

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

УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ

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

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXIII · № 1 · 2016

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2016

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

С. Ф. Багненко – акад. РАН

Зам. главного редактора –

Э. Э. Звартау – д. м. н., проф.

Зам. главного редактора –

Ю. С. Полушин – чл.-корр. РАН

Ответственный секретарь –

М. Б. Хрусталёв – к. м. н.

С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф.

Б. В. Афанасьев – д. м. н., проф.

Е. И. Баранова – д. м. н., проф.

Е. Р. Баранцевич – д. м. н., проф.

В. Ф. Беженарь – д. м. н., проф.

А. А. Витрищак – к. м. н.

Н. И. Вишняков – д. м. н., проф.

М. В. Дубина – чл.-корр. РАН

А. К. Дулаев – д. м. н., проф.

М. М. Илькович – д. м. н., проф.

Е. Р. Исаева – д. п. н., проф.

С. А. Карпищенко – д. м. н., проф.

Н. Г. Незнанов – д. м. н., проф.

Н. Н. Петрищев – д. м. н., проф.

А. А. Потапчук – д. м. н., проф.

С. Н. Пчелина – д. б. н.

О. Н. Резник – д. м. н., проф.

М. Г. Рыбакова – д. м. н., проф.

Д. Ю. Семёнов – д. м. н., проф.

А. В. Смирнов – д. м. н., проф.

В. В. Тец – д. м. н., проф.

В. В. Томсон – д. м. н., проф.

А. А. Тотолян – чл.-корр. РАН

В. И. Трофимов – д. м. н., проф.

В. Ю. Черebilло – д. м. н., проф.

Е. В. Шляхто – акад. РАН

А. И. Ярёмченко – д. м. н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Э. К. Айламазян – акад. РАН (Санкт-Петербург)

С. Х. Аль-Шукри – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

Ю. С. Астахов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

В. Л. Быков – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

А. А. Воробьев – акад. РАН (Москва)

Г. И. Воробьев – акад. РАН (Москва)

А. М. Дыгай – д. м. н., проф. (Томск)

Н. В. Корнилов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Т. Луценко – д. м. н., проф. (Благовещенск)

Л. В. Поташов – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

М. Р. Сапин – акад. РАН (Москва)

В. М. Седов – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

С. Б. Середенин – акад. РАН (Москва)

А. А. Скоромец – акад. РАН (Санкт-Петербург)

М. М. Соловьев – д. м. н., проф. (Санкт-Петербург)

А. С. Тиганов – акад. РАН (Москва)

Г. Б. Федосеев – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

И. С. Фрейдлин – чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)

Н. А. Яицкий – акад. РАН (Санкт-Петербург)

Г. Г. Лежава – д. м. н., проф. (Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

A. Zander (Германия)

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

СОДЕРЖАНИЕ

Исторический материал

В. П. Бякина, Т. В. Давыдова, Н. А. Маслова

ИВАН ПЕТРОВИЧ ПАВЛОВ	6
----------------------------	---

Обзоры и лекции

С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец, В. А. Торопов, Д. В. Рубанов, В. К. Осетник, М. Н. Родионова, Д. В. Вигонюк

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ВЕРОЯТНОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БИОПСИИ ЯИЧКА (TESA, TESE И MICRO-TESE) У БОЛЬНЫХ С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ	10
--	----

А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ	15
--	----

Организация здравоохранения

А. А. Лобжанидзе, И. Б. Яценко, О. Е. Ткаченко, М. Е. Барыгин

ОРГАНИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕГИОНАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ САНИТАРНОЙ АВИАЦИИ	21
---	----

Оригинальные работы

Л. А. Александрова, Н. А. Филиппова, Т. Ф. Субботина, Е. С. Алексеевская, А. А. Жлоба, В. И. Трофимов

ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗИЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	26
---	----

Д. Р. Гамыркина, Н.А. Воробьева

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА УРОВЕНЬ ФИБРИНОГЕНА ПРИ ПРИЕМЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ	29
---	----

Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ПОПУЛЯЦИИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА	32
--	----

Т. А. Евдокимова, А. Э. Кутузова, А. А. Потапчук, О. Э. Мальнева

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	36
---	----

Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев, Ю. С. Шабалина

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО КРИТЕРИЯМ ASCOD У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ	40
--	----

М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова, Ю. Ю. Власова, В. В. Байков, Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА JAK1 И JAK2 РУКСОЛИТИНИБА В КАЧЕСТВЕ ПРЕД- И ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОФИБРОЗОМ	43
--	----

В. В. Потемкин, Е. В. Агеева

СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ	47
---	----

К. М. Вахитов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ОБЛАСТИ ПЛАСТИКИ
АРТЕРИОТОМИИ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ 50

А. К. Дулаев, А. Н. Цед, К. Н. Усубалиев, К. Г. Ильющенко, Н. Е. Муштин

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА
ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ВЕРТЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА 54

Л. В. Галебская, А. Л. Акопов, Е. Б. Мирошникова, И. Л. Соловцова, М. Г. Ковалев, В. Рочанорун

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА
ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 59

А. О. Карелин, А. В. Бабалян

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНЫХ ТЕЛЕФОНОВ
СТУДЕНТАМИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова 62

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

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

Deputy Editor –

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

Deputy Editor –

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

Executive Secretary –

M. B. Khrustalev, MD, PhD, DMSc

S. Kh. Al-Shukri – MD, PhD, DMSc, professor

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

E. I. Baranova – MD, PhD, DMSc, professor

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

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

A. A. Vitrischak – MD, PhD, DMSc

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

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

A. K. Dulaev – MD, PhD, DMSc, professor

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

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

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

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

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

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

S. N. Pchelina – PhD, DSci

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

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

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

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

V. V. Tez – MD, PhD, DMSc, professor

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

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

V. I. Trofimov – MD, PhD, DMSc, professor

V. U. Cherebillo – MD, PhD, DMSc, professor

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

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

EDITORIAL COUNCIL OF THE JOURNAL «RECORDS»

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

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

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

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

A. A. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

G. I. Vorobjov – academician RAS (Moscow)

A. M. Dygai – professor (Tomsk)

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

M. T. Lytsenko – professor (Blagoveshchensk)

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

M. R. Sapin – academician RAS (Moscow)

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

S. B. Seredenin – academician RAS (Moscow)

A. A. Scoromets – academician RAS
(St. Petersburg)

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

A. S. Tiganov – academician RAS (Moscow)

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

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

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

G. G. Lezhava – professor (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

A. Zander (Germany)

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

© В. П. Бякина, Т. В. Давыдова, Н. А. Маслова, 2016 г.
УДК 612:92 Павлов

**В. П. Бякина, Т. В. Давыдова,
Н. А. Маслова**

ИВАН ПЕТРОВИЧ ПАВЛОВ

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

В феврале 2016 г. исполнилось 80 лет со дня смерти И. П. Павлова и присвоения 1 ЛМИ его имени, несмотря на то, что он никогда не работал в этом институте, хотя и был его почетным профессором. Многогранная личность И. П. Павлова, его исключительные по размаху и глубине научные достижения привлекали и продолжают привлекать внимание множества исследователей — врачей, педагогов, философов, психологов и историков науки. Первый российский Нобелевский лауреат по физиологии и медицине Иван Петрович Павлов был основоположником русской школы физиологии, теории единства организма и его неразрывной связи с окружающей средой. Он принадлежит к числу величайших корифеев науки, положивших начало новой эпохе в биологии и медицине.

