбулаторной медицинской помощи является «невозможность получения номера к специалисту», вызванная значительными очередями в регистратуры АПУ в утренние часы. В связи с этим очное инспектирование страховщиками АПУ с целью определения сроков ожидания гражданами медицинских услуг осуществлялось путем определения количества граждан, ожидающих начала работы АПУ (до начала работы в 7:30 утра, на момент открытия в 8:00), а также путем определения количества граждан, ожидающих приема медицинским регистратором регистратуры АПУ через полтора часа с момента открытия АПУ (9:30 утра).

Сведения о количестве граждан, ожидающих приема медицинским регистратором в АПУ отдельных районов Санкт-Петербурга в изучаемые моменты времени, представлены в табл. 1.

В среднем по Санкт-Петербургу в 7:30 утра начала работы регистратур АПУ ожидало $8,8 \pm 2,1$ человека. При этом в отдельных районах число ожидающих начала работы АПУ в ранние часы значительно превышало среднегородские показатели. В Колпинском районе число ожидающих составило 13 человек, в Красносельском – 14, в Курортном районе – 15 человек, в Красногвардейском – 19, в Кировском районе – 25. При этом значение имеет организация ожидания гражданами начала работы поликлиник: в отдельных из вышеуказанных районов граждане были вынуждены ожидать начала работы АПУ на улице, что является дополнительным фактором, формирующим в целом их неудовлетворенность организацией работы амбулаторного звена здравоохранения.

На момент начала работы АПУ в среднем по Санкт-Петербургу приема медицинского регистратора ожидало $11,3 \pm 2,0$ пациента, что существенно не отличалось от количества граждан, ожидающих в более ранние часы ($t < 2$). Вместе с тем в некоторых районах было зафиксировано существенное увеличение количества ожидающих граждан в указанный момент времени (Адмиралтейский, Василеостровский, Красносельский, Петродворцовый, Приморский).

Количество граждан, ожидающих приема медицинского регистратора у окна регистратуры через полтора часа от начала работы поликлиники, по отношению к количеству ожидающих в более ранние часы свидетельствует об эффективности управления потоками граждан в АПУ. В целом по Санкт-Петербургу было установлено, что сред-

Таблица 1

Сведения о количестве граждан, ожидающих приема медицинским регистратором в амбулаторно-поликлинических учреждениях районов Санкт-Петербурга (апрель 2010 г.)

Район	Среднее количество граждан, ожидающих в АПУ района		
	7:30 утра	8:00 утра	9:30 утра
Адмиралтейский	4	11	2
Василеостровский	4	13	2
Выборгский	8	10	5
Калининский	2	7	4
Кировский	25	15	5
Колпинский	13	8	4
Красногвардейский	19	14	4
Красносельский	14	37	6
Кронштадский	2	5	2
Курортный	15	1	1
Московский	4	7	5
Невский	7	4	5
Петроградский	2	6	6
Петродворцовый	10	17	2
Приморский	7	15	14
Пушкинский	4	7	2
Фрунзенский	10	16	14
Центральный	9	10	5
В среднем по Санкт-Петербургу	8,8	11,3	4,8

нее количество граждан, ожидающих в 9:30 утра, составило только $4,8 \pm 1,5$, что существенно меньше, чем количество ожидающих граждан в 7:30 и 8:00 ($t=3,1$, $p<0,05$). Однако в Приморском и Фрунзенском районах существенной положительной динамики по этому показателю отмечено не было.

Контрольное обращение страховщиков с целью установления сроков ожидания гражданами медицинских услуг производилось при обращении представителей СМО в регистратуры АПУ очно и по телефону. Исследованы были сроки ожидания гражданами медицинских услуг следующих врачей-специалистов: кардиолог, невролог, офтальмолог, хирург, эндокринолог.

По результатам контрольных обращений в регистратуру АПУ как очно, так и по телефону установлено, что доступность медицинских услуг врачей-специалистов АПУ не всегда обеспечивается должным образом. Было отказано в записи к какому-либо из интересующих специалистов при очном контрольном обращении в регистратуру в 12,7% поликлиник и при контрольном обращении по телефону в 44,4% поликлиник. Такие ограничения обусловлены как недостаточным количеством ресурсов медицинских услуг врачей-специалистов АПУ (низкая обеспеченность АПУ Санкт-Петербурга врачами-специалистами), так и несовершенством организации доступа граждан к их услугам (отсутствие ежедневных обновлений периодов записи на прием и пр.).

Сведения о среднем сроке ожидания гражданами медицинских услуг врачей-специалистов, установленном при контрольном обращении в регистратуру АПУ по случаям, когда запись к врачу произведена в момент контрольного обращения, представлены в табл. 2.

Средний срок ожидания гражданами медицинских услуг врачей-специалистов, установленный при очном контрольном обращении, составляет в целом по Санкт-Петербургу – $6,6 \pm 1,0$ дня и колеблется от $3,1 \pm 0,4$ дня при записи к хирургу до $9,6 \pm 2,3$ дня при записи к эндокринологу. При этом в АПУ отдельных районов города был зафиксирован срок предоставления медицинских услуг, превышающий предельные нормативы, установленные Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга для амбулаторной помощи, – 14 календарных дней. Так, установлено превышение предельного норматива срока предоставления медицинских услуг врача-кардиолога в АПУ Красногвардейского района, врача-невролога в АПУ Адмиралтейского, Василеостровского и Кировского районов, врача-офтальмолога в АПУ Кронштадта, врача-эндокринолога в АПУ Фрунзенского района Санкт-Петербурга.

При контрольном обращении в регистратуру АПУ по телефону средний срок ожидания гражданами медицинских услуг врачей-специалистов составляет в целом по Санкт-Петербургу $7,8 \pm 1,6$ дня, что достоверно не отличается от среднего срока ожидания, установленного при очном контрольном обращении ($t < 2$). Случаи превышения установленных нормативов сроков предоставления медицинских услуг также были в отдельных случаях зафиксированы при контрольном обращении по телефону.

Определение срока ожидания гражданами медицинских услуг врачей-специалистов путем экспертизы первичной медицинской документации (амбулаторная карта пациента) производилось по следующим врачебным специальностям: офтальмолог, невролог, кардиолог. При выборе врачебных специальностей для проведения экспертизы учитывалась структура обращений граждан в ТФ ОМС Санкт-Петербурга и СМО. Причина получения гражданами медицинских услуг врачей-специалистов распределились следующим образом: 72,2% медицинских услуг предоставлено гражданам с лечебно-диагностической целью, 18,9% произведено в рамках диспансерного наблюдения, 8,9% – в рамках прохождения медико-социальной экспертной комиссии. Оценка сроков ожидания медицинских услуг была произведена для случаев получения услуги с лечебно-диагностической целью.

При экспертизе первичной медицинской документации было установлено, что средний срок ожидания консультации невролога с даты ее назначения до даты предоставления составляет в среднем по Санкт-Петербургу $9,3 \pm 2,0$ дня, кардиолога – $11,4 \pm 2,6$ дня, офтальмолога – $15,0 \pm 2,7$ дня, что превышает сроки ожидания, полученные путем проведения контрольных обращений ($t = 3,6$, $p < 0,05$). При этом в АПУ отдельных районов соответствующие сроки ожидания значительно превышали установленные нормативы при предоставлении консультаций кардиолога (АПУ Василеостровского, Пушкинского, Фрунзенского районов) и офтальмолога (АПУ Колпинского, Московского, Петроградского, Петродворцового и Пушкинского районов), что свидетельствует о фактических ограничениях реализации гражданином доступа к услугам врачей соответствующих специальностей по результатам предварительной записи к ним на прием (как при очном обращении в регистратуру АПУ, так и по телефону).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные подходы к методике осуществления страховщиком контроля доступности медицинской помощи, безусловно, требуют дальнейшего развития и закрепления на нормативном правовом и договорном уровнях регулирования как составная часть деятельности СМО по защите прав и интересов застрахованных граждан в системе ОМС. Вместе с тем первые полученные результаты контроля доступности уже позволяют определить основные направления деятельности страховщика по обеспечению доступности медицинских услуг:

- принятие мер, направленных на организацию медицинской помощи должного объема и качества конкретным застрахованным гражданам в случаях выявления (жалобы граждан) ограниченной доступности предоставляемой им медицинской помощи, в том числе в случаях несоблюдения гарантированных сроков предоставления медицинских услуг, отказов в их предоставлении в конкретном медицинском учреждении ввиду отсутствия достаточного количества ресурсов;

- обеспечение информирования органов исполнительной власти в сфере здравоохранения и территориальных фондов ОМС об ограничениях доступности для граждан

Таблица 2

Средние сроки ожидания услуг врачей-специалистов, установленные по результатам контрольного обращения в регистратуру амбулаторно-поликлинических учреждений Санкт-Петербурга, выполняющих функции базовых для взрослых * (апрель 2010 г.)

Врач	Средний срок ожидания медицинской услуги при очном контрольном обращении (дни)	Средний срок ожидания медицинской услуги при контрольном обращении по телефону регистратуры АПУ (дни)
Кардиолог	$6,2 \pm 1,3$	$7,4 \pm 1,5$
Невролог	$8,1 \pm 2,0$	$10,3 \pm 2,2$
Офтальмолог	$7,4 \pm 1,8$	$8,6 \pm 2,2$
Хирург	$3,1 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,3$
Эндокринолог	$9,6 \pm 2,3$	$10,1 \pm 2,6$
Все исследованные специалисты	$6,6 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,6$

* учтены случаи только тех контрольных обращений, в результате которых произведена запись к врачу-специалисту.

отдельных амбулаторных медицинских услуг в целях формирования заданий по обеспечению государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь в рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования в объемах посещений врачей-специалистов по каждому профилю;

- публичное информирование граждан об уровне доступности медицинской помощи в конкретных медицинских

учреждениях в целях обеспечения условий для реализации прав граждан на выбор лечебно-профилактического учреждения;

– целевое использование в установленном порядке средств страховщика (средства резерва финансирования предупредительных мероприятий) на повышение доступности медицинских услуг (приобретение оборудования и медицинской техники, обеспечение профессиональной переподготовки врачей-специалистов).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Серёгина, И. Ф.* Концептуальные подходы к государственной системе контроля качества и надзора и ее роль в управлении качеством медицинской : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / И. Ф. Серёгина. – М., 2010.

2. *Сучкова, Е. Н.* О деятельности Федерального фонда и территориальных фондов ОМС по организации защиты прав граждан в системе обязательного медицинского страхования / Е. Н. Сучкова, С. Г. Кравчук // Экономика здравоохранения. – 2008. – № 10. – С. 46–50.

Издательство СПбГМУ

имени академика И. П. Павлова

специализируется на издании медицинской, научной
и учебной литературы

Имея в своем составе квалифицированных художественных и научных редакторов, располагая современной полиграфической базой, издательство СПбГМУ может подготовить к печати и издать монографии, брошюры, медицинские журналы, буклеты и другую полиграфическую продукцию, подготовить оригинал-макет любой сложности.

Издательство СПбГМУ принимает заказы на публикацию рекламных объявлений в медицинских журналах и книгах, выпускаемых издательством.

Выпускаемая литература реализуется через магазин и киоск издательства.

Предварительную информацию об условиях оформления, выполнения
и оплаты заказов можно получить по адресу:

197089, Санкт-Петербург,
улица Льва Толстого, 6/8

Издательство СПбГМУ имени академика И. П. Павлова

Телефон: (812) 234-27-78

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 612.119-089.843-08.28:616.39]-07:612.398.192

**М. А. Кучер, О. В. Станевич,
А. А. Ганапиев, Т. Ф. Субботина,
А. А. Жлоба, Б. В. Афанасьев**

АМИНОКИСЛОТНЫЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ – МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОДОЗНОЙ ПОЛИХИ- МИОТЕРАПИЕЙ И ТРАНСПЛАН- ТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии; отдел биохимии НИЦ Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это современное и эффективное лечение гематологических, аутоиммунных, генетических заболеваний и солидных опухолей, основанное на проведении высокодозной химиолучевой терапии и последующей инфузии гемопоэтических стволовых клеток [10].

Однако результативность ТГСК в значительной мере снижается из-за развития тяжелых осложнений, некоторые из которых возникают во время режима кондиционирования (мукозит, веноокклюзионная болезнь печени) или в посттрансплантационном периоде (реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)) [7]. Вышеуказанные осложнения, наряду с инфекционными и метаболическими, часто провоцируют развитие белково-энергетической недостаточности, дефицита и дисбаланса нутриентов, которые крайне необходимы для формирования процессов репарации тканей, иммунных функций, гемопоэза [11]. Эти изменения приводят к увеличению летальности, расходов на лечение и сроков госпитализации [3]. В связи с этим с конца 80-х гг. прошлого столетия в протоколы терапии пациентов с ТГСК стало внедряться искусственное питание или нутритивная поддержка (НП) в виде энтерального и/или парентерального питания [12]. В настоящее время НП является неотъемлемой частью в терапии пациентов с ТГСК.

Нерешенной на данный момент проблемой остается мониторинг НП, так как на данном этапе не существует патогномичного маркера для определения ее эффективности, и только оценка комплекса антропометрических и лабораторных показателей более или менее способна дать четкую картину проводимой терапии [2]. Оценка азотистого баланса затруднена в связи с частым

наличием рвоты и диареи. Считаемые относительно объективными быстро превращающиеся белки преальбумин и ретинолсвязывающий белок могут рассматриваться как мониторы питательного статуса, однако следует учитывать их нестабильность при различных клинических состояниях (стресс, воспаление, повреждение печени и почек) [10]. Биохимические (общий белок, альбумин, трансферрин) не дают представления о характере необходимой коррекции.

В настоящей работе проведена апробация усовершенствованной методики определения спектра аминокислот плазмы крови, отражающего метаболические процессы в клетке при ТГСК.

Аминокислотный профиль плазмы крови, исследуемый натощак, отличается большой индивидуальной стабильностью и не зависит существенно от особенностей недавно принятой пищи. Он формируется как результат динамического равновесия между процессами освобождения аминокислот из одних тканей (мышечная ткань, печень) и потребления их другими (мозг, печень, почки). Влияющими факторами являются длительный характер питания (в частности, белково-энергетическая адекватность, содержание витаминов и микроэлементов), степень усвоения питательных веществ в желудочно-кишечном тракте, а также нарушения метаболизма индивидуальных аминокислот. Исследования последних лет показывают, что изменения аминокислотного профиля при большом числе патологий весьма специфичны, поэтому данный анализ все более востребуется клинической практикой, как в целях диагностики, так и для назначения метаболической терапии [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

11 пациентов с острым миелобластным лейкозом (из них все взрослые, 10 – женщины, средний возраст – 33,7 года) были обследованы дважды: при поступлении в клинику Института детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой и после курса высокодозной полихимиотерапии/кондиционирования. У всех пациентов проводилась оценка нутритивного статуса с помощью антропометрических (индекс массы тела, окружность плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом, окружность мышц плеча) и лабораторных показателей (общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины). У троих больных диагностирована ремиссия, а у остальных – прогрессия основного заболевания.

Плазму получали из венозной крови, взятой натощак и стабилизированной 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Все реактивы, использовавшиеся в хроматографическом анализе, имели квалификацию «ос.ч.». Анализ аминокислот проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по модифицированной методике Agilent [5]. В отличие от прототипа, депротенинизацию проводили сульфатом бария в щелочной среде с введением внутреннего стандарта – норвалина. ВЭЖХ-анализ проводили с исполь-

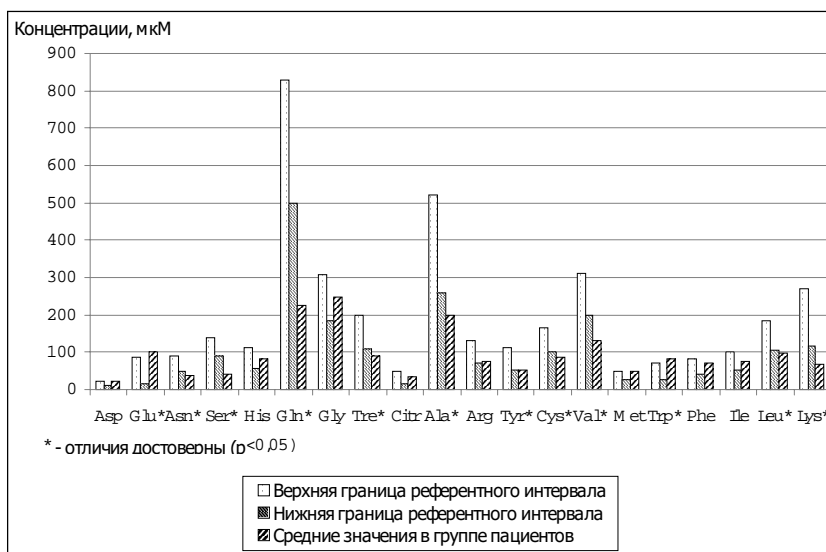
зованием хроматографа Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc, США, ФРГ, Япония) и обращенно-фазной колонки C18 Zorbax SB (4,6 × 250) мм, 3,5 мкм. Предколоночную дериватизацию ортофталевым альдегидом осуществляли автоматически с использованием автосамплера. Разделение проводили при 40 °С и скорости подачи элюента 0,8 мл/мин в градиенте ацетонитрила. УФ-детектирование осуществляли при длине волны 338 нм. В начале серии анализов проводилась калибровка стандартной смесью из 16 L-аминокислот (Fluka), рекомендуемой фирмой Agilent, дополненной аминокислотами, важными для клинической оценки данных: аспарагином, глутамином, цитруллином, орнитином и триптофаном (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия). Расчеты параметров разделения и определение концентраций аминокислот осуществлялись встроенным аппаратно-программным комплексом анализатора. Таким образом, усовершенствованный нами метод позволял идентифицировать 20 аминокислот.

Статистический анализ проводили с использованием методов непараметрической статистики в программе SPSS 16.0. Достоверность различий показателей пациентов в сравнении с референтными значениями, известными из литературы, оценивали с помощью критерия знаков. Достоверность различий показателей в динамике оценивали с помощью теста Вилкоксона для парных наблюдений. Для оценки корреляционной зависимости рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный аминокислотный профиль пациентов в сопоставлении с известными из литературы референтными значениями [1, 4] характеризовался выраженным дисбалансом (рисунком).

Отмечено достоверное и существенное снижение концентраций большинства аминокислот, за исключением глутамата и триптофана, концентрации которых были достоверно выше в сравнении с показателями здоровых лиц. Выявленные закономерности согласуются с известными из литературы единичными наблюдениями [9]. В плазме крови обследованных в сочетании с дефицитом валина, лейцина, изолейцина, т. е. аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ), обнаружен недостаток глутамин, аланина, аргинина, цитруллина. Последние прямо или косвенно участвуют в транспорте аммиака и синтезе мочевины, а АКРЦ участвуют в построении акто-миозинового комплекса и являются мощным источником сукцината в митохондриях. Положительная корреляция концентраций



Аминокислоты плазмы крови пациентов с острым миелобластным лейкозом

аргинина и глицина с содержанием общего белка ($rS=0,83$ и $0,70$) и альбумина ($rS=0,82$ и $0,67$) свидетельствует о том, что дефицит этих аминокислот является лимитирующим звеном в биосинтезе белка. Сопоставление отношений глицин/АКРЦ и аланин/АКРЦ ($1,09 \pm 0,32$ и $0,64 \pm 0,10$ соответственно) позволяет расценить нутритивный статус пациентов как умеренно выраженную гипокалорическую белковую недостаточность [8]. Следует отметить, что понижение уровня треонина отмечается в той или иной степени у всех пациентов. Эта незаменимая аминокислота, обычно содержащаяся в пище в достаточном количестве, всасывается в желудочно-кишечном тракте медленнее других аминокислот, поэтому ее уровень позволяет судить о выраженности мальабсорбции [6].

После курса полихимиотерапии/кондиционирования отмечено достоверное ухудшение антропометрических показателей, снижение общего белка и альбумина ($p < 0,01$). По данным аминокислотного анализа отмечается появление многочисленных достоверных корреляций глутамин, аргинина, цитруллина, аланина и некоторых других аминокислот между собой и с уровнем мочевины. В сочетании с возросшим уровнем глутамин и аланина это свидетельствует об активизации катаболизма аминокислот. Отмечается также дальнейшее существенное понижение концентрации аргинина, в умеренной степени – глицина, треонина и ряда других незаменимых аминокислот, что указывает на усугубление белковой недостаточности пациентов, хотя эта тенденция по большинству показателей не достигает статистической значимости. Также отмечено достоверно более чем двукратное понижение концентрации метионина ($47,9 \pm 16,5$ мкМ – исходный уровень; $21,4 \pm 11,6$ мкМ – после кондиционирования; $p < 0,01$; референтный интервал 26–49 мкМ). Эта динамика может объясняться нарушением процесса регенерации метионина путем реметилирования вследствие развившегося на фоне поли-

химиотерапии дефицита витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты.

ВЫВОДЫ

Взвешенная оценка аминокислотного статуса по отношению к показателям содержания белка и мочевины позволит определять достижение целей при нутритивной поддержке.

Ранняя диагностика катаболизма позволит превентивно корректировать дефицит тех или иных нутриентов, тем самым способствуя оптимизации процессов репарации, регенерации, более эффективной работе антиоксидантной системы, моделированию воспалительного ответа, часто приводящего к кахексии у пациентов с онкопатологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая оценка лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица ; пер. с нем. – М. : Медицина, 1986. – 480 с.
2. Aggett, P. J. A. Trace elements in human health / P. J. A. Aggett // Practitioner. – 1984. – Vol. 228. – P. 935–938.
3. Arends, J. Non-surgical oncology – Guidelines on Parenteral Nutrition / J. Arends [et al] // German Medical Science. – 2009. – № 7. – P. 1–14.
4. Gitlitz, P. H. Ion-exchange chromatography of amino acids in sweat collected from healthy subjects during sauna bathing / P. H. Gitlitz [et al] // Clin. Chem. – 1974. – Vol. 20. – № 10. – P. 1305–1312.
5. Gratzfeld-Huesgen, A. Sensitive and reliable amino acid analysis in protein hydrolysates using the HP 1100 Series HPLC / A. Gratzfeld-Huesgen // Agilent Technical Note. – 1998.
6. Kimura, T. Plasma amino acid analysis for diagnosis and amino acid-based metabolic networks / T. Kimura [et al] // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. – 2009. – № 12. – P. 49–53.
7. Lipkin, A. C. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation : state of the art : Invited Review / A. C. Lipkin, P. Lenssen, B. S. Dickson // Nutrition in clinical practice. – 2005. – Vol. 20. – № 4. – P. 423–439.
8. Malgorzewicz, S. Serum concentration of amino acids versus nutritional status in hemodialysis patients / S. Malgorzewicz [et al] // J. Ren. Nutr. – 2008. – Vol. 18. – № 2. – P. 239–247.
9. Muscaritoli, M. Plasma amino acid concentrations in patients with acute myelogenous leukemia / M. Muscaritoli [et al] // Nutrition. – 1999. – Vol. 15. – № 3. – P. 195–199.
10. Muscaritoli, M. Nutritional and metabolic support on patients undergoing bone marrow transplantation : review article / M. Muscaritoli [et al] // Am. Jour. of Clinical Nutrition (Bethesda MD). – 2002. – Vol. 75. – № 2. – P. 183–190.
11. Papadopoulou, A. Enteral nutrition after bone marrow transplantation / A. Papadopoulou [et al] // Archives of disease in childhood (London). – 1997. – Vol. 77. – № 2. – P. 131–136.

12. Weisdorf, S. A. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation / S. A. Weisdorf [et al] // Transplantation. – 1987. – Vol. 43. – P. 833–838.

РЕЗЮМЕ

М. А. Кучер, О. В. Станевич, А. А. Ганапиев, Т. Ф. Субботина, А. А. Жлоба, Б. В. Афанасьев

Аминокислотный профиль плазмы крови – метод ранней диагностики изменений нутритивного статуса у пациентов с высокодозной полихимиотерапией и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее современных и эффективных методов лечения, гематологических, аутоиммунных, генетических заболеваний и солидных опухолей. Учитывая желудочно-кишечную токсичность и метаболические нарушения, возникающие при проведении режимов кондиционирования, проведение нутритивной поддержки (НП) в виде энтерального и/или парентерального питания является важной и неотъемлемой частью терапии пациентов с ТГСК. Нерешенной проблемой остается мониторинг НП, так как на данном этапе не существует патогномичного маркера для определения ее эффективности. Целью настоящей работы стала апробация новой методики определения спектра аминокислот, отражающего метаболические процессы в клетке при ТГСК с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), нутритивная поддержка, аминокислотный профиль.

SUMMARY

M. A. Kucher, O. V. Stanevich, A. A. Ganapiev, T. F. Subbotina, A. A. Zhloba, B. V. Afanasyev

Amino acid plasma profile – a method of early diagnosis of changes in nutrition status in patients with high dose polychemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is one of the modern and effective methods of treatment for hematological, autoimmune, and genetic diseases as well as solid tumors. With gastroenteric toxicity and metabolic imbalance arising during and after conditioning regimen, nutrition support (NS) – enteral and/or parenteral nutrition – is an important and integral part of HSCT patient management. NS monitoring still remains a problem as there is no pathognomonic marker for estimating its efficiency. The aim of the work was approbation (with highly effective liquid chromatography) of a new technique for identification of the amino acid spectrum displaying metabolic processes in a cell during HSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, nutritional support, amino acid profile.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 611.018.5:666.176:533.5

**Л. А. Хоровская, С. Н. Ковалевская,
Н. Б. Выборнова, А. Каллнер**

ВЛИЯЕТ ЛИ ВЫБОР ВАКУУМНЫХ ПРОБИРОК НА РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ?

Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Северо-Западный Окружной Медицинский Центр, Санкт-Петербург; Кафедра клинической химии Каролинского госпиталя, Стокгольм, Швеция

Клинический анализ крови составляет неотъемлемое звено диагностического процесса и последующего мониторинга проводимых лечебных мероприятий. В практической медицине лечащий врач в различных учреждениях здравоохранения, как правило, начинает обследование с назначения гематологического исследования и направляет больного на процедуру взятия крови. Современный лабораторный процесс состоит из трех основных этапов: преаналитического (подготовка пациента для лабораторного исследования, сбор биоматериала и пробоподготовка), аналитического (исследование биопроб) и постаналитического (интерпретация данных лабораторного исследования). Клиницист непосредственно сталкивается с преаналитической и постаналитической фазами, которые также требуют специального оснащения и имеют свою оценку качества [3].

В настоящее время в большинстве случаев клинический анализ крови выполняется на автоматических гематологических анализаторах, которые почти полностью заменили ручные и полуавтоматические методы и позволяют определять от 5 до 24 параметров одновременно из одной пробирки крови [1]. Измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) не проводится на гематологических анализаторах и осуществляется с помощью специального оборудования на аналитической фазе лабораторного процесса, а на преаналитическом этапе для этого в большинстве случаев требуются пробирки другого вида.

Автоматизация клинико-диагностических лабораторий требует применения универсальных высококачественных вакуумных систем забора крови. Система забора крови состоит из специальной иглы одноразового использования, вакуумной пробирки и аксессуаров (таких как держатель, адаптор и др.). Для получения образцов крови используется процедура флеботомии с помощью вакуумных систем различных фирм производителей. Существует несколько разновидностей вакуумных пробирок в зависимости от вида лабораторного исследования [5].

Считается, что венозная кровь является лучшим материалом для общеклинического исследования крови, так как применяемые в настоящее время гематологические

анализаторы сертифицированы и стандартизованы только для работы с венозной кровью [2].

Кровь для гематологических исследований должна поступать свободным током непосредственно в пробирку с крышкой, содержащую антикоагулянт. Наиболее часто используемыми антикоагулянтами, которые добавляются в пробирки, предназначенные для исследования клинического анализа крови, являются дикалиевая или трикалиевая соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA или K_3EDTA соответственно). Концентрация ЭДТА в пробе должна быть постоянной и составлять 1,2–2,2 мг/мл крови. При взятии крови очень важно заполнить пробирку точно до указанного на ней объема, поскольку недостаток антикоагулянта обычно приводит к микросвертыванию крови и образованию сгустка, а избыток является причиной роста осмотического давления крови и сморщиванию клеток [5].

На мировой рынок IVD поступают вакуумные системы для забора крови различных производителей, число которых увеличивается с каждым годом. Сравнение результатов измерения лабораторных параметров, полученных из пробирок от разных производителей, позволяет сделать адекватный выбор по приобретению вакуумных систем с эффективным соотношением показателей «цена/качество», приобретаемой продукции [8]. В отечественной литературе отсутствуют данные о сравнительных характеристиках новых вакуумных пробирок, поступающих на российский рынок, по сравнению с традиционно используемыми системами, рассматриваемыми как «золотой» стандарт. Поэтому изучение влияния вида вакуумных пробирок на результаты лабораторных исследований является актуальным вопросом лабораторной медицины.

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнения результатов гематологических исследований, выполненных из пробирок новой производственной линии Improvacuter (Китай) по сравнению с мировым лидером вакуумных систем забора крови высококачественными пробирками системы VACUETTE® фирмы Greiner (Австрия).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения стандартизированной процедуры сравнения результатов [9], полученных из вакуумных пробирок разных производителей, была исследована кровь 36 плановых пациентов, собранная в разные виды пробирок, которые исследовались в дубликатах по 20 гематологическим показателям на анализаторе Hematology CELL DYN 3700 ABBOTT (*Cell Dyn*) в лаборатории Федерального государственного учреждения «Северо-Западный Окружной Медицинский Центр» (ФГУ «СЗОМЦ»), Санкт-Петербург. Вакуумные пробирки системы VACUETTE® фирмы Greiner рассматривались как референсные и в процессе исследования обозначались как «Greiner». Вакуумная пробирка Improvacuter была тестируемой и называлась «Test Impro».

Венозная кровь забиралась стандартно в отделениях преаналитического этапа лабораторных исследований ФГУ «СЗОМЦ». У каждого пациента утром натощак де-

лался один прокол вены иглой из системы VACUETTE® фирмы Greiner и забиралась кровь в 4 вакуумные пробирки с К₃ЭДТА для гематологических исследований объемом по 3 мл. При этом последовательно к игле подсоединяли для заполнения кровью по 2 пробирки из системы VACUETTE® фирмы Greiner (Австрия) и по 2 пробирки Improvacuter (Китай). Пробирки с кровью идентифицировались в соответствии с ходом эксперимента и измерялись в обычном режиме. Хранение биопроб не допускалось. Пробы измерялись в течение 1 часа после их сбора.

Результаты исследований заносились в протоколы и анализировались с помощью компьютерной программы «Trueness and Precision» («Правильность и прецизионность»), разработанной совместно с Каролинским госпиталем (Стокгольм, Швеция). Программа позволяет оценить показатели правильности, точности результатов измерения, а также дает возможность выявить значимые различия в результатах, полученных из вакуумных пробирок разных производителей как во всем диапазоне измеряемой величины изучаемой популяции больных, так и в различных интервалах. Разбиение на интервалы предоставляет возможность более детально анализировать качество лабораторного анализа в разных уровнях концентрации исследуемых параметров и лучше интерпретировать полученные показатели. Дополнительно проводился анализ стабильности, или сходимости, получаемых результатов для каждого вида пробирок, основанный на сравнении величин стандартного отклонения при измерении проб в дубликатах.

Все полученные результаты сопоставлялись с общей приемлемой ошибкой [7] для каждого гематологического показателя (ATE, total allowable error), которая эквивалентна общей ошибке (TE %, total error) и указана в авторитетных профессиональных источниках литературы по

клинической лабораторной диагностике для каждого гематологического показателя [4, 6, 10]. Результаты, находящиеся за ее пределами, могут вызвать ошибки при интерпретации данных лабораторного анализа как практикующим врачом, так и специалистом клинической лабораторной диагностики на постаналитическом этапе лабораторного обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное сравнение результатов образцов крови, забранных в разные типы пробирок и измеренных на одном анализаторе Cell Dyn 3700 Abbott, показало в целом хорошую сопоставимость результатов проб, измеренных из тестируемой пробирки Improvacuter (Китай) по сравнению с референсной пробиркой системы VACUETTE® фирмы Greiner (Австрия). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) в результатах измерений были получены по 6 исследуемым показателям из 20. В их число вошли такие показатели, как концентрация гемоглобина крови (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцита (MCV), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), абсолютное содержание лимфоцитов (Lymph), относительное содержание лимфоцитов (% Lymph).

Значимые различия, полученные при измерении одного параметра – концентрации гемоглобина, обусловили различия в величине HCT и эритроцитарных индексов (MCV, MCHC).

Подробный анализ сравнения результатов измерений концентрации гемоглобина (HGB) в пробирках Greiner Austria и Impro China показал, что несмотря на значимые различия, относительная разница между результатами (смещение, в %) была незначительной и составила $0,53 \pm 0,29\%$. Необходимо учесть, что выявленная разница

обусловлена в основном применением различных вакуумных пробирок и, в меньшей мере, погрешностями измерительной процедуры самого анализатора. На практике необходимо учитывать и дополнительный вклад за счет других источников погрешности, особенно если применяются разные анализаторы в пределах одного или нескольких учреждений здравоохранения. Согласно международным критериям качества, смещение для гемоглобина не должно превышать 1,80 %, а приемлемая ошибка составляет 4,10 %. Полученная величина смещения была гораздо меньше этих критериев качества и не отражается на интерпретации результатов практикующим врачом.

На рис. 1 показан график регрессии, полученный при сравнении результатов измерения гемоглобина из разных пробирок, находящихся в пределах приемлемой ошибки (ATE).

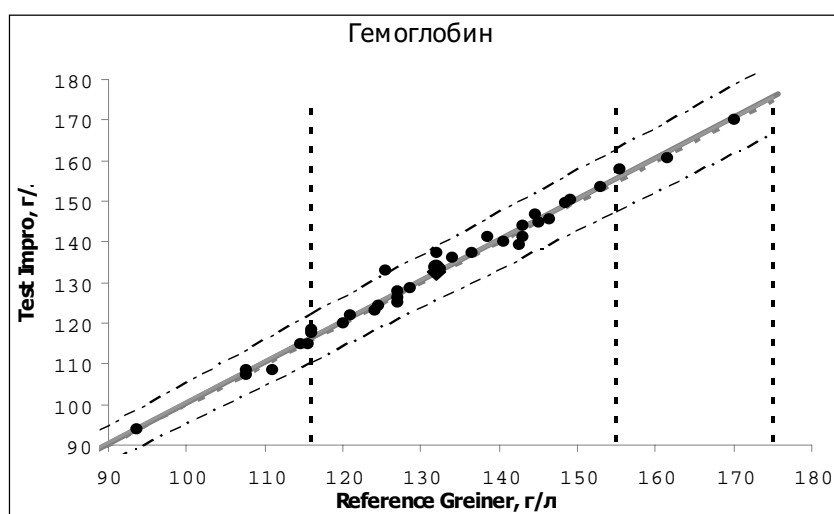


Рис. 1. График регрессии результатов измерения концентрации гемоглобина из пробирок Test Impro (ось Y) и Greiner (ось X): линия графика нормальной линейной регрессии (сплошная линия в центре графика); линия приемлемой ошибки (ATE); вертикальные линии границ разбиения диапазона измеряемых величин на интервалы 90–116 г/л, 117–155 г/л, 156–175 г/л; средняя линия (X=Y)

Анализ смещения в зависимости от диапазона концентрации не выявил значимых различий для низких уровней концентрации гемоглобина 90–116 г/л и высоких 156–175 г/л ($p > 0,05$), что указывает на хорошую сопоставимость для патологических результатов гемоглобина. Значимые различия были выявлены в диапазоне диагностической нормы гемоглобина 116–155 г/л ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что результаты сравнения показателей НСТ, MCV и MCHC были идентичны результатам сравнения измерения концентрации гемоглобина.

Сравнение результатов абсолютно и относительного содержания лимфоцитов из вакуумных пробирок Reference Greiner и Test Impro позволило выявить статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Анализ абсолютного содержания лимфоцитов в зависимости от разбиения интервала на диагностически значимые диапазоны выявил, что результаты в концентрации нормальных референсных значений от $1,51 \times 10^9/\text{л}$ до $4,6 \times 10^9/\text{л}$ различались между собой ($p < 0,05$), тогда как при низких концентрациях до $1,50 \times 10^9/\text{л}$ таких различий выявлено не было ($p > 0,5$).

Результаты диапазона нормы, полученные из пробирок Test Impro, были ниже, чем из пробирок Greiner, однако величина смещения ($-2,9 \pm 1,5\%$) соответствовала международным требованиям (7,4%) для абсолютного содержания лимфоцитов. За пределами приемлемой ошибки (16,0%) оказалось лишь несколько результатов (14,7%). На графике регрессии (рис. 2) показано распределение результатов сравнения абсолютного содержания лимфоцитов, откуда видно, что результаты диапазона референсной нормы находятся преимущественно ниже средней линии, причем большинство из них не выходят за пределы АТЕ.

Анализ сопоставимости результатов с разбиением диапазона измерения на интервалы позволил дополнительно выявить значимые различия ($p < 0,05$) и по другим показателям крови, полученным из пробирок Improvacuter по сравнению с референсной Greiner. Среди них оказались:

- 1) абсолютное содержание нейтрофилов (Neut) в интервале концентрации $4,6\text{--}8,0 \times 10^9/\text{л}$, что составляет существенную часть референсной нормы ($1,9\text{--}8,0 \times 10^9/\text{л}$);
- 2) количество тромбоцитов (PLT) крови в интервале $250\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$, что также является составляющей частью референсной нормы ($160\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$).

Анализ стабильности полученных гематологических показателей, основанный на сравнении величин стандартного отклонения при измерении проб в дубликатах из каждого вида пробирок, позволил выявить лучшие точностные показатели (стандартное отклонение) по 6 изучаемым параметрам у пробирок Test Impro (MCV, WBC,

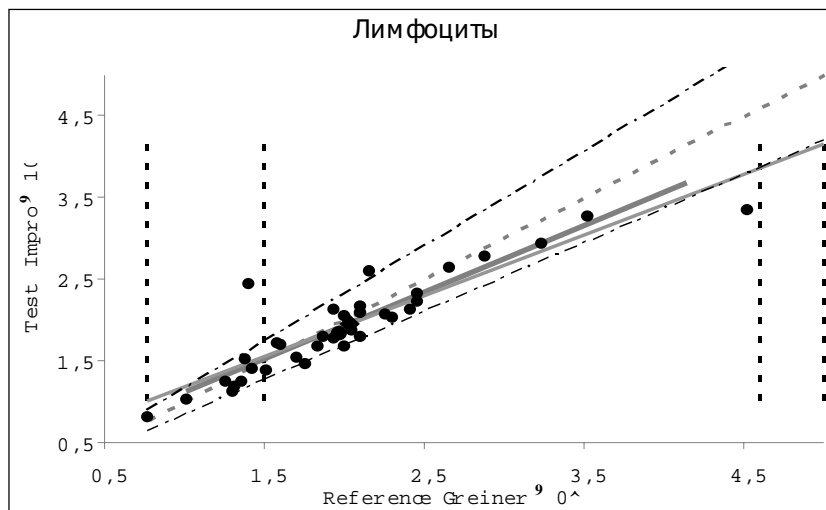


Рис. 2. График регрессии результатов измерения абсолютного содержания лимфоцитов из пробирок Test Impro (ось Y) и Greiner (ось X): линия графика нормальной линейной регрессии (сплошная линия в центре графика); линия приемлемой ошибки (АТЕ); вертикальные линии границ разбиения диапазона измеряемых величин на интервалы $0,77\text{--}1,50 \times 10^9/\text{л}$ и $1,51 \times 10^9/\text{л} \text{--} 4,6 \times 10^9/\text{л}$; средняя линия ($X=Y$)

Neut, % Neut, % Eos, % Baso) и только по 2 показателям у Greiner (MCH, MCHC).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, процедура сравнения результатов вакуумных пробирок для гематологических исследований нового производителя Improvacuter (Китай) с референсными пробирками системы VACUETTE® фирмы Greiner (Австрия) позволила получить представление о влиянии применения преаналитических систем от разных производителей на результаты клинического анализа крови.

Погрешность, обусловленная применением пробирок разного производства, внесла вклад в выявленные различия получаемых результатов измерения аналитической фазы, что необходимо учитывать при интерпретации лабораторных данных клиницистом на постаналитическом этапе лабораторного процесса, несмотря на приемлемую сопоставимость результатов и хорошее качество тестируемых вакуумных пробирок. Данное исследование также позволило обосновать приемлемое качество новых вакуумных систем для забора крови Improvacuter по сравнению с референтной VACUETTE® фирмы Greiner (Австрия) и их применение в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г. И. Козинца и В. А. Макарова. – М. : Триада-Х, 1997. – 480 с.
2. Кишкун, А. А. Современные технологии повышения качества клинической лабораторной диагностики / А. А. Кишкун. – М. : РАМЛД, 2005. – 528 с.
3. Мошкин, А. В. Обеспечение качества в клинической лабораторной диагностике : рук-во для специалистов клинической лабораторной диагностики / А. В. Мошкин, В. В. Долгов. – М. : Медиздат, 2004. – 191 с.

4. *Fraser, C. G.* Proposed quality specifications for the imprecision and inaccuracy of analytical systems for clinical chemistry / *C. G. Fraser [et al]* // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1992. – Vol. 30. – P. 311–317.

5. *Guder, W. G.* Samples : From The Patients to the Laboratory / *W. G. Guder [et al]*. – 2nd ed. – Darmstadt : GIT Verlag, 2001. – 106 p.

6. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. – 2010.

7. *Kirkwood, B. R.* Essential Medical Statistics / *B. R. Kirkwood, J. A. C. Sterne.* – 2nd ed. – Oxford : Blackwell Science, 2003. – 501 p.

8. *Miller, J. J.* Specimen Collection, Handling, Preparation, and Storage / *J. J. Miller* // *Clinical Diagnostic Technology* / eds by *K. M. Ward-Cook [et al]*. – Washington : AACC Press, 2006. – Vol. 1 : The preanalytical Phase. – 173 p.

9. NCCLS EP9-A. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline EP9-A. Wayne : National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), 1995. – 75 p.

10. *Ricos, C.* External quality assessment : currently used criteria for evaluating performance in European countries and criteria for future harmonization / *C. Ricos [et al]* // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1996. – Vol. 34. – P. 159–165.

РЕЗЮМЕ

*Л. А. Хоровская, С. Н. Ковалевская,
Н. Б. Выборнова, А. Каллнер*

Влияет ли выбор вакуумных пробирок на результаты гематологических исследований?

В настоящее время клинический анализ крови выполняется на автоматических гематологических анализаторах. Сравнение результатов, полученных из пробирок от разных производителей, является актуальным вопросом лабораторной диагностики. Для проведения процедуры сравнения результатов, полученных из вакуумных пробирок Improvacuter (Китай) и системы VACUETTE® фирмы Greiner (Австрия), была исследована кровь 36 плановых пациентов, которые исследовались в дубликатах по 20 гематологическим показателям на анализаторе Hematology CELL DYN 3700

ABBOTT. Проведенное сравнение показало хорошую сопоставимость результатов. Статистически значимые различия в результатах ($p < 0,05$) измерений были получены по 6 исследуемым показателям из 20: концентрация гемоглобина крови (HbG), гематокрит (HCT), средний объем эритроцита (MCV), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), абсолютное содержание лимфоцитов (Lymph), относительное содержание лимфоцитов (% Lymph). Процедура сравнения результатов вакуумных пробирок для гематологических исследований позволила получить представление о влиянии применения преаналитических систем от разных производителей на результаты клинического анализа крови.

Ключевые слова: вакуумные пробирки, гематологический анализатор, преаналитический этап.

SUMMARY

*L. A. Khorovskaya, S. N. Kovalevskaya,
N. B. Vybornova, A. Kallner*

Is the choice of vacuum tubes of importance for the outcome of investigations in hematology?

Blood samples are routinely collected into vacuum tubes and analysis is carried out on automatic hematology analyzers in major laboratories. Comparison of the analysis results presents a problem for clinical chemistry as blood samples are collected into vacuum tubes produced by different manufacturers. To solve the problem blood samples of 36 patients were collected into vacuum tubes from Improvacuter (China) and Greiner (Austria). The samples were investigated in duplicates, with 20 hematology analytes being assayed on Hematology analyzer CELL DYN 3700 ABBOTT. The comparison showed good comparability of the results. Statistically significant differences of the results ($p < 0,05$) were found in six of the analytes: Hemoglobin concentration (HbG), Hematocrit (HCT), Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC), Lymphocytes Count (Lymph), and The Relative Lymphocytes Count (% Lymph). The performance of the analysis was compared with frequently cited target values.

Key words: vacuum tubes, hematology analyzer, preanalytical stage.

© И. Юань, И. Г. Трофимов, В. Г. Аветикян, 2010 г.
УДК 616.716.4-001.5-089.843:616.092.12

**И. Юань, И. Г. Трофимов,
В. Г. Аветикян**

САМООЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПРИ ФИКСАЦИИ С ПОМОЩЬЮ НАЗУБНЫХ ШИН ТИГЕРШТЕДТА И ЩАДЯЩИМ МЕТОДОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИ-ИМПЛАНТОВ

Кафедра стоматологии детского возраста с курсом челюстно-лицевой хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; отделение челюстно-лицевой хирургии городской многопрофильной больницы № 2, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Исследование качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, – новая методология XXI в. при исследованиях проблем здоровья, образования, демографии населения и других вопросов [3–5].

Особую популярность оценка качества жизни получила в медицинских исследованиях. Основой для формирования современных представлений о качестве жизни в медицине является определение здоровья, под которым понимается состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезни.

Показатели качества жизни все чаще рассматриваются как итоговые, позволяющие оценить результаты терапевтического вмешательства на уровне социального восстановления и психологического комфорта. Многочисленные работы, посвященные этой теме, свидетельствуют о том, что, несмотря на слабую методологическую разработанность этих концепций, они широко используются и интерес к ним будет возрастать [1, 2].

Таблица 1

Показатель, баллы	Здоровые (n=16)	Методы иммобилизации		P1-2
		шинирование (n=12)	миниимпланты (n=19)	
PF	75±7,0	20±6,5*	47,5±7,0*	<0,01
RP	71,9±4,5	35±7,5*	25±4,5*	>0,05
BP	73±6,8	35,5±4,9*	41±6,8*	>0,05
GH	89,1±5,5	42,5±5,5*	87±4,9	<0,001

Примечание: PF – состояние здоровья лимитирует выполнение физических нагрузок; RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью; GH – оценка своего здоровья в настоящий момент; * отличия с контрольной группой статистически достоверны $p < 0,01$.

Таблица 2

Показатель, баллы	Здоровые (n=16)	Методы иммобилизации		P1-2
		шинирование (n=12)	миниимпланты (n=19)	
VT	75±3,0	53,5±5,8 *	70±3,0	<0,05
SF	86±3,8	56,3±8,8 *	56±5,2 *	>0,05
RE	66,7±6,7	50±3,5 *	41±6,7 *	>0,05
MN	64±5,2	56±6,8	66±5,2	>0,05

Примечание: VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MN – оценка психического здоровья.

Первые работы, в которых проведено изучение КЖ в хирургии, относятся к середине 80-х гг. В настоящее время оценка КЖ больного широко применяется в общей хирургии, при трансплантации органов и тканей, в паллиативной хирургии [5]. Исследование КЖ в хирургии используется для сравнения программ лечения, оценки его результатов, мониторинга и улучшения качества лечения.

Одним из наиболее важных условий качественного лечения хирургического больного является купирование у него до- и послеоперационной боли. Выраженность болевого синдрома имеет, как правило, существенное негативное влияние на интегральный показатель КЖ. В этой связи болевому синдрому в хирургии уделяется серьезное внимание. Таким образом, с помощью исследования КЖ в хирургии можно получить полезную дополнительную информацию о больном, позволяющую с различных позиций оценить результаты хирургического вмешательства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самооценка качества жизни у пациентов с переломами нижней челюсти была проведена при двух методах иммобилизации: двучелюстные назубные шины Тигерштедта (12 пациентов) и интермаксиллярное подвешивание с помощью мини-имплантов (19 пациентов). В контрольную группу вошли 16 практически здоровых человек. Исследования проводились с использованием опросника SF-36, состоящего из 36 вопросов с различными вариантами ответов. Результаты представляются в виде баллов (0–100) и распределяются по 8 шкалам; большее число баллов указывает на более высокий показатель КЖ. Анкеты заполнялись пациентами через 1 месяц после травмы или при снятии фиксирующих конструкций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

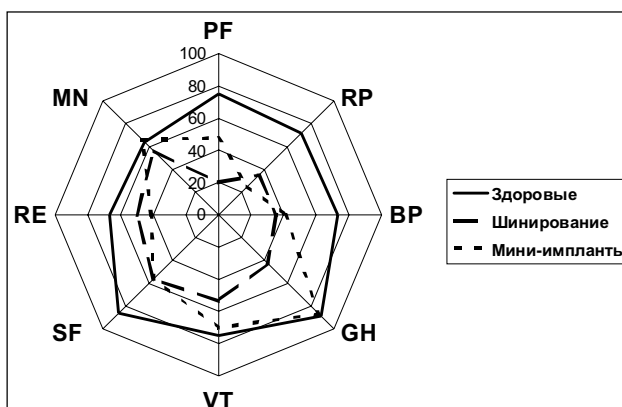
Сравнительный анализ показателей физического компонента здоровья у пациентов при разных методах иммобилизации в результате переломов нижней челюсти представлен в табл. 1.

Установлено, что у пациентов с переломами нижней челюсти через месяц после травмы вне зависимости от метода иммобилизации отмечается снижение показателей по трем из четырех шкал физического компонента здоровья (табл. 1). При этом по шкале «физическое функционирование» у пациентов с шинированием это снижение более существенное, чем у пациентов при щадящей иммобилизации с использованием мини-имплантов, – соответственно $47,5 \pm 7,0$ против $20 \pm 6,5$ балла (при $p < 0,01$).

Необходимо отметить, что у пациентов при использовании щадящего метода иммобилизации – интермаксиллярное подвешивание с помощью мини-имплантов самооценка здоровья через месяц после травмы находится на уровне здоровых лиц, значительно превышая этот показатель у пациентов с шинированием, – $87 \pm 4,9$ против $42,5 \pm 5,5$ балла ($p < 0,001$).

В табл. 2 представлен сравнительный анализ показателей психического компонента здоровья у пациентов при разных методах иммобилизации в результате переломов нижней челюсти. По шкалам «социальное функционирование» и «влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование» самооценка у пациентов обеих групп находится на одном, более низком, чем у здоровых, уровне. При этом по шкале «жизнеспособность» самооценка при щадящей иммобилизации выше – $70 \pm 3,0$ против $53,5 \pm 5,8$ балла (при $p < 0,05$). По самооценке психического здоровья пациенты обеих групп отличий от здоровых лиц не имеют.

На рисунке показаны профили самооценки качества жизни, связанного со здоровьем в группах респондентов.



Профили самооценки качества жизни у пациентов с переломами нижней челюсти при разных методах иммобилизации

Как видно из диаграммы, профиль «качества жизни» у пациентов с шинированием хуже, чем при щадящей иммобилизации – интермаксиллярное подвешивание с использованием мини-имплантов.

ВЫВОДЫ

Через месяц после травмы самооценка качества жизни у пациентов с переломами нижней челюсти при щадящем методе иммобилизации с использованием мини-имплантов по двум шкалам физического компонента здоровья и одной шкале психического компонента здоровья выше, чем при иммобилизации с использованием назубных шин Тигерштедта. Это обстоятельство показывает, что рекомендуемый нами щадящий метод иммобилизации оказывает меньшее отрицательное влияние на качество жизни пациентов с переломами нижней челюсти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеев, В. И. Качество жизни «QOL» – новый инструмент оценки развития детей / В. И. Гордеев, Ю. С. Александрович. – СПб.: Речь, 2001. – 200 с.
2. Корнетов, Н. А. Депрессивные расстройства в гастроэнтерологической практике: через психосоматический дуализм к распознаванию и терапии / Н. А. Корнетов // Сиб. журн. Гастроэнтерол. и гепатол. – 1999. – № 8. – С. 39–44.
3. Новик, А. А. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки России / А. А. Новик [и др.] // Материалы науч. конф. «Исследование качества жизни в медицине». – СПб., 2000. – С. 97–98.
4. Полювяная, М. Ю. Оценка качества жизни психически больных / М. Ю. Полювяная // Архив психіатрії. – 2002. – № 2. – С. 5–9.

5. Шевченко, Ю. Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России / Ю. Л. Шевченко // Материалы науч. конф. «Исследование качества жизни в медицине». – СПб., 2000. – С. 3–22.

РЕЗЮМЕ

И. Юань, И. Г. Трофимов, В. Г. Аветикян

Самооценка качества жизни у пациентов с переломами нижней челюсти при фиксации с помощью назубных шин Тигерштедта и щадящим методом с использованием мини-имплантов

Проведено изучение самооценки качества жизни, связанного со здоровьем (SF-36), у 31 пациента с переломами нижней челюсти при разных методах иммобилизации. Установлено, что иммобилизация при помощи двухчелюстных назубных шин Тигерштедта в большей степени оказывает отрицательное влияние на самооценку качества жизни, чем метод щадящей иммобилизации – интермаксиллярное подвешивание с помощью ортодонтических мини-имплантов.

Ключевые слова: качество жизни, переломы нижней челюсти, методы фиксации.

SUMMARY

Yi. Yuan, I. G. Trofimov, V. G. Avetikyan

Self-evaluation of life-quality by patients with mandible fractures fixed either with intermaxillary Tigrstedt splints or with less invasive orthodontic mini-implants

The paper presents analysis of the questionnaire (SF-36) which was distributed among 31 patients with mandible fractures fixed by two different immobilization methods. The analysis showed that immobilization with intermaxillary Tigrstedt splints was estimated as less effective versus that with orthodontic mini-implants.

Key words: life-quality, mandible fracture, methods of immobilization.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 612.311.1

**М. М. Соловьёв, А. М. Соловьёва,
Т. Д. Федосенко, О. Н. Васильев**

ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СОХРАННОСТИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА

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

Разработка методов оценки морфофункционального состояния зубочелюстного аппарата (ЗЧА), необходимых для проведения судебно-медицинской, трудовой экспертизы, эпидемиологических исследований, является актуальной проблемой стоматологии, решением которой занимались многие клиницисты-исследователи. Различают динамические и статические методы оценки функционального состояния ЗЧА [4, 7]. Сущность динамических

методов заключается в оценке степени измельчения ореха (лесного, миндального, кокосового) стандартного веса за определенное число жевательных движений, либо до появления глотательного рефлекса, оценка выносливости пародонта к воздействию внешней силы путем гнатодинамометрии [2, 3, 6].

Данные, полученные при гнатодинамометрии, были использованы и при разработке статических методов оценки состояния жевательной функции ЗЧА, сущность которых заключается в определении доли участия отдельных зубов в реализации жевательной функции ЗЧА с последующим их суммированием [1, 5].

Целью нашего исследования явилась разработка методики оценки состояния морфофункциональной сохранности ЗЧА по данным клинического обследования пациента либо по данным анализа ортопантограмм. В качестве основных критериев при расчете доли участия отдельных однокорневых зубов с интактным пародонтом в реализации жевательной функции ЗЧА использовали площадь поверхности корня, а для многокорневых зубов – суммарную площадь поверхности их корней. Для этого мы воспользовались данными J. B. Woelfel (1990), полу-

Таблица 1

Среднее значение параметров отдельных зубов по данным J. B. Woelfel (1990), использованных при расчете площади поверхности корня (корней) зубов

Параметр корня	Размеры корня зубов верхней челюсти							
	11 21	12 22	13 23	14 24	15 25	16 26	17 27	18 28
Зубы								
h длина корня	13,0	13,4	16,5	13,4	14,0	12,9* 12,2** 13,7***	12,9 12,1 13,5	10,8 10,1 11,2
MD мезиодистальный размер корня	6,4	4,7	5,6	4,8	4,7	7,9	7,6	7,2
VO вестибуло-оральный размер корня	6,4	5,8	7,6	8,2	8,1	10,7	10,7	10,4
Зубы	31 41	32 42	33 43	34 44	35 45	36 46	37 47	38 48
h длина корня	12,6	13,5	15,9	14,4	14,7	14,0 13,0	13,9 13,0	11,8 10,8
MD мезиодистальный размер корня	3,5	3,8	5,2	4,8	5,0	9,2	9,1	9,2
VO вестибуло-оральный размер корня	5,4	5,8	7,5	7,0	7,3	9,0	8,8	8,9

* мезиальный корень; ** дистальный корень; *** небный корень.

ченными им при измерении основных параметров 4472 постоянных зубов: длины корня; мезиодистального и вестибулоорального размер корня в области шейки зуба (табл. 1).

Задачу расчета площади поверхности корня (корней) мы упростили, рассматривая каждый корень как конус, высота которого равна среднему значению длины корня, основание $1/2$ суммы мезиодистального и вестибулоорального размера корня в области шейки зуба.

У двух и трехкорневых зубов рассчитывали тем же путем площадь поверхности каждого из корней, а затем суммировали полученный результат.

При оценке показателя морфофункционального состояния каждого зуба

учитывали степень редукции стенок альвеолы: N – норма, или начальные признаки редукции; I степень редукции стенок альвеолы – на $1/4$ длины корня зуба; II степень редукции стенок альвеолы – на $1/2$ длины корня; III степень редукции стенок альвеолы – до $3/4$ длины корня зуба. При редукции стенок альвеолы более чем на $3/4$ длины корня при расчете показателя морфофункциональной сохранности ЗЧА зуб не учитывали. В связи с этим для каждого зуба был проведен расчет площади поверхности корня при редукции стенок альвеолы на $1/4$, $1/2$, $3/4$ его длины. Результаты этих расчетов приведены в табл. 2.

Состояние жевательной функции ЗЧА, реализуемой при наличии 28 постоянных интактных зубов без наличия клинико-рентгенологических признаков поражения краевого пародонта, мы приняли за 100%. Если один или все третьи моляры прорезались и заняли положение в зубном ряду, обеспечивающее участие их в реализации жевательной функции, или они используются в качестве опоры для ортопедической конструкции, при расчете показателя морфофункциональной сохранности ЗЧА учитывали их долю участия в формировании показателя морфофункциональной сохранности ЗЧА.

При отсутствии отчетливых клинико-рентгенологических признаков поражения пародонта исходное значение доли участия зуба в реализации жевательной функции принимали за 100%. Затем рассчитывали показатель снижения доли участия зуба в реализации жевательной функции ЗЧА с учетом степени редукции стенок альвеолы, т. е. в зависимости от площади поверхности корня, сохраняющей нормальный

контакт со стенками альвеолы через связочный аппарат. Данные этих расчетов приведены в табл. 3.

Оценка окклюзионных контактов каждого зуба с антагонистами

1. Если исследуемый зуб находится в окклюзионном контакте с двумя зубами-антагонистами, доля его участия в реализации жевательной функции учитывается в соответствии со значением, указанным в табл. 2.

Таблица 2

Площадь поверхности корней постоянных зубов в норме и при редукции стенки альвеолы разной степени (при расчете площади использованы данные J. B. Woelfel (1990))

Степень редукции альвеолы	Площадь поверхности корня зуба, сохраняющая контакт со стенками альвеолы, мм ²								
		3/4	30,0	36,7	39,6	9,02	8,8	10,9	7,0
III степ.	3/4	30,0	36,7	39,6	9,02	8,8	10,9	7,0	6,23
II степ.	1/2	120,61	146,6	153,7	36,1	35,2	43,3	28,1	32,5
I степ.	1/4	269,9	330,2	344,2	81,2	82,6	99,2	63,2	75,7
N норма		479,8	587,7	612,1	144,4	140,8	174,5	112,4	134,6
Зубы		18 28	17 37	16 26	15 25	14 24	13 23	12 22	11 21
Зубы		38 48	37 47	36 46	35 45	34 44	33 43	32 42	31 41
N	N	346,2	398,6	307,3	178,7	115,5	161,3	73,2	89,4
I	1/4	194,7	224,2	229,1	100,5	76,6	90,9	41,1	50,3
II	1/2	86,5	99,6	101,8	44,7	34,1	40,3	18,3	22,4
III	3/4	21,6	24,9	25,9	11,1	8,5	10,1	4,6	5,6

Таблица 3

Доля участия отдельных зубов в реализации жевательной функции ЗЧА и изменение ее величины в зависимости от степени редукции стенок альвеолы

Степень редукции альвеолы	Значение								
		3/4	0,46 %	0,57 %	0,61 %	0,14 %	0,14	0,17 %	0,1 %
III степ.	3/4	0,46 %	0,57 %	0,61 %	0,14 %	0,14	0,17 %	0,1 %	0,1 %
II степ.	1/2	1,86 %	2,3 %	2,38 %	0,55 %	0,55 %	0,67 %	0,42 %	0,5 %
I степ.	1/4	4,16 %	5,1 %	5,3 %	1,24 %	1,3 %	1,53 %	0,95 %	1,18 %
N норма		7,4 %	9,1 %	9,5 %	2,2 %	2,2 %	2,7 %	1,7 %	2,1 %
Зубы		18 28	17 27	16 26	15 25	14 24	13 23	12 22	11 21
Зубы		38 48	37 47	36 46	35 45	34 44	33 43	32 42	31 41
N норма	N	5,4 %	6,2 %	4,8 %	2,7 %	1,8 %	2,5 %	1,1 %	1,4 %
I	1/4	3,04 %	3,49 %	3,5 %	1,5 %	1,2 %	1,4 %	0,62 %	0,79 %
II	1/2	1,35 %	1,55 %	1,6 %	0,67 %	0,5 %	0,62 %	0,27 %	0,35 %
III	3/4	0,34 %	0,39 %	0,4 %	0,17 %	0,13 %	0,15 %	0,07 %	0,09 %

2. Если исследуемый зуб находится в окклюзионном контакте только с одним зубом-антагонистом, доля его участия в реализации жевательной функции уменьшается вдвое.

3. Если исследуемый зуб не имеет окклюзионных контактов с зубами-антагонистами или редукция стенок альвеолы превышает $\frac{3}{4}$ длины корня, доля его участия в реализации жевательной функции не учитывается.

Предлагаемая методика оценки морфофункциональной сохранности зубочелюстного аппарата была апробирована в клинике и при анализе 150 ортопантограмм. Результаты такой апробации свидетельствуют об информативности показателя морфофункциональной сохранности зубочелюстного аппарата и целесообразности использования его при эпидемиологических исследованиях, диспансеризации стоматологических больных, судебной экспертизе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бетельман, А. И. Ортопедическая стоматология / А. И. Бетельман, Б. Н. Бынин. – М. : Медгиз, 1951. – 387 с.
2. Гельман, С. Е. О показаниях и противопоказаниях к зубному протезированию / С. Е. Гельман. – 1935.
3. Конюшко, Д. П. Функциональная оценка опорного аппарата зубов и ее значение в клинике ортопедической стоматологии : дис. ... д-ра мед. наук / Д. П. Конюшко. – М., 1964.
4. Криштаб, С. И. Ортопедическая стоматология : учеб. для высшей мед. школы / С. И. Криштаб. – Киев : Выща школа, 1986.
5. Курляндский, В. Ю. Ортопедическая стоматология / В. Ю. Курляндский. – М. : Медицина, 1977.
6. Рубинов, И. С. Физиологические основы стоматологии / И. С. Рубинов. – Л., 1970.
7. Трезубов, В. Н. Ортопедическая стоматология (факультетский курс) : учеб. для мед. вузов / В. Н. Трезубов, А. С. Щербаков,

Л. М. Мишнев. – 7-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Фолиант, 2005. – 592 с.

8. Braz. Dent. J. – 1991. – Vol. 2. – № 1. – P. 45–50.

РЕЗЮМЕ

М. М. Соловьёв, А. М. Соловьёва, Т. Д. Федосенко, О. Н. Васильев

Оценка морфофункциональной сохранности зубочелюстного аппарата

В настоящее время существует два направления в расчетах жевательной эффективности – статические и динамические методы. В связи с трудоемкостью применения последних нами предложен модифицированный статический метод определения жевательной эффективности. Приведена схема расчета жевательной эффективности с учетом степени сохранности пародонта.

Ключевые слова: жевательная эффективность, статический метод, состояние пародонта.

SUMMARY

M. M. Soloviev, A. M. Solovieva, T. D. Fedosenko, O. N. Vasiliev

Morphofunctional safety evaluation of the dentomaxillary system

Nowadays there are two methods in evaluation of mastication effectiveness – static and dynamic. Because of some difficulties in practical application of these methods the authors have offered a modified static method of mastication efficiency evaluation. The scheme of the method modification is given, with safety of the parodontium being taken into account.

Key words: masticating effectiveness, static method, condition of parodontium.

© А. Г. Смирнов, 2010 г.
УДК 616.314-07:61.001.57

А. Г. Смирнов

ВОПРОСЫ РАЗРАБОТКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ВИРТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ

Институт компьютерного моделирования биологических объектов, Санкт-Петербург; Московский физико-технический институт (государственный университет)

Разработка систем виртуальной имитации биомеханики зубочелюстной системы является перспективным направлением в развитии цифровых лечебно-диагностических стоматологических комплексов. Подобные комплексы построены на общих технологических принципах, в основе которых лежат методы реконструкции сложных высокодетализированных трехмерных сцен за счет обработки потоков данных, получаемых от сенсоров, регистрирующих

различные физические феномены. Такие методы имеют общее название «Image Based Rendering» (IBR) [3, 12].

Целью работы является освещение принципиальных биомеханических и программных аспектов, влияющих на качественные характеристики аналитической цифровой модели зубочелюстной системы.

Основной задачей любого диагностического цифрового комплекса для зубочелюстной системы является проведение расчетных экспериментов на компьютерной модели, цель которых – анализ жевательной функции, исследование отклика моделируемой системы на изменение ее параметров и начальных условий, сопоставление результатов моделирования с реальным поведением объекта-оригинала [7].

Поскольку в компьютерной системе изучается не сам интересующий объект, а вспомогательная искусственная модель, находящаяся в некотором объективном соответствии с познаваемым объектом [4], важно, чтобы такая модель удовлетворяла следующим требованиям:

– точно воспроизводила гнатологические показатели и положения в динамике артикуляционного цикла, присутствующие объекту-оригиналу;

Таблица 1

– была интерактивной;
 – предоставляла потребителю информацию в удобном виде;
 – обладала потенциалом развития (совершенствования).

В этом контексте большой интерес представляют виртуальные интерактивные динамические модели зубочелюстной системы. Для создания таких моделей используются цифровые потоки данных, содержащие сведения о физических объектах. Необходимые цифровые данные можно получить с помощью компьютерной техники, цифровых сканирующих устройств.

Комплексы, реализующие возможности оптического сканирования исследуемого объекта, способны обеспечивать быструю, точную и относительно дешевую, с точки зрения вычислительных затрат, генерацию компьютерной модели физического объекта и ее визуализацию в форме интерактивной трехмерной графики. К числу таких решений относятся, например, система «Cerec» (Германия), «Программно-аппаратная система функционального анализа окклюзии и артикуляции» (РФ) [6].

Общим для лечебно-диагностических систем, разработанных на методах оптического сканирования, является наличие интегрированной информационно-моделирующей среды, объединяющей все процессы жизненного цикла системы. Средствами информационно-моделирующей среды являются вычислитель (ПК определенной конфигурации) и программное обеспечение, выполняющее основную функцию по генерации виртуальной модели.

В табл. 1 приведены отдельные стадии генерации виртуальной модели зубочелюстной системы в двух аналогичных системах.

Стадии генерации виртуальной модели

Виртуальная модель	Стадии генерации
"Cerec"	Адаптация данных сканирования; пространственное позиционирование моделей челюстей; моделирование артикуляционного цикла
Программно-аппаратная система функционального анализа окклюзии и артикуляции	Адаптация данных сканирования; пространственное позиционирование моделей челюстей; моделирование артикуляционного цикла; моделирование ответных реакций зубов при окклюзии

Каждая из стадий складывается из промежуточных действий. Рассмотрим такие действия на примере среды «Occlusion Navigator» (программное обеспечение к «Программно-аппаратной системе функционального анализа окклюзии и артикуляции», свидетельство о государственной регистрации № 2009616626) (табл. 2).

Функцию воспроизведения размеров (геометрических параметров) объекта-оригинала в виртуальном пространстве выполняют сканирующие устройства. Диапазон точности оптических 3D-сканеров, например, в линейке приборов одного из лидеров оптических технологий *Konica Minolta* (Япония), составляет от $\pm 0,38$ мм до ± 40 микрон. Помимо конструктивных характеристик приборов, на точность результатов также влияют условия, при которых выполняется сканирование: температура, дистанция, влажность.

Отсканированные элементы имеют вид облака точек и полигонов. Для дальнейшей работы файлы сканирования экспортируются в пакеты, поддерживающие трехмерную графику.

Важной задачей виртуальной имитации зубочелюстной системы является воспроизведение гнатологических параметров и положений.

В большинстве случаев компьютерная модель зубочелюстной системы ограничивается алгоритмом вычис-

Таблица 2

Основные события на стадиях генерации модели

Стадия генерации модели (моделирование)	Основные события	Компоненты среды "Occlusion Navigator", участвующие в событии
Адаптация данных сканирования	Конвертация формата сканирования STL в индексированный формат	Подсистема адаптации данных сканирования (модуль визуализации)
Пространственное позиционирование моделей челюстей	Ручная маркировка точек соответствия на сетке сканирования и на фототекстуре; вычисление проекционной матрицы методом ресекции; наложение фототекстуры на сетку сканирования; идентификация точек окклюзии на трехмерной модели; совмещение челюстей по точкам окклюзии в положении центральной окклюзии	Инструментарий пользовательского интерфейса; компонент пространственного позиционирования челюстей (модуль визуализации)
Моделирование артикуляционного цикла	Расчет подводящих и отводящих движений н/ч по математической модели, описывающей траекторию по фигурам Posselt; расчет окклюзионных движений н/ч методом интерполяции между контрольными точками окклюзии; визуализация сцен артикуляционного цикла	Подсистема численного моделирования жевательных движений н/ч, реакций зубов на силы, прилагаемые при окклюзии; графическая библиотека OpenGL (модуль визуализации)
Моделирование ответных реакций зубов при окклюзии	Сегментация трехмерной сетки на потоки цифровых данных, соответствующие отдельным зубам; расчет ответных реакций зубов по математической модели Шварца [11]; визуализация сцен экскурсий зубов	Компонент пространственного позиционирования челюстей (модуль визуализации); подсистема численного моделирования жевательных движений н/ч, реакций зубов на силы, прилагаемые при окклюзии; графическая библиотека OpenGL (модуль визуализации)

Таблица 3

Тип зубов	Диапазон нормы силы нагрузки, при которой возникает горизонтальное смещение, Н	Расстояние смещения от оси горизонтально, мм
Резцы	5 100	0,12
Клыки	5 150	0,09
Премоляры	5 180	0,1
Моляры	5 270	0,08

Таблица 4

Тип зубов	Диапазон нормы силы нагрузки при жевании, Н
Резцы	5 50 100
Клыки	5 100 150
Премоляры	5 130 180
Моляры	5 200 270

ления пространственных положений нижней челюсти в разные фазы артикуляции.

Справедливо утверждать, что, выбрав любую точку нижней челюсти, можно проецировать ее перемещение на одну или другую плоскость и моделировать таким образом характер индивидуальных движений максимальной амплитуды, т. е. характер «пограничных» движений [8].

В результате геометрической интерпретации преобразования объекта окажется, что каждая изображающая точка при изменении геометрии объекта (системы) совершает перемещение в пространстве по определенной траектории, при этом фазовые координаты могут изменяться в некоторых ограниченных пределах [1].

По мнению разработчиков «Occlusion Navigator», расчет артикуляционных движений нижней челюсти – это только часть задачи, которую можно решать на виртуальной модели. Следующий шаг – это вычисление экскурсий зубов относительно челюстей при окклюзии.

Решение такой задачи стало возможным благодаря успешному выполнению ряда программных процедур, связанных с сегментацией трехмерной сетки моделей челюстей на потоки цифровых данных, соответствующие отдельным зубам.

С точки зрения механики, зуб имеет шесть степеней свободы. Описывать движения зуба следует относительно центра сопротивления зуба (точка, через которую проходит равнодействующая всех сил реакции корня зуба) и относительно центра вращения, причем по мере сколь-

Таблица 5

Номер зуба	Процент нагрузки, %	Норма силы нагрузки, Н	Компенсаторная норма силы, Н	Запретительные силы нагрузки, Н
1	3	50	100	>150
2	3	50	100	>150
3	9	100	150	>200
4	5	130	180	>250
5	5	130	180	>250
6	14	200	270	>300
7	8	200	270	>300

жения зубов в положение максимального смыкания (скольжение к центру) происходит поступательное смещение центра вращения из центра сопротивления к вершине корня [11].

В целом методика моделирования реакций зубов на окклюзионные силы построена на:

- а) вычислении центра сопротивления зуба;
- б) данных о точке приложения силы в каждый момент окклюзии;
- в) разложении вектора силы, развиваемой жевательными мышцами при окклюзии на составляющие;
- г) значениях нормальных перемещений зубов в горизонтальной и вертикальной плоскостях;
- д) вычислении центра вращения зуба в каждый момент окклюзии [9].

Из вышеизложенного следует, что для реализации алгоритмов расчета экскурсий зубов необходимо, чтобы база данных содержала показатели, устанавливающие зависимость расстояния перемещения зуба от величины прилагаемой силы. В табл. 3 приведены значения физиологически нормальных сил нагрузок для разных групп зубов и расстояния горизонтальных смещений от оси [5]. Эта зависимость заложена в математический аппарат «Occlusion Navigator».

Представляется, что включение в систему расчетов показателей экскурсий зубов при различных направлениях и силе нагрузок в каждый момент окклюзии повышает точность расчетов на виртуальной модели.

Взаимодействие пользователя с компьютерной моделью является неперемным условием возможности исследований, проведения расчетов на модели. Функция интерактивности реализуется через пользовательский интерфейс, который предлагает определенный набор опций.

Выполнение команд, связанных с изменением табличных данных, расчеты, построенные на них, не вызывают большой сложности или вычислительных затрат. Например, в программе «Occlusion Navigator» заложена возможность расчета нагрузок на зубы, включаемые в несъемную ортопедическую конструкцию. В основе этой опции лежат данные, представленные в табл. 4.

Промежуточные цифры характеризуют норму силы нагрузки во время жевания. Максимальные цифры характеризуют «компенсаторную норму», т. е. на аналитическом уровне допускается, что при перераспределении нагрузки, за счет отсутствующих зубов, нормальная физиология зубов, которые принимают на себя дополнительную нагрузку, сохраняется.

Команды, связанные с графическими преобразованиями, требуют больших вычислительных мощностей, задействуют ресурсы процессора, графической карты, оперативной памяти. На программном уровне такие задачи означают возможность пользователя получать доступ к вершинам составляющих модель полигонов и изменять их координаты.

Математическое представление об объекте и его преобразованиях, т. е. состояние объекта в каждый данный

момент времени, можно описать с помощью некоторого множества характеризующего систему величин-параметров. Первоначально такие величины импортированы в среду моделирования в виде данных сканирования – облаков точек, характеризующих геометрию поверхностей объекта, где каждая точка имеет координаты. Координаты точки можно рассматривать как элементы матрицы. Положением этих точек управляют путем преобразования матрицы: сдвиг, вращение, изменение масштаба, перенос, преобразование в пространстве.