Иван Петрович Павлов родился 6 (14) сентября 1849 г. в старинном русском городе Рязань в семье священнослужителя. С 1860 по 1864 г. Иван учился в Рязанском духовном училище, а затем поступил в местную Духовную семинарию. Он был одним из лучших учеников и уже в годы учебы в семинарии проявил педагогические способности, давал частные уроки. За ним закрепилась репутация хорошего репетитора.

Не закончив семинарию, Иван и двое его братьев решили ехать в столицу поступать в университет. Сначала выехал Иван Петрович, а на следующий год — Дмитрий и Петр. Целью поступления в университет было посвятить себя естествознанию. Об этом он писал так: «Под влиянием литературы 60-х годов, в особенности Писарева, наши умственные интересы обратились в сторону естествознания, а многие из нас — в числе этих и я — решили изучать в университете естественные науки» [2].

14 августа 1870 г. И. П. Павлов, приехав в Петербург, подает прошение на имя ректора университета о приеме «в число студентов по юридическому факультету», хотя единственным намерением было поступление на естественное отделение физико-математического факультета [2]. Это был дипломатический ход, чтобы избежать экзамена по математике, которую недостаточно преподавали в семинарии. К заявлению были приложены свидетельство об успехах и поведении, метрическое свидетельство о рождении, формулярный список о службе отца, свидетельство благочинного о бедности и удостоверение инспектора о добронравном поведении.

После сдачи экзаменов по русской словесности и русской истории И. П. Павлов был принят на I курс юридического факультета. Но уже 10 сентября 1870 г. Иван Петрович пишет заявление на имя ректора о переводе его с юридического факультета на естественное отделение физико-математического факультета. Через неделю последовал приказ ректора об удовлетворении его просьбы.

Петербургский университет был одним из лучших не только в России, но и в мире, а физико-математический факультет — его гордостью. В числе его профессоров были выдающиеся химики Д. И. Менделеев, А. М. Бутлеров, знаменитые ботаники А. Н. Бекетов, И. П. Бородин, физиологи Ф. В. Овсянников, И. Ф. Цион и др.

Из документов следует, что студент Иван Павлов учился очень хорошо, с I курса привлекал к себе внимание профессоров. На II курсе ему назначили стипендию 180 р. в год, на III он уже получил императорскую стипендию 300 р. в год [2].

В мае 1875 г. Иван Петрович закончил университет и 6 сентября получил кандидатский диплом за № 2557, в котором указывалось, что он прослушал полный курс наук по естественному разряду физико-математического факультета. В дипломе значилось: «...признать Павлова И. П. достойным ученой степени кандидата и на основании пункта § 42 общего Устава Российских университетов, утвердить в этой степени советом Университета 31 мая 1875 г. Посему предоставляются Павлову все права и преимущества законами Российской империи со степенью кандидата» [2].

По окончании университета И. П. Павлов поступил на III курс Медико-хирургической академии «...не с целью сделаться врачом, а с тем, чтобы впоследствии, имея степень доктора медицины, быть вправе занять кафедру физиологии». Обучение в академии он совмещал с работой в качестве ассистента профессора К. Н. Устимовича на кафедре физиологии Ветеринарного института Медико-хирургической академии [2]. После окончания академии в 1879 г. Иван Петрович был оставлен там для усовершенствования и за выполненную им работу об иннервации сердца был награжден золотой медалью. Ему предоставили двухгодичную командировку за границу, куда он отправился вместе с молодой женой — Серафимой Васильевной. 1879 год был важной вехой в жизни Ивана Петровича: известный клиницист С. П. Боткин пригласил его заведовать физиологической лабораторией при его клинике.

Неутомимый искатель истины И. П. Павлов своим непрерывным трудом в течение более 60 лет создавал эпоху в истории развития науки. Ученый и учитель в цельной натуре И. П. Павлова были нераздельны так же, как для него были едины процессы накопления и передачи знаний.

В 1900 г. при участии И. П. Павлова был разработан проект, и вскоре открыта новая кафедра физиологии при Военно-медицинской академии (ВМА). Именно здесь были выполнены многие работы по физиологии высшей нервной деятельности в первое двадцатилетие XX в.

На лекции И. П. Павлова собирались не только студенты всех курсов, но и врачи. Хотя посещение лекций в академии не было обязательным, в аудитории не оставалось свободных мест. Большой популярностью пользовалась вступительная лекция Ивана Петровича. Профессоры ВМА имели традицию посвящать ее общим наиболее актуальным вопросам общественной жизни, врачебной этики, развития науки. Во вступительной лекции «О рабстве и барстве» Павлов учил молодежь тому, что труд есть насущная потребность нормально развитого человека, а не обуза и подневольная обязанность. К труду надо относиться как к цели жизни, а не как к средству существования. Причину презрения к труду ученый видел в долгом процветании крепостного права в России.

В лекциях И. П. Павлова физиологические проблемы приобретали значение общечеловеческих и становились близки и понятны слушателям. Несмотря на строгость к ассистентам, особенно при неудачах на лекционных демонстрациях, И. П. Павлов был лоялен к студентам, но требовал серьезной подготовки к экзаменам. Кафедра физиологии И. П. Павлова, как и многие кафедры ВМА в начале века, стала проводить практические занятия с небольшими группами студентов. В 1911/1912 учебном году составной частью учебного курса ВМА стали практические занятия по физиологии.

Иван Петрович специально готовил себя к педагогической деятельности. Много размышлял о психологии студента, хорошо знал ее и учитывал в преподавании. Проверял свои педагогические принципы и приемы на фельдшерских и медицинских курсах, а также в ходе приват-доцентских вечерних факультативных занятий физиологией со студентами и врачами, организованных по его инициативе. Поэтому к началу профессорской деятельности педагогическое кредо Павлова вполне определилось: высочайший научный уровень содержания (без какой бы то ни было примитивизации и упрощенчества, без скидок на незрелый ум слушателей), простое и ясное изложение материала и большое внимание к самостоятельной работе студентов. Бывшие студенты вспоминали: «После лекций некоторых академических профессоров как-то остро чувствовалось собственное ничтожество в мире науки, а на лекциях Павлова у нас вырастали крылья научного мышления» [2].



Когда в 1897 г. И. П. Павлов стал ординарным профессором ВМА, он по-прежнему, как и в студенческие годы, вел большую общественную работу. По его инициативе для студентов были организованы кружки плавания, катания на коньках, верховой езды, городков (любимой игры Ивана Петровича) и другие физкультурные занятия. Павлов успешно сочетал воспитательный процесс с учебным. В пользу нуждающихся студентов ВМА он неоднократно читал публичные лекции.

Осенью 1891 г. Павлов начал свою работу в Институте экспериментальной медицины. Он вошел в состав комитета Института по вопросам физиологии и фармакологии. Под влиянием Павлова Институт экспериментальной медицины стал приобретать облик научно-исследовательского учреждения для развития всех областей медицины, основанных на научном методе изучения природы, в первую очередь, на экспериментальной физиологии. И. П. Павлов в эти годы своей жизни становится крупной общественной фигурой. В. И. Ленин высоко ценил научные заслуги И. П. Павлова и, несмотря на тяжелые условия Гражданской войны, создал особые условия для работы великого ученого в России. Павлова неоднократно приглашают зарубежные университеты. Его восторженно встречают Париж, Нью-Йорк, Чикаго, Баттл-Крик, Эдинбург, где он выступал с докладами. Занимая активную гражданскую позицию, свою первую лекцию он читал на общую политическую тему. Так, 25 сентября 1923 г. ВМА с нетерпением ждала вступительной лекции И. П. Павлова на кафедре физиологии. Свое выступление он посвятил внутреннему состоянию России. На лекцию собралось столько людей, что ее пришлось проводить в более вместительной аудитории [2]. Анализируя общественно-полити-

ческую обстановку в различных странах мира, ссылаясь на собственные наблюдения, И. П. Павлов смело критикует казавшуюся тогда в России незыблемой идею мировой революции [2].

За 18 лет, прожитых И. П. Павловым при советской власти, его политические взгляды претерпели изменения — от полного неприятия так называемого «большевистского эксперимента» до довольно лояльного восприятия политики советского правительства, когда Россия превратилась в мощную державу, с которой считался весь мир, признавал ее успехи [11, с. 2; 3].

Что же касается И. П. Павлова как ученого-физиолога, то его имя широко известно за рубежом. Физиологи Англии, Франции, Германии и Швеции, Австрии и Нидерландов, Польши, США и Канады, Мексики, Индии, Китая и Ирана, Австралии, Японии и многих других «физиологических» стран мира знают и высоко ценят его труды.

Первое присуждение почетного звания И. П. Павлову за рубежом состоялось в Мексике еще в 1898 г., где он был избран почетным членом Мексиканского научного общества Антонио Альцатея. В 1902 — 1903 гг. И. П. Павлов становится почетным членом Финского и Санкт-Петербургского медицинских обществ, Юрьевского университета и Общества одесских врачей [2].

1904 год отмечен присуждением И. П. Павлову Нобелевской премии за его труды по физиологии пищеварения, в этом же году своим почетным членом его избирают девять российских и зарубежных учреждений и обществ, в том числе Нью-Йоркская медицинская академия. Шествие гениальных открытий теорий И. П. Павлова по странам мира, его признание и восхищение им продолжают и в последующие годы [12, с. 64].

Академик И. П. Павлов (по приблизительным подсчетам) удостоивался присуждения ученых степеней, избрания в члены, в почетные члены академий, университетов и научных обществ, награждений золотыми медалями и других почестей более 125 раз. Цифру эту можно назвать астрономической [2].

На родине всегда высоко ценили труд И. П. Павлова, хотя в советское время его учение идеологически «откорректировали». В 1949 г. в связи со 100-летним юбилеем ученого прошли «Павловские сессии», были изданы его труды, но учение И. П. Павлова было надолго задогматизировано советской наукой. Только в 1980 — 1990-е гг. многие его работы впервые увидели свет в связи с 150-летием со дня рождения и 100-летием присуждения И. П. Павлову Нобелевской премии.

Последний юбилей И. П. Павлова был отмечен тем, что около Санкт-Петербургского университета, его *alma mater*, был установлен памятник первому российскому лауреату Нобелевской премии. Этот памятник начинает аллею университетских Нобелевских лауреатов. В памятных местах

И. П. Павлова Санкт-Петербурга и Ленинградской области установлены монументы: памятник-бюст в селе Колтуши Ленинградской области (1930-е гг., скульптор И. Ф. Беспалов), памятник в селе Колтуши Ленинградской области (1951 г., скульптор В. В. Лишев), памятник в Санкт-Петербурге у Института физиологии РАН на Тифлисской ул. (открыт 24 ноября 2004 г., скульптор А. Г. Дема).

Физиологическая школа И. П. Павлова, одна из крупнейших в медицине, представлена не только русскими учеными. Историю русской физиологии первой половины XX столетия нельзя охарактеризовать с должной полнотой, если не знать о тех учениках Павлова, которые в эмиграции продолжили развитие его учения в научно-исследовательских центрах Европы и Америки. Речь идет о медицинской интеллигенции российской эмиграции «первой волны» (1917 — 1940 гг.).

Важно отметить, что изучение наследия русской научной эмиграции в целом, в том числе и медицинской, не теряет своей актуальности и в современной России. Не секрет, что процесс «утечки умов» из российской науки, образования, наукоемких отраслей экономики давно превратился в государственную проблему. В непростых условиях внешней политики России как никогда актуальной является идеология сохранения за рубежом российских национальных научных традиций [6, с. 93].

Сразу же после Октябрьской революции 1917 г. в эмиграции оказались не принявшие новой власти ученики И. П. Павлова [8, с. 1]. Именно они продолжили традиции петербургской университетской физиологической школы за границей: физиологи Г. В. Анреп и Б. П. Бабкин, развивавшие физиологическое направление в Великобритании, Канаде и Египте; один из основоположников современной гематологии, автор теории кроветворения и учения о стволовых клетках во взрослом организме, в частности, о стволовой клетке крови, А. А. Максимов и гастроэнтеролог В. Н. Болдырев работали в США; патофизиолог В. Г. Коренчевский и гистолог Н. К. Кульчицкий эмигрировали в Великобританию. Большинство из них были выпускниками ВМА, работали под руководством И. П. Павлова на кафедре физиологии. Все они в той или иной степени попадали под влияние работ великого ученого, группируясь вокруг него и участвуя в различных научных исследованиях [5, с. 5]. До Первой мировой войны талантливые ученики И. П. Павлова стажировались в лабораториях ведущих университетов Великобритании, и эти научные связи оказались весьма востребованными в эмиграции. Профессиональная поддержка англичанами ученых-эмигрантов из России наглядно проявилась в трудоустройстве в Великобритании четырех учеников И. П. Павлова — Г. В. Анрепа, Б. П. Бабкина, В. Г. Коренчевского и Н. К. Кульчицкого.