Удобство расчетов на виртуальной модели состоит в том, что потребитель воспринимает основную информацию в виде привычных визуальных образов и сцен на экране монитора, кроме того, возможны различные дополнительные аудио- или графические возможности.

Для изображения математической трехмерной модели сцены необходимо построение геометрической проекции этой сцены на экране компьютера. Процесс построения такой проекции в соответствии с выбранной физической моделью (рендеринг) заключается в превращении математической (векторной) пространственной модели в плоскую картинку.

Для рисования сложных трехмерных сцен из простых примитивов применяют графические библиотеки. В среде «Occlusion Navigator» для обрисовки сцен применяется открытая графическая библиотека OpenGL.

Основным принципом работы OpenGL является получение наборов векторных графических примитивов в виде точек, линий и многоугольников с последующей математической обработкой полученных данных и построением растровой картинки на экране и/или в памяти [8].

Дополнительная информация оказывает значительную помощь исследователю, проводящему расчетные эксперименты на виртуальной модели.

В среде «Occlusion Navigator» дополнительная информация предлагается в отдельном поле в виде графических символов, сигнализирующих о норме силы нагрузки или превышении нормы силы нагрузки на зуб и направлении горизонтального смещения каждого зуба в любой момент артикуляционного цикла. Для реализации такой задачи была проведена условная классификация сил нагрузок (табл. 5).

Распределение жевательной нагрузки по зубному ряду в процентах (табл. 5) выведена на основании биомеханических расчетов при центральной окклюзии [2].

Под «запретительной нагрузкой» принимается, что даже кратковременное (до 1-го года) воздействие соответствующих сил ведет к патологии, о чем программа будет сигнализировать. Однако в аналитической модели введено допущение, что кратковременное применение «сверхнормативных» сил нагрузок (более высоких, чем «запретительные») может не вызывать развития патологических процессов в тканях пародонта. Такое решение было вызвано тем, что физиологические свойства пародонта у различных пациентов варьируют, не может также учитываться и качество употребляемой пищи (твердая или мягкая).

Разработчики «Occlusion Navigator» заложили опцию, позволяющую любому исследователю самостоятельно вносить уточнения в гнатологические показатели, содержащиеся в базе данных, исходя из результатов собственных наблюдений. Представляется, что открытый доступ для внесения изменений в значения гнатологических параметров сохраняет перспективу совершенствования виртуальной модели зубочелюстной системы.

Конечной целью компьютерного или физического моделирования зубочелюстной системы является планирование и выполнение рациональных восстановительных (реставрационных) ортодонтических конструкций. Достижение успешного практического результата на цифровых лечебно-диагностических системах выдвигает ряд условий для аналитических компьютерных моделей. Главными из таких условий представляются относительно дешевая, с точки зрения вычислительных затрат, генерация компьютерной модели, точное воспроизведение на модели основных параметров и функций объекта-оригинала, удобство для пользователя, потенциал дальнейшего развития (возможность расширения и уточнения значений базы гнатологических данных).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андерсон Джеймс*. Дискретная математика и комбинаторика = Discrete Mathematics with Combinatorics / Андерсон Джеймс. – М. : Вильямс, 2006. – С. 960.
2. *Дударь, О. И.* Распределение жевательной нагрузки по зубному ряду при центральной окклюзии / О. И. Дударь [и др.] // Рос. журн. биомеханики. – 2009. – Т. 13. – № 3 (45). – С. 56–62.
3. *Клименко, С. В.* АВАНГО : система разработки виртуальных окружений / С. В. Клименко, И. Н. Никитин, Л. Д. Никитина. – М. : Ин-т физико-техн. информатики, 2006. – 252 с.
4. *Новик, И. Б.* О философских вопросах кибернетического моделирования / И. Б. Новик. – М. : Знание, 1964.
5. *Окклюзия и клиническая практика* / под ред. И. Клинеберга, Р. Джагера ; пер. с англ. ; под общ. ред. М. М. Антоника. – М., 2006.
6. Пат. 80111 РФ, МПК А61С 7/00. Программно-аппаратная система функционального анализа окклюзии и артикуляции № 2008138078/22 / А. Г. Смирнов. – заявл. 24.09.08 ; опубл. 27.01.09. – Бюл. № 3.
7. Программно-аппаратный способ построения виртуальной имитации зубочелюстной системы пациента / А. П. Бобров [и др.] // Пародонтология. – 2009. – № 4 (53). – С. 57–62.
8. *Рэнди, Дж. Рост*. OpenGL. Трехмерная графика и язык программирования шейдеров : для профессионалов / Дж. Рост Рэнди. – СПб. : Питер, 2005.
9. *Смирнов, А. Г.* Комплекс виртуальной имитации зубочелюстной системы / А. Г. Смирнов, С. В. Клименко, Д. А. Ростков // Труды 20-й междунар. конф. по компьютерной графике и зрению GraphiCon – 2010. ИТМО – 2010. – С. 292–299.
10. *Хватова, В. А.* Клиническая гнатология / В. А. Хватова. – М. : Медицина, 2005. – 296 с.
11. *Шварц, А. Д.* Биомеханика и окклюзия зубов / А. Д. Шварц. – М. : Медицина, 1994. – 208 с.
12. *Millan, L. Mc.* An Image-Based Approach to Three-Dimensional Computer Graphics, Ph.D. Dissertation / L. Mc. Millan // UNC Computer Science Technical Report TR97-013. University of North Carolina, Chapel Hill. – 1997.

РЕЗЮМЕ

А. Г. Смирнов

Вопросы разработки диагностической виртуальной модели зубочелюстной системы

Излагаются некоторые принципиальные аспекты, касающиеся вопросов разработки аналитической компьютерной модели зубочелюстной системы. Материал основывается на результатах оригинальных исследований и разработок.

Ключевые слова: гнатология, окклюзия, артикуляция, имитация, виртуальная модель.

SUMMARY

A. G. Smirnov

Diagnostic virtual model of the dentomaxillary system

The paper deals with some basic aspects in development of an analytical computer model of the dentomaxillary system. The conclusions are based on the results of original researches and elaborations.

Key words: gnathology, occlusion, articulation, imitation, virtual model.

© И. В. Леонтьева, В. Л. Быков, 2010 г.
УДК 616.31-085:277.3:611.819-018.1

И. В. Леонтьева, В. Л. Быков

РЕАКЦИЯ СИСТЕМЫ ТУЧНЫХ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА ВВЕДЕНИЕ ЦИТОСТАТИКОВ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Санкт-Петербургского медицинского университета имени академика И.П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Химиотерапия с использованием цитостатиков, проводимая при лечении онкологических заболеваний и при подготовке к пересадке костного мозга, часто (а по мнению некоторых авторов, практически неизбежно) приводит к развитию поражений слизистой оболочки полости рта – мукозита, нередко сопровождающегося тяжелыми клиническими проявлениями [7]. Для разработки эффективных средств профилактики и лечения этого осложнения существенное значение имеет понимание характера повреждающего влияния цитостатиков на клеточные и тканевые гомеостатические механизмы, лежащие в основе процессов воспаления и регенерации. Особый интерес представляет выяснение роли тучных клеток (ТК), которые не только обеспечивают развитие реакций гиперчувствительности I типа, но и активно участвуют в защитных механизмах, выполняя эффекторные функции и координируя межклеточные взаимодействия [6]. Поэтому **целью** настоящей работы явилось изучение на экспериментальной модели состояния системы ТК в слизистой оболочке полости рта на фоне введения цитостатиков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовали 60 самок белых беспородных мышей с массой тела 23–25 г. Животным через каждые 48 часов внутрибрюшинно вводили цитостатик алкилирующего ряда циклофосфан (ЦФ) в дозе 400 мг/кг

массы тела в течение 1–5 суток. Животные контрольной группы с той же периодичностью получали изотонический раствор хлорида натрия.

Взятие материала проводили под эфирным наркозом через 1 сутки после 1-й и 3-й инъекций (изучение повреждающего действия ЦФ), а также через 10, 15 и 20 суток после 3 инъекций препарата (оценка обратимости повреждений).

Объектом исследования явилась слизистая оболочка языка, которая в клинических условиях наиболее часто поражается при цитостатической терапии. При осуществлении эксперимента соблюдали «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12 августа 1977 г. МЗ СССР). Эксперимент выполняли в соответствии с решением Этического комитета СПбГМУ от 19 ноября 2009 г.

На парафиновых срезах языка, окрашенных азур-П-эозином по Романовскому, с помощью окулярной сетки при увеличении $\times 630$ подсчитывали количество ТК на стандартной площади среза равной 25 600 μm^2 (с последующим пересчетом на 1 mm^2) дорсальной (ДП) и вентральной поверхности (ВП) языка. На ДП измерения проводили в собственной пластинке слизистой оболочки, на ВП – в едином соединительнотканном компоненте, включающем собственную пластинку и подслизистую основу. При подсчете учитывали топографию ТК и степень их дегрануляции по полуколичественной 4-балльной шкале [3]. Отсутствие дегрануляции регистрировали при равномерной интенсивной метакроматической окраске цитоплазмы с визуальными отдельными гранулами; слабую дегрануляцию – при большом количестве частично различимых гранул и при отсутствии просматриваемого ядра; умеренную дегрануляцию – при умеренном количестве хорошо различимых по отдельности гранул, образующих скопления, визуальным различимым ядре; сильную дегрануляцию – при малом количестве одиночных гранул и хорошо различимым ядре.

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием программного пакета Statistic for Windows V6.0, определяя среднее значение показателей и ошибку средней арифметической; значимость различий средних величин оценивали с помощью

критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы ТК располагаются преимущественно в глубоких отделах собственной пластинки на ДП и в подслизистой основе на ВП языка. Плотность расположения ТК составляет $7,8 \pm 0,5$ и $8,5 \pm 0,4$ клетки на 1 мм^2 площади среза на ДП и ВП соответственно. Дегрануляция в большинстве ТК выражена слабо – численно преобладают клетки со слабой дегрануляцией или без нее.

Плотность расположения ТК на ДП языка снижается на 35,8% после 1-й инъекции ЦФ и на 44,9% после 3-й инъекции; на ВП – на 22,4 и 36,5% соответственно (рис. 1). При введении ЦФ изменяется топографическое распределение ТК. На ДП языка доля ТК, расположенных в непосредственной близости к базальной мембране, возрастает в 3 раза по сравнению с таковой в контроле, одновременно более чем в 3 раза уменьшается их доля в глубоких отделах собственной пластинки (рис. 2, а). На ВП языка после 3-й инъекции ЦФ доля ТК в подслизистой основе снижается в 2 раза по сравнению с контрольными значениями, одновременно доля ТК в непосредственной близости к базальной мембране возрастает в 1,5 раза (рис. 2, б).

ЦФ вызывает изменения дегрануляции ТК: доля ТК с сильной степенью дегрануляции увеличивается в 2,5 раза в слизистой оболочке на обеих поверхностях языка. Одновременно доля ТК с отсутствующей дегрануляцией уменьшается почти в 3 раза на ДП и примерно в 2,5 раза на ВП языка (рис. 3).

С прекращением введения ЦФ количество ТК возрастает, достигая контрольных значений на 15-е сутки после его отмены на ДП и на 10-е сутки – на ВП. Более того, на ВП оно нарастает к 15-м суткам, превышая контрольные значения на 14,2% (рис. 1), и снижается на 20-е сутки до контрольного уровня.

На фоне отмены препарата происходит постепенная нормализация топографического распределения ТК, однако на 20-е сутки доля ТК на ДП вблизи базальной мембраны более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. При этом доля ТК в глубоких отделах собственной пластинки в 1,2 раза превышает значения в контроле (рис. 2, а). На ВП языка после отмены препарата доля ТК в подслизистой основе увеличивается и на 20-е сутки в 1,3 раза пре-

вышает данный показатель в контрольной группе. Доля ТК, лежащих в непосредственной близости к базальной мембране, достигает контрольных значений на 10-е сутки после отмены ЦФ, а затем уменьшается в 1,7 раза на 15-е и 20-е сутки (рис. 2, б).

На 20-е сутки после отмены препарата доля клеток с сильной степенью дегрануляции в соединительной

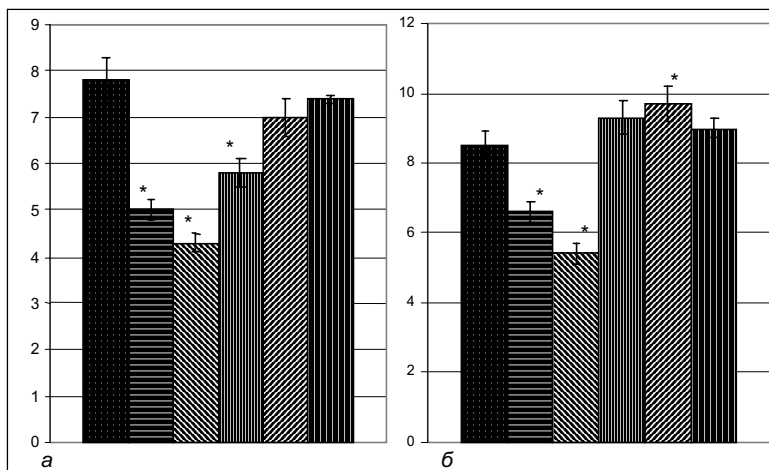


Рис. 1. Динамика плотности расположения тучных клеток в соединительной ткани слизистой оболочки дорсальной (а) и вентральной (б) поверхностей языка при введении высоких доз циклофосфана и после его отмены. По оси абсцисс – сроки наблюдения с начала опыта: К – группа контрольных животных; 1 – группа животных после 1-й инъекции циклофосфана; 3 – группа животных после 3-й инъекции циклофосфана; П – сроки наблюдения после отмены циклофосфана (сут). По оси ординат – количество тучных клеток на 1 мм^2 площади поверхности соединительной ткани. Средние величины показателей соответствуют высоте столбиков, вертикальные отрезки – значение стандартной ошибки. * – отличие от контроля значимо ($P < 0,05$)

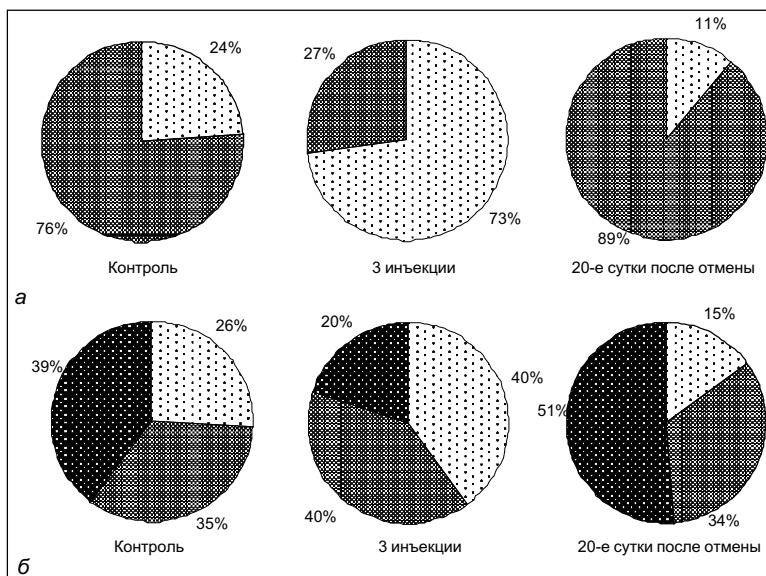


Рис. 2. Топографическое распределение тучных клеток в слизистой оболочке на дорсальной (а) и вентральной (б) поверхностях языка при введении циклофосфана и после его отмены. Доли клеток в различной локализации (в %) представлены в виде секторов

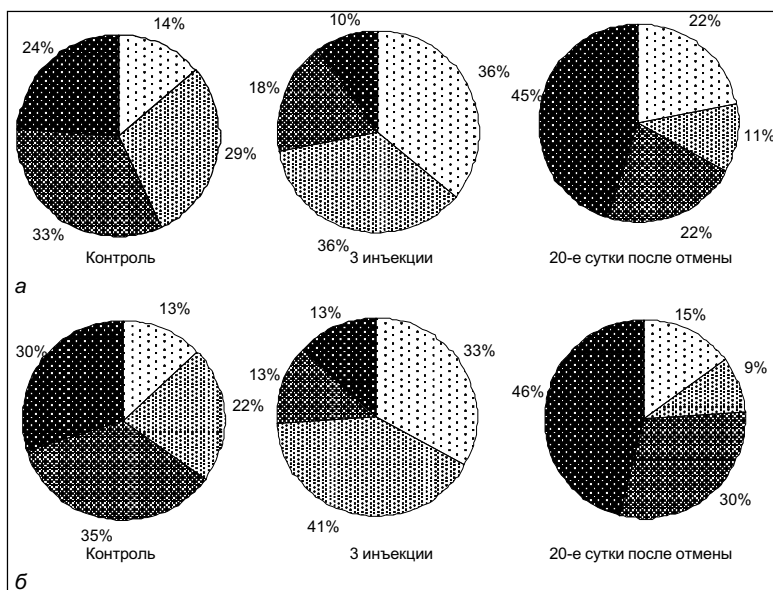


Рис. 3. Относительное содержание тучных клеток с разной степенью дегрануляции (в %) в слизистой оболочке на дорсальной (а) и вентральной (б) поверхностях языка при введении циклофосфана и после его отмены

ткани ДП превышает данный показатель в контрольной группе в 1,5 раза, на ВП значение показателя возвращается к контрольной величине. Доля ТК с отсутствующей дегрануляцией превышает контрольные значения почти в 2 раза на ДП языка и почти в 1,5 раза на ВП (рис. 3).

В проведенном исследовании изучено состояние системы ТК в ранние сроки активной цитостатической терапии высокими дозами ЦФ и после ее отмены, поэтому в основе наблюдаемых изменений лежит преимущественно прямое цитотоксическое влияние ЦФ на ткани слизистой оболочки полости рта. Изменения системы ТК отражают, по-видимому, как непосредственное влияние ЦФ на ТК, так и их реакцию на повреждение тканей слизистой оболочки. На состояние системы ТК могут оказать влияние и усиленное поступление чужеродных (преимущественно микробных) антигенов вследствие увеличения проницаемости эпителиального барьера при цитостатической терапии [8] вплоть до его полного разрушения, а также изменения окружения слизистой оболочки, в первую очередь, в результате гипосаливации и ксеростомии – закономерных осложнений химиотерапии [10]. ТК, как известно, являются источниками многочисленных провоспалительных, иммунорегуляторных, ангиогенных молекул, цитокинов и факторов роста [1, 13, 16], поэтому изменения их состояния влияют на взаимодействия между клетками как в пределах соединительной ткани, так и на межтканевые корреляции в слизистой оболочке полости рта, определяя их гистологические особенности [9]. Анализ состояния ТК в норме и их изменений при введении ЦФ показал, что они асинхронно и с различной интенсивностью реагируют на воздействие, что согласуется с представлениями о популяции ТК как сложной гетерогенной системе [2, 11].

При введении ЦФ отмечено уменьшение количества ТК в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе языка, увеличение доли ТК с сильной степенью дегрануляции, возрастание пула клеток, лежащих в непосредственной близости к базальной мембране. Уменьшение количества ТК может являться следствием цитотоксического действия ЦФ, однако нельзя исключить эффект «исчезновения» визуально выявляемых ТК вследствие их полной дегрануляции. Это предположение согласуется с данными об увеличении доли клеток с сильной степенью дегрануляции, что свидетельствует о повышении функциональной активности ТК. Следствием дегрануляции ТК служит повышение проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла, обуславливающее развитие отчетливо выявляемого отека соединительной ткани, приводящего к утолщению собственной пластинки слизистой оболочки на обеих поверхностях языка и подслизистой основы на ВП.

Полученные нами данные согласуются со сведениями о снижении количества ТК и их усиленной дегрануляции в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе пищевода животных, кратковременно получавших высокие дозы ЦФ [4].

Сведения об изменении топографии ТК при воздействии ЦФ соответствуют представлениям о мобильности их популяции [18]. Увеличение пула ТК вблизи базальной мембраны, по-видимому, свидетельствует об усилении взаимодействий ТК с эпителием слизистой оболочки, однако оно протекает одновременно с усилением дегрануляции, которая, по некоторым данным, сочетается с инактивацией рецептора, связывающего ТК с ламинном базальных мембран [18]. Взаимодействие «ТК – эпителий» может быть направлено на поддержание тканевого гомеостаза и сохранение барьерных свойств слизистой оболочки, либо способствовать усилению их нарушения вследствие выделения провоспалительных цитокинов [1, 8, 16, 18]. Степень выраженности реакции ТК неодинакова в различных топографических зонах и больше на ДП, чем на ВП языка.

Описанные изменения частично имеют обратимый характер: после отмены ЦФ количество ТК возрастает, увеличивается доля клеток в глубоких отделах собственной пластинки и в подслизистой основе, преобладают клетки с низкой степенью дегрануляции, однако контрольных значений в изученные сроки эти показатели не достигают, что свидетельствует о стойком нарушении функциональной активности популяции этих клеток. Вместе с тем на ВП языка после отмены ЦФ количество ТК не только достигает контрольного уровня, но и превышает его, что, вероятно, связано с развитием компенсаторной реакции – усиленной миграцией зрелых ТК и дифференцировкой их предшественников и не может быть объяс-

нено лишь регрануляцией ранее полностью дегранулировавшихся клеток.

ВЫВОДЫ

1. При кратковременном введении ЦФ снижается плотность расположения ТК в слизистой оболочке и подслизистой основе языка.

2. Введение ЦФ вызывает увеличение относительного содержания ТК в непосредственной близости к базальной мембране эпителия и усиление их дегрануляции.

3. Выраженность изменений системы ТК больше на ДП, чем на ВП языка.

4. Изменения системы ТК имеют обратимый характер, однако полной нормализации показателей в течение 10–20 суток после отмены ЦФ не происходит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков, В. Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток / В. Л. Быков // Морфология. – 1999. – № 2. – С. 64–72.
2. Быков, В. Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток / В. Л. Быков // Морфология. – 2000. – № 2. – С. 86–92.
3. Виноградов, В. В. Тучные клетки (генез, структура, функции) / В. В. Виноградов, Н. Ф. Воробьева. – Новосибирск : Наука, 1973.
4. Исеева, Е. А. Динамика популяции тучных клеток в слизистой оболочке пищевода под действием циклофосфана / Е. А. Исеева, В. Л. Быков, Е. О. Степанова // Морфология. – 2008. – Т. 133. – Вып. 2. – С. 53–54.
5. Красножёнов, Е. П. Морфофункциональное состояние тканевых базофилов при цитостатической болезни / Е. П. Красножёнов // Патол. физиол. и экспер. терапия. – 1994. – № 1. – С. 12–13.
6. Abraham, S. N. Mast cells and basophils in innate immunity / S. N. Abraham, M. Arock // Sem Immunol. – 1998. – № 10. – P. 373–381.
7. Barasch, A. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients : unanswered questions / A. Barasch, D. E. Peterson // Oral Oncol. – 2003. – № 39 (2). – P. 91–100.
8. Blijlevens, N. M. A. Mucosal barrier injury : biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy : an overview / N. M. A. Blijlevens, J. P. Donnelly, B. E. De Pauw // Bone Marrow Transplant. – 2000. – № 25. – P. 1269–1278.
9. Farahani, S. S. Comparison of mast cells count in oral reactive lesions / S. S. Farahani, A. Navabazam, F. S. Ashkevari // Pathol Res Pract. – 2010. – № 206 (3). – P. 151–155.
10. Gupta, A. Hyposalivation in elderly patients / A. Gupta, J. B. Epstein, H. Sroussi // J. Can. Dent. Assoc. – 2006. – № 72 (9). – P. 841–846.
11. Kaminer, M. S. Connective tissue mast cells exhibit time-dependent degranulation heterogeneity / M. S. Kaminer // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1995. – Vol. 2. – P. 297–301.
12. Majeed, S. K. Mast cell distribution in mice / S. K. Majeed // Arzneimittelforschung. – 1994. – Vol. 44. – № 10. – P. 1170–1173.

13. Metcalfe, D. D. Mast cells / D. D. Metcalfe, D. Baram, Y. A. Mekori // Physiol Rev. – 1997. – 77 (4). – P. 1033–1079.

14. Nurmenniemi, P. K. Mast cell subpopulations in gingival overgrowth induced by immunosuppressive and nifedipine medication / P. K. Nurmenniemi, H. E. Pernu, M. J. Knuuttila // J. Periodontol. – 2004. – Vol. 75. – № 7. – P. 933–938.

15. Peterson, D. E. Mucosal damage : a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy / D. E. Peterson, A. Cariello // Semin. Oncol. – 2004. – Vol. 31 (3 Suppl 8). – P. 35–44.

16. Puxeddu, A. Mast cells in allergy and beyond / A. Puxeddu [et al] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2003. – № 35 (12). – P. 1601–1607.

17. Scully, C. Oral mucositis : a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 1 : Pathogenesis and prophylaxis of mucositis / C. Scully // Head Neck. – 2003. – № 25. – P. 1057–1070.

18. Walsh, L. J. Mast cells and oral inflammation / L. J. Walsh // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2003. – № 14 (3). – P. 188–198.

РЕЗЮМЕ

И. В. Леонтьева, В. Л. Быков

Реакция системы тучных клеток слизистой оболочки полости рта на введение цитостатиков

В эксперименте на 60 мышах гистологически изучали изменения системы тучных клеток (ТК) слизистой оболочки и подслизистой основы языка при воздействии цитостатика циклофосфана (400 мг/кг массы тела в течение 1–5 суток) и через 10–20 суток после его отмены. Оценивали количество, топографию и степень дегрануляции ТК. Введение препарата вызывало снижение плотности расположения ТК в слизистой оболочке и подслизистой основе языка, увеличение относительного содержания ТК в непосредственной близости к базальной мембране эпителия и усиление их дегрануляции. Изменения более выражены на дорсальной поверхности языка и после прекращения введения препарата имеют частично обратимый характер.

Ключевые слова: язык, слизистая оболочка, подслизистая основа, тучные клетки, циклофосфан.

SUMMARY

I. V. Leontieva, V. L. Bykov

Response of the mast cell system of the oral mucosa to the cytostatic drug administration

Changes of the mast cell (MC) system in the tongue mucosa and submucosa were studied histologically in 60 mice after cytostatic drug cyclophosphamide administration (400 mg/kg of body weight for 1–5 days) and 10–20 days following its discontinuation. MC density, topography and their degranulation degree were evaluated. Drug administration resulted in MC density decrease within both mucosa and submucosa, increase in the relative number of MCs located close to the basement membrane, and enhanced MC degranulation. These changes were more expressed on the tongue dorsal surface and were partially reversible following drug discontinuation.

Key words: tongue, mucosa, submucosa, mast cells, cyclophosphamide.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 616.62-037-08-084

**В. Л. Эмануэль, С. Х. Аль Шукри,
С. Б. Ланда, А. Б. Чухловин,
Е. Т. Голощапов, Ю. В. Эмануэль,
Н. А. Лисовая, М. Г. Залеский,
М. И. Горбачёв, Н. О. Шабудина,
Н. А. Плеханова, А. А. Люблинская,
О. С. Напалкова, Е. В. Аплина,
М. А. Коваленко**

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ЕЕ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова РАН; ООО «Санаторий (курорт) «Краинка» Тульской области; Сибирский государственный медицинский университет

Мочекаменная болезнь (МКБ) является важной проблемой во всех странах мира, о чем свидетельствует пристальное обсуждение этой темы на всемирных, европейских, национальных конгрессах и симпозиумах урологов. По данным Сое et al. (2005), МКБ развивается на протяжении жизни примерно у 5 % женщин и 12 % мужчин, и имеется тенденция к росту заболеваемости. Особенно тревожной остается ситуация с рецидивным камнеобразованием, составляющим 42,0–50,0 %.

Развитие МКБ связано с физико-химическими процессами, при которых в результате превышения концентрации солей над порогом их растворимости в почечном фильтрате начинается образование кристаллов в мочевыводящей системе и их постепенный рост. Это свидетельствует о значительном ослаблении у больных МКБ тех механизмов, которые в норме защищают от выпадения нерастворимых конкрементов: цитраты, белки мочи, ингибирующие камнеобразование – остеопонтин, фрагмент протромбина F1, интер-альфа-трипсин, кальгранулин и, в особенности, белок Тамма–Хорсфалла. В целом у пациентов с МКБ присутствует выраженный сдвиг кристаллостаза мочи – интегрального параметра, являющегося новым компонентом гомеостаза и отражающего кристаллогенную стабильность данного биосубстрата.

В то же время недостаточно изучена роль бактериальной флоры в камнеобразовании. Показано, что уреазопозитивные штаммы бактерий *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium urealyticum* и других способствуют повышению концентрации солей аммония и повышению рН мочи, что ведет к повышенному риску формирования

оксалатных и струвитных камней. Особого внимания заслуживает *Proteus mirabilis*, который может образовывать биопленки, особенно – на поверхности мочевых катетеров. Интенсивный рост протея приводит к быстрому осаждению кальциевых конкрементов в просвете катетера и появлению потенциального источника восходящей мочевой инфекции. Весьма перспективным представляется исследование биологической роли других известных микроорганизмов как факторов защиты от уролитиаза. К ним относится, в частности, *Oxalobacter formigenes*, которая, находясь в кишечнике, вызывает расщепление оксалата и тем самым снижает его уровень в экскретах организма, в том числе и в моче. Экспериментальное применение подобных бактерий с целью реколонизации организма (например, после антибиотикотерапии), наряду с сокращением оксалатов в диете, может стать важным средством профилактики камнеобразования в мочевой системе.

Эти данные могут быть существенно дополнены с позиций нового, более общего понятия – феномена микроорганизмассоциированного кристаллогенеза в различных биосистемах. Имеющиеся в этой области первичные сведения позволяют предположить возможность управления этими процессами. Последнее обстоятельство представляется особенно актуальным, так как в настоящее время отсутствует единая система метафилактики камнеобразования при МКБ.

Малоизученной остается возможная роль функциональных генных вариантов в патогенезе МКБ. У больных МКБ выявлена разная частота генотипов почечного натрий-цитратного транспортного белка, остеопопина, гена рецептора витамина D (VDR), повышающий цитратурию, гена кальций-транспортирующего мембранного белка кишечника TRPV6 по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием. Следует, однако, отметить, что подобные исследования пока проводились, главным образом, в азиатских популяциях, они носят единичный характер и требуют подтверждения при обследовании населения России (как среди здоровых, так и больных МКБ).

Важные стабилизирующие и антибактериальные функции имеет мочевой белок Тамма–Хорсфалла (БТХ), который, в частности, связывает маннозозависимые фимбриии бактерий и блокирует контакты *E. coli* с клетками уротелия. В настоящее время ведется поиск возможных генных мутаций белковой части БТХ и ферментов гликозилирования этой молекулы. Изоэлектрическая точка чрезвычайно низкая (pI = 3,21), что связано с большим количеством остатков сиаловых кислот – около 5 % по массе. Локализуется БТХ в дистальных канальцах нефрона. Суточная продукция БТХ не превышает 50–150 мг. Определение молекулярного веса нативного БТХ разными авторами (и разными методами) давало разные значения: от 1,5 MD до 28 MD. С использованием различных биофизических методов, таких как вискозиметрия, центрифугирование в градиенте и индикатрисное светорассеяние, было показано, что БТХ в различных условиях может существовать в четырех олигомерных формах.

Основная форма, названная авторами T&HE(7), имеет молекулярный вес 7 MD и представляет собой гибкую нить диаметром 4–5 нм и длиной 600 нм с гидродинамическим радиусом $102,4 \pm 3,56$ нм [17]. Формируется эта форма при соединении двух цепей T&HDF, которая состоит из двух одинаковых гибких линейных олигомерных цепей того же диаметра 4–5 нм и длиной 300 нм.

Форма T&HDF неустойчива и легко распадается на две части, обозначаемые авторами как T&HE>DF. Эти части одинаковы по молекулярному весу (1,7 MD) и размерам (4×150 нм) и отличаются только поверхностным зарядом.

При повышении ионной силы раствора форма T&HE(7) образует еще одну полимерную форму T&HE(28), состоящую из 4 нитей T&HE(7). Такой тетрамер T&HE(7) имеет молекулярную массу 28 MD, ширину 8–10 нм, длину 1200 нм и гидродинамический радиус 500 нм. Эта форма плохо растворима и склонна к образованию коацерватов – слоев раствора с высоким содержанием полимера. При низкой концентрации БТХ, недостаточной для образования полимерного слоя, в растворе образуются мицеллы с гидродинамическим радиусом 2000–3000 нм.

Многие авторы отмечают, что БТХ у здоровых людей и у больных уролитиазом (МКБ) отличаются. В первую очередь, подчеркивается важная роль сиаловых кислот. В серии исследований было показано, что ингибирование роста кристаллов в нормальной моче обусловлено, в основном, наличием в моче олигомерных форм БТХ, что связано с его полианионной структурой [13, 20].

Итак, в настоящее время диагностика МКБ проводится в стадии отчетливых клинических проявлений по результатам ультразвукового и других методов визуализации. В связи с поздней диагностикой уролитиаза, его лечение включает меры по измельчению мочевых камней (литотрипсию) или их удалению хирургическим путем. Это сложное и дорогостоящее лечение является дополнительным фактором социальной значимости этой проблемы.

Иначе говоря, в настоящее время отсутствует комплексная технология исследования МКБ на молекулярно-биологическом уровне с применением интегральных постгеномных технологий, в том числе протеомики и метаболомики, и методов медицинской информатики. Ранняя, доклиническая диагностика уролитиаза позволит своевременно применить превентивные лечебные меры, снижающие риск развития мочекаменной болезни и меры метафилактики камнеобразования у больных рецидивирующим нефролитиазом.

Целью научного проекта, в реализацию которого вовлечены коллективы различных организаций, является изучение молекулярных механизмов развития МКБ для разработки метода диагностики на доаналитической стадии и алгоритма фармакологической модификации ее течения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа пациентов с МКБ формировалась из лиц, наблюдающихся в специализированном урологическом от-

делении клиники Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Верификация диагноза проводилась на основании комплекса клинических признаков, данных инструментального обследования, включающего ультразвуковое исследование, внутривенную урографию и, при показаниях, компьютерную спиральную томографию. Кроме того, проводился весь комплекс лабораторной диагностики по оценке мочевого синдрома, функционального состояния почек и наличия инфекции мочевыделительного тракта. Обязательным условием включения было добровольное согласие обследованных людей.

Группа больных МКБ составила 30 человек (14 женщины, 16 мужчины) в возрасте 25–60 лет. У всех больных мочекаменной болезнью был хронический пиелонефрит в латентной фазе. Группа сравнения была сформирована из 20 практически здоровых добровольцев и была сопоставима с группой обследованных по полу и возрасту.

Комплексное исследование, выполненное с участием разнообразных возможностей участников проекта, включало:

- метод динамического светорассеяния, который позволяет получать гистограммы распределения частиц по размерам в диапазоне от единиц нанометров до десятков микрон при сохранении нативных свойств биосубстратов;

- функциональную морфологию биологических жидкостей при фазовом переходе веществ из растворенного состояния в твердое с формированием определенных аморфных, кристаллических и псевдокристаллических структур с визуальной морфометрией;

- методы атомно-силовой микроскопии;

- ДНК-диагностику для количественной оценки патогенных микроорганизмов;

- биохимические и иммунохимические (Beckman Coulter) анализаторы;

- современные методы медицинской информатики Data mainig.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Верификация БТХ показала отсутствие в моче больных МКБ олигомерной формы T&HE(7) диаметром около 200 нм, характерных для здоровых лиц, и присутствие формы T&HE(28) как в свободном состоянии, так и ее агрегатов с кристаллами оксалатов и уратов размером порядка микрона и более. Это согласуется с данными о том, что сиалированный БТХ ингибирует развитие МКБ, а БТХ с недостатком сиаловых кислот является ее промотором. Нами выдвинута гипотеза, заключающаяся в том, что за счет отрицательного заряда олигомерная форма T&HE(7) создает в моче структуру типа «коллоидного матрикса», препятствующую слипанию и росту микрокристаллов оксалатов, т. е. развитию МКБ. В случае потери зарядов, в силу различных причин (вероятнее всего, десилирования), при уменьшения рН и возрастании осмолярности мочи происходит полимеризация формы

T&HE(7) до состояния T&HE(28), которая образует филаменты и «пучки», составляющие основу гиалиновых цилиндров. При взаимодействии с кристаллами оксалатов и уратов эта форма образует нерастворимые конгломераты, которые служат центрами кристаллизации, и, таким образом, БТХ становится промотором МКБ.

С целью исследования динамики распада олигомеров БТХ от изначальных форм T&HE(7) и T&HE(28) и определения отличий этого процесса в образцах БТХ, выделенных из мочи здоровых людей, от людей, страдающих МКБ, было использовано действие 6М-гуанидина, разрушающего нековалентные связи, что приводит к распаду олигомеров и других белковых комплексов до мономеров. Было выявлено, что в динамике деградации олигомерных форм БТХ можно выделить две отчетливо различающиеся стадии:

1) короткая стадия, длящаяся в течение 5 минут, – распад форм T&HE(7) и T&HE(28) до T&HE@DF;

2) продолжительная стадия, длящаяся в течение 4 часов, – деградация форм T&HE@DF до мономеров.

Наиболее затрудненной оказалась деградация крупных устойчивых агрегатов формы T&HE(28) с кристаллами оксалатов и уратов. Иначе говоря, именно эти агрегаты могут служить ядрами для роста почечных конкрементов.

Переход от олигомерной формы T&HE(7) к форме T&HE(28) зависит от ионной силы раствора. У людей, страдающих мочекаменной болезнью, этот переход осуществляется при гораздо более низкой ионной силе, чем у контрольной группы.