Почти все ученики И. П. Павлова, находясь в эмиграции, развивали его учение и методы исследования в области физиологии пищеварения и высшей нервной деятельности. Г. В. Анреп и Б. П. Бабкин перевели его труды на английский язык. В. Н. Болдырев создал «Павловский» физиологический институт в США, В. Г. Коренчевский возглавил физиологическую лабораторию Института Листера в Лондоне.

Двое из последователей научной физиологической школы в эмиграции — Г. В. Анреп и Б. П. Бабкин [19, л. 2; 12; 15] — были воспитанниками Петербургского университета. Благодаря деятельности учеников И. П. Павлова в эмиграции традиции отечественной физиологической научной школы, разработанные И. П. Павловым, получили признание и высокую оценку за рубежом в крупнейших научных центрах физиологии Европы, Америки, Канады, Египта.

Они внесли неоценимый вклад в разработку оригинальных научных направлений по физиологии, занимались педагогической деятельностью, создали в университетах физиологические лаборатории для проведения экспериментов. Физиологи-эмигранты были тесно связаны не только с развитием отечественной физиологии, но и с общественной жизнью своей родины, с охраной народного здоровья [9, с. 397]. Несмотря на бездну различий в судьбах, главное, что их объединяло, — любовь к науке, России, желание принести пользу человечеству, привитую им их великим учителем Иваном Петровичем Павловым. Иван Петрович Павлов — первый русский Нобелевский лауреат, родоначальник целого направления в медицине, основатель фундаментальной школы физиологов России. Он внес неоценимый вклад в развитие физиологии. Великий ученый оставил в наследство будущим поколениям благодатную научную почву для дальнейших исследований, расширил границы понимания физиологических процессов и применение этих знаний в медицине. Идеи и открытия Ивана Петровича Павлова остаются творчески интересными не только для современников, но и для последующих поколений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян Э. А. Иван Петрович Павлов: жизнь, творчество, современное состояние учения. — 2-е изд. — М., 1981. — 438 с.
2. Архив Мемориального Музея-квартиры И. П. Павлова в СПб.
3. Бирюков Д. А. Иван Петрович Павлов: жизнь и деятельность. — М., 1949. — 191 с.
4. Казнина О. А. Русские в Англии: русская эмиграция в контексте русско-литературных связей в первой половине XX века. — М.: Наследие, 1997. — 413 с.
5. Квасов Д. Г., Федорова-Грот А. К. Физиологическая школа И. П. Павлова: портреты и характеристики сотрудников и учеников. — Л.: Наука, Ленингр. отд-е, 1967. — 299 с.
6. Культурное и научное наследие российской эмиграции в Великобритании (1917–1940): Международ. науч. конф. 29 июня — 2 июля 2000 г. Кн. 2 / ред. О. Б. Василевская. — М.: Русский путь, 2002. — 443 с.

7. Листок «Союза 17 октября» в Санкт-Петербурге. 1907. 1 февр. / ред. Н. И. Кузьменко.

8. Лушина К. А. Русская эмиграция в 1920–1940 годы: проблемы международного транзита и организации общественной деятельности в Париже: автореф. дис. ... д-ра ист. наук. — Н. Новгород, 2009. — 25 с.

9. Мирский М. Б. Российское медицинское зарубежье // Культурное наследие российской эмиграции (1917–1940 гг.) / под общ. ред. Е. П. Чельшева, Д. М. Шаховского. — М.: Наследие, 1994. — С. 383–397.

10. Мозжухин А. С., Самойлов В. О. И. П. Павлов в Петербурге — Ленинграде. — Л., 1977. — 286 с.

11. Николаев А. П. Учение И. П. Павлова и важнейшие проблемы акушерства и геникологии. — М., 1951. — 39 с.

12. Ноздрачев А. Д. И. П. Павлов — первый Нобелевский лауреат России. Нобелевская эпопея Павлова. Т. 1. — СПб.: Гуманистика, 2004. — 527 с.

13. Ноздрачев А. Д. И. П. Павлов. Первый нобелевский лауреат России. Ученики и последователи Павлова. — СПб., 2004. — 543 с.

14. Павлов И. П. Избранные лекции. — СПб., 1999.

15. Павлова С. В., Павлова А. Ф., Петрова Т. И. П. Павлов. Первый нобелевский лауреат России. Павлов без ретуши: мемуары. — СПб., 2004. — 815 с.

16. Ульянкина Т. И. Русские ученые в Великобритании (1917–1940 гг.) // Русский мир. — 2000. — № 1. URL: <http://www.russkymir.ru>.

17. Центральный государственный исторический архив Санкт-Петербурга (ЦГИА СПб). Ф. 14. Оп. 3. Д. 16665.

18. ЦГИА СПб. Ф. 4. Оп. 3. Д. 31846.

19. ЦГИА СПб. Ф. 4. Оп. 3. Д. 51398.

20. ЦГИА СПб. Ф. 4. Оп. 3. Д. 44452.

РЕЗЮМЕ

В. П. Бякина, Т. В. Давыдова, Н. А. Маслова
Иван Петрович Павлов

Статья приурочена к юбилейной дате — 80-летию присвоения имени И. П. Павлова Первому Санкт-Петербургскому государственному медицинскому университету. Отражен научный путь первого Нобелевского лауреата России. Отмечены важнейшие достижения в области физиологии. Сделан акцент на педагогической деятельности И. П. Павлова, названы его выдающиеся ученики и последователи.

Ключевые слова: И. П. Павлов, русская школа физиологии, биография, ученики, Нобелевский лауреат России, научные достижения, физиология высшей нервной деятельности, педагогическая деятельность, общественная работа.

SUMMARY

V. P. Byakina, T. V. Davydova, N. A. Maslova
Ivan Petrovich Pavlov

The article is coincided with the anniversary — 80 years after appellation of the name of I. P. Pavlov to the First Saint Petersburg State Medical University. The paper describes the scientific path of the first Nobel laureate of Russia. The article highlighted the most important achievements in the field of physiology. The article highlighted the pedagogical activity of I. P. Pavlov, named his outstanding disciples and followers.

Keywords: I. P. Pavlov, Russian school of physiology, biography, disciples, Nobel laureate of Russia, scientific achievements, physiology of higher nervous activity, teaching activities, social work.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.681-076-06:612.616.2

**С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец,
В. А. Торопов, Д. В. Рубанов,
В. К. Осетник, М. Н. Родионова,
Д. В. Вигонюк**

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ И ВЕРО- ЯТНОСТЬ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БИОПСИИ ЯИЧКА (TESA, TESE И MICRO-TESE) У БОЛЬНЫХ С НЕОБСТРУКТИВНОЙ АЗООСПЕРМИЕЙ

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой; Отдел урологии НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

Биопсия яичка показана во всех случаях азооспермии, в том числе при необструктивной азооспермии (НОА). Данная манипуляция необходима для получения сперматозоидов из ткани яичка и последующего выполнения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), т. е. экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов в яйцеклетку (ICSI). Мужчинам с НОА выполняют аспирационную биопсию яичка (TESA) [13], открытую биопсию яичка (TESE) [32] или микродиссек-

ционную TESE (micro-TESE) [1 – 5, 19]. Частота обнаружения сперматозоидов во многом зависит от используемого метода их получения сперматозоидов, а также от популяции пациентов и навыков хирурга, выполняющего биопсию. При этом micro-TESE обладает рядом преимуществ по сравнению с другими, поскольку позволяет обнаружить сперматозоиды в небольших по размеру участках тестикулярной ткани.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ TESA

Аспирационную биопсию яичка в основном выполняют при обструктивной азооспермии (ОА), а в некоторых случаях — и при НОА. Процедуру производят под общей или эпидуральной анестезией. В последнее время используют также местную анестезию с внутривенной седацией. При TESA пункционную иглу вводят через кожу мошонки в ткань яичка (рис. 1). Обычно пункционный вкол производят в антротомедальную или антротатеральную часть верхнего полюса яичка под углом в направлении к его центру или нижнего полюса. В этих зонах наименее вероятно прохождение основных ветвей яичковой артерии, идущей поверхностно под белочной оболочкой яичка, что снижает риск интраоперационного повреждения артериальных сосудов при выполнении пункционного вкола. Аспирация паренхимы яичка происходит вследствие создаваемого отрицательного давления в шприце, затем полученные образцы тестикулярной ткани отправляют в лабораторию для микроскопического исследования. TESA можно выполнить также и с противоположной стороны, если во время первой попытки получено недостаточное количество сперматозоидов или их не было обнаружено. В качестве альтернативы для получения участка паренхимы яичка можно использовать специальную иглу для перкутанной биопсии, которая отрезает кусочки ткани (Tru-cut™ needle or Biopsy™ gun). Для этой процедуры иглу размещают напротив яичка, затем, опуская поршень, игла входит в паренхиму, отрезает кусочек ткани и извлекает его [25, 30].

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ TESE

TESE в настоящее время является наиболее часто используемым методом при НОА. Производят поперечный разрез кожи мошонки длиной 2,0 см, разрез мясистой и влажной оболочек яичка. Небольшой ретрактор может быть использован для лучшей визуализации белочной оболочки яичка. Интрапаренхиматозное введение 1,0 мл 1 %-го раствора лидокаина осуществляют в место предполагаемого разреза белочной оболочки яичка для облегчения получения ткани. После этого выполняют разрез белочной оболочки длиной 1,0 см, затем аккуратно надавливают на яичко для экстракции фрагмента его паренхимы, размер которого должен составить при-

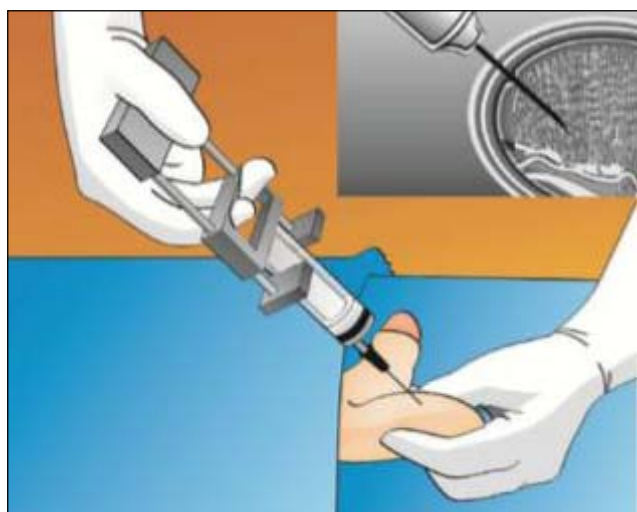


Рис. 1. Техника выполнения TESA. Биопсийная игла шприца перкутанно введена в ткань яичка [9]

лизительно 5×5 мм, после чего его отсекают острыми ножницами. Одиночные или множественные образцы ткани могут быть получены с использованием одного разреза (рис. 2). Разрез белочной оболочки может быть произведен в области верхнего или нижнего полюса яичка или в средней его части. Образцы ткани яичка отправляются в лабораторию для немедленного микроскопического исследования суспензии тестикулярной ткани. Белочную оболочку ушивают непрерывным двухрядным швом с использованием викрила (4 ноля) [30].

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ MICRO-TESE

Процедура прямого интраоперационного микроскопического выявления и извлечения участков потенциально функционирующих (расширенных) семенных канальцев носит название микродиссекции, micro-TESE. Р. Schlegel впервые осуществил ее в 1999 г. [28]. Процедуру выполняют под внутривенной, эпидуральной, а в некоторых клиниках — под местной анестезией. Как и при стандартной мультифокальной биопсии, используют оптическое 6–8-кратное увеличение для визуализации кровеносных сосудов, расположенных под поверхностью влажной оболочки яичка, что позволяет производить разрезы в аваскулярных его зонах. При микрохирургической технике биопсии вместо нескольких разрезов широко рассекают белочную оболочку яичка вблизи срединной его части. Это обеспечивает более оптимальную визуализацию паренхимы и облегчает определение участка ткани без нарушений кровоснабжения. С помощью операционного микроскопа при 20–25-кратном увеличении осуществляют визуализацию паренхимы яичка. Идентифицируют отдельные непрозрачные белесые и более крупные по диаметру семенные канальцы (рис. 3). Проводят забор образцов ткани паренхимы яичка весом 2–10 мг, что значительно меньше по сравнению с TESE, при которой, в зависимости от объема яичка, извлекают 250–750 мг ткани. Микрохирургическую биопсию прекращают, когда сперматозоиды получены, или в том случае, если дальнейшее вмешательство может привести к ухудшению кровоснабжения тканей яичка. После этого из каждого биоптата выделяют небольшие участки семенных канальцев. Образцы ткани рассекают на более мелкие фрагменты, что облегчает получение сперматозоидов из семенных канальцев. Затем биопсийную ткань суспензируют и несколько раз аспирируют катетером 24G (Angiocath) и исследуют под фазово-конт-



Рис. 2. Техника TESE. Видны рассеченные оболочки яичка, разведенные ретрактором, рассеченная белочная оболочка, под которой определяется фрагмент тестикулярной ткани [9]

растным микроскопом при 200-кратном увеличении. Каждый извлеченный образец тестикулярной ткани исследуют, помещая микрокапли суспензии в камеру для подсчета клеточных элементов и обнаружения и подсчета сперматозоидов. Если сперматозоиды в биоптате не были обнаружены, берут другие образцы ткани из того же яичка, а за-