Методом ПЦР-диагностики *Proteus mirabilis* и *Corynebacterium urealiticum* было показано существенное повышение частоты *C. urealiticum* в мочевых осадках у больных с МКБ по сравнению со здоровыми лицами, что может быть существенным фактором патогенеза МКБ, особенно у лиц старших возрастов. У пациентов, инфицированных *Proteus mirabilis*, отмечается достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации и протеинурия.

Совокупность данных концептуального характера позволила провести эмпирическое изучение возможности изменения уровня активности кристаллообразования под действием химических факторов. Так, в образцах мочи с активным процессом кристаллообразования после добавления к ним уксусной кислоты в 95,4% формировалась белковая краевая зона, характерная для мочи без кристаллообразования.

Предположив, что различные муколитики способны воздействовать на муцин не только в трахеобронхиальном тракте, но и в почках, изучено их влияние в пробах мочи больных с активным камнеобразованием. Результаты экспериментов показали, что внесение в мочу с выраженной активностью кристаллообразования мукалтина и бромгексина вызывает снижение уровня ее кристаллообразующей активности. На основании проведенных экспериментальных исследований было изучено действие этих муколитиков на кристаллообразующую активность мочи у пациентов на фоне санаторно-курортного лече-

ния МКБ в условиях курорта «Крайнка» Тульской области (при информированном согласии).

Результаты наблюдений за пациентами показали уменьшение активности кристаллообразования в контрольной группе в 50,0%, а в опытной, где пациенты получали муколитики, – в 80,0% случаев ($p < 0,05$). Отсутствие эффекта от лечения в группе пациентов, получавших стандартное санаторно-курортное лечение, было 30,0%, а в группе получавших муколитики – 11,1% ($p < 0,05$). Усиление активности кристаллообразования выявлено в 20,0% случаев в контрольной группе и только у 8,9% пациентов, получавших муколитические препараты ($p < 0,05$).

Таким образом, применение муколитических препаратов, наряду со стандартным санаторно-курортным лечением, у больных с МКБ оказывает достоверное снижение уровня активности кристаллообразования в моче, а в ряде случаев вызывает его полное прекращение.

Резюмируя представленный материал, можно констатировать, что результаты исследований подтверждают ранее высказанную концепцию о механизмах развития МКБ при нарушениях формирования БТХ, его сиилирования, проявляющихся при сочетании гиперосмолярности мочи и наличии рН, оптимальной для кристаллизации оксалатов, формирование которой может быть обусловлено и инфицированием мочевых путей уреазопозитивной микрофлорой. Гиперполимеризация модифицированных форм БТХ, инициирующая кристаллогенез, может быть верифицирована биофизическими технологиями (кристаллография, лазерная корреляционная спектроскопия), что позволяет проводить донозологическую диагностику. Апробированная технология деполимеризации макромолекулярных структур БТХ открывает путь для целенаправленной фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев, А. В. Мочекаменная болезнь / А. В. Аляев, Р. Г. Григорян, А. И. Рудина. – М. : Литера, 2007. – 80 с.
2. Залеский, М. Г. Клинико-лабораторная информативность исследования процесса структуризации капель мочи и других биологических жидкостей : автореф. дис. канд. мед. наук / М. Г. Залеский. – СПб., 2006. – 35 с.
3. Консервативное лечение мочекаменной болезни : пособие для врачей / под ред. И. С. Колпакова. – М. : МИА, 2009. – С. 8–15.
4. Короткова, О. В. Тамма–Хорсфалла протеин как маркер поражения почек у больных пожилого и старческого возраста с внебольничными пневмониями : автореф. дис. канд. мед. наук / О. В. Короткова. – СПб., 2008. – 28 с.
5. Ланда, С. Б. Применение метода динамического светорассеивания для исследования обратимых мегамолекулярных комплексов белка Тамма–Хорсфалла и их роли в ранней диагностике уролитиаза / С. Б. Ланда [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 6. – С. 33–38.
6. Ланда, С. Б. Роль белка Тамма–Хорсфалла в развитии мочекаменной болезни / С. Б. Ланда [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 3. – С. 35–38.
7. Лисовая, Н. А. Лабораторные подходы к выявлению мочекаменной болезни. Доклиническая диагностика у детей / Н. А. Лисовая // Terra medica. – 2001. – № 3. – С. 50–56.
8. Максимов, С. А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей организма как метод диагностики в медицине /

С. А. Максимов // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 80–83.

9. Применение лазерной корреляционной спектроскопии для исследования субфракционного состава мочи у больных сахарным диабетом 2 типа : пособие для врачей / под ред. С. Б. Шустова и В. Л. Эмануэля. – СПб., 2004. – 27 с.

10. Чухловин, А. Б. Факторы патогенеза и лабораторная диагностика мочекаменной болезни / А. Б. Чухловин, Ю. В. Эмануэль // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 7. – С. 56–58.

11. Чухловин, А. Б. Факторы солевого баланса и возможная генетическая предрасположенность в развитии мочекаменной болезни / А. Б. Чухловин // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 1. – С. 26–29.

12. Эмануэль, В. Л. Пособие для семейного врача по лабораторным технологиям и интерпретации исследование мочи / В. Л. Эмануэль. – СПб. : Трида, 2007. – 128 с.

13. Carvalho, M. Role of Tamm-Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization / M. Carvalho, R. A. Mulinari, Y. Nakagawa // Brazilian Journal of Medical and biological research. – 2002. – Vol. 35. – P. 1165–1172.

14. Cavallone, D. Variation of High-mannose Chains of Tamm-Horsfall Glycoprotein Confers Differential Binding to Type 1-fimbriated *Escherichia coli* / D. Cavallone, N. Malagolini, A. Monti // Jour. of biological chemistry. – 2003. – Vol. 3. – P. 35–86.

15. Honow, R. Influence of grapefruit-, orange-, and apple-juice consumption on urinary variables and risk of crystallization / R. Honow [et al] // J. Nutr. – 2003. – Vol. 90. – P. 295–300.

16. Mo Lan. Ablation of the Structural Gene for Tamm-Horsfall Protein Increases the Susceptibility of Mice to Bladder Colonization by Type 1-fimbriated *Escherichia coli* / Lan Mo [et al] // Departments Articles in Pres S. Am J Physiol Renal Physiol. – 2003. – Vol. 10. – P. 1152.

17. Oliver, C. J. Determination of the Diffusion Coefficient and Molecular Weight of Tamm-Horsfall Glycoprotein by Intensity Fluctuation Spectroscopy / C. J. Oliver [et al] // Biopolymers. – 1971. – № 9. – P. 1731–1733.

18. Raffi, H. S. Tamm-horsfall protein protects against urinary tract infection by proteus mirabilis / H. S. Raffi [et al] // J. Urol. – 2009. – Vol. 5. – P. 334–335.

19. Serafini-Cessi Franca. Tamm-Horsfall Glycoprotein : Biology and Clinical Relevance / Franca Serafini-Cessi, Nadia Malagolini, Daniela Cavallone // Am. Jour. of Kidney Diseases. – 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 658–676.

20. Shigara, H. Inhibition of calcium oxalate crystal growth *in vitro* by uropontin : Another member of the aspartic acid-rich protein superfamily / H. Shigara, // J. Medical Sciences. – Vol. 89. – P. 426–430.

21. Soriano, F. Microbiological and clinical features of *Corynebacterium urealyticum* : urinary tract stones and genomics as the Rosetta Stone / F. Soriano, A. Tauch // Clin. Microbiol. Infect. – 2008. – Vol. 14. – P. 632–643.

22. Stankowska, Dorota. Quantification of *Proteus mirabilis* virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones / Dorota Stankowska, Marek Kwinkowski, Wieslaw Kaca // Jour. of Microbiology, Immunology and Infection. – 2008. – № 4. – P. 243–253.

23. Tamm, I. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and newcastle disease viruses / I. Tamm, F. L. Horsfall // J. Exp. Med. – 1952. – Vol. 95. – P. 71–97.

РЕЗЮМЕ

В. Л. Эмануэль, С. Х. Аль Шукри, С. Б. Ланда, А. Б. Чухловин, Е. Т. Голощанов, Ю. В. Эмануэль, Н. А. Лисовая, М. Г. Залеский, М. И. Горбачев, Н. О. Шабудина, Н. А. Плеханова, А. А. Люблинская, О. С. Напалкова, Е. В. Аплина, М. А. Коваленко

Исследование молекулярно-биологических факторов развития мочекаменной болезни и идентификация молекулярных мишеней для ее терапии и профилактики

Комплексное исследование биофизических и биохимических характеристик (метод динамического светорассеяния, функциональная морфология биологических жидкостей при фазовом переходе веществ из растворенного состояния в твердое, ДНК-диагностика для выявления патогенных микроорганизмов) мочи 30 больных мочекаменной болезнью и 20 здоровых лиц подтвердило концепцию о механизме развития МКБ при нарушении свойств уропротеина Тамма–Хорсфалла в сочетании с гиперосмолярностью и изменениями рН мочи, а также инфицированием мочевых путей уреазопозитивной микрофлорой. Апробирована технология деполимеризации макромолекулярных изменений уропротеина Тамма–Хорсфалла, которая открывает путь для целенаправленной фармакотерапии.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, биофизическое и биохимическое исследование, белок Тамма–Хорсфалла, уреазопозитивные микроорганизмы, метафилактика, оксалаты, ПЦР-диагностика, кристаллография, фармакотерапия.

SUMMARY

V. L. Emanuel, S. H. Al-Shukri, S. B. Landa, A. B. Chukhlovin, E. T. Goloshchapov, Yu. V. Emanuel, N. A. Lysovaya, M. G. Zaleskyi, M. I. Gorbachev, N. O. Shabudina, N. A. Plekhanova, A. A. Lublinskaya, O. S. Napalkova, E. V. Aplina

Studies of molecular factors predisposing for kidney stone disease and identification of molecular targets for its therapy and prophylaxis

A combined study of urine samples from 30 patients with kidney stone disease (KSD) and 20 matched healthy persons was performed using a variety of biophysical and biochemical parameters (dynamic light scatter analysis, functional morphology of biological fluids upon their phase transition to solid state, DNA diagnostics of pathogenic microorganisms). The data obtained confirmed the conceptual mechanism of KSD development in case of functional changes of Tamm-Horsfall protein, along with hyperosmolarity and altered pH of urine, as well as urinary tract infection with urease-positive microflora. A novel technique of macromolecular depolymerization testing was applied for measuring the Tamm-Horsfall protein changes, thus presuming a potential for a targeted pharmacotherapy.

Key words: kidney stone disease, biophysical and biochemical study, Tamm-Horsfall protein, urease-positive microorganisms, metaphylaxis, oxalates, PCR diagnostics, crystallography, pharmacotherapy.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 616.36-002-036.12-07-073.432.19

**Ю. В. Лымарь, С. Е. Нифонтов,
А. Я. Гудкова, Т. В. Антонова**

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОКАРДИО- ГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВА- НИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИ- ЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины, Институт сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сохраняется неуклонная тенденция к росту заболеваемости HCV-инфекцией в мире и Российской Федерации. Гепатит С занимает особое место в структуре вирусных гепатитов и является ведущей патологией печени у человека. Эта инфекция служит частой причиной хронических гепатитов (70%), цирроза печени (40%) и гепатоцеллюлярного рака (60%). Гепатит С отличается особенностями течения инфекционного процесса: имеет длительный скрытый период и высокую частоту внепеченочных проявлений, что существенно затрудняет его своевременное распознавание. Сведения о системных сосудистых повреждениях при этом заболевании касаются преимущественно HCV-ассоциированной криоглобулинемии, проявляющейся кожным некротизирующим васкулитом, легочным васкулитом, интерстициальным легочным фиброзом. В то же время развитие большинства внепеченочных синдромов связывают с васкулитом мелких артерий на фоне HCV-инфекции [2]. К известным, но редким проявлениям HCV-инфекции относят гипертрофическую кардиомиопатию.

Впервые о наличии связи HCV-инфекции с заболеваниями сердца сообщалось в рамках многоцентрового исследования, проведенного в Японии. Участвуя в проекте Комитета Экспертов ВОЗ по изучению первичных кардиомиопатий, А. Матсумори и соавт. [5] высказали предположение о возможной связи между HCV-инфекцией и кардиомиопатией среди жителей Японии. Им удалось выявить антитела к HCV у 74 из 697 (10,6%) пациентов с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией и у 42 из 693 (6,3%) пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Частота обнаружения маркеров вируса у жителей Японии с кардиомиопатией значительно превышала показатели распространенности HCV-инфекции у здоровых доноров. Позднее факт наличия связи между этими заболеваниями был подтвержден в исследованиях, проводимых в других странах [1, 3, 4]. Вместе с тем данные о взаимоотношениях сердечно-сосудистой системы и HCV-инфекции остаются скудными, противоречивыми и далеко не полными.

Цель исследования: оценить структурные и гемодинамические характеристики сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных хроническим гепатитом С (ХГС) по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 72 больных ХГС (24 женщины и 48 мужчин) с минимальной и умеренно выраженной клинико-биохимической активностью заболевания, в возрасте от 19 до 48 лет (средний возраст – 32,4 года), с предполагаемой продолжительностью инфицирования от года до 25 лет (в среднем 9,2 года). Диагноз «ХГС» устанавливали на основании клинико-эпидемиологических, биохимических данных и верифицировали обнаружением в крови HCVAb и RNA-HCV. Из исследования были исключены лица с отягощенной наследственностью и сопутствующими заболеваниями ССС, наркотики, лица, злоупотребляющие алкоголем, а также больные ХГС в цирротической стадии заболевания. Во всех случаях у обследованных больных отсутствовали в крови HBsAg, антитела к ВИЧ и маркеры аутоиммунного поражения печени.

У обследованных пациентов заболевание было обусловлено преимущественно 3a- (47,2%) и 1b- (27,8%) генотипами HCV. Уровень билирубина крови у всех пациентов был в пределах нормальных значений ($15,3 \pm 3$ мкмоль/л). При ХГС важным фактором, отражающим в большинстве случаев активность процесса, является активность АлАТ в крови (норма – до 40 е/л). У 13 пациентов этот показатель был стабильно нормальным. В большинстве случаев (34 больных) во время исследования активность АлАТ была повышена и более чем в 2 раза превышала нормальные значения ($\geq 2N$).

Инструментальное исследование ССС включало ЭхоКГ (М-модальный, двумерный и доплеровский режимы). Оценку степени отклонения выявленных параметров от нормы проводили по рекомендациям Европейской ассоциации по эхокардиографии и Европейского общества кардиологов.

Группу сравнения составили 12 практически здоровых лиц, сопоставимых по антропометрическим и возрастным характеристикам с больными ХГС. Полученные данные обработаны в статистической программе SPSS 14.0RU с применением непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средние показатели ЭхоКГ у больных ХГС существенно не отличались от полученных данных в группе сравнения (табл. 1).

У 41 из 72 (57%) обследованных больных были выявлены отклонения от одного до нескольких параметров ЭхоКГ. Нами выбраны индексированные показатели объемов и размеров полостей сердца (расчет на площадь поверхности тела) для получения более точных результатов. В табл. 2 приведены средние значения параметров ЭхоКГ у больных ХГС в зависимости от активности АлАТ и ге-

Таблица 1

Показатели структурных изменений миокарда у больных ХГС по данным ЭхоКГ-исследования

Показатель	Всего больных ХГС (n=72)		Группа сравнения (n=12)	
	M±m	диапазон	M±m	диапазон
Индекс объема левого предсердия (иОЛП), мл/м ²	27,3±0,1	17; 40,6	26,2±0,2	20; 31
Индекс объема правого предсердия (иОПП), мл/м ²	23,6±0,6	14,1; 36,9	25,3±0,9	18; 31
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), г/м ²	94,1±2,7	61; 153	94,3±2,5	65; 125
Фракция выброса, % (ФВ)	58,3±0,6	40,6; 65,6	60,5±0,9	49,3; 67,8
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), mmHg	28,6±0,5	22,0; 38,0	26,5±0,9	22,0; 31,0
Индекс конечно-диастолического размера левого желудочка (и ДРЛЖ), см/м ²	2,7±0,3	2,1; 3,5	2,6±0,2	2,4; 3,1

Примечание: здесь и далее р – достоверность различий между группами;
* р<0,05.

Таблица 2

Показатели гемодинамических изменений у больных ХГС в зависимости от активности АлАТ и генотипа HCV

Показатель	Активность АлАТ		Генотип вируса	
	норма (n=13)	2 норм (n=34)	1b (n=20)	3a (n=34)
Индекс объема левого предсердия (иОЛП), мл/м ²	28,8±1,5	27,2±1,0	25,9±1,3	28,3±0,9
Индекс объема правого предсердия (иОПП), мл/м ²	24,9±1,7	23,3±0,8	22,1±1,1	24,6±0,9
Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), г/м ²	96,9±6,6	98,9±4,2	96,5±5,6	94,2±4,0
Фракция выброса (ФВ), %	57,9±1,4	58,2±0,7	58,3±0,7	58,1±1,0
Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), mmHg	27,8±1,3	29,0±0,7	28,8±1,1	28,6±0,6
Индекс конечно-диастолического размера левого желудочка (и ДРЛЖ), см/м ²	2,5±0,1	2,7±0,2	2,8±0,2	2,6±0,1

нотипов вируса. Достоверных различий средних показателей выявить не удалось. В связи с этим был проведен анализ отдельных показателей ЭхоКГ.

Индекс объема левого предсердия (иОЛП) был повышен у 21 (29%) пациентов (6 женщин и 15 мужчин) и в среднем составил 33,3±0,8 мл/м² (29,0; 40,6). Важно, что у 8 больных этот показатель превышал 34 мл/м², что убедительно свидетельствовало об умеренной дилатации левого предсердия. Активность АлАТ в группе больных ХГС с повышенным иОЛП колебалась от 10 до 264 ед./л (89,5±15,8 ед./л). У большинства пациентов (в 13 случаях) был выявлен 3а-генотип. Возраст пациентов этой группы в среднем составил 34,9 года. Длительность предполагаемого инфицирования ХГС была от 2 до 18 лет (8,5±1,5 года).

Индекс объема правого предсердия (иОПП) был повышен у 9 (13%) больных ХГС (из них 1 женщина), в среднем показатель составил 31,2±0,9 мл/м² (29,0; 36,9).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанный по формуле 1986 г., был увеличен у 19 больных и составил у 5 женщин 96,6±1,3 г/м² (95; 102), у 14 мужчин – 127,5±2,9 г/м² (115; 152). В 5 случаях ИММЛЖ превышал 130 г/м², что свидетельствовало о выраженной степени его гипертрофии.

Снижение фракции выброса (ФВ) < 50% наблюдалось у 6 человек, из них у двоих ФВ была < 44%, что может свидетельствовать о нарушении сократимости левого желудочка.

Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 30 mmHg наблюдалось у 17 больных ХГС, оно составило в среднем 32,7±2,4 mmHg (30,5; 38), что может свидетельствовать в пользу умеренной легочной гипертензии. В 4 случаях обнаружено более значительное повышение СДЛА ≥ 35 mmHg. Эти пациенты имели разную продолжительность инфицирования (от 3 до 10 лет), 1b-генотип и стабильно повышенную активность АлАТ. Существенных отличий по другим ЭхоКГ-параметрам в этих случаях выявить не удалось.

Необходимо отметить, что при сравнении показателей ЭхоКГ у больных с разной активностью АлАТ получены статистические различия по уровню СДЛА. Существенно, на наш взгляд, что у больных ХГС с разной биохимической активностью (по уровню АлАТ) обнаружены различия средних значений показателей систолического давления в легочной артерии. Так, при стабильно нормальной активности АлАТ СДЛА в среднем составило 26,8±0,9 mmHg, при повышенной активности АлАТ – 30,1±0,6 mmHg (p=0,022).

Особое внимание обратил на себя случай ХГС, вызванный 3а-генотипом вируса у мужчины 40 лет, с длительностью инфицирования 16 лет. Течение заболевания сопровождалось умеренно повышенной активностью АлАТ (на момент обследования – 101 ед./л) и высокой вирусной нагрузкой. По данным ЭхоКГ, у пациента выявили признаки дилатации обоих предсердий, причем значительно был повышен иОЛП (> 34 мл/м²), а также признаки гипертрофии и нарушения диастолической функции левого желудочка. В данном случае можно полагать, что значительные структурные и гемодинамические изменения в миокарде обусловлены HCV-инфекцией.

Таким образом, у больных ХГС обнаружены изменения эхокардиографических параметров, свидетельствующие о вовлечении сердечно-сосудистой системы в патологический процесс.

Требует дальнейшего изучения участие гепатита С в повреждении сосудов и миокарда, а также роль кардиоваскулярных механизмов в прогрессировании HCV-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gudkova, A. Ya. Structural myocardial changes and elevation of blood pressure in pulmonary circulation in patients with chronic viral hepatitis C / A. Ya. Gudkova // 12th World Congress on Heart Disease, Vancouver, Canada. July 16–19, 2005. – 2005. – P. 405.

2. *Ferri, C.* HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri [et al] // Clin Exp Rheumatol. – 2003. – № 21 (6 Suppl. 32). – P. S78–S84.

3. *Kuhl, U.* Evaluation of viral infection in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction / U. Kuhl [et al] // Circulation. – 2005. – № 111. – P. 887–893.

4. *Lamprecht, P.* The cryoglobulinemic syndrome-report from the workshop on classification and on the 10th conference of the Italian Society for the treatment of Cryoglobulinemia, Modena, 29 Sept., 2003 / P. Lamprecht // Z. Rheumatol. – 2004. – № 63 (3). – P. 235–238.

5. *Matsumori, A.* Hepatitis C virus infection and heart diseases: a multicenter study in Japan / A. Matsumori. – 2000–2005.

6. *Roberto, M. Lang.* Recommendations for Chamber Quantification: a Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology / M. Roberto Lang // Journal of the Am. Society of Echocardiography. – 2005. – dec. – P. 1447.

РЕЗЮМЕ

Ю. В. Лымарь, С. Е. Нифонтов, А. Я. Гудкова, Т. В. Антонова

Результаты эхокардиографического исследования у пациентов с хроническим гепатитом С

В работе представлены результаты эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования (М-модальный, двумерный и доплеровский режимы) 72 больных хроническим гепатитом С. У 57 % пациентов обнаружены отклонения от одного до нескольких параметров ЭхоКГ. В 24 % случаев выявлены признаки повышения систолического давления в легочной артерии, что ассоциировано с биохимической активностью гепатита (по уровню АлАТ).

Ключевые слова: хронический гепатит С, эхокардиография.

SUMMARY

Yu. V. Lymar, S. E. Nifontov, T. V. Antonova, A. Ya. Gudkova

Results of Echocardiography study in patients with chronic viral hepatitis C

The paper presents the results of echocardiography investigations in 72 patients suffering from chronic viral hepatitis C. From one to several echocardiography parameters were found to deviate from the norm in 57 % of the patients. The signs of elevation of pulmonary artery systolic pressure were registered in 24 % of the cases, that was considered to be associated with biochemical activity of hepatitis (ALT activity).

Key words: HCV-infection, echocardiography.

© М. А. Романова, Т. В. Антонова, Е. Г. Сергеева, 2010 г.
УДК 616.36-002-036.12

**М. А. Романова, Т. В. Антонова,
Е. Г. Сергеева**

ПОКАЗАТЕЛЬ ИНДЕКСА НОМА-IR У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит С – одна из глобальных проблем здравоохранения. В настоящее время, по разным подсчетам, число инфицированных достигает 500 млн человек. К клиническим особенностям течения гепатита С следует, в первую очередь, отнести высокую частоту хронизации гепатита (85 %), длительное клинически благоприятное течение заболевания при наличии прогрессирования патоморфологических изменений в ткани печени с высокой частотой развития цирроза печени. Эти особенности клинической картины заболевания приводят к тому, что гепатит С часто диагностируется на далеко зашедших стадиях, как правило, в дебюте декомпенсации цирроза печени. Эти обстоятельства объясняют столь пристальное внимание исследователей к механизмам развития инфекционного процесса и, в частно-

сти, инициации и прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС).

В настоящее время установлен ряд факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, среди которых выделяют возраст больного (старше 40 лет), длительность течения инфекции, мужской пол, генотип вируса (1 генотип) и употребление алкоголя [5].

В последнее время среди факторов прогрессирования ХГС широко обсуждают инсулинорезистентность. В литературе описывают два возможных механизма развития инсулинорезистентности у больных ХГС. Первый механизм не связан с инфицированием вирусом гепатита С (ВГС) и обусловлен имеющимися у пациента метаболическими нарушениями, в первую очередь, висцеральным (абдоминальным) ожирением – это так называемая «метаболическая» инсулинорезистентность. Второй механизм непосредственно связан с инфицированием ВГС и развитием вирусного гепатита – это «вирусная» инсулинорезистентность [1–4, 6, 7].

Цель исследования: оценить частоту выявления инсулинорезистентности по индексу НОМА-IR у больных ХГС и ее связь с нарушением жирового обмена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 75 больных ХГС (35 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 20 до 55 лет. Средний возраст обследованных составил $36,1 \pm 9,2$ года.

Диагноз «ХГС» установлен на основании обнаружения в крови маркеров вируса: HCV-Ab, RNA-HCV, а также по совокупности клинико-anamnestических, эпидемиоло-

гических, биохимических, инструментальных данных согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). У 76% больных гепатит С был выявлен при скрининговом обследовании (во время подготовки к операции, при постановке на учет в женскую консультацию в связи с беременностью, обследованием перед донорской сдачей крови, по контакту и т. д.), и только 24% пациентов были обследованы целенаправленно в связи с наличием клинико-лабораторных отклонений (жалобы, повышение АЛТ, гепатомегалия по данным УЗИ). Практически у половины больных (44,6%) давность гепатита составила более 8 лет, у 27,0% – от 3 до 8 лет, у 18,9% – до 3 лет, у 9,5% продолжительность заболевания установить не удалось.

ХГС у 52,4% был обусловлен 1b-генотипом ВГС, у 46,0% – 3a-генотип. Об активности гепатита судили по биохимическим показателям – активности АлАТ (МЕ/л) и уровню тимоловой пробы (ед.), отражающим выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. У 20 пациентов по шкале METAVIR была оценена степень фиброза печени по результатам биопсии печени, эластографии печени и фибромакс-теста.

У всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) методом Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Согласно критериям ожирения ВОЗ (1997), распределение пациентов по ИМТ оказалось следующим: у 36 больных ХГС (48%) масса тела была нормальной, у 31 (41,3%) обнаружена избыточная масса тела; у 6 пациентов (8,0%) диагностировано ожирение 1 степени, у 2 (2,6%) – ожирение 2 степени.

Наличие абдоминального ожирения устанавливали путем измерения обхвата талии в соответствии с IDF-критерием 2005 г. (у мужчин > 94 см; у женщин > 80 см). На этом основании у 33 пациентов с ХГС (44%) диагностировано абдоминальное ожирение. Уровень глюкозы в венозной крови определяли натощак ферментативным колориметрическим методом. Содержание иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли натощак методом ИФА с использованием тест-системы «DRG Insulin ELISA» (США). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) использовали индекс НОМА-IR (D. Matthews, 1985) (глюкоза натощак, ммоль/л \times инсулин натощак мкЕД/мл/22,5). Наличие ИР подтверждали показателем при НОМА-IR $\geq 2,27$.

Критериями исключения при подборе пациентов для проведения исследования были признаки субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (по Child-Pugh, 1973), хронические заболевания печени другой этиологии (в том числе вирусный гепатит В), хронический алкоголизм, сахарный диабет, симптоматическая артериальная гипертензия, тяжелая сопутствующая соматическая патология, а также потребление наркотических средств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инсулинорезистентность (НОМА-IR $\geq 2,27$) диагностирована у 27 (36,0%) больных ХГС.

Результаты анализа значений НОМА-IR и частоты выявления ИР в зависимости от возраста пациентов, наличия признаков нарушения жирового обмена приведены в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, средние значения НОМА-IR были достоверно выше у больных ХГС старшей возрастной группы (старше 40 лет). Существенно выше НОМА-IR оказался у пациентов с повышенным ИМТ ($\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) и наличием абдоминального ожирения. У больных ХГС с признаками нарушения жирового обмена достоверно чаще регистрировали ИР (51,5–56,4%). Частота выявления ИР у обследованных больных подтверждает тесную связь этого состояния с признаками нарушения жирового обмена. Это положение подтверждают результаты корреляционного анализа. Получена положительная корреляция между значениями НОМА-IR и ИМТ ($r=0,450$, $p<0,01$), а также НОМА-IR и объемом талии ($r=0,412$, $p<0,01$).

Проведена оценка изменений индекса НОМА-IR и частоты выявления ИР в зависимости от характеристик ХГС: биохимических показателей активности (АлАТ, тимоловая проба), стадии фиброза печени, а также генотипа ВГС. По активности АлАТ выделены 2 группы пациентов: с активностью АлАТ в пределах нормальных значений и повышенной активностью показателя (более четырех норм). По уровню тимоловой пробы выделены пациенты с нормальным и повышенным значением показателя. По выраженности фиброза печени больные разделены на группы с отсутствием или слабовыраженным фиброзом (F0–F1) и с умеренным или выраженным фиброзом вплоть до цирроза (F2–F4). Как видно из данных табл. 2, не обнаружено

Таблица 1

Величина индекса НОМА-IR и частота инсулинорезистентности у больных ХГС в зависимости от возраста, выраженности расстройств жирового обмена

Показатель	Возраст, лет			ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$			Абдоминальное ожирение		
	39	40	p	24,9	25	p	нет	есть	p
НОМА-IR (M \pm m)	2,00 \pm 1,21	2,99 \pm 2,25	<0,05	1,55 \pm 0,65	3,02 \pm 1,96	0,01	1,77 \pm 1,11	3,00 \pm 1,95	<0,01
ИР (НОМА-IR $\geq 2,27$), %	31,4	43,5	>0,05	13,9	56,4	<0,05	23,8	51,5	<0,05

Таблица 2

Величина индекса НОМА-IR и частота инсулинорезистентности у пациентов с разными генотипами ВГС, степенью активности хронического гепатита и выраженностью фиброза печени

Показатель	Генотип HCV			Активность АлАт (МЕ/л)			Тимоловая проба (ед.)			Степень фиброза (шкала METAVIR)		
	1b	3a	p	N (40)	4N (160)	p	N (5)	1,5N (7,5)	p	F0-1 n=13	F2-4 n=7	p
НОМА-IR (M \pm m)	2,23 \pm 1,94	2,34 \pm 1,39	>0,05	1,92 \pm 1,18	2,55 \pm 2,30	>0,05	2,29 \pm 1,79	3,62 \pm 2,29	=0,057	1,90 \pm 1,04	3,47 \pm 3,16	>0,05
ИР (НОМА-IR $\geq 2,27$), %	38,2	31,0	>0,05	23,5	42,9	>0,05	33,3	75,0	<0,05	23,1	28,6	>0,05

различий средних величин НОМА-IR и частоты выявления ИР в зависимости от генотипа ВГС. У больных с признаками биохимической активности ХГС имеется тенденция к более высокому уровню НОМА-IR. При повышенном уровне тимоловой пробы, отражающей активность мезенхимального воспаления, достоверно чаще встречалась ИР. Корреляционный анализ позволил подтвердить наличие связи между ИМТ и тимоловой пробой ($r=0,271$, $p<0,05$). При выраженном фиброзе печени имела место тенденция к более высокому значению НОМА-IR.

С учетом известной связи ИР и нарушений жирового обмена представлял интерес анализ показателя НОМА-IR у 36 больных ХГС с нормальной массой тела и отсутствием абдоминального ожирения. Из этой группы у 13,9% (5 больных) НОМА-индекс составил $\geq 2,27$, что указывало на наличие ИР. У этих больных отмечен более высокий уровень активности АлАТ ($138,2 \pm 47,7$ и $82,0 \pm 56,1$ МЕ/л, $p<0,05$).

Таким образом, у больных ХГС обнаружены признаки инсулинорезистентности как связанные, так и не связанные с нарушением жирового обмена. Обнаружена тенденция к более активному (по биохимическим показателям) течению хронического гепатита С у больных с наличием инсулинорезистентности, что нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adinolfi, L. E.* Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity / L. E. Adinolfi [et al] // *Hepatology*. – 2001. – P. 331358–331364.
2. *Kawaguchi, T.* Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / T. Kawaguchi [et al] // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165 – P. 1499–1508.
3. *Lo Iacono, O.* The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C / O. Lo Iacono [et al] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1181–1191.

4. *Monto, A.* Steatosis in chronic hepatitis C : relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol / A. Monto [et al] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 729–736.

5. *Poynard, T.* Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard [et al] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 34. – P. 730–739.

6. *Rubbia-Brandt, L.* Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way / L. Rubbia-Brandt [et al] // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 406–412.

7. *Shintani, Y.* Hepatitis C virus infection and diabetes : direct involvement of the virus in the development of insulin resistance / Y. Shintani // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 840–848.

РЕЗЮМЕ

М. А. Романова, Т. В. Антонова, Е. Г. Сергеева

Показатель индекса НОМА-IR у больных хроническим гепатитом С

Произведена оценка показателя НОМА-IR у 75 взрослых больных хроническим гепатитом С. Инсулинорезистентность (НОМА-IR $\geq 2,27$) диагностирована у 27 (36,0 %) пациентов. Показана тесная связь инсулинорезистентности с ожирением, в том числе абдоминальным. Обнаружена тенденция к более высокому уровню НОМА-IR у больных с признаками биохимической активности ХГС и выраженным фиброзом печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, индекс НОМА-IR.

SUMMARY

M. A. Romanova, T. V. Antonova, E. G. Sergeeva

НОМА-IR index characteristics in patients with chronic hepatitis C

НОМА-IR indices were estimated in 75 adult patients with chronic viral hepatitis C. Insulin resistance (НОМА-IR ≥ 2.27) was diagnosed in 27 patients (36 %). Insulin resistance was found to have close association with obesity (inc. abdominal type). Tendency to a high НОМА-IR level was noticed in patients with signs of biochemical activity of chronic hepatitis and marked hepatic fibrosis.

Key words: chronic hepatitis C, index НОМА-IR, insulin resistance.

© Н. С. Каштанова, А. П. Скоромец, А. С. Иова, 2010 г.
УДК 616.832-002.191-053.32

**Н. С. Каштанова, А. П. Скоромец,
А. С. Иова**

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ АРАХНОИДАЛЬНЫМИ КИСТАМИ

Кафедра детской невропатологии и нейрохирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

По современным представлениям, врожденные арахноидальные кисты – это доброкачественные объемные образования, стенками которых является паутинная

оболочка, а содержимым – цереброспинальная жидкость [2, 4, 7]. Арахноидальные кисты могут быть обнаружены при появлении разных неврологических симптомов или быть случайной находкой при нейровизуализации [1, 8]. У значительной части пациентов кисты протекают бессимптомно. Существуют различные мнения о важности для клиники размеров кисты, ее локализации, степени уменьшения размеров кисты после оперативного лечения. Вследствие полиморфной клинической картины и трудно предсказуемого течения арахноидальных кист актуальной остается выработка оптимальной тактики наблюдения и лечения таких пациентов.

По данным разных авторов, врожденные арахноидальные кисты составляют около 10 % всех объемных процессов головного мозга у детей. Существуют сведения, что в последнее время частота встречаемости арахноидальных кист выросла в связи с широким внед-

рением в практику методов нейровизуализации как скрининга [2, 9].

Целью настоящего исследования была динамическая оценка клиничко-интраскопических особенностей детей при наличии у них изолированных арахноидальных кист головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 72 ребенка, у которых диагностирована врожденная арахноидальная киста. Эти дети наблюдались или получали лечение в Детской клинической больнице Ленинградской области и в Детской городской больнице № 1 Санкт-Петербурга с 2003 по 2009 гг.

Обследовались дети в возрасте от 3 до 17 лет. Средний возраст – 10,5±1,14 года. Пациенты динамически осматривались с частотой 1 раз в год (если не появлялось новых жалоб раньше). 20 (28 %) из них были прооперированы, и 52 (72 %) из них при необходимости получали лишь медикаментозную терапию. Пациентам проводили классический неврологический осмотр, который, в том числе, оценивался по шкале статуса здоровья, предложенной в 1992 г. [3]. Проводились осмотры офтальмологом, электроэнцефалография, КТ или МРТ в динамике. В качестве контрольной группы для сравнительного анализа неврологического статуса были обследованы 60 условно здоровых детей, соответствующих гендерно-возрастным критериям основной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с арахноидальными кистами преобладали мальчики – 48 (66,7%).

Наиболее частой локализацией кист была средняя черепная ямка (45,8%), затем задняя черепная ямка (25%), кисты, захватывающие несколько долей (24,9%). При этом среди оперированных достоверно чаще встречались кисты с вовлечением височной доли (90%). Существенных различий при сравнении группы оперированных и неоперированных по полу и возрасту не отмечено, так же как и по латерализации полушарных кист. По данным МРТ головного мозга масс-эффект отмечался у 28 (38,89%) пациентов, а признаки гипоплазии близлежащих структур – у 30 (41,67%) детей. Смещение срединных структур описывается у 14 (19,44%) наблюдаемых. Гидроцефальный синдром выявлен у 16 (80%) прооперированных детей и у 19 (36,54%) детей из группы консервативного наблюдения.

В неоперированной группе у 71,2% детей объем кист был менее 50 мл, но у 13,5% были выявлены гигантские кисты более 100 мл. В группе прооперированных детей у большинства (55%) объем кист превышал 100 мл. Данные представлены на рис. 1.

Средний возраст начала клинических проявлений арахноидальной кисты –



Рис. 1. Объем врожденных арахноидальных кист

5,45±0,5 года. Причины, по которым пациенты стали обследоваться и впервые была выявлена арахноидальная киста, показаны в таблице.