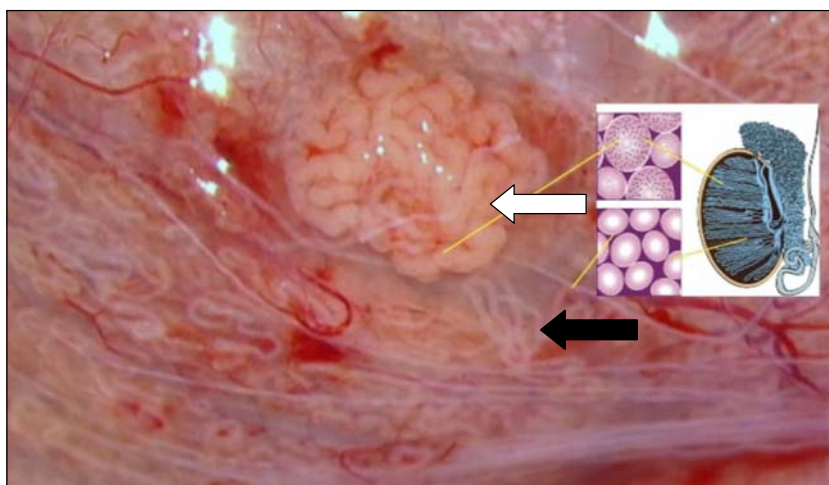


Рис. 3. Вид семенных канальцев ткани яичка во время проведения micro-TESE (при 25-кратном увеличении): черной стрелкой указан участок паренхимы с расширенными семенными канальцами, где сперматогенез потенциально сохранен; белой — где он, вероятно, отсутствует [9]

тем и из противоположного, до тех пор, пока не находят сперматозоиды, или прекращают процедуру в случае угрозы ухудшения кровоснабжения тканей яичка. Если расширенные каналы не обнаруживают, то извлекают несколько участков ткани из разных отделов паренхимы яичка [15, 28, 30].

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ БИОПСИИ ЯИЧКА

Проанализировали результаты 15 исследований (количество пациентов — 1629, опубликованные данные в период с 1997 по 2012 г.: 6 проводили в Азии, 4 — в Европе, 3 — в Северной Америке, 2 — в Африке). Пациентам выполняли TESA, TESE или micro-TESE. Максимальное число пациентов в группах — 543 человека. Средний возраст больных составил 34,4 года.

В табл. 1 приведены данные о частоте обнаружения сперматозоидов в процессе выполнения TESA и TESE.

Как видно из данных табл. 1, частота нахождения сперматозоидов при выполнении TESE была выше по данным всех исследователей по сравнению с таковой при TESA.

В табл. 2 приведены сведения о частоте обнаружения сперматозоидов в зависимости от вида биопсии — TESE или micro-TESE.

Как видно из данных табл. 2, по результатам всех исследователей частота нахождения сперматозоидов в процессе выполнения micro-TESE была выше по сравнению с таковой после TESE.

Таким образом, частота обнаружения сперматозоидов после TESE и micro-TESE составила в среднем 35 и 52 %, а после TESA и TESA — 56 и 28 % соответственно. В итоге эффективность выявления сперматозоидов после micro-TESE оказалась в среднем в 1,5 раза выше, чем после TESE, и в среднем в 2 раза выше, чем после методики TESA.

МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА MICRO-TESE С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЗКОСПЕКТРАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Являясь мощным техническим средством усиления оптического изображения, узкоспектральная

визуализация (Narrow Band Imaging-NBI) улучшает видимость сосудов и структур слизистых оболочек. Это происходит благодаря использованию узкополосного освещения, спектр которого состоит всего из двух волн разной длины, а именно: света синего цвета (415 нм) и зеленого цвета (540 нм). Свет узкоспектральной визуализации поглощают сосуды, но отражает слизистая оболочка. При этом достигается максимальная контрастность сосудов и окружающей их слизистой оболочки. Более короткие волны света узкоспектральной визуализации поглощаются только поверхностными сосудами. Более длинные волны света при NBI (с длиной волны 540 нм) проникают глубже и поглощаются кровеносными сосудами, расположенными в слизистом слое.

В настоящее время данную технологию используют преимущественно в эндоскопической гастроэнтерологии и при выполнении цистоскопии с целью обнаружения злокачественных новообразований мочевого пузыря, поскольку метод позволяет выявить обильное кровоснабжение в зоне роста раковых клеток, что может указывать на их наличие [21]. N. Enatsu et al. предложили использовать данную технологию при выполнении micro-TESE [18]. Известна взаимосвязь между перфузией тестикулярной ткани и активностью сперматогенеза [7, 17, 18, 33, 34]. Участки с низким кровоснабжением содержат небольшое количество сперматозоидов, в то время как хорошо кровоснабжаемые зоны ткани яичка содержат большее количество сперматозоидов. Таким образом, улучшение визуализации ткани яичка с лучшей васкуляризацией повышает вероятность обнаружения сперматозоидов в процессе выполнения micro-TESE. В тестикулярной ткани крыс с инициированным повреждением ткани яичка при визуальном осмотре практически отсутствовали зоны с сохраненным сперматогенезом, однако их удавалось выявлять с помощью NBI [18].

Таким образом, использование узкоспектральной визуализации может способствовать существенно повышению эффективности обнаружения сперматозоидов при проведении процедуры micro-TESE за счет улучшения качества визуализации.

Таблица 1

Частота выявления сперматозоидов при TESA и TESE

Автор исследования	Частота обнаружения сперматозоидов	
	при TESA	при TESE
Friedler, 1997	4 из 37 (11 %)	16 из 37 (43 %)
Ezeh, 1998	5 из 35 (14 %)	22 из 35 (63 %)
Rosenlund, 1998	9 из 22 (41 %)	13 из 22 (59 %)
Tournaye, 1999	1 из 14 (7 %)	9 из 14 (64 %)
Bettella, 2005	33 из 125 (26 %)	74 из 125 (59 %)
Hauser, 2006	36 из 87 (41 %)	54 из 87 (62 %)
Nowroozi, 2012	161 из 385 (42 %)	196 из 385 (51 %)

Таблица 2

Частота выявления сперматозоидов при TESE и micro-TESE

Автор исследования	Частота обнаружения сперматозоидов	
	при TESE	при micro-TESE
Schlegel, 1999	10 из 22 (45 %)	17 из 27 (63 %)
Amer, 2000	30 из 100 (30 %)	47 из 100 (47 %)
Okada, 2002	4 из 24 (17 %)	33 из 74 (45 %)
Tsujimura, 2002	13 из 37 (35 %)	24 из 56 (43 %)
Ramasamy, 2005	27 из 83 (33 %)	267 из 460 (58 %)
Colpi, 2009	29 из 69 (42 %)	36 из 69 (52 %)
Ghalayini, 2011	26 из 68 (38 %)	37 из 65 (57 %)

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БИОПСИИ ЯИЧКА

К наиболее частым осложнениям, встречающимся в процессе биопсии яичка, относят интратестикулярную гематому, гипогонадизм, фиброз тканей яичка, острый эпидидимит, гидроцеле.

Использование УЗИ позволяет выявить патологические изменения, происходящие в тканях яичек после биопсии. По данным на основе УЗИ, выполненного через 3 месяца после биопсии яичка, развитие интратестикулярной гематомы наблюдали после micro-TESE и TESE у 6,7 (44 %) и у 51,7 (80 %) пациентов соответственно. У 2 из 34 пациентов УЗИ подтвердило наличие интратестикулярной гематомы после TESA, которая разрешилась в течение 4 недель [31]. Таким образом, риск образования гематомы яичка выше при выполнении открытой биопсии, чем после micro-TESE.

Другим возможным осложнением биопсии яичка является развитие фиброзных изменений тканей яичка. R. Ron-El et al. выявляли у 14 пациентов с НОА через 3 и 6 месяцев после биопсии гипо- и гиперэхогенные очаги в 64 и 54 % случаев соответственно [23]. Последующее наблюдение через 6 месяцев после TESE показало, что у 9 из 14 пациентов выявлялись интрапаренхиматозные кальцификаты и гиперэхогенные очаги рубцовой ткани. T. Schill et al. показали, что только у 1 из 30 больных выявили патологические изменения при УЗИ в течение 18 месяцев наблюдения после биопсии яичка [11]. M. Amer et al. оценили распространенность очагов фиброза через 6 месяцев после выполнения TESE и micro-TESE [22]. Фиброзные изменения тканей наблюдали в 30 % случаев после TESE и лишь у 3,3 % после micro-TESE. Аналогичные результаты были получены в исследовании H. Okada et al. [15]. Очаговые гиперэхогенные изменения при УЗИ диагностировали у 23 % пациентов после выполнения TESE и ни у кого из больных после micro-TESE [36].

После выполнения TESE риск развития гипогонадизма и андрогенной недостаточности выше вследствие посттравматического повреждения клеток Лейдига. Удаление меньшего объема тестикулярной ткани при micro-TESE (по сравнению с TESE) снижает риск этих осложнений. По результатам P. K. Schlegel, P. S. Ji, лишь у 2 из 64 больных после TESE была отмечена атрофия яичка, подтвержденная данными УЗИ и доплерографии [36].

Зарубежные ученые проанализировали риск снижения уровня тестостерона в плазме крови после TESE и после micro-TESE. Оказалось, что уровень тестостерона через 12 месяцев после TESE достиг дооперационного у 85 %, а после micro-TESE — у 95 % больных. При этом существенных отличий содержания общего и свободного тестостерона в плазме крови через 1, 6 и 12 месяцев после выполнения данных видов биопсии выявлено не было [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа сравнительной характеристики методов биопсии яичка (TESA, TESE и micro-TESE) в отношении вероятности обнаружения сперматозоидов и частоты возможных осложнений можно сделать вывод, что методика micro-TESE является наиболее эффективной, а риск осложнений после нее минимальным. В свою очередь, эффективность micro-TESE может быть увеличена после внедрения в клиническую практику техники узкоспектральной визуализации, позволяющей улучшать качество интраоперационной визуализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витязева И. И. Лечение бесплодия у мужчин с необструктивной формой азооспермии методом микродиссекционной техники извлечения сперматозоидов из ткани яичка в программе экстракорпорального оплодотворения с применением техники интрацитоплазматической инъекции единичного сперматозоида: обзор литературы // Андрол. и генитальная хирургия. — 2014. — Т. 15. — № 2. — С. 6–22.
2. Гамидов С., Красова О. Обструктивная азооспермия: современное состояние проблемы // Врач. — 2013. — № 6. — С. 50–55.
3. Опыт применения микрохирургической биопсии яичка и его придатка у пациентов с необструктивной азооспермией / Е. В. Касатонова, Е. А. Ефремов, Я. И. Мельник [и др.] // Эксперимент. и клин. уrol. — 2014. — № 4. — С. 38–42.
4. Особенности диагностики и лечения азооспермии при бесплодии у мужчин / В. В. Михайличенко, А. И. Новиков, В. Н. Фесенко, Э. Д. Казимзаде // Андрол. и генитальная хирургия. — 2010. — № 4. — С. 32–35.
5. Получение сперматозоидов методом пункционной биопсии придатка яичка у больных обструктивной азооспермией / Ю. Г. Аляев, А. В. Амосов, С. Н. Алленов, П. А. Шестиперов // Андрол. и генитальная хирургия. — 2009. — № 2. — С. 97.
6. A comparison between open and percutaneous needle biopsies in men with azoospermia / B. Rosenlund [et al.] // Human Reproduction. — 1998. — Vol. 13. — № 5. — P. 1266–1271.
7. A new power Doppler ultrasound guiding technique for improved testicular sperm extraction / J. Har-Toov [et al.] // Fertility and sterility. — 2004. — Vol. 81. — № 2. — P. 430–434.
8. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia / U. I. Ezech, H. D. Moore, I. D. Cooke // Hum. Reproduction. — 1998. — Vol. 13. — № 11. — P. 3075–3080.
9. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males / S. C. Esteves, R. Miyaoka, J. E. Orosz, A. Agarwal // Clinics. — 2013. — Vol. 68. — P. 99–110.
10. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males / S. C. Esteves, R. Miyaoka, J. E. Orosz [et al.] // Clinics (Sao Paulo). — 2013. — Vol. 68. — Suppl. 1. — P. 99–110.
11. Clinical and endocrine follow-up of patients after testicular sperm extraction / T. Schill [et al.] // Fertil Steril. — 2003. — Vol. 79. — № 2. — P. 281–286.
12. Clinical comparison of conventional testicular sperm extraction and microdissection techniques for non-obstructive azoospermia / I. F. Ghalayini [et al.] // Journal of clinical medicine research. — 2011. — Vol. 3. — № 3. — P. 124.
13. Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal

testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration / R. Hauser [et al] // Journal of andrology. — 2006. — Vol. 27. — № 1. — P. 28–33.

14. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study / A. Tsujimura [et al] // Hum. Reproduct. — 2002. — Vol. 17. — № 11. — P. 2924–2929.

15. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia / H. Okada [et al] // Urology. — 2002. — Vol. 168. — № 3. — P. 1063–1067.

16. Delivery following intracytoplasmic injection of mature sperm cells recovered by testicular fine needle aspiration in a case of hypergonadotropic azoospermia due to maturation arrest / A. Lewin [et al.] // Hum. reproduct. — 1996. — Vol. 11. — № 4. — P. 769–771.