Большинство пациентов имели жалобы (69,44%), случайной находкой киста оказалась у 30,55% пациентов. При этом 7 (9,72%) таких детей обследовались по поводу черепно-мозговой травмы, а у 15 (20,83%) детей была плановая скрининговая нейросонография на первом году жизни при отсутствии жалоб.

Среди клинических проявлений у детей с изолированными врожденными арахноидальными кистами чаще всего встречаются головные боли (38,89%), наличие грубых очаговых симптомов (23,61%), судороги у 33,34%, нарушения развития речи у 15,28%. При этом полиморфные симптомы выявлены у 63,89% детей. К грубым очаговым симптомам мы относили парезы у 11,11%, наличие косоглазия – у 12,50%, частичную атрофию зрительных нервов – у 4,17%, мозжечковую недостаточность у – 2,78%. Отсутствие клинических проявлений отмечено у 16,67% детей основной группы. Сравнение групп оперированных и неоперированных детей выявило статистически значимое преобладание грубой очаговой симптоматики у 50% оперированных детей (p<0,05). Среди этих пациентов контрлатеральный гемипарез отмечался у 4 (20%), стойкое и альтернирующее косоглазие – у 7 (35%) детей, частичная атрофия зрительных нервов – у 2 (10%). Более грубые неврологические симптомы мы объясняли большим структурным дефицитом, в том числе и большим объемом арахноидальных кист. После оперативного вмешательства 16 (80%) пациентов сообщили об уменьшении жалоб

Пути обнаружения арахноидальной кисты

Обнаружение кисты	Оперированные		Неоперированные		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие жалоб	17	85	33	63,48	50	69,44
Случайная находка при обследовании по поводу ЧМТ	0	0	7	13,46	7	9,72
Случайная находка при плановом обследовании	3	15	12	23,08	15	20,83
Всего	20	100	52	100	72	100

и клинических проявлений, у 4 (20%) детей клинические проявления не изменились.

В процессе клинического обследования 48 (66,67%) детей были проконсультированы у логопеда. Общее недоразвитие речи также чаще встречалось в группе оперированных (у 25%), в то время как в популяции – в среднем у 10% детей. По показаниям 16 (22,22%) детей протестированы у психолога, определена задержка психического развития у 4 (5,56%) пациентов. Синдром гиперактивности и дефицита внимания у детей с изолированными арахноидальными кистами встречался у 8,33%, что соответствует средней частоте встречаемости среди популяции [1].

При сравнении клинической картины и локализации кисты можно отметить, что для кист височной доли у 30% характерно бессимптомное течение. У наших пациентов при этой локализации арахноидальных кист выявлены следующие синдромы: гипертензионно-гидроцефальный, деформация костей черепа над кистой без внутречерепной гипертензии, симптоматическая эпилепсия. Эпилептические приступы были как парциальные, так и первично и вторично генерализованные. Также отмечался синдром двигательных нарушений в виде контралатеральной пирамидной недостаточности, вплоть до парезов и пlegии. У части детей наблюдали глазодвигательные нарушения и задержку психомоторного развития. В целом для полушарных кист характерны гипертензионно-гидроцефальный синдром, очаговые неврологические симптомы, эпилептические приступы. Кисты срединной локализации (супраселлярной области, интраселлярные) проявлялись в более раннем возрасте, чем кисты другой локализации, выраженным гипертензионным синдромом, а также нарушениями функции хиазмы и оральных отделов ствола мозга, вегетативными расстройствами.

Клиника изолированных арахноидальных кист задней черепной ямки – это гипертензионно-гидроцефальный синдром, симптомы поражения мозжечка и ствола мозга. Поражения мозжечка в основном проявляются динамической атаксией и координаторными нарушениями. При ретроцереbellарных кистах обнаруживали парез взора вверх, спонтанный горизонтальный нистагм, сходящееся косоглазие, легкую пирамидную недостаточность, диффузную мышечную гипотонию.

Данные классического неврологического осмотра оценивали по шкале статуса здоровья, предложенной D. Feeny et al. в 1992 г. [3]. Результаты сравнения основной и контрольной группы представлены на рис. 2. Разница между основной и контрольной группами отмечается по эмоциональному статусу, частоте головной боли. В целом суммарно здоровье в основной группе достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При сравнении группы оперированных и неоперированных отмечена достоверная разница по субшкале способности к самообслуживанию, в группе оперированных детей этот показатель ниже, что связано с наличием грубых очаговых симптомов. В группе оперированных детей родители чаще отмечали периодическое беспокойство и раздражительность, беспокойный сон. Наблюдается более медленное усвоение материала, что отмечено родителями и преподавателями.

Из наблюдаемых детей были прооперированы 20 (28%) человек. До операции у них отмечалась частая головная боль с периодической рвотой, наличие гемипарезов, задержки психомоторного, а затем речевого развития в анамнезе. 3 (15%) пациента с арахноидальной кистой левой височной доли до операции наблюдались с диагнозом «моторная алалия». У 4 (20%) детей была симптоматическая эпилепсия. У 18 (90%) до операции по данным МРТ головного мозга выявлен масс-эффект и было смещение срединных структур. У 11 (55%) произведено кистоперитонеальное шунтирование, у 2 (10%) – иссечение стенок кисты, у 7 (35%) – эндоскопическая кисто-цистерностомия. У 2 (10%) детей после эндоскопической операции потребовалось повторное вмешательство с постановкой кистоперитонеального шунта. После оперативного лечения признаки гипертензионного синдрома регрессировали, у 10 пациентов (50%) исчезло смещение срединных структур, отмечено улучшение в неврологическом статусе, в том числе у 3 (15%) детей появилась речь; уменьшились явления гемипареза и нейрциркуляторные нарушения. По данным ЭЭГ исчезли очаги эпилептической активности у 3 (15%) прооперированных. После оперативного вмешательства 16 (80%) пациентов отметили улучшение как субъективных симптомов, так и объективных признаков. У 4 (20%)

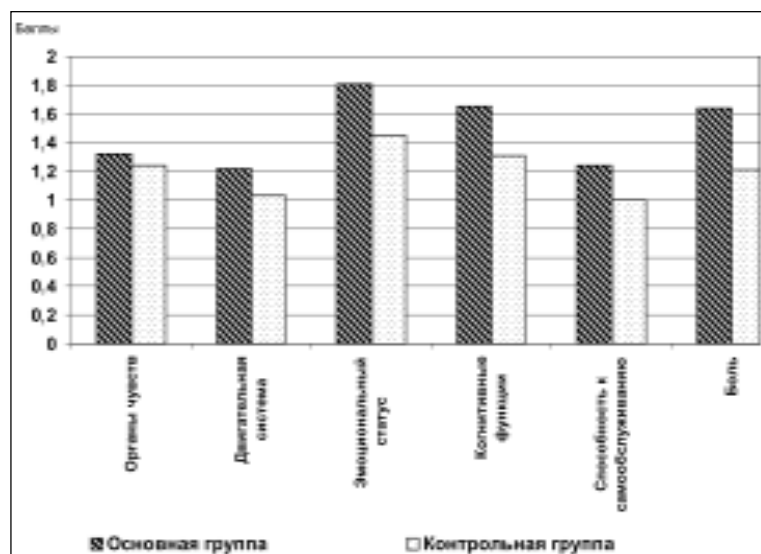


Рис. 2. Шкала статуса здоровья

неврологический статус после оперативного вмешательства не изменился.

Таким образом, выявление изолированных врожденных арахноидальных кист у плода не является абсолютным показанием к прерыванию беременности. У 30 % детей арахноидальные кисты были случайной находкой без каких-либо клинических проявлений. 65 % детей не отличаются от своих сверстников без внутричерепных изменений по уровню качества жизни. Показания для искусственного прерывания беременности или, по крайней мере, генетической диагностики плода могут быть выставлены при наличии арахноидальной кисты в сочетании с множественными другими пороками развития. В этом случае целесообразно определение хромосомного набора у плода для исключения трисомии 18-й хромосомы (синдрома Эдварса). В раннем детском возрасте целесообразно осуществлять мультимодальный нейромониторинг (клиника, нейровизуализация и электрофизиологические методы исследования, в том числе нейровизуализация в раннем неонатальном периоде). В дошкольном и школьном возрасте необходимо наблюдение невролога, психолога и логопеда. Дополнительные методы исследования должны осуществляться по показаниям в случае воздействия провоцирующих факторов. Целесообразна ранняя профессиональная ориентация с учетом возможности формирования осложненного течения арахноидальных кист. На всех этапах у больных с арахноидальными кистами целесообразно осуществление профилактических противоэpileптических мероприятий (избегать провоцирующих факторов, адекватная ранняя профессиональная ориентация, адекватная спортивная ориентация).

ЛИТЕРАТУРА

1. Заваденко, Н. Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте / Н. Н. Заваденко. – М.: Академия, 2005/
2. Мухаметжанов, Х. Врожденные внутричерепные арахноидальные кисты у детей / Х. Мухаметжанов, Н. И. Ивакина. – Алматы, 1995.
3. Feeny, D. A comprehensive multiattribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer / D. Feeny [et al] // J Clin Oncol. – 1992. – Vol. 10. – № 6. – P. 923–928.
4. Hanieh, A. Arachnoid cysts : a critical review of 41 cases / A. Hanieh [et al] // Child's Nerv Syst. – 1988. – Vol. 4. – P. 92–96.
5. Koch, C. Arachnoid cysts : does surgery improve epileptic seizures and headaches? / C. Koch, D. Voth, G. Kraemer // Neurosurg. Rev. – 1995. – Vol. 18. – P. 173–181.

6. Park, Y. Neurocognitive and psychological profiles in pediatric arachnoid cyst / Y. Park [et al] // Childs Nerv Syst. – 2009. – Vol. 25. – P. 1071–1076.

7. Pradilla, G. Arachnoid cysts : case series and review of the literature / G. Pradilla, G. Jallo // Neurosurg Focus – 2007. – Vol. 22. – P. 2–8.

8. Robinson, R. Congenital cysts of the brain : arachnoid malformation / R. Robinson // Prog Neurol Surg. – 1971. – Vol. 4. – P. 133–174.

9. Tamburrini, G. Sylvian fissure arachnoid cysts : a survey on their diagnostic workout and practical management / G. Tamburrini [et al] // Childs Nerv Syst. – 2008. – Vol. 24. – P. 593–604.

РЕЗЮМЕ

Н. С. Каштанова, А. П. Скоромец, А. С. Иова

Катамнестическое исследование детей с изолированными арахноидальными кистами

Проведено комплексное обследование и клинично-интраскопическая оценка 72 детей в возрасте от 3 до 17 лет с изолированными врожденными арахноидальными кистами. 20 (28 %) из них были прооперированы, и 52 (72 %) при необходимости получали лишь медикаментозную терапию. Было выявлено, что у 30 % детей арахноидальные кисты были случайной находкой, у 20,83 % детей полностью отсутствовали жалобы. После оперативного вмешательства у 16 (80 %) пациентов уменьшились жалобы и клинические проявления. Новые симптомы или усиление прежних было спровоцировано внешними факторами. Выявление изолированных врожденных арахноидальных кист у плода не является абсолютным показанием к прерыванию беременности.

Ключевые слова: качество жизни, арахноидальные кисты, дети.

SUMMARY

N. S. Kashtanova, A. P. Skoromets, A. S. Iova

Follow-up examination of children with intracranial arachnoid cysts

Complex examination of 72 children (3 to 7 ys. of age) with isolated congenital arachnoid cysts was carried out. Twenty children (28 %) underwent surgery and 52 (72 %) children were on conservative therapy, if needed. The examination showed that arachnoid cysts had been found accidentally in 30 % of the children and 20,83 % of the cases had no complications. Complaints and clinical manifestations became less pronounced after surgery in 16 patients. Appearance of new symptoms and aggravation of the previous symptoms were provoked by external factors. Thus, identification of isolated congenital arachnoid cysts in the fetus is not an absolute indication for abortion.

Key words: quality of life, arachnoid cysts, children.

© В. В. Дискаленко, С. В. Брызгалова, О. Н. Сопко, 2010 г.
УДК 616.28-002-073.756.8

**В. В. Дискаленко, С. В. Брызгалова,
О. Н. Сопко**

К ВОПРОСУ ОБ ИНФОРМАТИВНОСТИ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДНЕГО УША (по материалам клиники)

Кафедра оториноларингологии, кафедра рентгенологии и радиологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Получившие в последние годы широкое распространение в отоларингологии тимпанопластические оперативные вмешательства, преследующие целью как элиминацию гнойного очага воспаления, так и реконструкцию нарушенной патологическим процессом системы звукопроводения, диктуют настоятельную необходимость в повышении эффективности комплексной диагностики патологии височной кости и ее индивидуальной анатомии, от чего в значительной степени зависит морфологический и функциональный исход лечения.

Ведущим методом в комплексной диагностике заболеваний среднего уха, как известно, является рентгенологический метод. Вместе с тем классические его методики, такие как рентгенография и томография височных костей по Шюллеру, Майеру, Стенверсу и их модификации, имеют свои ограничения и недостатки, связанные с низкой информативностью и сложностью интерпретации суммационного изображения костных структур височных костей. Этим объясняется нередко встречающиеся расхождения в результатах рентгенологического исследования и интраоперационных данных.

Внедрение в клиническую практику компьютерной томографии позволило получать более точные данные о патологии височной кости и, прежде всего, среднего уха. Вместе с тем об информативности этого метода в отологии, судя по публикациям, существует два мнения. Одни авторы считают компьютерную томографию «единственным» методом, позволяющим получить всю диагностическую информацию; другие же, напротив, убеждены в недостаточной информативности этого метода. Сказанное и послужило нам основанием на достаточном клиническом материале оценить диагностическую информативность компьютерной томографии путем сравнительного анализа рентгенологических данных и результатов оперативного лечения больных воспалительными заболеваниями среднего уха.

КТ-исследование больных осуществлялось на компьютерных томографах «ХРЕЕД» и «ASTEION». Сканирова-

ние проводилось в аксиальной и корональной проекциях с шагом 1 мм и толщиной томографического среза 2 мм. При использовании аппарата «ХРЕЕД» шагом 0,5 мм и толщиной среза 1–2 мм при обследовании на аппарате «ASTEION». Все исследования выполнялись опытным врачом, приоритетным направлением которого в профессиональной деятельности является диагностика заболеваний височной кости.

Сравнительный анализ данных КТ-обследования с интраоперационными результатами мы провели у 55 больных. Среди них 11 человек с острыми гнойными средними отитами, осложненными мастоидитом; 15 человек – с хроническим рецидивирующими гнойными мезотимпанитами; 29 больных – с хроническими гнойными эпителимпанитами, осложненными холестеатомой и грануляциями.

В группе больных острыми средними отитами было 7 мужчин и 4 женщины в возрасте от 17 до 50 лет с давностью заболевания от 4 до 6 недель. Все больные госпитализированы в клинику в связи с неэффективностью проводящегося амбулаторного лечения. Ведущими жалобами у них были слизисто-гнойные выделения из уха, умеренные головные боли на стороне больного уха, тяжесть в заушной области, понижение слуха. При осмотре: область сосцевидного отростка у 7 больных не изменена, перкуссия и пальпация его практически безболезненная. У 3 человек имела место умеренная гиперемия и болезненная пастозность мягких тканей в область сосцевидного отростка.

Отоскопически: у 5 человек в наружном слуховом проходе обильное слизисто-гнойное отделяемое, умеренно выраженное нависание задне-верхней стенки наружного слухового прохода, щелевидная перфорация в натянутой части барабанной перепонки с пульсирующим гнойным рефлексом. У остальных больных – скудное, больше сукровичного характера отделяемое, гиперемия и пастозность барабанной перепонки, отсутствие ее опознавательных пунктов. Следует отметить, что ни в одном случае не было хорошо известной классической клиники острого мастоидита, что можно объяснить приемом больными больших доз современных антибактериальных лекарственных средств на догоспитальном этапе. У половины больных диагноз острого гнойного среднего отита, осложненного мастоидитом, поставлен клинически на основании обильных слизисто-гнойных выделений из уха, нависания задне-верхней стенки наружного слухового прохода, пастозности мягких тканей в заушной области с умеренно выраженными явлениями периостита. В остальных случаях с подозрением на мастоидит диагноз подтвержден при КТ-обследовании.

На компьютерных томограммах височных костей у всех обследованных выявлялось обширное равномерное заполнение патологическим содержимым всех отделов барабанной полости, антральной клетки и клеток височной кости. Признаки костной деструкции в сосцевидном отростке при рентгенографии по Шюллеру, Майеру,

Шоссе были выявлены лишь в 3 случаях, по данным компьютерной томографии – в 9. При этом у 8 из них отчетливо визуализировались патологические полости деструкции неправильной формы с утолщенными стенками, внутренние контуры которых нечеткие с признаками остеонекроза.

Все больные нами подвергнуты оперативному лечению в объеме типичной антростомастотомии. При этом в 8 случаях в антруме, преантральных клетках и патологических полостях обнаружены гной и грануляции, в 3 случаях в антруме и перипантральных клетках на фоне выраженного воспаления слизистой оболочки – геморагическое содержимое. Таким образом, имело место полное совпадение данных компьютерно-томографического обследования с результатами оперативных вмешательств.

Группу больных хроническими гнойными мезотимпанитами в стадии обострения и нестойкой ремиссии, которые подвергнуты оперативному лечению, составили 15 человек. Из них было 9 женщин и 6 мужчин в возрасте от 23 до 65 лет с давностью заболевания от 6 до 25 лет. Ведущими жалобами больных были периодически возникающие гнойные выделения из ушей от 2 до 3–4 раз в году, прогрессирующее понижение слуха, умеренная головная боль на стороне больного уха.

Отоскопически: в наружных слуховых проходах слизисто-гнойное отделяемое от скудного до обильного (в 2-х случаях), субтотальные дефекты барабанной перепонки в натянутой части у 12 больных, тотальные – у 3 человек с отсутствием части рукоятки молоточка. Сохранившиеся части барабанных перепонки застойно гиперемизованы, отечные, рубцово изменены, с меловыми отложениями в 4 случаях. Видимая часть слизистой оболочки медиальной стенки барабанной полости гиперемизована, пастозная, в 6 случаях с участками грануляционной ткани. По данным акустического и аудиометрического обследования, у 10 больных диагностирована кондуктивная тугоухость 2-й степени и у 5 – смешанная тугоухость 3-й степени.

Все больные подвергнуты компьютерному томографическому исследованию височных костей, характерными симптомами при этом были:

– диплоэтический или склеротический тип строения височных костей;

– наличие в барабанной полости ограниченного по объему патологического субстрата, который локализовался преимущественно в средних отделах по медиальной стенке в виде утолщенной слизистой оболочки;

– определение в барабанном устье слуховых труб патологического субстрата тяжистого рубцового характера с пристеночным утолщением слизистой оболочки, что вызывало сужение просвета входа в антрум;

– четкие контуры антральных клеток за счет облитерации соустьев окружающих ячеек, у 10 больных наблюдалось достоверное сужение их размеров по сравнению со здоровой стороной;

– костно-деструктивные изменения в виде сглаженной латеральной стенки аттика выявлялись у 2 больных, кариес слуховых косточек – 4.

Все больные после комплексного клиничко-рентгенологического обследования в плановом порядке подвергнуты тимпанопластическому оперативному вмешательству, преследующему целью не только элиминацию очага ушного гнойного воспаления, но и реконструкцию нарушенной патологическим процессом звукопроводящей системы среднего уха. Суть оперативных вмешательств состояла из нескольких этапов:

1) типичная антротомиа заушным доступом. В антруме, который в большинстве случаев был небольших размеров с относительно ровными, гладкими стенками и выраженной каймой склероза, находилась чаще зрелая грануляционная ткань, блокирующая *aditus ad antrum*. После удаления всего патологического расширения адитуса – восстановлено сообщение с барабанной полостью;

2) эндоуральная тимпанотомия с ревизией барабанной полости и оценкой состояния цепи слуховых косточек. Практически у всех больных в барабанной полости обнаружены в различной степени выраженности грануляции и спаечный процесс преимущественно в области лабиринтных окон. В 4 случаях имело место деструкция длинного отростка наковальни с отсутствием лентикюлярного отростка, в 2 случаях – анкилоз наковально-молоточкового сочленения;

3) следующим этапом осуществлена оссикулопластика: в 4 случаях она выполнена с помощью аутохряща, в 2 – тefлонового протеза;

4) на заключительном этапе оперативного вмешательства всем больным произведена мирингопластика с помощью истонченного хондро-перихондрального ауто-трансплантата.

Сравнительный анализ результатов компьютерно-томографического обследования с интраоперационными находками проведен у 29 больных хроническим гнойным эпитимпанитом. Среди них было 12 женщин и 17 мужчин в возрасте от 22 до 60 лет с длительностью заболевания от 3 до 28 лет. У 14 больных диагностирован хронический холестеатомный эпитимпанит, у остальных – гнойный эпитимпанит, осложненный полипами и грануляциями. ЛОР-жалобы большинства больных были характерными для такой формы ушного воспалительного заболевания: наличие постоянных скудных гнойных выделений из уха с неприятным запахом, умеренная головная боль на стороне больного уха, его заложенность, постоянный шум в ухе и прогрессирующее понижение слуха в различной степени выраженности. При акустическом и аудиометрическом обследовании у 3 человек слуховая функция была близка к норме, у 5 пациентов установлена тугоухость I степени, у 15 – II степени и у остальных (6 больных) – III степени.

Как известно, поставить диагноз хронического эпитимпанита клинически и определить лечебную тактику сложности не составляет, но спланировать адекватный вид

и характер тимпанопластического оперативного вмешательства в каждом конкретном случае без качественного рентгенологического обследования не представляется возможным. Отохирурга всегда интересует выраженность и распространенность патологического процесса в среднем ухе и, в первую очередь, костно-деструктивных изменений в нем.

При компьютерно-томографическом обследовании больных в 90 % случаях обнаружено обширное затенение в полостях среднего уха с преимущественной локализацией в надбарабанном пространстве и антральной клетке; деструкция стенок полостей среднего уха: латеральной стенки аттика, в различной степени выраженности, у 26 больных, крыши барабанной полости у 3, латерального полукружного канала у 2, антральной клетки у 21 больного; деструкция слуховых косточек: тело наковальни – у 4 больных, головка молоточка – 2, рукоятка молоточка – у 5 человек.

Выявлены определенные различия в характере костно-деструктивных изменений при холестеатомном и гнойно-грануляционном процессе. При холестеатомном выявлялось расширение антрума и адитуса с ровными краями, при этом элементы их собственного анатомического рельефа сглаживались. При гнойно-грануляционном процессе стенки полостей имели неровные и нечеткие контуры с признаками остеонекроза на фоне патологического содержимого. Эти признаки позволили предположить наличие холестеатомы у 12 больных.

С учетом данных клинического и компьютерно-томографического обследования все больные подвергнуты различным видам оперативных вмешательств санирующего типа. 11 больным хроническим эпитимпанитом, осложненным холестеатомой, и 4 с распространенным гнойно-грануляционным процессом выполнена тимпанопластика открытого типа, 10 – закрытого типа (раздельная аттико-антротомия), остальным 4, у которых воспалительный процесс локализовался преимущественно в надбарабанном пространстве, – эндуральная аттикотомия с пластикой латеральной стенки. На операциях холестеатома обнаружена у 17 больных против 12 при компьютерно-томографическом обследовании.

Эти различия можно объяснить небольшими размерами холестеатомы при ограниченном процессе в аттике (3 случая) и нагноившейся холестеатомой с преобладанием гнойно-грануляционного процесса (2 случая). Деструкция горизонтального полукружного канала (фистула) на операциях обнаружена в 3-х случаях против 2-х при КТ-обследованиях. Остальные изменения, выявленные при компьютерных обследованиях, подтверждены на операциях.

Таким образом, представленный сравнительный анализ данных компьютерно-томографических обследований больных с результатами оперативных вмешательств свидетельствуют о высокой информативности данного рентгенологического метода, позволяющего отохирургу в каждом конкретном случае планировать адекватный вид, характер и объем оперативного вмешательства.

РЕЗЮМЕ

В. В. Дискаленко, С. В. Брызгалова, О. Н. Сопко

К вопросу об информативности рентгеновской компьютерной томографии в диагностике воспалительных заболеваний среднего уха (по материалам клиники)

Дан сравнительный анализ результатов компьютерной томографии височных костей у больных острыми и хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха с интраоперационными находками. Показана высокая информативность данного рентгенологического метода, позволяющего индивидуализировать характер и объем оперативного вмешательства.

Ключевые слова: компьютерная томография, тимпанопластика, хронические отиты, диагностика, лечение.

SUMMARY.

V. V. Diskalenko, S. V. Bryzgalova, O. N. Sopko

Informativeness of roentgen computer tomography in diagnosis of inflammatory diseases in the middle ear (clinical data)

The thesis presents comparative analysis of temporal bone CT scans in patients with acute and chronic inflammatory middle ear diseases with the intraoperative findings. High informativeness of this X-ray method allows individualization of the nature and extent of surgical intervention.

Key words: CT, tympanoplasty, chronic otitis, diagnostics, treatment.

© М. А. Волох, Ю. Ш. Халимов, 2010 г.
УДК 616-056.257-089:616.379-008.64]-089.163

М. А. Волох, Ю. Ш. Халимов

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Больные сахарным диабетом (СД) представляют группу высокого риска развития хирургических осложнений. Частота возникновения осложнений у больных СД 2 типа после значительных по объему хирургических вмешательств может достигать 26% (без СД – 14,1%), а послеоперационная смертность превышать соответствующий показатель у больных без СД 2 типа в 4 раза [2]. Наибольшую опасность при хирургической коррекции абдоминального ожирения представляет развитие жировой эмболии и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [2, 10]. Кроме этого, резкие колебания уровня глюкозы плазмы, возникновение критических гипо- или гипергликемических состояний сами по себе являются угрозой для жизни оперированного больного и способствуют увеличению риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений [5]. В этой связи у больных СД 2 типа представляется очевидной необходимость строгого периоперационного контроля уровня глюкозы крови и разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска развития осложнений и улучшение результатов хирургической коррекции абдоминального ожирения.

Цель исследования: снизить риск возникновения осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа при выполнении хирургической коррекции абдоминального ожирения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оперированы 102 пациента абдоминальным ожирением и СД 2 типа (71 женщины и 31 мужчин), средний возраст которых составил $48,9 \pm 3,5$ года, а средний индекс массы тела (ИМТ) – $35,9 \pm 1,9$ кг/м². В связи с СД 2 типа 28 пациентов получали инсулинотерапию, 74 больных – пероральные сахароснижающие препараты (ПСП).

При поступлении в клинику всем больным выполняли комплексное обследование, включавшее оценку клинических данных, лабораторные и инструментальные исследования,

с обязательным выполнением УЗДГ вен нижних конечностей. Для профилактики тромбоэмболических осложнений индивидуально подбирали компрессионные гольфы или чулки.

Исследование показателей гликемического контроля включало определение глюкозы плазмы натощак до операции, ежедневно 7 дней после операции и иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак, одновременно с глюкозой крови, для расчета модели оценки гомеостаза НОМА (homeostasis model assesment) с вычислением коэффициентов инсулинорезистентности. Расчет выполняли по следующим формулам (D. R. Matthews et al., 1985):

$$\text{НОМА-ИР} = (\text{ИРИ} \times \text{ГПН}) / 22,5,$$

где НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности; ГПН – глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л); ИРИ (мкЕд/мл) – иммунореактивный инсулин сыворотки крови натощак.

За 12 часов до операции начинали введение низкомолекулярного гепарина (клексан, фраксипарин) и стимулятора периферических альфа-адренорецепторов симпатической нервной системы (гутрон).

Больные, получавшие инсулинотерапию, за 1–3 дня до операции переводились на режим многократных инъекций инсулина короткого действия (ИКД) с отменой инсулина пролонгированного действия. Состояние углеводного обмена считалось удовлетворительным при суточных колебаниях уровня глюкозы крови от 6 до 10 ммоль/л. В день операции за 30 мин до ее начала больному вводили $1/2$ утренней дозы ИКД, а во время операции внутривенно капельно вводили 200 мл 5%-го раствора глюкозы под контролем уровня гликемии каждый час. После операции осуществляли мониторинг уровня гликемии каждые 2 часа, при необходимости дополнительно вводили ИКД по «скользящей шкале» (рисунок). После того, как больной начинал есть, он переводился на обычный для него режим введения инсулина.

Всем пациентам, получавшим метформин, данный препарат отменялся не менее чем за 3 дня до операции. У больных на терапии ПСП с неудовлетворительными показателями гликемии (более 10 ммоль/л) компенсация достигалась переводом на режим многократных подкожных инъекций ИКД, после чего пациенты направлялись на оперативное вмешательство с ведением по схеме, описанной выше.

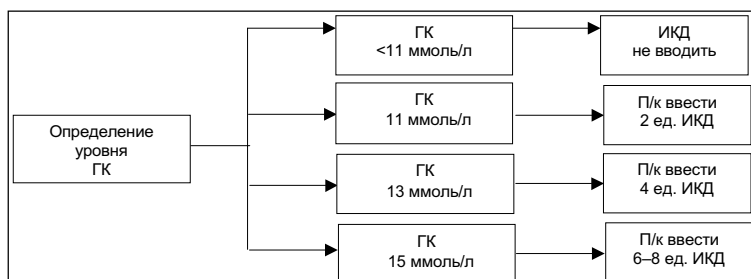


Схема введения инсулина по «скользящей шкале»: ГК – глюкоза крови

У части пациентов, сохранявших удовлетворительные показатели гликемии на препаратах сульфонилмочевины, последние отменялись накануне операции. В день операции при уровне гликемии 7–10 ммоль/л перед ее началом сахароснижающие препараты не назначались, а во время (каждый час) и после операции (каждые 2 часа) проводилось определение гликемии с коррекцией при необходимости уровня глюкозы крови с помощью подкожных инъекций ИКД (по «скользящей шкале») или внутривенного введения 5 %-го раствора глюкозы при тенденции к гипогликемии. После того как больной начинал есть, он переведился на прием ПСП по обычной для себя схеме.

Для удаления избыточных жировых отложений передней стенки живота применяли классическую вакуумную липоаспирацию и/или абдоминопластику. Показанием к выполнению липоаспирации являлись ограниченные жировые отложения в области передней брюшной стенки и отсутствие выраженного кожно-жирового фартука. Распределение больных по характеру оперативного вмешательства показано в табл. 1.

Объем липоаспирации определяли в соответствии с количеством аспирата, полученного за один этап: до 5,0 литра – липоаспирация малого объема, 5,0–7,0 литра – большого объема, 7,0–10,0 литра – сверхбольшого объема. Если объем аспирата превышал 10 литров, то операцию определяли как мегалолипоспирацию.

Показанием к абдоминопластике являлось наличие выраженного «кожно-жировой фартука» передней стенки живота.

Для достижения максимального косметического эффекта использовали горизонтальный доступ внизу живота по Thorek-Loty или его модификацию. По ходу этой операции производили отслойку кожно-жирового лоскута над глубокой фасцией кверху до мечевидного отростка, латерально – до края реберной дуги и передней подмышечной линии. Учитывая, что все оперированные страдали СД 2 типа, для предупреждения некротических осложнений при проведении отслойки лоскута стремились сохранить перфорирующие сосуды, если они не препятствовали перемещению лоскута в каудальном направлении.

В конце операции у всех больных использовали компрессионное белье.

Для сокращения длительности операций все хирургические вмешательства выполнялись двумя бригадами хирургов.

Средняя длительность выполнения липоаспирации составила $68 \pm 2,4$ мин, абдоминопластики – $96 \pm 4,6$ мин.

Все операции проводили в условиях общего обезбоживания по стандартным методикам, использовали тотальную внутривенную анестезию с ИВЛ и ингаляционную анестезию (изофлюран, севоран) с ИВЛ.

Инфузионно-трансфузионную терапию и медикаментозную коррекцию гомеостаза, в том числе управляемую нормоволемическую гемодилюцию, превентивное применение ингибиторов протеаз, активаторов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (дицинон, этамзилат натрия), кардиотропных и метаболической направленности препаратов (неотон, милдронат, панангин, актовегин, берлитион и др.), антигипоксантов и антиоксидантов (фумарат, янтарная кислота) проводили в условиях аппаратного мониторинга основных жизненно важных показателей.

По ходу операции и анестезии на фоне постоянного кардиомониторинга контролировали содержание эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита, время свертывания крови и длительность кровотечения, газовый состав крови и КОС.

Основными принципами послеоперационного ведения больных были:

- 1) контроль и коррекция уровня глюкозы плазмы каждые 2 часа до начала самостоятельного питания и перехода на палатный режим двигательной активности, а затем перед каждым приемом пищи в течение всего времени пребывания в стационаре;
- 2) восполнение интраоперационной кровопотери переливанием в среднем 2-х доз аутоплазмы и 2-х доз аутокрови, а при необходимости – дополнительным использованием донорской крови;
- 3) улучшение реологических свойств крови и предупреждение нарушений микроциркуляции контролировали применением дозированной инфузионной терапии на фоне мониторинга биохимических показателей;
- 4) выполнение контроля свертывающей системы крови;
- 5) назначение антибактериальной терапии;
- 6) ношение компрессионного белья и противоварикозных чулок в течение месяца со дня операции;
- 7) активизация больного со 2–3 дня после операции;
- 8) соблюдение диетического плана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение абдоминального ожирения применяют при неэффективности консервативного лечения. Абдоминальное ожирение и связанные с ним нарушения углеводного и жирового видов обмена признают основными причинами развития СД 2 типа, что подтверждается высокой корреляцией распространенности ожирения и заболеваемости СД2 [1, 7]. Эндокринно-обменные и сосудистые нарушения у больных СД 2 типа повышают риск развития интра- и послеоперационных осложнений. Поэтому результат операции

Таблица 1

Распределение больных по характеру оперативного вмешательства

Характеристика	Вид операции	Липоаспирация	Абдоминопластика
Количество больных		39	63
Количество операций:		60	63
из них, по объему липоаспираата:			
до 5 л		6	
5–7 л		21	
7–10 л		17	
10–16 л		16	

Таблица 2

Изменение показателей гликемического контроля у больных до и после операции

Показатель	До операции	После операции		
		1-й день	3 дня	7 дней
ГПН, ммоль/л	12,06±0,01	14,8±0,02	8,32±0,01 *	7,24±0,02 *
Инсулин мМЕ/л	21,9±0,17	22,4±0,15	18,6±0,14	14,2±0,15 *
НОМА-ИР	10,5±0,06	13,2±0,07	6,1±0,04	4,2±0,05 *

* достоверное ($p < 0,05$) отличие от показателя до операции.

определяет не только техническое оснащение, тщательное предоперационное обследование, опыт хирурга, а в большей степени он зависит от эффективности предупреждения и лечения операционных осложнений, среди которых выделяют критические состояния гипогликемии, гипергликемии, клинические проявления жировой и тромбоэмболии.

В нашем исследовании показателей гликемического контроля средний уровень глюкозы плазмы натощак у оперированных больных начал значительно и достоверно ($p < 0,05$) снижаться на 3-и сутки после операции, достигая своего минимума на 7 сутки (табл. 2). Концентрация иммунореактивного инсулина уже на 3-й день после операции продемонстрировала тенденцию к снижению, а начиная с 7-х суток оказалась выражено (в 1,5 раза) и достоверно ($p < 0,05$) ниже исходных значений. Индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР у изучаемой группы пациентов в первые сутки после операции несколько повысился, вероятно, за счет стрессовой реакции и наличия очага асептического воспаления, либо на фоне экзогенного введения препаратов инсулина, а затем на 3 сутки начал заметно снижаться и к 7-му дню был уже достоверно ($p < 0,05$) ниже исходного примерно в 2 раза.

Таким образом, нормализация гликемических показателей являлась важным внутренним (базовым) фоном для предупреждения послеоперационных осложнений.

Возникновение инфекционно-гнойных осложнений после липоаспирации и абдоминопластики описано не более чем у 2 % пациентов [3, 8], а у пациентов СД 2 типа более чем в 2 раза возрастает уровень инфекционных осложнений [9]. В нашем исследовании у 1 больного после проведения мегалолипоаспирации развилась флегмона, у 2 имел место обширный некроз кожи и подкожно-жировой клетчатки после выполнения абдоминопластики, что составило 2,7 % от общего числа больных и меньше среднестатистического уровня (4 %) при выполнении данного вида операций.

Причиной обширных некротических осложнений могло быть недостаточное кровоснабжение в связи с необходимостью широкой мобилизации кожно-жирового лоскута передней стенке живота, а также наличие старого послеоперационного рубца.

Известно, что ТЭЛА после абдоминопластики и/или липоаспирации встречается с частотой до 2,9%, жировая эмболия развивается в 0,1–5% случаев [4, 11, 12, 15].

Основными причинами возникновения эмболических осложнений являются сопутствующая варикозная болезнь, удаление во время липоаспирации более 1500 мл аспирата или кожно-жирового лоскута весом более 2000 г (при абдоминопластике), длительность операции свыше 140 мин [13, 14]. Другим предрасполагающим фактором развития тромбоэмболии легочной артерии может быть одномоментное выполнение абдоминопластики и липоаспирации как за счет увеличения времени выполнения, так и за счет увеличения травматичности

оперативного вмешательства [6]. На развитие эмболических осложнений, возникающих в момент выполнения липосакции большого объема, также могут повлиять гемодинамические изменения и нарушения терморегуляции [13].

Поэтому в нашем исследовании, наряду с рутинными общехирургическими профилактическими мероприятиями, мы применяли тактику уменьшения объема удаленных тканей за одну операцию, сокращение длительности операции и анестезии, своевременное восполнение кровопотери, введение низкомолекулярных декстранов для снижения адгезии тромбоцитов и клеточной агрегации, контроль ГПН и введение сахароснижающих препаратов по схеме. Все проведенные мероприятия оказались эффективными и случаев клинических проявлений жировой эмболии и ТЭЛА не наблюдали.

ВЫВОДЫ

1. Сокращение длительности операции, уменьшение объема удаленных тканей и соблюдение адекватной интраоперационной схемы ведения больных СД 2 типа снижает риск возникновения клинических проявлений жировой эмболии и ТЭЛА при хирургической коррекции абдоминального ожирения.

2. Тщательный контроль и нормализация гликемических показателей в послеоперационном периоде снижает риск возникновения инфекционных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Благосклонная, Я. В.* Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. Лечение / Я. В. Благосклонная, Е. И. Красильникова, А. Ю. Бабенко // *Врачебные ведомости*. – 1999. – № 1 (7). – С. 34–36.
2. *Acott, A. A.* Long-term glucose control and risk of perioperative complications / A. A. Acott, S. A. Theus, L. T. Kim // *Am. Surg.* – 2009. – Vol. 198 (5). – P. 596–599.
3. *Araco, A.* Postoperative seromas after abdominoplasty: a retrospective analysis of 494 patients and possible risk factors / A. Araco [et al] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2009. – Vol. 123 (4). – P. 158e–159e.
4. *Cardenas-Camarena, L.* Lipoaspiration and its complications – a safe operation / L. Cardenas-Camarena // *Plast Reconstr. Surg.* – 2005. – Vol. 112 (5). – P. 1435–1441.
5. *Fishlane, S.* Anemia treatment in chronic kidney disease accompanied by diabetes mellitus or congestive heart failure / S. Fishlane, M. Miyawaki // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77 (3). – P. 239–246.
6. *Gravante, G.* Pulmonary embolism after combined abdominoplasty and flank liposuction: a correlation with the

amount of fat removed / G. Gravante [et al] // *Ann. Plast. Surg.* – 2008. – Vol. 60. – P. 604–608.

7. Hlatky, M. A. The effects of obesity on quality of life in patients with diabetes and coronary artery disease / M. A. Hlatky [et al] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol. 159 (2). – P. 292–300.

8. Hovsepian, R. V. Infection risk from the use of continuous local anesthetic infusion pain pumps in aesthetic and reconstructive abdominal procedures / R. V. Hovsepian [et al] // *Ann. Plast. Surg.* – 2009. – Vol. 62 (3). – P. 237–239.

9. Lamboum, S. M. Relationship between postoperative infectious complications and glycemic control for diabetic patients in an orthopedic hospital in Kuwait / S. M. Lamboum [et al] // *Med. Princ. Pract.* – 2009. – Vol. 18 (6). – P. 447–452.

10. Lehnhardt, M. Major and Lethal Complications of Liposuction: a review of 72 cases in Germany between 1998 and 2002 / M. Lehnhardt [et al].

11. Iverson, R. E. The ASPS committee on patient safety. Practice advisory on liposuction / R. E. Iverson, D. J. Lynch // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2003. – Vol. 113 (5). – P. 1478–1489.

12. Kenkel, J. Hemodynamics, electrolytes, and organ histology of large-volume liposuction in a porcine model / J. Kenkel [et al] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 113 (5). – P. 1391–1399.

13. Kenkel, J. M. Hemodynamic physiology and termoregulation in liposuction / J. M. Kenkel [et al] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114 (2). – P. 503–513.

14. Rao, R. B. Deaths related to liposuction / R. B. Rao [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340 (19). – P. 1471–1475.

15. Wang, M. Y. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: implications for treatment of human obesity / M. Y. Wang, L. Orci, M. Ravazzola, R.H. Unger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102. – № 50. – P. 18011–18016.

РЕЗЮМЕ

М. А. Волох, Ю. Ш. Халимов

Особенности периоперационного ведения больных сахарным диабетом 2 типа при хирургической коррекции абдоминального ожирения

Представлены результаты лечения 102 больных абдоминальным ожирением, осложненным сахарным диабетом 2 типа, которым проведено хирургическое лечение – абдоминопластика или липоаспирация передней стенки живота. В группе оперированных больных не было зарегистрировано ни одного случая клинического проявления тромбоза легочной артерии и жировой эмболии, отмечен низкий процент инфекционных осложнений. Соблюдение схемы периоперационного ведения больных достоверно снизило риск возникновения осложнений.

Ключевые слова: липоаспирация, абдоминопластика, сахарный диабет 2 типа, осложнения.

SUMMARY

M. Volokh, Y. Khalimov

Peculiarities of perioperative management of patients with type 2 diabetes in surgical correction of abdominal obesity

102 patients with abdominal obesity and diabetes mellitus type 2 underwent abdominoplasty or anterior abdominal wall liposuction. There were low rates of infectious complications and no cases of clinical manifestations of pulmonary embolism and fat embolism. Compliance with the protocol of perioperative management reduces the risk of complications.

Key words: liposuction, abdominoplasty, type 2 diabetes mellitus, complications.

© О. Р. Мацкевич, Н. В. Шулешова, А. Ю. Смирнова, 2010 г.
УДК 616.899-06:616-007.23

**О. Р. Мацкевич, Н. В. Шулешова,
А. Ю. Смирнова**

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА АТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИНЕЙНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТОЙ И СМЕШАН- НОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время проблема деменции выходит на одно из первых мест среди причин необратимой инвалидизации и смертности больных. Наряду с ростом сердечно-

сосудистых заболеваний и инсультов, увеличивается и частота встречаемости сосудистой, в частности, постинсультной деменции. В наибольшей степени деменция затрагивает лиц пожилого и старческого возраста. Так, в популяции людей 65–79 лет ее распространенность составляет 10–15%, а в возрасте 80 лет и старше достигает 20%. Почти у двух третей больных, выживших после инсульта, наблюдается в той или иной степени выраженное снижение когнитивной функции. Общая распространенность деменции у больных с инсультом составляет от 20 до 25%, при этом она увеличивается с возрастом и составляет около 14% у больных моложе 75 лет и приблизительно 32% у больных старше 75 лет. Вероятность развития деменции у больных с инсультом возрастает в 4–9 раз по сравнению с лицами без инсульта. Оценка атрофических процессов головного мозга у больных с деменцией по данным нейровизуализации (МРТ, КТ) с использованием линейных измерений наиболее часто применяется по отношению к височным долям (межкрячковое расстояние, высота гиппокампа по коронарным снимкам, ширина перигиппокампаальных щелей, ширина височных рогов), а также лобным долям (ширина межполушарной щели, бифронтальный индекс (bifrontal index)). При болезни Альцгеймера чаще учитывают атрофические изменения базальных отделов височ-

ных долей (амигдала, гиппокамп). Наиболее распространенным линейным измерением является расстояние между крючками гиппокампов – межкрючковое расстояние (interuncal distance) [4], измерения проводятся по МРТ на коронарных срезах, линия между крючками проводится на срезе, где видна основная артерия. Несмотря на то, что в последние годы оценка атрофических процессов проводится с использованием объемных измерений, применение линейных измерений остается также актуальным, так как является менее громоздким и может проводиться рутинно. Некоторыми исследователями предложены и другие варианты измерений атрофических процессов данной локализации: косой размер передней части гиппокампальной формации по аксиальным снимкам МРТ, КТ [6] (последний способ измерения полезен при оценке преобладающей стороны поражения гиппокампальной формации), применялись два варианта измерения гиппокампальной формации по аксиальным срезам по КТ. В обоих вариантах использовался срез, на котором прослеживалась хиазма, в первом варианте измерение проводили проводя горизонтальные линии, во втором диагональ к горизонтальной линии, проведенной через обе гиппокампальные формации [6, 9]; также применяли измерение перигиппокампальных щелей, высота гиппокампов (hippocampal height) – расстояние от нижней границы гиппокампа до нижней границы прилежащего височного рога (на третьем срезе кзади от среза, на котором видна базилярная артерия) и радиальной ширины височных рогов боковых желудочков [8]. Возможно измерение базальных отделов височных долей на аксиальных срезах по компьютерной томографии (комбинации гиппокампальной формации и парагиппокампальной извилины); при этом, в отличие от межкрючкового расстояния, отдельно оценивается левое и правое полушарие головного мозга [9]. Однако увеличение межкрючкового расстояния не является специфичным для болезни Альцгеймера, так как наблюдается и у больных сосудистой деменцией, при болезни Паркинсона, доброкачественной нормотензивной гидроцефалии, эпилепсии, шизофрении, а также у лиц пожилого возраста [5, 9, 12, 13]. Большинство исследований указывают на большее увеличение межкрючкового расстояния у больных альцгеймеровской деменцией, в меньшей степени у больных сосудистой деменцией, а также на увеличение межкрючкового расстояния с возрастом [12]. Ширина межкрючкового расстояния у здоровых лиц не превышает 30 мм. Атрофия гиппокампов, по данным некоторых исследований, коррелирует со степенью когнитивного дефицита [11]. Атрофические изменения гиппокампов у больных с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) рассматривают как предшественник (предикт) болезни Альцгеймера [10], кроме того, при сосудистой патологии, возможно, они являются неблагоприятным фактором течения заболевания в сторону ухудшения когнитивных функций и большей возможностью присоединения деменции. Так, было показано, что гиппокампальная атрофия является предиктом деменции у больных с субкортикальной сосудистой ишемиче-

ской болезнью [13]. По мнению Lars-Olof Wahlund (2000) использование визуальной оценки атрофических изменений височных долей в клинической практике при дифференциальном диагнозе с болезнью Альцгеймера в сравнении с контрольной группой, в которую входили больные с сосудистой деменцией, фронтотемпоральной деменцией в сравнении с объемной оценкой гиппокампов являлись более достоверными. При визуальной оценке использовалась шкала (0 – нет атрофии, 4 – выраженная атрофия). Работа P. Vermersch (1994) выявила корреляцию степени атрофии височных долей при визуальной оценке и измерении объемных показателей при болезни Альцгеймера. Измерение межкрючкового расстояния проводится на МРТ-снимках в коронарной проекции, иногда измерения проводятся на аксиальных срезах. Многие авторы предлагают измерять вместе с межкрючковым расстоянием и межкраниальное расстояние на этом же уровне, что позволяет учитывать индивидуальные характеристики больного [12]. Существует мнение, что сторона атрофических изменений также влияет на когнитивный дефицит. Существенную роль могут играть следующие факторы: левосторонняя локализация процесса, наличие и степень выраженности изменений белого вещества, наличие атрофических изменений коры, гиппокампа, наличие гидроцефалии, возраст пациента, длительность и тяжесть основного заболевания, наличие аффективных и поведенческих расстройств. При проведении КТ и МРТ головного мозга в неврологической клинике возникает необходимость провести правильную оценку состояния желудочковой системы и выяснить, носит ли оно возрастной характер или является патологией. Связь внутренней гидроцефалии с операционными расстройствами, в частности, с нарушением праксиса и зрительного гнозиса, были отмечены различными авторами.

Целью настоящего исследования было провести сравнительный анализ атрофических процессов у больных с сосудистой и смешанной деменцией, используя линейные измерения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 110 человек: 80 больных с когнитивными расстройствами различной степени выраженности, средний возраст составил 74 ± 6 лет (основная группа); 30 больных, перенесших ОНМК, без когнитивных расстройств, средний возраст 72 ± 5 лет (группа сравнения). В нашем исследовании выборка пациентов в основную группу проводилась с учетом отсутствия речевых расстройств. Сравнительная группа состояла из 30 больных сопоставимого возраста с последствиями ишемических инсультов без когнитивных нарушений. Диагностика сосудистой деменции проводилась в соответствии с критериями NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et Enseignement en Neurosciences) и шкалой Хачинского. Всем больным проводили обследование, которое включало: больным основной группы проводилось тестирование по шкале MMSE

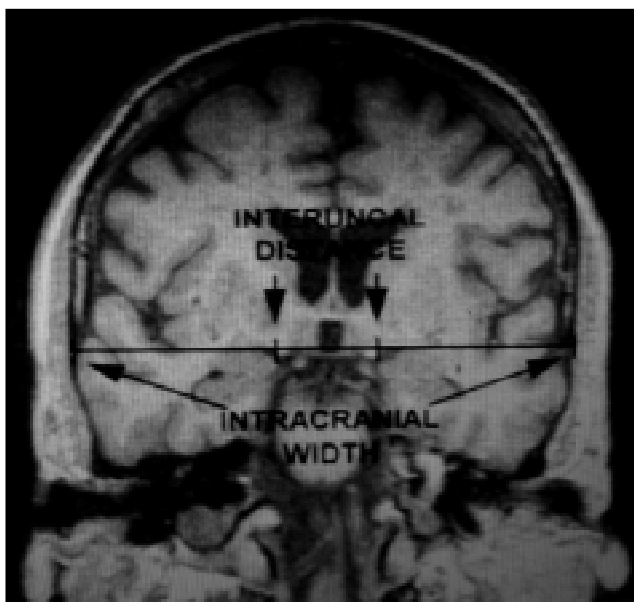


Рис. 1. Пример измерения межкрючкового расстояния и межкраниального расстояния на коронарных срезах МРТ

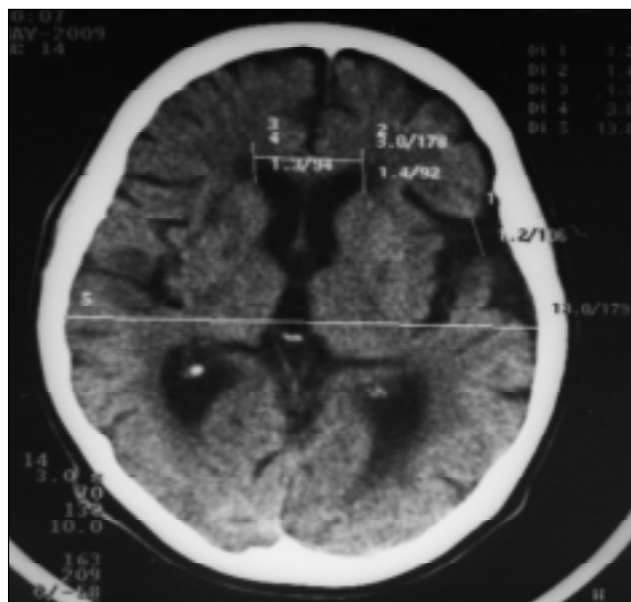


Рис. 2. Пример измерения вентрикуломозгового индекса и ширины силвиевой щели

(Mini-Mental State Examination), у всех больных проводилась оценка неврологического статуса, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов (УЗДГ БЦС) с дуплексным сканированием, ЭЭГ, оценка уровня самообслуживания осуществлялась с помощью шкалы Бартела. В группе больных с деменцией MMSE составляло 15,5 балла.

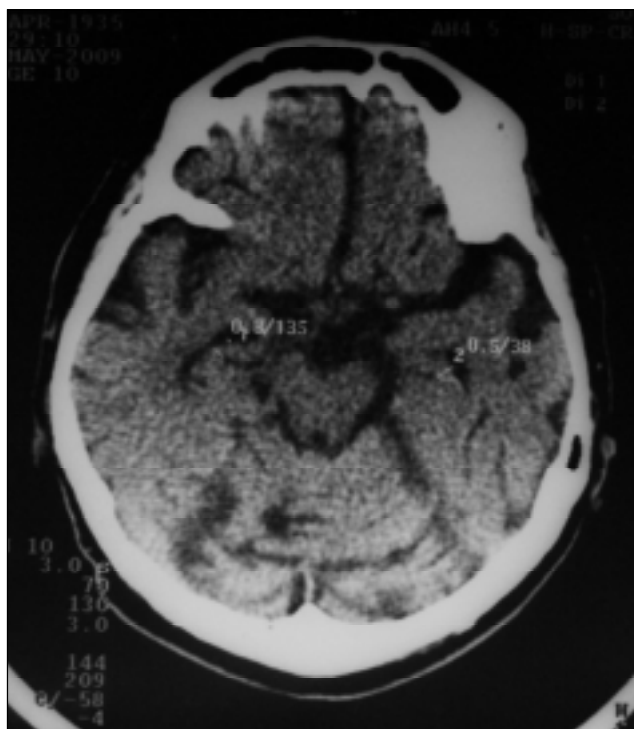


Рис. 3. Пример измерения косого размера гиппокампальной формации

Методы нейровизуализации и линейные измерения

В качестве нейровизуализации использовалась КТ головного мозга (томограф фирмы *Siemens Somatom*), МРТ головного мозга, проводившаяся на томографе Magnetom – SP 63 фирмы *Siemens* (напряженность магнитного поля – 1,5 Т), проводились измерения межкрючкового расстояния на коронарных срезах, отношение межкрючкового расстояния к межкраниальному размеру, косой размер гиппокампальной формации, ширина силвиевых щелей, желудочково-мозговой индекс, проводилась оценка изменений белого вещества по шкале Fazekas.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ширина межкрючкового расстояния в группе больных с деменцией была больше в сравнении с группой больных без когнитивных расстройств: 36,6/26,6 ($P < 0,05$). Отношение межкрючкового расстояния к межкраниальному размеру в группе с деменцией – 0,18/0,16 ($p < 0,05$). Отношение межкрючкового расстояния к максимальной ширине мозга отличалась от группы сравнения 0,22/0,19 ($p < 0,05$). Степень изменения белого вещества головного мозга по типу лейкоареоза была выше в группе больных с деменцией 3,5/2,0 ($p < 0,05$) причем наблюдалась зависимость степени лейкоареоза и тяжести деменции. Вентрикуломозговой индекс в обеих группа достоверно не отличался – 30,2/29,8. Косой размер передней части гиппокампальной формации в группе больных с деменцией имел меньшие значения, чем в группе сравнения (рис. 1–3). Ширина силвиевых борозд в группе с деменцией превышала значения группы сравнения. При оценке атрофических процессов головного мозга у больных с сосудистой деменцией наблюдается увеличение межкрючкового расстояния. Отношение межкрючкового расстояния

к межкраниальному расстоянию у больных с деменцией отличалось от данного отношения у группы больных без деменции. Также наблюдалось большее расширение силвиевых борозд. Чаше атрофические изменения больше были выражены в левом полушарии головного мозга (таблица).

ВЫВОДЫ

Использование линейных измерений сохраняет свою актуальность с целью количественной оценки степени атрофических изменений гиппокампов. Данный способ измерений прост в использовании и может применяться в клинической практике. Наличие атрофических изменений головного мозга у больных с сосудистой (постинсультной) деменцией указывает на смешанный характер деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин, Н. В. Компьютерная томография мозга / Н. В. Верещагин [и др.]. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
2. Терновой, С. К. Количественная оценка компьютерно-томографических характеристик головного мозга при нейрогерiatric атрофических заболеваниях / С. К. Терновой, И. В. Дамулин // Мед. радиол. – 1991. – № 7. – С. 21–25.
3. Яхно, Н. Н. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщ. 1: Двигательные нарушения / Н. Н. Яхно, О. С. Левин, И. В. Дамулин // Неврол. журн. – 2001. – Т. 6. – № 2. – С. 10–16.
4. Dahlbeck, S. W. The interuncal distance: a new MR measurement for the hippocampal atrophy of Alzheimers disease / S. W. Dahlbeck, K. W. Mc Cluney // Am. J. Neuroradiol. – 1991. – № 12. – P. 931–932.
5. Denihan, A. CT measurement of medial temporal lobe atrophy in Alzheimers disease, vascular dementia, depression and paraphrenia / A. Denihan [et al] // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2000. – № 15. – P. 806–812.
6. Doraiswamy, P. M. Interuncal distance as a measure of hippocampal atrophy: normative data on axial MR imaging / P. M. Doraiswamy, W. M. Mc Donald // Am. J. Neuroradiol. – 1993. – № 14. – P. 141–143.
7. Early, B. Interuncal distance measurements in healthy volunteer and in patients with Alzheimer disease / B. Early, P. R. Escalona // Am. J. Neuroradiol. – 1993. – № 14. – P. 907–910.
8. Frisoni, G. B. The radial width of the temporal horn in mild cognitive impairment / G. B. Frisoni, R. Rossi, A. Beltramello // J. Neuroimaging. – 2002. – № 12 (4). – P. 351–354.
9. Golomb, J. Hippocampal atrophy correlates with severe cognitive impairment in elderly patients with suspected normal pressure hydrocephalus / J. Golomb, M. J. de Leon // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1994. – № 57. – P. 590–593.
10. Howieson, J. Interuncal distance: marker of aging and Alzheimer disease / J. Howieson, J. A. Kaye // Am. J. Neuroradiol. – 1993. – № 14. – P. 647–650.
11. Korf, E. S. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment / E. S. Korf [et al] // Neurology. – 2004. – № 63. – P. 94–100.

Результаты исследованных измерений в группах больных

Линейное измерение	Группа больных с деменцией	Группа больных без деменции	P
Межкрючковое расстояние	32,6±4,7	26,6±2,8	0,05
Отношение межкрючкового расстояния к межкраниальному расстоянию	0,18±0,03	0,16±0,02	0,05
Изменение белого вещества головного мозга по шкале Fasekas	3,5±0,7	2,0±0,8	0,01
Ширина Сильвиевых щелей	справа	8,0±0,2	7,0±0,3
	слева	13,0±0,4	8,0±0,2
Вентрикуломоозговой индекс	30,2±3,3	29,8±2,3	
Косой размер передней части гиппокампальной формации	справа	0,5±0,1	0,8±0,3
	слева	0,4±0,1	0,9±0,2

12. Laakso, M. The interuncal distance in Alzheimer disease and Age-Associated Memory Impairment / M. Laakso, H. Soininen // Am. J. Neuroradiol. – 1995. – № 16. – P. 727–734.

13. Rossi, R. The CT-based radial width of the temporal horn: pathological validation in AD without cerebrovascular disease / R. Rossi [et al] // Int. J. Geriatr. Psychiatry. – 2004. – № 19 (6). – P. 570574.

14. Wahlund, Lars-Olof. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study / Lars-Olof Wahlund // J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry. – 2000. – № 69. – P. 630–635.

РЕЗЮМЕ

О. Р. Мацкевич, Н. В. Шулешиова, А. Ю. Смирнова

Количественная оценка атрофических процессов при помощи методов нейровизуализации с использованием линейных измерений у больных с сосудистой и смешанной деменцией

С целью количественной оценки атрофических процессов у больных с деменцией используются линейные измерения значимых для когнитивных процессов отделов головного мозга по КТ и МРТ головного мозга. В клинической практике невролога подробная оценка локализации и степени изменений головного мозга при помощи методов нейровизуализации с использованием линейных измерений помогает при проведении дифференциального диагноза деменций.

Ключевые слова: деменция, линейные измерения, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

SUMMARY

O. R. Mackevich, N. V. Shuleshova, A. Y. Smirnova

Quantitative assessment of atrophic changes in neuroimaging by linear measurements in patients with vascular and mixed dementia

In order to assess atrophic changes in patients with vascular dementia linear measurements of the brain areas relevant to cognitive functions were carried out on the brain MRI and CT. In clinical neurological practice detailed assessment of localization and extent of the brain atrophic changes is useful for differential diagnosis of dementia.

Key words: dementia, linear measurements, computer tomography, magnetic-resonance imaging.

© В. Ю. Захарова, 2010 г.
УДК 618.39

В. Ю. Захарова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕЛИМИНАРНОМ ПЕРИОДЕ

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

В настоящее время хорошо известно, что в связи с беременностью и родами в организме женщины наблюдается перестройка не только функций, но и в ряде случаев и структуры всех без исключения органов и систем. В физиологических условиях все изменения, наступающие в организме во время беременности, направлены сначала на развитие и вынашивание плода, а затем на осуществление родового акта. В акушерской литературе подобную направленность жизненно важных функций организма во время беременности и родов связывают с формированием в организме соответствующих доминантных установок по А. А. Ухтомскому [26].

Еще в 60-х гг. XX в. отечественные акушеры указывали на то, что понятие «родовая доминанта» объединяет в динамическую систему как высшие нервные центры, так и исполнительные органы. Отмечено, что перед наступлением родов в органах половой сферы, как в исполнительных органах, обнаруживаются наиболее ярко выраженные изменения, указывающие на предродовую подготовку. Таким образом, по изменениям, наступающим в половом аппарате, можно довольно точно судить о формировании у женщин так называемого «периферического звена» родовой доминанты, что тождественно понятию «биологическая готовность женщины к родам» [16].

Вся перестройка жизнедеятельности организма перед родами, связанная с завершением формирования родовой доминанты, происходит в течение последних 1,5–2 недель беременности, что дает основания акушерам выделить так называемый подготовительный, или физиологический, прелиминарный период. С точки зрения И. И. Яковлева, в течение этого периода времени происходит физиологическая нейроэндокринная перестройка организма, приводящая к выработке в полном объеме комплекса готовности к родам, или, иначе говоря, к формированию родовой доминанты.

Согласно описанию Е. А. Чернухи (2005), к клиническим признакам физиологического прелиминарного периода относятся снижение массы тела беременной (на 400–1000 г), учащение мочеиспускания, увеличение трансудата во влагалище и появление слизистых выделений, умеренная болезненность внизу живота, пояснице и крестцово-подвздошных сочленениях. Важным предвестником родов являются безболезненные, нерегулярные по частоте, длительности и интенсивности сокращения

матки. Наблюдающееся в это время усиление сократительной деятельности матки не вызывает болевых ощущений [29].

С точки зрения И. И. Яковлева (1962), в течение физиологического прелиминарного периода происходит формирование родовой доминанты, при этом своевременное начало родов и их физиологическое течение возможно лишь при сформированной родовой доминанте.

Однако еще в 70-х гг. прошлого века было замечено, что у меньшей части беременных наблюдается атипичное течение прелиминарного периода, выражающееся в появлении болезненных сокращений матки, нередко симулирующих истинные родовые схватки, но отличающиеся от последних тем, что они не приводят к характерным для родов структурным изменениям в шейке матки в виде ее укорочения, сглаживания и раскрытия [11]. При этом патологическое течение прелиминарного периода предопределяет патологическое течение предстоящих родов.

В настоящее время патологический прелиминарный период (ППП), который иностранные авторы называют пролонгированной латентной фазой (prolonged latent phase), рассматривается как аномалия сократительной деятельности матки [4, 34]. По данным разных авторов, частота этой патологии колеблется от 10 до 70%, что, по видимому, связано с неоднозначным пониманием этого вопроса и многообразием клинических проявлений [22].

ППП вызывает ряд осложнений со стороны матери и плода. При ППП повышается частота аномалий родовой деятельности, дистресса плода, увеличивается частота оперативного родоразрешения, асфиксии новорожденного [18, 31, 36]. Роды у женщин с патологическим прелиминарным периодом чаще осложняются родовым травматизмом, кровотечениями в последовом и раннем послеродовом периодах, перинатальной патологией [8]. Патологический прелиминарный период предшествует слабости родовой деятельности в 16%, дискоординированной родовой деятельности – в 23,8% случаев, а при физиологических родах наблюдается только в 5% случаев [23]. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного наблюдаются в 35% родов, наступивших после патологического прелиминарного периода [18]. Частота оперативного родоразрешения при патологическом течении прелиминарного периода составляет от 10 до 41% [8].

По данным некоторых авторов, основное значение в развитии ППП играют нарушения нейрогуморального гомеостаза, прежде всего, функциональные сдвиги в центральной нервной системе [6, 7, 9, 13, 30], в связи с чем ППП иногда трактуется как специфический нейровегетативный синдром заключительного периода беременности [20]. По данным Т. А. Гусаровой (1976), особо упорное и продолжительное течение патологического прелиминарного периода наблюдалось у пациенток, у которых были обнаружены различные признаки нарушения деятельности центральной нервной системы. Эти нарушения чаще всего носили психогенный характер и были обусловлены отрицательными эмоциями [11]. В то же время

в отечественной литературе имеются сообщения о том, что ППП является клиническим проявлением компенсированной плацентарной недостаточности или, как минимум, дисфункции плаценты под влиянием факторов гипоксической природы различного происхождения, а также изменений функциональной активности самой плаценты [20, 28]. Однако первичность или вторичность этих изменений, а также их патогенетическая ценность окончательно не определены и требуют дальнейших исследований.

В настоящее время «незрелость» шейки матки как нарушение формирования «периферического звена» родовой доминанты при доношенном сроке беременности на фоне преждевременной спонтанной активации сократительной активности миометрия рассматривают как основной предрасполагающий фактор к развитию ППП [4, 24, 35]. Нарушение формирования родовой доминанты ведет к патологическому течению прелиминарного периода, что, в свою очередь, приводит к отклонению от нормального течения родов.

Согласно современным учебникам и руководствам по акушерству [3, 4], основными клиническими характеристиками этого ППП являются нерегулярные по частоте, длительности и интенсивности схваткообразные боли внизу живота, в области крестца и поясницы, продолжающиеся более 6 часов, нарушающие суточный ритм сна и бодрствования и вызывающие утомление и нарушение психоэмоционального состояния женщины. Большинство пациенток с ППП отличают отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, психологическая неподготовленность к данным родам, наличие соматических заболеваний [15]. Сокращения миометрия при патологическом течении прелиминарного периода в течение длительного времени не переходят в родовую деятельность. Схватки могут периодически прекращаться и вновь возобновляться через неопределенные интервалы времени. На этом фоне появляются признаки гипоксии плода, связанные с нарушением кровоснабжения матки и, следовательно, с нарушением маточно-плацентарного кровотока.

Кардиотокография подтверждает наличие дискоординированных схваток, т. е. маточных сокращений разной силы (преимущественно слабых), продолжительности (чаще короткие) и частоты. Для объективной оценки параметров сократительной активности матки при патологическом прелиминарном периоде Т. А. Гусаровой еще в 1976 г. было проведено клинито-токографическое исследование, состоящее в регистрации сократительной активности матки у женщин с физиологическим и патологическим течением прелиминарного периода, а также при неосложненном течении родов и первичной слабости родовой деятельности, с целью ее дифференциальной диагностики с ППП. Было установлено, что при патологическом течении прелиминарного периода коэффициент, полученный в результате соотношения длительности восходящей части волны сокращения к общей его продолжительности, больше 0,5 (0,5–0,58). При физиологи-

ческом течении прелиминарного периода, в родах, в том числе и при слабости родовой деятельности, данный коэффициент всегда был меньше 0,5. Таким образом, при ППП регистрируемые на токограмме сокращения имеют двухфазный характер, при этом фаза систолы дольше по длительности фазы диастолы, что может рассматриваться как объективный признак ППП [11]. Длительность ППП может составлять от 6 часов до нескольких суток. При этом, несмотря на маточные сокращения, структурных изменений в шейке матки не происходит. Согласно гипотетической теории А. Г. Савицкого (2003), имеются два клинито-патогенетических варианта ППП, в основе которых лежит либо первичная гипотоническая дисфункция матки, либо, наоборот, первичная гипертоническая дисфункция матки. При первом клинито-патогенетическом варианте регистрируются 1,5–2 сокращения за 10 минут, продолжающиеся многие часы без какого-либо воздействия на шейку матки, при этом подлежащая часть плода остается подвижной над входом в малый таз. Отмечается также некоторое усиление двигательной активности плода. В патогенезе данного варианта ППП может лежать активация фазного компонента сокращения на фоне низкотонического компонента маточной активности, что ведет к появлению непродуктивных маточных сокращений. При втором варианте ППП, причиной которого может быть первичная гипертоническая дисфункция матки, у беременной появляются и постепенно увеличивают частоту маточные сокращения болезненного характера на фоне первично высокого базального тонуса миометрия. При этом быстро нарастают симптомы астенизации, синдром тревоги; шейка матки остается «незрелой», на кардиотокограмме появляются признаки ухудшения функционального состояния плода. При этом варианте особенностью патогенеза является активация тонического компонента маточного сокращения, что определяет высокий базальный тонус миометрия [24]. А. П. Прошьян (2006) выделяет клинически выраженный и невыраженный варианты ППП, в зависимости от выраженности болевых ощущений пациенток и данных кардиотокографии [19].

Учитывая ограниченность имеющихся сведений об этиологии и патогенезе патологического течения прелиминарного периода, разработанные схемы коррекции ППП направлены в основном на устранение имеющихся клинических проявлений. В современной концепции лечения патологического прелиминарного периода основное место занимает токолитическая терапия, направленная на устранение дискоординированных сокращений миометрия [2, 4]. Для этой цели используются в основном препараты бета-адреномиметиков в сочетании с блокаторами кальциевых каналов, которые не только потенцируют действия друг друга, но и снимают отрицательное хронотропное действие бета-адреномиметиков. Бета-адреномиметики вводят внутривенно капельно, для чего 10 мг гинипрала разводят в 250–500 мл физиологического раствора либо 5% глюкозы. Инфузию начинают с 20 капель в минуту и постепенно увеличивают до

40 капель в минуту. В дальнейшем переходят на таблетированный прием препаратов.

По данным А. П. Прошьяна (2006), при патологическом прелиминарном периоде применение нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофена и напроксена) сопровождается токолитическим эффектом, проявляющимся достоверным снижением амплитуды маточных сокращений и продолжительности схваток.

При клинически выраженном прелиминарном периоде с целью токолиза исследователь рекомендует применять ибупрофен в дозе 400 мг (2 таблетки) или напроксен в дозе 500 мг (2 таблетки). При клинически невыраженном прелиминарном периоде предлагается применять ибупрофен в дозе по 200 мг (1 таблетка) или напроксен в дозе 250 мг (1 таблетка). Нестероидные противовоспалительные средства могут служить препаратами выбора для проведения токолиза у беременных с патологическим прелиминарным периодом, имеющим противопоказания к применению бета-адреномиметиков (в том числе тиреотоксикоз, глаукома, сердечно-сосудистые заболевания с нарушением сердечного ритма, врожденные и приобретенные пороки сердца) [19].

В комплекс терапии ППП входят также нормализация психо-эмоционального состояния беременной, профилактика гипоксии плода, подготовка мягких родовых путей [1, 2, 4].

В последнее время определенное распространение получили и немедикаментозные способы терапии патологического прелиминарного периода – электроанальгезия, термопульсация, иглорефлексотерапия, электромиорелаксация [27].

Анксиолитическое, седативное и снотворное действие оказывает сочетание диазепама с пипольфеном или димедролом. Рекомендуются следующие дозировки этих препаратов: диазепам (седуксен) – 2 мл 0,5%-го раствора внутримышечно или внутривенно, пипольфен (дипразин) – 1–2 мл 2,5%-го раствора, димедрол – 1–2 мл 1%-го раствора внутримышечно. Для снятия болевого синдрома можно использовать 2%-й раствор промедола, который вводится внутримышечно в количестве 1–2 мл, либо 5 мл баралгина внутривенно или внутримышечно [15]. Установлено, что седуксен, воздействуя на лимбическую область, обеспечивает нормализацию нервно-психических реакций и расслабляюще действует на циркулярную мускулатуру матки. Промедол, баралгин и другие анальгетики дают и спазмолитический эффект, способствуют отдыху беременной, снимают спазм циркулярной мускулатуры нижнего сегмента и шейки матки и повышают готовность к родам [29]. В отечественной литературе имеются данные о вероятной возможности применения продленной эпидуральной анестезии для лечения ППП. Эффективное обезболивание в сочетании с хорошей седацией позволяет предоставить пациентке полноценный сон – отдых с учетом принципов хронобиологии, нормализовать сократительную активность матки, а также выиграть время для подготовки шейки матки к родам фармакологическими средствами [3].

Учитывая некоторые данные о связи ППП и плацентарной недостаточности, а также ухудшение функционального состояния плода на фоне ППП, рекомендуется применение препаратов, направленных на улучшение маточно-плацентарного кровообращения: инфузионная терапия (β-адреномиметики, глюкоза с аскорбиновой кислотой), препараты, улучшающие окислительно-восстановительные процессы (кокарбокспаза, эссенциале, аскорбиновая кислота), вазоактивные препараты (эуфиллин, трентал) [21].

Для лечения ППП Е. В. Менгал (2001) считает обоснованным применение комбинированного препарата с вазоактивными и метаболически активными свойствами (инстенона), так как его компоненты (этофиллин, гексобендин, этамиван), вызывая активацию лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса головного мозга и улучшая кровоснабжение в функциональной системе «мать – плацента – плод», действуют на различные звенья патогенеза этой акушерской патологии [14].

Для подготовки шейки матки в комплексе средств лечения ППП в настоящее время наряду с бета-адреномиметиками и блокаторами кальциевых каналов применяют спазмолитики, эстрогены, препараты простагландинов Е2 в различных сочетаниях [1, 2, 4, 24, 25, 29, 35].

Учитывая частоту и особенности патологического прелиминарного периода, поиск и изучение новых методов, направленных на подготовку мягких родовых путей, являются необходимыми и актуальными.

В последнее время с целью подготовки к родам используются новые группы препаратов. Появилось достаточное количество клинических работ с положительными результатами применения антигестагенов для подготовки шейки матки при доношенном сроке беременности и для индукции родов [10, 12, 32, 33]. Механизм действия антигестагенов состоит в конкурировании с прогестероном на уровне клеток-мишеней за взаимодействие с гормонсвязывающим доменом рецептора, что вызывает «неэффективную» конформацию последнего, блокаду эффектов природного стероида. Антигестагены подавляют действие прогестерона на уровне рецепторов, стимулируют освобождение интерлейкина-8 децидуальной тканью, оказывают выраженное расслабляющее влияние на состояние шейки матки, потенцируют действие эндогенных и экзогенных простагландинов. Таким образом, применение антигестагенов с целью достижения биологической готовности к родам у беременных с ППП представляется патогенетически обоснованным, и необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении терапии ППП.

Благоприятным результатом лечения ППП считается либо спонтанное начало регулярной родовой деятельности, либо сформировавшаяся готовность организма беременной к родам. Во втором случае при «зрелой» шейке матки производят амниотомию и, если через 6 часов не появляются регулярные схватки, продолжают медикаментозное родовозбуждение [4, 15]. Неэффективность терапии ППП в сочетании с дополнительными сопутствующими обстоятельствами (отягощенный акушерско-

гинекологический анамнез, возраст первородящей, появление признаков угрожающей гипоксии плода и т. д.) служит основанием для окончания беременности путем операции кесарева сечения [4, 15, 29].

Таким образом, учитывая частоту и особенности патологического прелиминарного периода, разработка четких объективных критериев данного состояния, поиск и изучение новых терапевтических возможностей являются необходимыми и актуальными.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко, В. В.* Патологический прелиминарный период / В. В. Абрамченко. – СПб.: ЭЛБИ, 2006. – 288 с.
2. *Айламазян, Э. К.* Акушерство / Э. К. Айламазян. – 6-е изд. – СПб.: Специальная литература, 2007. – 528 с.
3. *Айламазян, Э. К.* Использование спинальных методов анестезии в акушерстве для профилактики и лечения аномалий родовой деятельности / Э. К. Айламазян, Ю. С. Полушин, В. А. Первак // Журн. акушерства и женских болезней. – 2007. – № 3. – С. 14–21.
4. Акушерство: национальное руководство / Э. К. Айламазян [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
5. *Ариас, Ф.* Беременность и роды высокого риска / Ф. Ариас; пер. с англ. Г. М. Алехиной. – М.: Медицина, 1989. – 655 с.
6. *Асатова, М. М.* Аномалии родовой деятельности / М. М. Асатова, Д. Х. Гафарова // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинеков. – 1999. – № 2. – С. 85–90.
7. *Вдовин, С. В.* Дискоординированные сокращения матки в конце беременности и в родах / С. В. Вдовин // Вестник Рос. ассоциации акушера-гинеколога. – 1996. – № 4. – С. 76–79.
8. *Венцовский, Б. М.* Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии / Б. М. Венцовский. – Киев, 2000. – 390 с.
9. *Газазян, М. Г.* Дискоординированная родовая деятельность: возможности прогнозирования и профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Г. Газазян. – М., 1989. – 41 с.
10. *Гаспарян, Н. Д.* Подготовка к родам мифегином и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов / Н. Д. Гаспарян // Вестник Рос. ассоциации акушера-гинеколога. – 2001. – № 4. – С. 34–37.
11. *Гусарова, Т. А.* Атипичский подготовительный период и некоторые особенности течения родов после него / Т. А. Гусарова // Готовность организма к родам: сб. тр./ред. Ю. И. Новиков. – Л., 1976. – С. 95–100.
12. *Кузьминых, Т. У.* Современные медикаментозные методы подготовки к родам (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра. мед. наук / Т. У. Кузьминых. – СПб., 2009. – 237 с.
13. *Малгаждарова, Б. С.* Патологический прелиминарный период в современном акушерстве: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б. С. Малгаждарова. – Алма-Ата, 1991. – 20 с.
14. *Менгал, Е. В.* Лечение патологического прелиминарного периода вазоактивными и метаболически активными субстанциями: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Менгал. – СПб., 2001. – 24 с.
15. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике / Э. К. Айламазян [и др.]; ред. Э. К. Айламазян. – СПб.: Н-Л, 2002. – 282 с.
16. *Новиков, Ю. И.* Доминанты репродуктивной функции женщины / Ю. И. Новиков, Г. Г. Хечинашвили // Готовность организма к родам: сб. тр. / ред. Ю. И. Новиков. – Л., 1976. – С. 5–15.
17. *Омельянюк, Е. В.* Клинико-физиологическая характеристика сократительной активности матки в прелиминарном периоде и современная тактика ведения беременности при нем: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Омельянюк. – Л., 1974. – 34 с.
18. *Омельянюк, Е. В.* Профилактика и лечение аномалий родовой деятельности в современном акушерстве: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Омельянюк. – Л., 1989. – 28 с.
19. *Прошян, А. П.* Клинико-экспериментальная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии патологического прелиминарного периода: дис. ... канд. мед. наук / А. П. Прошян. – СПб., 2006. – 127 с.
20. *Раскуратов, Ю. В.* Аномалии родовой деятельности (особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. В. Раскуратов. – СПб., 1995. – 32 с.
21. *Ремнева, О. В.* Современный подход к патогенезу, диагностике, профилактике и лечению патологического прелиминарного периода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Ремнева. – Барнаул, 1996. – 16 с.
22. *Репина, М. А.* Роды: физиологические и патологические аспекты / М. А. Репина. – СПб., 1997. – 31 с.
23. *Романенко, Т. Г.* Современные аспекты ведения патологического прелиминарного периода / Т. Г. Романенко, В. П. Вдовиченко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1. – С. 7–38.
24. *Савицкий, А. Г.* Патологический прелиминарный период / А. Г. Савицкий // Журн. акушерства и женских болезней. – 2003. – № 2. – С. 139–144.
25. *Сидорова, И. С.* Физиология и патология родовой деятельности / И. С. Сидорова. – М., 2000. – 320 с.
26. *Ухтомский, А. А.* Доминанта / А. А. Ухтомский. – СПб.: Питер, 2002. – 448 с.
27. *Хайбуллина, А. Р.* Комплексное лечение патологического прелиминарного периода с применением электромиорелаксации: дис. ... канд. мед. наук / А. Р. Хайбуллина. – Уфа, 2005. – 114 с.
28. Характеристика фетоплацентарного комплекса у женщин с патологическим прелиминарным периодом / Н. И. Фадеева [и др.] // Вестник Рос. ассоциации акушера-гинеколога. – 1996. – № 3. – С. 27–30.
29. *Чернуха, Е. А.* Родовой блок: руководство для врачей / Е. А. Чернуха. – М.: Триада-Х, 2005. – 712 с.
30. *Чернуха, Е. А.* Прелиминарный период / Е. А. Чернуха, Б. С. Малгаждарова // Акушерство и гинекол. – 1990. – № 9. – С. 12–15.
31. *Chelmow, D.* Maternal and neonatal outcomes after prolonged latent phase / D. Chelmow [et al] // Obstet Gynecol. – 1993. – Vol. 81. – № 4. – P. 486–491.
32. *Elliott, C. L.* The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae / C. L. Elliott [et al] // Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 92. – № 5. – P. 804–809.
33. *Fassett, M. J.* Uterine activity after oral mifepristone administration in human pregnancies beyond 41 weeks' gestation / M. J. Fassett [et al] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2008. – Vol. 65. – № 2. – P. 112–115.
34. *Friedman, E. A.* Labor: clinical evaluation and management / E. A. Friedman // Appleton-century-Crofts. – 1977. – 450 p.
35. *Grobman, W. A.* Factors associated with the length of the latent phase during labor induction / W. A. Grobman, C. Simon // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007. – Vol. 132. – № 2. – P. 163–166.
36. *Maghoma, J.* Maternal and fetal risks associated with prolonged latent phase of labour / J. Maghoma [et al] // J. Obstet Gynaecol. – 2002. – Vol. 22. – № 1. – P. 16–19.

РЕЗЮМЕ

В. Ю. Захарова

Современные представления о патологическом прелиминарном периоде

В обзоре представлены данные литературы об эволюции и современных сведениях об этиологии, патогенезе, клинической картине и терапии патологического прелиминарного периода. Особое внимание уделено тактике ведения беременных с данной патологией, а также применению препаратов с целью подготовки к родам при патологическом прелиминарном периоде, представляющих патогенетически обоснованными.

Ключевые слова: патологический прелиминарный период, «созревание» шейки матки, сократительная активность миометрия, мифепристон.

SUMMARY

V. Yu. Zakharova

Modern conceptions of pathological preliminary period

The review presents the latest literature data on evolution, etiology, pathogenesis, clinical presentation, and treatment methods in the

pathological preliminary period. Special attention is paid to the management strategy for this category of patients and to administration of the pathogenetically specified medicaments inducing cervical ripening.

Key words: pathological preliminary period, cervical ripening, uterine contraction, mifepristone.

© Д. А. Бурмистров, Г. С. Дёмин, И. Е. Макушенко, 2010 г.
УДК 617.546:616-009.7

**Д. А. Бурмистров, Г. С. Дёмин,
И. Е. Макушенко**

ПРОГРАММА УСТРАНЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В СПИ- НЕ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН; ООО «ГЕН», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Остеохондроз позвоночника – системное, многофакторное заболевание, обусловленное участием наследственных и приобретенных факторов, в том числе травматических, возрастных, обменных, которые приводят к дегенеративно-дистрофическим изменениям в позвоночно-двигательных сегментах и нервно-мышечном аппарате [1, 5]. Большинство авторов связывают с остеохондрозом возникновение боли в спине, которая в данном случае является лишь симптомом заболевания [1, 8, 9]. Частота боли в спине увеличивается с возрастом, достигая 50% и более среди лиц старше 60 лет. В то же время боль в нижней части спины – наиболее частая причина ограничения физической активности людей моложе 45 лет [10].

Многие авторы придерживаются теории дискогенных остеохондрозов [8, 9, 13, 14], в соответствии с которой процесс дегенерации начинается в пульпозном ядре межпозвонкового диска и является следствием неблагоприятных статических нагрузок на позвоночник, наследственной предрасположенностью, повреждениями и перегрузкой структур позвоночника, выраженных в его деформации, а также нарушением сегментарного кровообращения в диске. Патологические изменения лишь на более поздних этапах распространяются на окололежащую мускулатуру позвоночника. Следовательно, боль в спине имеет вертеброгенное происхождение, т. е. в ее основе лежат дегенеративно-дистрофические изменения, имеющиеся в позвоночнике.

Другие авторы [2, 4, 6, 12, 15] являются сторонниками теории мышечных блокад межпозвонкового диска. Они полагают, что дегенеративно-дистрофические изменения являются не причиной, а следствием спазма глубоких ко-

ротких мышц спины. Причиной мышечного спазма может быть травма, высокая физическая нагрузка, неудачное движение и т. д. Они считают мышечные блокады межпозвонкового диска, которые могут наблюдаться и при отсутствии поражения позвоночно-двигательного сегмента, основной причиной боли в спине.

В любом случае профилактические меры при болях в спине должны быть направлены, прежде всего, на увеличение физической активности, обеспечиваемой выполнением специальных упражнений, так как упражнение – единственное управляемое сознанием лечебное средство восстановления любой погасшей функции или ослабленного органа [2].

Поскольку истинная причина болей в спине заключается в напряжении и одновременной неподвижности мышц, то благотворное действие оказывает физическая активность. Стремление избегать движений, связанных с болью, приводит к стягиванию и дистрофии мышц, снижению общей силы и выносливости и держит в постоянном страхе [15].

Мы считаем, что в данном случае наиболее предпочтительны упражнения с внешним сопротивлением, так как они позволяют достаточно вариативно воздействовать на мышцы тела с целью восстановления (или сохранения) их структуры и эластичности.

Активизация и восстановление функции мышечной ткани подразумевает, в том числе, восстановление антропометрической длины мышц. Изменение длины мышц в сторону укорочения является одним из основных критериев нездоровья опорно-двигательного аппарата [2]. Мышцы, находящиеся в укороченном состоянии, существенно ограничивают движения тела, при их напряжении и растяжении возникает постепенно нарастающая боль. В более серьезных случаях боли ощущаются даже в состоянии покоя [6]. Активизация мышечной системы позволит обеспечить питание межпозвонковых дисков, что положительно скажется на функционировании всего позвоночника и тем самым снизит вероятность возникновения мышечных спазмов, вызывающих в ряде случаев боль в спине. Также необходимо обратить внимание на развитие гибкости и улучшение функционирования дыхательной и сердечно-сосудистой системы, что обеспечит восстановление нормальной двигательной активности.

На основании имеющихся научных знаний о возникновении, развитии и способах физической реабилитации при остеохондрозе позвоночника нами была раз-

работана и апробирована тренировочная методика, относящаяся к спортивно-оздоровительным технологиям атлетической направленности («СТАН»), предназначенная для лиц, страдающих остеохондрозом позвоночника. Основным средством данной методики «СТАН» являются атлетические упражнения, выполняемые со свободными отягощениями и на силовых тренажерах [3]. Тренировочная программа «СТАН» условно разделена на три этапа.

На начальном этапе, при наличии острого болевого синдрома, необходимо восстановить антропометрическую длину мышц; усилить кровоснабжение в пораженной зоне; освоить технику выполнения упражнений. Для решения этих задач, на наш взгляд, наиболее подходит использование метода кинезитерапии, широко применяемого доктором С. М. Бубновским (2002). Кинезитерапия предполагает применение локального и дозированного физического воздействия на пораженные зоны с целью избавления от дистрофии, т. е. восстановления кровообращения и снятия воспаления при его наличии.

Данный этап характеризуется низким уровнем нагрузки. Существенное снижение болевого синдрома или его исчезновение рассматривается как окончание начального этапа.

На следующем этапе идет закрепление техники выполнения упражнений и постепенное увеличение тренировочной нагрузки. Предполагается рост силовых показателей и увеличение подвижности в суставах тела. Формируется и закрепляется навык правильной осанки. Улучшая осанку, можно косвенно уменьшить возможность возникновения клинических симптомов заболевания [5].

На заключительном этапе тренировочная программа отвечает всем требованиям силовой тренировки. Это выражается в выполнении регулярных спланированных нагрузок, способствующих не только сохранению достигнутого лечебного и тренировочного эффекта, но и дающих возможность далее развивать и совершенствовать силовые качества и гибкость.

Необходимость использования нагрузки силовой направленности диктуется тем, что: 1) кровоток в межпозвоночных дисках полностью редуцируется к 20–23 годам жизни человека. Далее питание диска осуществляется с помощью диффузии питательных веществ. Невыполнение упражнений, способствующих диффузии, ведет к дегидратации диска – его высыханию и дистрофии [9, 14]; 2) после 18–21 года обмен веществ поддерживается и балансируется исключительно мышечной деятельностью [2, 4]; 3) навыки правильного обращения с тяжестями на всю жизнь страхуют от травм позвоночника; 4) под

влиянием тренировок усиливается кровоток, что позволяет тканям избавляться от продуктов распада, являющихся основной причиной заболеваний и процессов, ведущих к старению организма [6].

Развитие гибкости также является одной из основных задач тренировочной программы. Упражнения на растяжение позвоночника, используемые в рамках проведения тренировочного занятия и вне его, уменьшая нагрузку на диски, создают оптимальные условия для рубцевания ядра диска и его фиброзного кольца. Они уменьшают контрактуру поясничных мышц и приводят к замедлению развития дистрофических изменений в позвоночнике [11]. Выполнение упражнений на растягивание должно проходить в безболезненном режиме [6].

Цель исследования: изучить возможность применения методики «СТАН» для лиц разных возрастных групп, страдающих остеохондрозом поясничного отдела позвоночника.

Задачи исследования: определить исходный уровень физического состояния участников эксперимента; организовать контрольную и основную группы; разработать тренировочную методику, используя атлетические упражнения; определить эффективность ее использования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательскую работу проводили на базе фитнес-клуба «SPORTPLAZA» (г. Мурманск), сети фитнес-клубов «Планета Фитнес» (Санкт-Петербург), сети спортивных клубов «OLYMPIC» (Санкт-Петербург) в период с 1990 по 2010 гг.

В указанный период в исследовании приняли участие 455 человек. Из них 211 мужчин и женщин в возрасте 45–65 лет с диагнозом «остеохондроз поясничного отдела позвоночника», отмечающие у себя хроническую боль в нижней части спины (104 человека – основная группа и 107 человек – контрольная). На момент начала эксперимента все его участники не имели значительного опыта занятий с отягощениями.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследуемых групп до начала тренировок (n=211), M±m

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа	p
Ортопедические тесты			
Метод Томайера, см	3,3±0,6	3,4±0,5	p>0,05
Метод Шобера, см	14,3±0,2	13,9±0,1	p>0,05
Силовые тесты (с отягощением)			
Гиперэкстензия (15 повторений), кг	6,1±0,6	7,1±0,6	p>0,05
Жим ногами (10 повторений), кг	65,4±4,7	74,7±3,8	p>0,05
Гониометрия позвоночника			
Объем движений сгибание-разгибание в поясничном отделе, град	52,2±1,9	56,8±2,2	p>0,05
Объем боковых движений, град:			
в поясничном отделе слева	29,9±1,0	29,5±1,0	p>0,05
в поясничном отделе справа	29,6±1,2	28,4±1,0	p>0,05
Болевые ощущения			
Тест интенсивности боли	6,6±0,2	6,9±0,2	p>0,05

Таблица 2
Сравнительная характеристика обследуемых групп через 4 месяца после начала тренировок (n=211), M±m

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Ортопедические тесты		
Метод Томайера, см	2,5±0,4	2,0±0,4
Метод Шобера, см	14,2±0,2	14,6±0,2 *
Силовые тесты (с отягощением)		
Гиперэкстензия (15 повторений), кг	12,7±0,8	17,5±0,8 **
Жим ногами (10 повторений), кг	101,9±6,8	140,7±6,9 **
Гониометрия позвоночника		
Объем движений сгибание-разгибание в поясничном отделе, град	53,6±1,9	66,4±1,9 **
Объем боковых движений, град:		
в поясничном отделе слева	31,9±0,9	34,3±0,9 *
в поясничном отделе справа	31,9±0,8	34,2±0,8 *
Болевые ощущения		
Тест интенсивности боли	6,5±0,2	4,2±0,2 **

* p<0,05; ** p<0,0001.

Таблица 3
Сравнительная характеристика обследуемых групп через 12 месяцев после начала тренировок (n=211), M±m

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа
Ортопедические тесты		
Метод Томайера, см	2,1±0,2	0,8±0,2 *
Метод Шобера, см	14,3±0,1	15,8±0,1 **
Силовые тесты (с отягощением)		
Гиперэкстензия (15 повторений), кг	17,0±1,0	27,7±1,0 **
Жим ногами (10 повторений), кг	134,6±9,3	195,8±9,4 **
Гониометрия позвоночника		
Объем движений сгибание-разгибание в поясничном отделе, град	55,3±1,9	78,3±1,9 **
Объем боковых движений, град:		
в поясничном отделе слева	32,0±0,7	38,9±0,7 **
в поясничном отделе справа	31,9±0,7	39,0±0,7 **
Болевые ощущения		
Тест интенсивности боли	6,3±0,1	0,4±0,1 **

* p<0,05; ** p<0,0001.

Учебно-тренировочные занятия участников основной группы проводились индивидуально под нашим руководством. Использовалась разработанная нами методическая программа «СТАН» для лиц, страдающих остеохондрозом позвоночника. Тренировочные занятия проводились 3 раза в неделю. Использовались традиционные и специальные атлетические упражнения, выполняемые со свободными отягощениями и на силовых тренажерах. Участники контрольной группы тренировались по традиционным тренировочным методикам.

Использовали следующие методы исследования: тест интенсивности боли, ортопедические тесты, гониометрия позвоночника, силовое тестирование, статистические методы исследования. Тестирование исследуемых показателей в группах проводили трижды – до начала занятий, через 4 и 12 месяцев после начала занятий.

Тест интенсивности боли. Использовался тест интенсивности болевых ощущений в позвоночнике, предложенный А. Я. Попелянским [7].

Ортопедические тесты. Метод Томайера – определение расстояния от кончиков пальцев до пола при максимальном наклоне вперед, не сгибая колен. В норме – не более 5 см.

Модифицированный тест Шобера: в положении стоя прямо по средней линии спины отмечается точка на воображаемой линии, соединяющей верхние ости подвздошных костей. Затем отмечается вторая точка на 10 см выше первой. После чего выполняется максимальный наклон вперед, не сгибая колени, и в этом положении измеряют расстояние между двумя точками. В норме это расстояние становится больше 15 см.

Гониометрия позвоночника. Объем движений в направлении сгибание-разгибание в поясничном отделе в норме равен 65°; объем боковых движений в поясничном отделе – 40°.

Силовое тестирование. Исследовался рост силовых качеств в гиперэкстензии – упражнении, воздействующем на мускулатуру нижней части спины. Определялся вес отягощения, с которым занимающийся мог выполнить 15 повторений. Также определялась динамика роста силовых качеств в жиме ногами – упражнении для мышц нижних конечностей. Определялся вес отягощения, с которым занимающийся мог выполнить 10 повторений.

Статистические методы исследования. Математическая обработка полученных результатов проводилась в компьютерных программах Microsoft Excel и Statistica v.6.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA). Различия между исследуемыми группами или разными измерениями в одной группе определяли с использованием гетероскедастического и парного t-критерия Стьюдента соответственно. Значение p<0,05 было принято как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичное обследование не выявило статистически значимых различий между экспериментальной и контрольной группами по всем исследуемым параметрам (табл. 1).

Через 4 месяца после начала тренировок в экспериментальной группе наблюдалось значительное увеличение (p<0,0001) показателей, связанных с силовыми тестами и качеством жизни. В значительной степени снизилась средняя интенсивность боевого синдрома –

с 6,9 до 4,2 балла. В контрольной группе она осталась приблизительно на прежнем уровне. Было выявлено достоверное улучшение показателей гониометрических тестов и метода Шобера в экспериментальной группе по сравнению с контрольной (табл. 2).

Через 12 месяцев после начала тренировок показатели всех без исключения параметров в экспериментальной группе были значительно лучше по сравнению с контролем (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования указывают на то, что разработанный программный комплекс упражнений «СТАН» обладает несомненными преимуществами по сравнению со стандартными тренировками для снижения болевого синдрома в спине, вплоть до его полной элиминации, улучшения гибкости поясничного отдела позвоночника, и значительно повышает показатели качества жизни человека. Методику «СТАН» можно рекомендовать для использования в фитнес-клубах и врачебно-спортивных диспансерах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусникин, И. В. Остеохондроз: все возможности излечения / И. В. Брусникин. – Ростов на Дону: Феникс, 2007. – 256 с.
2. Бубновский, С. М. Руководство по кинезитерапии дорсопатий и грыж позвоночника / С. М. Бубновский. – М.: МАКС Пресс, 2002. – 100 с.
3. Бурмистров, Д. А., Степанов, В. С. Силовая тренировка при болевом синдроме в спине: Учебно-методическое пособие. – СПб.: СПбГАФК им. П. Ф. Лесгафта, 2003. – 63 с.
4. Жолондз, М. Я. Победить остеохондроз: Устранение блокад межпозвоночных дисков / М. Я. Жолондз. – СПб.: Изд-во «ДИЛЯ», 2005. – 128 с.
5. Здоровая спина, или как избавиться от остеохондроза / Сост. И. Н. Путырский, В. Н. Прохоров, В. В. Голубков, П. А. Родионов. – Мн.: Книжный Дом, 2007. – 384 с.
6. Леонтьев, А. В. Болит спина: что делать? (Физкультура нового поколения для больных остеохондрозом) / А. В. Леонтьев. – СПб.: Невский проспект, 2002. – 160 с.
7. Попелянский, А. Я. Клиническая пропедевтика мануальной медицины / А. Я. Попелянский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 136 с.
8. Попелянский, Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертебро-неврология): Руководство для врачей / Я. Ю. Попелянский. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 672 с.
9. Проценко, Т. А. Остеохондроз. Как справиться с болью и правильно лечиться / Т. А. Проценко. – М.: АСТ; СПб.: Сова, 2007. – 156 с.
10. Процаев, К. И. Избранные лекции по гериатрии / К. И. Процаев, А. Н. Ильницкий, С. С. Коновалов. Под ред. члена-коррес-

пондента РАМН В. Х. Хавинсона. – СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. – 778 с.

11. Тихонова, А. Я. Выбираем здоровье / А. Я. Тихонова, Н. Э. Воробьева. – Новосибирск: Новосибирское книжн. изд., 1989. – 136 с.

12. Ченцов, В. В. Первая скрипка позвоночника: Революционная методика лечения остеохондроза / В. В. Ченцов. – СПб.: Питер, 2006. – 96 с.

13. Bragg, P. Bragg back fitness program: keys to a pain-free youthful back / P. Bragg. – Bragg Health Sciences, 2004. – 126 p.

14. Key, S. Back sufferers? bible (You can treat your own back!) / S. Key. – London: Vermilion, 2000. – 320 p.

15. Siegel, R. D. Back sense: a revolutionary approach to halting the cycle of chronic back pain / R. D. Siegel, M. H. Urdang, D. R. Johnson. – Broadway, 2002. – 256 p.

РЕЗЮМЕ

Д. А. Бурмистров, Г. С. Дёмин, И. Е. Макушенко

Программа устранения болевого синдрома в спине у лиц разного возраста

Целью исследования являлось изучение применения тренировочной методики «СТАН» для лиц, страдающих остеохондрозом позвоночника. В исследовании приняли участие 211 мужчин и женщин в возрасте 45–65 лет с диагнозом «остеохондроз поясничного отдела позвоночника», в том числе 104 человека – основная группа и 107 человек – контрольная. Для оценки эффективности программы «СТАН» использовались следующие методы: тест интенсивности боли, ортопедические тесты, гониометрия позвоночника, тестирование уровня развития силовых качеств, статистические методы исследования. Полученные результаты указывают на то, что применение тренировочной методики «СТАН» способствует устранению боли в спине, восстановлению гибкости, повышению уровня физической работоспособности.

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, физические упражнения, силовые качества.

SUMMARY

D. A. Burmistrov, G. S. Demin, I. E. Makushenko

The program of pain syndrom control in the spine of people of various ages

The aim of the work was to study the efficiency of the training program STAN for people with osteochondrosis of the spine, 211 men and women (45–65 ys) with osteochondrosis of the lumbar part of the spine participated in the study. The main group consisted of 104 persons and the control group included 107 persons. To assess the efficiency of the «STAN» program we used the pain intensity test, orthopedical tests, goniometry of the spinal column, the power quality level test, and statistical methods. The results obtained have shown that the STAN program eliminates pain in the spine, restores flexibility and increases physical capacity of the body.

Key words: osteochondrosis of the spinal column, physical exercises, strength.

© Коллектив авторов, 2010 г.
УДК 616.2-002.5:616-008.841.5

**О. Н. Браженко, Н. А. Браженко,
С. Г. Железняк, Н. А. Филиппова,
А. Д. Щепетильникова, В. И. Шевцов,
А. К. Лавров**

ЗНАЧЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА И ЕГО ДИНАМИКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

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

В современных условиях на фоне роста инфицированности и заболеваемости туберкулезом органов дыхания участились тяжелые остро прогрессирующие его формы и снизилась эффективность базисной терапии. В конце госпитального этапа лечения в органах дыхания у больных формируются выраженные остаточные посттуберкулезные изменения, которые являются основой для обострения (рецидива) и распространения туберкулеза. Начавшееся применение активационной патогенетической терапии в комплексном лечении туберкулеза способствует улучшению не только исхода туберкулеза, но и эпидемической ситуации.

В последнее десятилетие наметилась тенденция активного использования физических факторов (физиотерапевтических процедур) в комплексном лечении больных туберкулезом. Применение их способствует повышению эффективности проводимого лечения.

Применение в комплексном лечении физических факторов (ингаляции аэрозолей, электрофорез, высокочастотные электропроцедуры, СВЧ-поле дециметрового диапазона, переменного магнитного поля, УЗ, УВЧ-индуктотермии, КВЧ-терапии, лазерного облучения крови и рефлексогенных зон, магнитолазеротерапии) способствует регрессии специфического туберкулезного воспаления и повышению качества жизни больных.

Еще более эффективными оказались физические факторы при воздействии на органы иммуногенеза у больных. Таких исследований в клинике фтизиатрии очень мало, а попытки индивидуализировать назначение их для восстановления нарушенного гомеостаза предприняты в единичных работах.

Для осуществления устойчивого восстановления гомеостаза в процессе лечения больных необходимы качественные диагностические критерии оценки проводимых реабилитационных мероприятий. Современная медицинская наука владеет такими методами. Однако в условиях практического здравоохранения с различными категориями лечебных ЛПУ, при различиях в динамике и характере течения патологических процессов трудоемкие и до-

рогостоящие иммунологические, биохимические и гормональные исследования, которые необходимо выполнять многократно, далеко не всегда могут реализоваться в условиях клиники.

Поиск простого, доступного и вместе с тем высокоинформативного критерия оценки гомеостаза и реактивности организма, начавшийся в начале XX в., продолжается до настоящего времени. Необходимость и важность решения этой проблемы заключается в том, что эффективный мониторинг состояния гомеостаза играет роль не только в диагностике тяжести заболевания и прогнозирования его течения, но и в вопросах качественной клинической реабилитации больных, которая начинается с первых дней лечения туберкулеза.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что одним из таких критериев может быть определение типов адаптационных реакций (АР) организма по лейкограммам: реакции «стресс» (РС), реакции тренировки (РТ), реакции активации (РА) и реакции переактивации (РП). РС, составляющие основу общего адаптационного синдрома, были открыты Г. Селье (1936), а РТ, РА и РП – российскими учеными Л. Х. Гаркави, М. А. Уколовой и Е. Б. Квакиной (1977, 1979, 1990).

Степень выраженности нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов организма больных туберкулезом органов дыхания тесно связана с функциональным состоянием вегетативного отдела нервной системы. Однако клинических наблюдений по взаимосвязи состояния адаптации организма и функции вегетативной нервной системы в доступной литературе не обнаружено. В то же время получение ответа на эти вопросы могло бы способствовать совершенствованию учения о патогенезе туберкулеза на основе оценки динамического гомеостаза, а также проведению качественной реабилитации больных.

Настоящее исследование направлено на решение вышеуказанных актуальных вопросов в клинике и, в первую очередь, на поиск диагностического критерия оценки гомеостаза и повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания. Изучение этих вопросов должно постоянно проводиться в период клинической реабилитации и восстановительной терапии методом индивидуальной активационной патогенетической терапии. Такая терапия должна проводиться фармакологическими и физиотерапевтическими средствами на различных этапах лечения. При этом необходимо постоянно осуществляться динамический контроль состояния гомеостаза с определением типов АР, по результатам которого определяют у больных тип реактивности организма – адекватный или патологический (гиперреактивный, парадоксальный, гипореактивный, ареактивный).

В процессе этого исследования у всех больных туберкулезом определяли взаимосвязь выявленных типов АР с клиническими, иммунологическими, биохимическими, гормональными показателями и состоянием вегетативной нервной системы. При этом была выявлена высокая

Таблица 1

Количественная характеристика тетрады АР, определяемых по содержанию лимфоцитов в периферической крови

Тип АР	Количество лимфоцитов в лейкоцитарной формуле	
	в относительных цифрах, %	в абсолютных числах, 10 ⁹ /л
РС	До 20	до 1,2
РТ	21 27	1,21 1,5
РА	28 44	1,51 3,5
РП	45 и более	>3,5

работоспособность предложенного метода оценки гомеостаза по АР, так как частота совпадений при сравнениях всегда превышала 95,0%. У больных туберкулезом оценивалась зависимость типов АР и состояния адаптивной деятельности организма у больных на раздражение антигенами, продуктами метаболизма и распада с учетом пола, возраста, характера начала заболевания, основных клинических проявлений, объема поражения органов дыхания, клинической формы, фазы процесса и его локализации.

Типы АР организма определялись по методике Л. Х. Гаркави и соавт. (1979, 1990) в модификации, предусматривающей учет абсолютного количества лимфоцитов. Характеристика их представлена в табл. 1.

У 50 здоровых лиц, составивших контрольную группу по оценке состояния гомеостаза, всегда определялись полноценные типы АР – РТ в 4,0% и РА – в 96,0%. У больных туберкулезом на различных этапах лечения – госпитальном, санаторном и амбулаторном – кроме РТ и РА, определялись и другие типы АР. Среди них были реакции тренировки неполноценные (РТН), реакции активации неполноценные (РАН), реакции переактивации (РП) и реакции «стресс» (РС).

От указанных в табл. 1 количественных параметров два новых типа АР (РТН и РАН) отличались не числом лимфоцитов периферической крови, а появлением в лейкограммах качественных изменений в составе форменных элементов белой крови (ФЭБК). Последние проявлялись палочкоядерным сдвигом влево нейтрофилов (в норме соотношение ПЯН и СЯН составляет 1:16), увеличением количества эозинофилов до верхней границы «зоны нормы» (4,0–6,5%) и больше, базофилией, моноцитозом (более 7,0%) и токсической зернистостью нейтрофилов.

Средние величины количества лимфоцитов крови при различных типах АР были изучены в процессе исследования и данные по ним приведены в табл. 2.

Сравнение средних величин количества лимфоцитов периферической крови у здоровых лиц и у больных туберкулезом выявило существенные различия. У здоровых среднее количество лимфоцитов составило $2,30 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$, а у больных оно колебалось от $0,70 \pm 0,42$ до $3,58 \pm 0,57 \cdot 10^9/\text{л}$. Наименьшим количеством лимфоцитов было у больных с РС – $0,70 \pm 0,42 \cdot 10^9/\text{л}$, а наиболее высоким – у больных с РП – $3,50 \pm 0,69 \cdot 10^9/\text{л}$. В результате проведенных сравнений установлено, что типы АР тесным образом связаны с абсолютным количеством лимфоцитов.

«Зона нормы» и «зона нарушения» состояния гомеостаза у больных, определенные по типам АР, представлены в табл. 3. Степень выраженности нарушения гомеостаза наименьшей была у больных с РТН и наибольшей – с РС, что подтверждено исследованием иммунологических, биохимических и гормональных показателей, а также показателей энтропии и избыточности ФЭБК. Проведение сравнения типов АР у здоровых лиц и больных туберкулезом органов дыхания выявило статистически

значимое различие ($p < 0,001$), свидетельствующее о нарушении гомеостатического равновесия у больных.

Оценка работоспособности предложенных тестов для диагностики состояния гомеостаза и реактивности организма в клинике туберкулеза на всех этапах лечения была выполнена у 619 больных. Среди них 407 лечились в стационаре городского противотуберкулезного диспансера Санкт-Петербурга, 101 – в республиканском противотуберкулезном санатории «Выборг-7» (г. Выборг) и 111 – на амбулаторном этапе в межрайонных противотуберкулезных диспансерах Центрального, Петроградского, Приморского, Калининского и Красногвардейского районов Санкт-Петербурга.

Таблица 2

Средние значения абсолютного количества лимфоцитов при различных типах адаптационных реакций

Тип АР	Количество обследованных больных	Среднее значение абсолютного количества лимфоцитов, 10 ⁹ /л *
РТ	17	1,25±0,31
РА	61	1,69±0,39
РТН	77	1,30±0,27
РАН	160	1,60±0,57
РП	33	3,50±0,69
РС	59	0,70±0,42
Итого	407	1,50±0,21

* среднее количество лимфоцитов у здоровых лиц $2,30 \pm 0,40 \cdot 10^9/\text{л}$.

Таблица 3

Определение гомеостаза по типам адаптационных реакций организма на основе лейкограммы

Тип АР и характеристика гомеостаза	Количество лимфоцитов и других ФЭБ, абс. ч.
Гомеостаз в «зоне нормы»:	
РТ	1,21 1,5 10 ⁹ /л, другие ФЭБ в норме
РА	1,51 3,5 10 ⁹ /л, другие ФЭБ в норме
Нарушение гомеостаза:	
РТН	Ниже 1,21 1,51 10 ⁹ /л, лейкоцитоз, лейкопения, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов
РАН	Ниже 1,51 3,5 10 ⁹ /л, лейкоцитоз, лейкопения, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов
РП	3,5 10 ⁹ /л и более, лейкоцитоз, лейкопения, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов
РС	Ниже 1,2 10 ⁹ /л, лейкоцитоз, лейкопения, палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево, моноцитоз, эозинофилия, токсическая зернистость нейтрофилов

Из 407 больных туберкулезом, наблюдаемых на госпитальном этапе лечения, 264 были мужчинами (64,9 %) и 143 (35,1 %) – женского пола. При сравнении частоты различных типов АР у больных мужского и женского пола достоверного различия не выявлено: и у мужчин, и у женщин выявлена однотипная тенденция к нарастанию частоты неполноценных АР при утяжелении клинических проявлений заболеваний и увеличении возраста ($p < 0,01$). Наименьшая частота неполноценных АР наблюдалась в возрасте до 20 лет.

Бессимптомное начало туберкулеза было определено у 109 больных (27,3%), подострое – у 81 (20,7%) и острое – у 217 (52,0%).

В проведенном исследовании выявлена достоверная зависимость типов АР от характера начала заболевания: острое начало заболевания у больных всегда сопровождалось увеличением частоты неполноценных типов АР ($p < 0,01$).

Типы АР организма существенным образом зависят и от основных клинических проявлений заболевания. Из числа обследованных на госпитальном этапе у 109 больных туберкулезом (26,85%) общеклиническая симптоматика отсутствовала, у 193 (47,4%) – была преимущественно интоксикационная симптоматика и у 105 (25,8%) – преимущественно торакальная. У больных туберкулезом с преимущественно интоксикационной симптоматикой была выявлена наибольшая частота неполноценных типов АР (88,1%).

Объем поражения туберкулезным процессом 1–2 сегментов легких с одной стороны был у 117 человек (41,6%), 1–2 сегментов с двух сторон – у 103 (36,7%), доли легкого – у 30 (10,7%) и более доли – у 31 (11,0%). Установлено, что при увеличении объема поражения у больных достоверно снижалась частота полноценных и нарастала частота неполноценных типов АР ($p < 0,01$). Наибольшая частота РС была обнаружена у больных с объемом поражения более одной доли. У больных распространенным инфильтративным туберкулезом легких и у больных туберкулезным экссудативным плевритом с количеством экссудата более 1000 мл наиболее часто определялись неполноценные типы АР с преобладанием РС.

У больных определялась также зависимость типов АР от фазы туберкулезного процесса. У 350 больных (86,0%) туберкулез был в фазе инфильтрации, экссудации и у 57 (14,0%) – альтерации (распада). В фазу распада частота полноценных АР была достоверно меньшей. Неполноценные типы АР наблюдались у больных с различными фазами активного туберкулеза. Наибольшая частота их была у больных с процессом в фазе распада (89,5%).

В процессе наблюдения обследованные больные туберкулезом в городском противотуберкулезном диспансере были разделены на две группы. В первой из них (группе сравнения) проводилась только базисная этиотропная терапия основными и резервными противотуберкулезными препаратами (ПТП), а во второй (группе наблюдения) – дополнялась адаптогенами (препарат метилурацил и физический фактор УВЧ-индуктотермия на место

проекции вилочковой железы) по специально разработанным методикам назначения. Адаптогены представляют собой фармакологические препараты, лекарственные растения и физические факторы, которые в малых и средних терапевтических дозах (интенсивностях) способствуют восстановлению нарушенного динамического гомеостатического равновесия организма.

В конце лечения перед выпиской из стационара городского противотуберкулезного диспансера было установлено, что у больных группы сравнения частота неполноценных типов АР была в 2 раза большей, чем в группе наблюдения. При этом достоверно различной была и частота малых остаточных посттуберкулезных изменений в органах дыхания ($p < 0,001$): в группе сравнения она составила 29,1%, а в группе наблюдения – 56,4%.

Среди 101 больного, продолживших лечение в санатории «Выборг-7», мужчин было 62, женщин – 39. Это были больные диссеминированным (9,9%), очаговым (36,6%) и инфильтративным (56,4%) туберкулезом легких в фазе рассасывания, уплотнения и рубцевания каверн. При поступлении на лечение в санаторий у 57 больных (56,4%) определены неполноценные типы АР: РТН – у 6 человек, РАН – у 39, РП – у 11 и РС – у 1. Наиболее часто неполноценные АР наблюдались у больных диссеминированным и инфильтративным туберкулезом. В конце санаторного этапа лечения неполноценные АР были определены у 83 человек (82,2%). Увеличение их частоты было связано с побочным влиянием противотуберкулезных препаратов, с отсутствием в комплексном лечении сопутствующей активационной патогенетической терапии и злоупотреблением частью из них алкоголем.

При наблюдении и лечении в противотуберкулезном диспансере на амбулаторном этапе лечения из 111 больных мужчин было 68, женщин – 43. Диссеминированный туберкулез определялся в 18,9%, очаговый – в 21,6%, инфильтративный – в 59,5%. У всех больных туберкулезный процесс находился в фазе рассасывания, уплотнения и рубцевания каверн. У 74 больных (66,7%) при постановке на учет в диспансере были определены неполноценные типы АР. Наиболее часто они определялись у больных диссеминированным туберкулезом легких – в 81,6%. Примерно такая же частота неполноценных АР (67,6%) у больных была выявлена через год наблюдения в условиях противотуберкулезных диспансеров. При этом в комплексном противорецидивном лечении у всех больных применялись только ПТП.

Проведенное исследование типов АР у больных туберкулезом на всех этапах лечения выявило значительные изменения их по сравнению с таковыми у здоровых лиц. Высокая частота неполноценных типов АР у больных туберкулезом – свидетельство значительного нарушения состояния гомеостаза. При этом каждый из типов АР характеризует разную степень нарушения: наименьшую – РТН и наибольшую – РС.

Экспресс-диагностика состояния гомеостаза может проводиться и по данным лейкоцитолимфоцитарного индекса (ЛЛИ), представляющего собой отношение об-

щего количества лейкоцитов (100,0%) к относительному числу лимфоцитов крови. У здоровых лиц ЛЛИ не превышал 4,0. Относительное количество лимфоцитов у них было равно 25,0% и более, а типы АР – всегда были полноценными.

У больных туберкулезом при полноценных АР ЛЛИ до 4,0 был определен в 81,3%. При нарастании антигенного раздражения у них увеличивалась частота неполноценных АР и нарастала частота ЛЛИ > 4,0. При РС частота ЛЛИ > 4,0 определена в 100,0%.

Выявление у больных туберкулезом различных типов неполноценных АР – признак разной степени нарушения динамического гомеостаза. Количественно-качественная характеристика его нарушения определена нами на основе теории информатики К. Шеннона с определением двух показателей – информационной энтропии (Н) и избыточности (R) ФЭБК.

У здоровых лиц величина Н не превышала 1,5, а R составляла 35,0% и выше. У больных при неполноценных АР, как правило, наблюдались высокая Н (> 1,5) и низкая R (< 35,0%). Установлено, что чем выше Н и ниже R, тем большим было нарушение гомеостаза. С учетом этого нами выделено 4 степени его нарушения:

1) незначительное нарушение: Н от 1,50 до 1,60; R от 34,9 до 30,0%;

2) умеренное нарушение: Н от 1,61 до 1,70; R от 29,9 до 25,0%;

3) выраженное нарушение: Н от 1,71 до 1,80; R от 24,9 до 20,0%;

4) глубокое нарушение: Н более 1,80; R менее 20,0%.

Наши клинические наблюдения свидетельствуют о том, что на различных этапах лечения у больных туберкулезом могут выявляться различные степени нарушения гомеостаза. Наиболее значимым оно было у больных на госпитальном этапе лечения, когда преобладали выраженные и глубокие нарушения его (3 и 4 степени). Применявшаяся активационная патогенетическая терапия способствовала улучшению показателей гомеостаза, повышению эффективности проводимого лечения и формированию в органах дыхания минимальных остаточных посттуберкулезных изменений.

На санаторном и амбулаторном этапах состояние гомеостаза у больных оставалось значительно измененным. Это свидетельствует о том, что угроза обострения (рецидива) туберкулеза у них осталась. Чтобы избежать этого, необходимо полное восстановление нарушенного гомеостатического равновесия организма, его иммунологической реактивности, биохимического и гормонального равновесия. Этому способствует целенаправленное и своевременное назначение сопутствующей индивидуальной, контролируемой и управляемой активационной патогенетической терапии с применением адаптогенов.

ВЫВОДЫ

1. Типы адаптационных реакций организма у больных туберкулезом органов дыхания оцениваются по

абсолютному количеству лимфоцитов периферической крови. У больных, кроме полноценных РТ и РА, выявлены еще 4 типа АР – РТН, РАН, РП и РС. При оценке неполноценности АР учитываются изменения других ФЭБК.

2. Определение информационной энтропии (Н) и избыточности (R) ФЭБК позволяет классифицировать нарушения гомеостаза на 4 степени: незначительная, умеренная, выраженная и глубокая. Они связаны с выраженностью интоксикационного синдрома, объемом поражения органов дыхания, клинической формой и фазой процесса. Нарушения гомеостаза у больных всегда проявлялись неполноценными типами АР и высоким ЛЛИ (ЛЛИ > 4,0).

3. В процессе лечения типы АР у больных изменялись: неполноценные реакции переходили в полноценные. Положительной динамике способствует назначение адаптогенов. Применение их в реабилитации больных туберкулезом увеличивает частоту полноценных АР и частоту формирования минимальных посттуберкулезных изменений в органах дыхания в конце основного курса лечения.

4. Программа реабилитации и восстановительного лечения больных туберкулезом на всех этапах лечения должна быть комплексной и включать не только базисную противотуберкулезную терапию, но и индивидуальную активационную патогенетическую терапию с назначением адаптогенов. Это позволит сформировать в органах дыхания минимальные остаточные посттуберкулезные изменения и предупредить развитие обострения (рецидива) специфического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Браженко, И. Н. Физические факторы и адаптогены в комплексном лечении больных туберкулезом / И. Н. Браженко [и др.] // Вестник фтизиатрии. – 2002. – № 3 – С. 33–36.
2. Браженко, Н. А. Активационная патогенетическая терапия в современной фтизиопульмонологии / Н. А. Браженко [и др.] // Фтизиатр. служба Ленинградской области : состояние и перспективы развития. – СПб., 2005. – С. 158–165.
3. Браженко, Н. А. Гомеостаз, реактивность организма и исход заболевания при подостром диссеминированном туберкулезе легких / Н. А. Браженко, С. Г. Железняк, О. Н. Браженко // Вестник Рос. Военно-мед. академии. – 2005. – № 1 (13). – С. 65–66.
4. Браженко, Н. А. Значение новых критериев оценки гомеостаза и реактивности организма при лимфаденопатиях и плевральных выпотах в клинике туберкулеза / Н. А. Браженко [и др.] // Ученые записки СПбГУ им. акад. И. П. Павлова. – 2003. – Т. 10. – № 4. – С. 46–49.
5. Браженко, О. Н. Диссеминированный туберкулез легких / О. Н. Браженко // Фтизиопульмонология. – М. : Академия, 2006. – С. 108–114.
6. Браженко, О. Н. Применение лекарственных средств и физических факторов в режиме адаптогенов для активационной патогенетической терапии больных во фтизиопульмонологии : пособие для врачей / О. Н. Браженко ; Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Росздрава. – СПб., 2008. – 38 с.
7. Костина, З. И. Значение туберкулеза крупных бронхов в диагностике и лечении ограниченных форм туберкулеза легких /

З. И. Костина [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 9. – С. 14–19.

8. Пат. № 58906. Лечебный комплекс для улучшения адаптационных реакций больных туберкулезом / Браженко Н. А., Браженко О. Н. – 10.12.06 // Изобретения, полезные модели. – 2006. – № 34.

РЕЗЮМЕ

О. Н. Браженко, Н. А. Браженко, С. Г. Железняк, Н. А. Филиппова, А. Д. Щепетильникова, В. И. Шевцов, А. К. Лавров

Значение гомеостаза и его динамики в комплексном лечении больных туберкулезом органов дыхания

В современных условиях на фоне роста инфицированности и заболеваемости туберкулезом органов дыхания участились тяжелые остро прогрессирующие его формы и снизилась эффективность базисной терапии. В конце госпитального этапа лечения в органах дыхания у больных формируются выраженные остаточные посттуберкулезные изменения, которые являются основой для обострения (рецидива) и распространения туберкулеза. Для повышения качества лечения и формирования в органах дыхания минимальных остаточных посттуберкулезных изменений предложены методики постоянного контроля состояния гомеостаза больных простыми и доступными методами для всех лечебно-профилактических учреждений, а также применение в лечении активационной патогенетической терапии с назначением адаптогенов.

Ключевые слова: адаптационные реакции, общий адаптационный синдром, адаптогены, гомеостаз, нарушение гомеостаза, мониторинг состояния гомеостаза, вегетативная нервная система, лейкоцито-лимфоцитарный индекс, энтропия, избыточность, реабилитация больных туберкулезом, физические факторы воздействия, патогенетическая терапия.

SUMMARY

O. N. Brazhenko, N. A. Brazhenko, S. G. Zheleznyak, N. A. Filippova, A. D. Shepetilnikova, V. I. Shevtsov, A. K. Lavrov

Homeostasis and its changes in complex treatment of patients with pulmonary tuberculosis

High incidence of tuberculosis infection and prevalence of pulmonary manifestations of the disease are associated with severe progressing forms of TBC and with lower efficacy of basic treatment. To improve the quality of treatment and to minimize the residual post-tuberculous changes the authors suggest some methods of constant control over homeostasis. These methods are simple and available for most of the medical institutions and hospitals. Activating pathogenetic therapy and adaptogens are recommended as well.

Key words: adaptation reactions, general adaptation syndrome, homeostasis, homeostasis disturbance, monitoring of homeostasis, autonomic nervous system, leucocyte-lymphocyte index, entropy, excess, rehabilitation of tuberculosis patients, influence of physical factors, pathogenetic treatment.

© А. В. Глухова, 2010 г.
УДК 616.711-001-06:616-005

А. В. Глухова

НАРУШЕНИЯ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА ПРИ ЛЕГКОЙ ХЛЫСТОВОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

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

Традиционно приоритетное направление в ангионеврологии – изучение расстройств артериального кровообращения ЦНС. Что касается роли нарушений венозного кровообращения в происхождении, течении и клиническом определении сосудистых заболеваний головного мозга, то она длительное время недооценивалась. Это объясняется сложностью прижизненной оценки состояния венозной церебральной гемодинамики и недостаточным вниманием со стороны исследователей данному разделу ангиологии [1, 3]. Так, в литературе имеются единичные указания на изменения в венозном кровообращении головного мозга при остеохондрозе ШОП [4]; миогенная компрессия венозных сосудов отмечена R. Wanke, Г. А. Иваничевым при спазмах крупных мышц шеи [6]. Также в ис-

следовании Кемеровского кардиоцентра С. Е. Семёновым и В. Г. Абалмасовым указаны возможные причины экстравазальной компрессии брахиоцефальных вен: объемные образования шеи – опухоли, кисты, увеличенные лимфатические узлы, высоко расположенная, дислоцированная дуга аорты, грубый послеоперационный рубец, флегмона шеи [5]. Таким образом, нарушение венозного кровообращения вследствие внечерепных патогенных факторов освещены лишь в единичных публикациях, а влияние ХТ вообще почти не изучено [6]. Мы рассмотрим одну из форм посттравматического нарушения мозгового кровообращения, которой является застойно-дисциркуляторная энцефалопатия, развивающаяся, в частности, в результате венозного застоя в полости черепа и вызванная экстрацеребральными причинами на фоне легкой ХТ шеи [2]. При обследовании необходимо учитывать анатомо-физиологические особенности венозного оттока от мозга:

1) в венах, обеспечивающих венозный отток от мозговой ткани, нет клапанов, но между ними отмечается очень большое количество анастомозов;

2) венозный отток из глубоких отделов мозга осуществляется по таламостриарным венам, основной вене (Розенталя) и большой мозговой вене (Галена), в которую впадают также внутренние мозговые вены и средняя глубокая мозговая вена;

3) также в обеспечении венозного оттока от мозга принимают участие мозговые синусы, образованные листка-

ми твердой мозговой оболочки. Синусы соединяются с наружными венами черепа при помощи диплоических вен;

4) из синусов кровь попадает во внутренние яремные и позвоночные вены и далее, через *v. brachiocephalica*, в верхнюю полую вену [7].

Для легкой ХТ характерно появление мышечно-тонического синдрома и, как следствие, сдавление анатомического комплекса (артерия, вена, нерв) в шейном отделе. Позвоночные артерии (ПА) на всем их протяжении сопровождается симпатический позвоночный нерв (ПН) Франка (позвоночное сплетение), который переходит на сосуды артериального круга большого мозга и анастомозирует с симпатическим сплетением внутренней сонной артерии (СА). Раздражение ПН повышает тонус ПА и уменьшает объемный кровоток на треть. Интракраниальные венозные сплетения имеют как сосудодвигательную (симпатическую и парасимпатическую), так и чувствительную иннервацию. В системе глубоких вен наиболее богаты иннервацией большая мозговая вена, внутренние мозговые и основные вены, которые следует считать рефлексогенной зоной [2]. В горизонтальном положении тела отток крови осуществляется в основном в систему яремных вен. Позвоночные сплетения играют роль «предохранительного клапана». В вертикальном положении венозный отток осуществляется от головы в основном по системе позвоночных венозных сплетений. Поэтому при исследовании возможно выявление не только артериальных нарушений в вертебральнобазиллярной системе, но и венозного оттока из тех же анатомических структур, учитывая их тесные морфофункциональные взаимоотношения [4]. При определении диагноза церебральных венозных нарушений нами использовались критерии, рекомендованные НИИ неврологии РАМН и М. Я. Бердичевским (1989, 1990). При их диагностике обязательно учитывали наличие не менее 5 из 15 субъективных жалоб: тупая головная боль в затылочной области, более выраженная в утренние часы, наличие головокружения, шума в голове, зрительных нарушений (снижение остроты зрения), симптома «тугого воротника», нарушения сна, тревожность на фоне перенесенной легкой ХТ ШОП.

Целью нашего исследования было определение роли ХТ в механизмах развития расстройств церебрального венозного кровообращения путем изучения состояния венозного оттока из полости черепа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 42 больных в возрасте от 19 до 53 лет (средний возраст – 32 года), из них 32 мужчины и 10 женщин с легкой ХТ ШОП и наличием клинических признаков венозного застоя. Во всех этих случаях наличие перенесенной легкой ХТ ШОП было подтверждено данными анамнеза заболевания, неврологического осмотра, шейной спондилографии с функциональными пробами

и УЗДГ БЦА и вен с дуплексным сканированием сосудов мозга. УЗДГ позволяет достоверно оценивать скорость кровотока и взаимоотношения сосудов с окружающими тканями. При проведении дуплексного сканирования оценивали проходимость вен, их диаметр, скоростные параметры. Критерием включения были больные с ХТ ШОП I–III степени по классификации Квебекского таксономического комитета [3] с клиническими проявлениями венозной дисциркуляции в полости черепа. Критериями исключения служили больные с ХТ ШОП IV степени (переломы и вывихи шейных позвонков, выпадение шейных межпозвоночных дисков, поражение спинного мозга) и пациенты со смешанной энцефалопатией вследствие артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза. Из 42 больных 25 обследованы в подострый период ХТ (с 22-го до 45-й день), 17 – в острый период (с 4-го по 21-й день). Также всем больным проведена офтальмокопия для оценки состояния глазного дна.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При рентгенологическом исследовании ШОП были установлены признаки сглаженности шейного лордоза и дегенеративно-дистрофических изменений у 34 (80,95%) пациентов, деформирующего спондилеза – у 27 (64,28%), деформирующего спондилоартроза – у 5 (11,9%), нестабильности в ШОП – у 12 (28,57%). При неврологическом обследовании у 38 (90,47%) пациентов на шейном уровне выявлен мышечно-тонический синдром (болезненность и напряжение паравертебральных, трапециевидных, лестничных мышц) и у 34 (80,95%) – миофасциальный (резкая локальная болезненность при надавливании на активную триггерную точку и в зоне отраженных болей) на уровне перикраниальной мускулатуры [1]. Также определялись другие неврологические симптомы: нистагм, как спонтанный, так и позиционный (у 28 (66,6%) больных); у 20 человек (47,6%) выявлена сенситивная атаксия с двух сторон, у 2 (4,7%) – сенситивно-мозжечковая атаксия. При исследовании глазного дна отмечалось полнокровие и расширение вен. При УЗДГ определялись признаки затруднения венозного оттока из полости черепа в виде венозной дисциркуляции у 37 (88%) пациентов. Состояние кровотока по магистральным экстракраниальным артериям головы

Таблица 1

Скорость кровотока (V) в БЦА на экстракраниальном уровне у больных в различные периоды легкой ХТ ШОП

Артерия	Показатель	Острый период	Острый период	Подострый	Подострый
		ХТ (n=17) справа	ХТ (n=17) слева	период ХТ (n=25) справа	период ХТ (n=25) слева
Общая сонная	V s, см/с	74,6±15,0	72,5±14,3	77,4±11,2	76,2±9,8
	V d, см/с	18,9±4,0	19±3,7	20,2±3,1	18,7±4,1
	IR	0,72±0,07	0,73±0,06	0,72±0,07	0,73±0,07
Внутренняя сонная V	V s, см/с	62,7±14,7	63±15,1	61±14,2	62,1±13,0
	V d, см/с	22,7±4,7	21±5,0	21,4±5,0	20±5,1
	IR	0,63±0,07	0,62±0,06	0,61±0,07	65±0,08
Позвоночная	V s, см/с	32±7,8	9,4±2,0	41,2±6,0	35,1±9,1
	V d, см/с	0,68±0,06	8,6±1,7	16,0±2,5	15,2±2,0
	IR		0,69±0,07	0,68±0,07	0,67±0,07

Примечание: d – диастола, s – систола.

Таблица 2

Площадь (S) яремных вен, диаметр (D) позвоночных вен и средняя скорость (V) кровотока по данным дуплексного сканирования

Вены	Показатель	Острый период ХТ (n=17) справа	Острый период ХТ (n=17) слева	Подострый период ХТ (n=25) справа	Подострый период ХТ (n=25) слева
Яремные (ЯВ)	V средняя	30,8	23,0	14,0	33,9
	S	23,3	12,0	9,9	17,5
Позвоночные (ПВ)	V средняя	12,0	21,5	29,0	10,1
	D	3,5	1,1	1,5	4,0

у обследуемых больных характеризовалось относительно низкой частотой стенозирующего поражения: у 14 (33,3%) пациентов имелись признаки стенозирования СА или ПА, при этом преобладали проявления гемодинамически незначимых изолированных стенозов внутренних СА. Скорость кровотока по сосудам бассейна СА была в пределах нормальных значений (табл. 1), а в артериях вертебрально-базиллярной системы была несколько снижена.

При исследовании внутренней яремной (ВЯВ) и позвоночных вен (ПВ) выяснилось, что у всех пациентов вены были проходимы (табл. 2). У 33 (78,57%) пациентов было отмечено увеличение диаметров ПВ: 3–6 мм, ограниченное размером отверстий поперечных отростков позвонков и позвоночных сплетений. У 9 (21,4%) пациентов было выявлено расширение ВЯВ до 17–23 мм.

Признаками затруднения венозного оттока по системе ПВ считались увеличение диаметров ПВ (больше D сопутствующей артерии) и позвоночных сплетений и повышение скоростных параметров на интра- и экстракраниальном уровнях с повышением его фазности. Исследование венозного оттока по ПВ выявило у 32 (76,2%) пациентов его затруднение, проявлявшееся расширением ПВ с ускорением кровотока по ним. Повышение линейной скорости потока крови во внутренней яремной вене (ВЯВ) у 12 (28,57%) исследуемых интерпретировалось как признак затруднения оттока за счет компрессии (уменьшения просвета) вены. У 9 (36%) пациентов выявлялся венозный застой, обусловленный экстравазальной компрессией правой ПВ в подостром периоде ХТ; у 4 (23,52%) отмечалось изменение гемодинамики по левой ПВ в остром периоде ХТ. Было отмечено, что как в остром, так и подостром периодах имела место одновременная компрессия одноименных артерий и вен вертебрально-базиллярной системы (у 35 пациентов, или 83,3% случаев). Таким образом, признаки венозной дисциркуляции и венозного застоя были более значимы в подострый период легкой ХТ ШОП, тогда как в остром периоде преобладали артериальные или артериовенозные расстройства кровообращения.

ВЫВОДЫ

Используя метод УЗДГ БЦС и дуплексного сканирования сосудов шеи, выявлены наиболее выраженные изменения линейной скорости артериального кровотока в острый период легкой ХТ ШОП и преобладание нарушений венозного кровообращения в виде венозного застоя в подострый период. По результатам нашего исследования, причиной затруднения венозного оттока из полости черепа явилась, главным образом, экстравазальная

компрессия брахиоцефальных вен, вероятно, вследствие длительного перикраниального напряжения мускулатуры в результате острого травматического нарушения анатомических взаимоотношений между структурами позвоночника и глубоких тканей шеи с развитием мышечно-тонического синдрома в ШОП и вторичной компрессией

сосудов шеи. Следовательно, такой неинвазивный метод исследования, как УЗДГ БЦС с дуплексным сканированием, должен обязательно применяться для диагностики расстройств артериального и венозного кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне при легкой ХТ ШОП, что дает возможность подбора адекватных методов лечения больных в различные ее периоды. В свою очередь, правильное и эффективное назначение препаратов при данной патологии позволяет улучшить качество жизни пациентов во время лечения, предотвратить возможные сосудистые осложнения, а также провести более полный комплекс реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батышева, Т. Т. Использование баклосана в комплексной терапии мышечно-тонических и миофасциальных болевых синдромов у больных с дорсопатией / Т. Т. Батышева, А. Н. Бойко // Журн. неврол. и психиатрии. – 2008. – № 6. – С. 34.
2. Иванчев, Г. А. Нарушения артериального и венозного кровотока у детей с вертебрально-базиллярной недостаточностью / Г. А. Иванчев, Г. Б. Долгих // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – М.: Медиа Сфера, 2005.
3. Левин, О. С. Неврологические осложнения хлыстовой травмы / О. С. Левин, Г. В. Макаров // Невролог. журн. – 2002. – С. 46–53.
4. Медведева, Л. А. Комплексная патогенетическая терапия головных болей, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника с явлениями венозного застоя / Л. А. Медведева, Е. Ф. Дутикова // Журн. неврол. и психиатрии. – 2007. – № 11.
5. Семёнов, С. Е. Диагностика нарушений церебрального венозного кровообращения с применением магнитно-резонансной венографии / С. Е. Семёнов, В. Г. Абалмасов // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – № 7.
6. Хурда, С. Г. Миофасциальный болевой синдром шейной мускулатуры в генезе нарушения венозного кровообращения головного мозга / С. Г. Хурда, В. Г. Иванчев // Невролог. вестник. – 2007. – Т. XXXIX. – Вып. 1. – С. 160–161.
7. Laesus De Liro. Нарушение церебрального венозного кровообращения / Laesus De Liro // URL : <http://doctorspb.ru/>

РЕЗЮМЕ

А. В. Глухова

Нарушения венозного кровотока при легкой хлыстовой травме шейного отдела позвоночника

В статье изложены и представлены анатомо-физиологические особенности венозного оттока от мозга, обсуждаются методы диагностики венозной дисциркуляции при легкой хлыстовой травме (ХТ) шейного отдела позвоночника (ШОП). Подчеркивается, что своевременная диагностика расстройств артериального и венозного кровообращения ЦНС, а также правильно подобранная терапия способны предупредить сосудистые осложнения при перенесенной легкой ХТ. К рекомендуемым методам диагностики относится шейная спондилография с функциональными пробами и ультразвуковое доплерографическое исследование.

плерографическое исследование (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) и вен с дуплексным сканированием.

Ключевые слова: нарушение венозного церебрального кровотока, легкая хлыстовая травма шейного отдела, дуплексное сканирование вен.

SUMMARY

A. V. Glukhova

Venous drainage failure in light whiplash injury in the cervical part of the spine

The paper presents anatomical and physiological features of the brain venous drainage and methods of diagnosing its failure in light cervical whiplash injury. Timely diagnosis of the CNS arterial and venous circulation failure as well as correctly prescribed therapy are able to prevent vascular complications in cases of light whiplash injury methods.

Key words: cerebral venous circulation failure, light whiplash injury, venous duplex scanning.

© А. С. Татаринов, К. В. Голиков, Н. В. Шулешова, 2010 г.
УДК 616-005.6-08:362.11

**А. С. Татаринов, К. В. Голиков,
Н. В. Шулешова**

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

Отделение сосудистой неврологии ГМПБ № 2, Санкт-Петербург; кафедра неврологии с клиникой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Проблема церебрального ишемического инсульта сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную важность в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом инвалидизации и смертности населения [3, 4].

Наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта в первые часы от начала его развития в настоящее время является терапевтическая реперфузия [1] (восстановление кровотока в окклюзированной артерии в очень короткий срок (десятки минут – часы) медикаментозным способом) – тромболитическая терапия (ТЛТ), которая проводится в соответствии с показаниями в период «терапевтического окна» и позволяет предотвратить необратимое повреждение вещества головного мозга или уменьшить его объем [2, 5].

Обнадёживающие результаты применения системного тромболитического препарата при ишемическом инсульте с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) были получены в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS I, II, III, ATLANTIS). В исследованиях NINDS, ECASS I, II, ATLANTIS было доказано, что применение rt-PA в течение первых 3-х часов от начала развития ишемического инсульта приводит к снижению развития летального исхода или зависимости (инвалидизации) к концу 90-х суток после ОНМК. В исследовании ECASS III

доказаны эффективность и безопасность ТЛТ в пределах 4,5 часа от начала развития ишемического инсульта [5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с января 2009 г. по ноябрь 2010 г. в ГМПБ № 2 Санкт-Петербурга был выполнен системный тромболитический препарат с использованием rt-PA (алтеплаза) в дозе 0,9 мг/кг (максимальная допустимая доза – 90 мг) [4] 18 пациентам с ишемическим инсультом. Из них было 12 мужчин и 6 женщин. Процедура выполнялась в первые 4,5 часа от начала развития заболевания.

Средний возраст пациентов составил 57,1 года (самому молодому пациенту было 25 лет, самому старшему – 72 года).

Госпитализация в стационар осуществляется в целях экономии времени по территориальному принципу. Консультативный пост невролога при бюро госпитализации городской скорой помощи осуществляет круглосуточное консультирование бригад скорой и неотложной помощи и информирование неврологов стационара о направлении на экстренную госпитализацию пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта [1]. В условиях приемного отделения пациенту незамедлительно выполняется нейровизуализация – спиральная компьютерная томография (СКТ) головного мозга – и организуется необходимая лабораторная экспресс-диагностика.

Неврологический статус больного при поступлении оценивался по шкале NIHSS. ТЛТ выполнялась в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, с круглосуточным в течение первых 24-х часов мониторингом уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела, сатурации кислородом в течение первых 24 часов.

Всем больным при поступлении в стационар и через 24 часа после ТЛТ выполнялась СКТ головного мозга. Контрольная СКТ головного мозга через сутки после ТЛТ была выполнена 15 пациентам. Основным ограничением к выполнению контрольной СКТ послужило тяжелое состояние пациентов, находящихся в реанимационном отделении и нуждающихся в поддержании жизненно важных функций (нестабильность гемодинамики, ИВЛ).

Характеристика исследованных больных

Время от начала развития инсульта, ч	Общее количество пациентов	Оценка выписанных пациентов по шкале NIHSS, баллы
<2:00	1	1
2:00 2:30	4	3
2:31 3:00	3	18
3:01 3:30	5	5
3:31 4:00	5	7

Всем пациентам через сутки после выполнения ТЛТ была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 125 мг/сутки (в соответствии с методическими рекомендациями по системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте (М., 2007)).

Всем пациентам до начала ТЛТ выполнялось триплексное сканирование брахиоцефальных сосудов (БЦС) и транскраниальная доплерография (ТКДГ). Контроль восстановления кровотока также осуществлялся методом ультразвуковой доплерографии.

Оценка по шкале NIHSS в первые 2 часа от начала ТЛТ производилась каждые 15 мин, а далее до 24 часов от начала терапии – каждый час.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее время от начала развития инсульта до начала ТЛТ укладывалось в «терапевтическое окно» и составило 3 часа (min – 1 час 40 мин; max – 4 часа). Экономия времени достигается за счет четкого распределения обязанностей дежурной службы при проведении обследования и ТЛТ.

В 5 случаях по данным первичной СКТ были выявлены начальные признаки инфаркта мозга (сглаженность борозд, нечеткость дифференцировки подкорковых структур). 13 случаев при первичном исследовании инсульта были СКТ-негативными.

Всего было зафиксировано 4 случая (22%) осложненных ТЛТ (3 из четырех пациентов скончались). Контрольная СКТ головного мозга через сутки после выпол-

нения ТЛТ выявила один случай геморрагического пропитывания области инфаркта (5%) и один случай появления небольшого количества крови в заднем роге бокового желудочка (бессимптомные геморрагии) (5%). У третьего пациента геморрагическая трансформация обширного очага инфаркта оказалась симптомной, привела к смерти и была выявлена при аутопсии (5%, что соответствует данным, полученным в исследовании NINDS). Также был зафиксирован один случай резистентной к терапии выраженной артериальной гипотонии на фоне ТЛТ с последующим летальным исходом у пациентки с вторичным ишемическим инсультом (5%).

Всего из общего количества получивших ТЛТ умерли 5 больных (27%), причиной смерти которых явился прогрессирующий отек и дислокация головного мозга.

В группе пациентов с выявленными гемодинамически значимыми атеросклеротическими стенозами БЦА от субокклюзий до окклюзий (5 больных) системный тромболитис оказался менее эффективным (10 баллов по шкале NIHSS) по сравнению с группой выживших больных (8 пациентов), не имевших грубого стенозирующего поражения магистральных артерий головы и переносящих тромботические ишемические инсульты (5 баллов по шкале NIHSS при выписке). В одном случае у пациента с отсутствием стенозирования магистральных артерий головы и с исходной степенью тяжести ишемического инсульта 7 баллов по шкале NIHSS был отмечен полный регресс очаговой неврологической симптоматики на момент выписки из стационара (0 баллов по NIHSS).

Наиболее благоприятные исходы ТЛТ с наименьшими значениями по шкале NIHSS (1–3б) были зафиксированы при начале лечения до 2 часов 30 мин от момента развития инсульта (таблица).

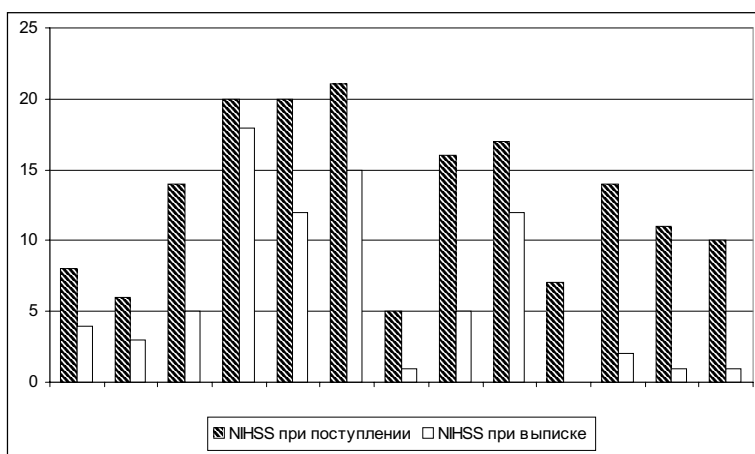
Оценка по шкале NIHSS у всех 13 выживших пациентов показала преимущественно положительное влияние ТЛТ на динамику неврологического статуса в виде снижения баллов от момента поступления (средний балл – 14) до выписки из стационара (средний балл – 6) (рисунок).

ВЫВОДЫ

1. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте в первые 2,5 часа от начала его развития в настоящее время является высокоэффективным методом лечения ишемического инсульта и достоверно улучшает исходы заболевания, обуславливая снижение летальности и увеличение числа больных с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций.

2. Срочная госпитализация пациентов с ишемическим инсультом и, соответственно, более быстрое начало ТЛТ улучшают прогноз жизни и восстановления утраченных функций у таких больных.

3. Необходимо улучшение информированности врачей и населения о проблеме инсульта с целью оптимизации логистики



Динамика индекса NIHSS от поступления до выписки у 13-ти выписанных больных

и максимально возможного сокращения времени госпитализации.

4. На стационарном этапе избежать возможных сложностей подготовки пациента к проведению ТЛТ и в значительной степени сэкономить время до начала ее проведения позволяет четкое распределение обязанностей между дежурными службами больницы и привлечение всех необходимых ресурсов диагностики в условиях приемного отделения.

5. Абсолютным показанием к проведению ТЛТ является наличие тромботического характера ишемического инсульта.

6. Эффективность системного тромболитического лечения снижается при распространенном атеросклеротическом поражении БЦА (при субокклюзиях-окклюзиях магистральных артерий головы), как в отношении жизни, так и в отношении восстановления утраченных неврологических функций, бытовой и социальной автономности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознюк, И. А. Тромболитическая терапия в Санкт-Петербурге / И. А. Вознюк, С. Ю. Голохвастов, А. Ю. Полушин // *Consilium medicum*. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 13–17.
2. Ворлоу, Ч. П. Инсульт : практ. рук-во для ведения больных / Ч. П. Ворлоу, М. С. Деннис, Ж. ван Гейн ; пер. с англ. – СПб, 1998.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001.
4. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте : метод. реком. – М., 2007.
5. Скворцова, В. И. Тромболитическая терапия при ишеми-

ческом инсульте / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов // *Consilium medicum*. – 2010. – Т. 12. – № 9. – С. 29–31.

6. European stroke organization / Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. – 2008.

РЕЗЮМЕ

А. С. Татаринов, К. В. Голиков, Н. В. Шулешова

Алгоритм проведения тромболитической терапии в стационарных условиях

В настоящее время доказанным методом лечения ишемического инсульта в первые 4,5 часа от начала его развития является системный тромболитический с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA). Наилучшие результаты получены у пациентов, ТЛТ которым была начата в первые 2,5 часа от момента развития ишемического инсульта. Экономия времени достигается за счет четкого исполнения и распределения обязанностей между дежурными службами стационара.

Ключевые слова: ишемический инсульт, церебральный атеросклероз, системный тромболитический.

SUMMARY

A. S. Tatarinov, K. V. Golikov, N. V. Shuleshova

Algorithm of thrombolytic therapy in hospital

Intra-venous thrombolysis by recombinant tissue plasminogen activator today is a proved method of treatment in acute ischemic stroke within the first 4.5 hours from the time of onset. Best results were obtained in patients whose treatment by rt-PA was initiated within the first 2.5 hours after stroke. Time saving is achieved through an efficient performance of the task and clear division of responsibilities between the on-duty hospital services.

Key words: ischemic stroke, cerebral atherosclerosis, intra-venous thrombolytic therapy.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

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

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

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

Телефон: (812) 234-27-78, 953-73-17

Факс: (812) 234-01-25

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки» Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова – официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках» СПбГМУ, является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, иллюстрации, обсуждение результатов, список литературы. Аналогичную структуру имеют и краткие сообщения.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей. На основании письменных рецензий и заключения Редакционной коллегии рукопись принимается к печати, высылается автору (авторам) на доработку или отклоняется. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дискетах, подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word 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 подрисуночные подписи. Для всех иллюстративных материалов в тексте указывается их место. Для иллюстраций (рисунков, схем, диаграмм, фотографий), имеющих **электронную версию**, необходимо представлять ее **в виде отдельного файла в форматах *.tif, *.psx, *.bmp, *.xls** и т. п. на дискетах.

Для оригинальной статьи суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напечатанных через 2 интервала.

Краткое сообщение (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц – не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

Титульный лист (печатается на отдельной странице) включает ФИО автора (соавторов), место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и подпись автора (соавторов). В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке – среди работ отечественных авторов.

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]).

Резюме, объемом не более 200 слов, включающее ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6) **на русском и английском языках**.

РАЗНОЕ

1. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
2. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
3. Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
4. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки – через одну неделю.
5. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
6. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

Оформленные в соответствии с настоящими Правилами рукописи следует направлять по адресу:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефоны: 234-27-78, 499-68-94
факс: 8 (812) 233-45-88
e-mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru

Главный редактор – академик РАМН, профессор *Н. А. 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) 234-27-78 or 7 (812) 499-68-94
Fax: 7 (812) 233-45-88
E-Mail publicher1@mail.ru
www.spb-gmu.ru