17. Doppler ultrasound of the testis in azoospermic subjects as a parameter of testicular function / C. Foresta [et al] // Hum. Reproduct. — 1998. — Vol. 13. — № 11. — P. 3090–3093.

18. Identification of spermatogenically active regions in rat testes by using narrow-band imaging system / N. Enatsu, H. Miyake, K. Chiba, M. Fujisawa // Urology. — 2015. — Vol. 86. — № 5. — P. 929–935.

19. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia / P. N. Schlegel, P. S. Li // Human Reproduction. — 1998. — Vol. 4. — № 4. — P. 439.

20. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study / G. M. Colpi [et al] // Reprod. biomed. — 2009. — Vol. 18. — № 3. — P. 315–319.

21. Narrow — band Imaging / Y. Sano, F. Emura, H. Ikematsu // Colonoscopy: Principles and Practice. — 2009. — P. 514–526.

22. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations / M. Amer, A. Ateyah, R. Hany, W. Zohdy // Human Reproduction. — 2000. — Vol. 15. — № 3. — P. 653–656.

23. Serial sonography and colour flow Doppler imaging following testicular and epididymal sperm extraction R. Ron-El [et al] // Hum. Reproduct. — 1998. — Vol. 13. — № 12. — P. 3390–3393.

24. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction / R. Ramasamy, N. Yagan, P. N. Schlegel // Urology. — 2005. — Vol. 65. — № 6. — P. 1190–1194.

25. Technique of biopsy gun testis needle biopsy / A. E. Morey, G. E. Deshon, T. A. Rozanski, M. L. Dresner // Urology. — 1993. — Vol. 42. — № 3. — P. 325–326.

26. Testicular fine needle aspiration as a diagnostic tool in non-obstructive azoospermia / A. Bettella [et al] // Asian andrology. — 2005. — Vol. 7. — № 3. — P. 289–294.

27. Testicular fine-needle aspiration versus testicular open biopsy: Comparable sperm retrieval rate in selected patients / M. R. Nowroozi [et al] // Ind. urology. — 2012. — Vol. 28. — № 1. — P. 37.

28. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia / P. N. Schlegel [et al] // Urology. — 1997. — № 49. — P. 435–440.

29. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision / P. N. Schlegel // Hum. Reproduct. — 1999. — Vol. 14. — № 1. — P. 131–135.

30. Testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia: results of a multibiopsy approach with optimized tissue dispersion / M. Ostad, D. Liotta, Z. Ye, P. N. Schlegel // Urology. — 1998. — № 52. — P. 692–696.

31. Testicular sperm retrieval by percutaneous fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia / S. Friedler [et al] // Hum. Reproduct. — 1997. — Vol. 12. — № 7. — P. 1488–1493.

32. The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: the genetic implications for male infertility / S. J. Silber [et al] // Hum. Reproduct. — 1995. — Vol. 10. — № 8. — P. 2031–2043.

33. Tissue perfusion essential for spermatogenesis and outcome of testicular sperm extraction (TESE) for assisted reproduction / R. Herwig [et al] // Assist reproduct. genet. — 2004. — Vol. 21. — № 5. — P. 175–180.

34. Tissue perfusion-controlled guided biopsies are essential for the outcome of testicular sperm extraction / R. Herwig [et al] // Fertility and sterility. — 2007. — Vol. 87. — № 5. — P. 1071–1076.

35. Tournaye H. Surgical sperm recovery for intracytoplasmic sperm injection: which method is to be preferred? // Hum. Reproduct. — 1999. — Vol. 14. — Suppl. 1. — P. 71–81.

36. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review / P. Donoso, H. Tournaye, P. Devroey // Hum. reproduct. update. — 2007. — Vol. 13. — № 6. — P. 539–549.

РЕЗЮМЕ

С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец, В. А. Торопов, Д. В. Рубанов, В. К. Осетник, М. Н. Родионова, Д. В. Вигонюк

Частота обнаружения сперматозоидов и вероятность осложнений после различных видов биопсии яичка (TESA, TESE и микро-TESE) у больных с необструктивной азооспермией

Проведен анализ источников отечественной и зарубежной литературы о методиках биопсии яичка (TESA, TESE и микро-TESE), их эффективности в отношении частоты обнаружения сперматозоидов и вероятности развития послеоперационных осложнений у больных необструктивной азооспермией. Также представлены сведения о новой модификации метода микро-TESE с использованием узкоспектральной визуализации.

Ключевые слова: TESA, TESE, micro-TESE, узкоспектральная визуализация.

SUMMARY

S. Kh. Al-Shukri, S. Yu. Borovets, V. A. Toropov, D. V. Rubanov, V. K. Osetnik, M. N. Rodionova, D. V. Vigoniuk

The frequency of detection of sperm and probability of postoperation complications after TESA, TESE and micro-TESE in patients with non-obstructive azoospermia

This article analyzes the sources of national and foreign literature on methodologies of testicular biopsy (TESA, TESE and micro-TESE), their effectiveness in terms of frequency of detection of sperm and probability of postoperative complications in patients with non-obstructive azoospermia. It also provides information about a new modification of the method of micro-TESE using Narrow Band Imaging (NBI).

Keywords: TESA, TESE, micro-TESE, Narrow Band Imaging-NBI.

© А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина, 2016 г.
УДК [618.14-006.36-089.163]:618.145

А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОДГО- ТОВКИ БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; Санкт-Петербургская клиническая больница РАН

Миома матки является доброкачественной опухолью, сохраняющей при этом чувствительность в отношении как эффекторных, так и тропных гормонов. С морфологической точки зрения, миома представлена различным сочетанием паренхимы и стромы, различной выраженностью васкуляризации и дифференцировки. Локализация и множественность по отношению к анатомическим структурам матки и чувствительность к гуморальным факторам миоматозных узлов также различны в отдельных клинических случаях [1]. Есть мнение, что источником лейомиомы является единственная клетка, в силу разных причин получившая возможность к неконтролируемой пролиферации и ограниченному, но не однозначно определенному пути дифференцировки [1, 30]. Данная патология является локальной. Она обусловлена смещением внутриклеточного баланса пролиферации и апоптоза и поддерживается различными аутокринными и паракринными факторами.

Увеличение частоты выявления лейомиомы после менархе, прогрессирование ее размеров во время беременности и регрессия после менопаузы свидетельствуют о гормонозависимости роста этой неоплазмы [19, 30].

Результаты биохимических, гистологических и клинических исследований выявляют влияние стероидных гормонов и их рецепторов на регуляцию роста миомы матки [9, 30]. В норме эстрадиол индуцирует образование в тканях собственных рецепторов, а затем, в лютеиновую фазу, — и прогестероновых. Рецепторы прогестерона (PR) играют ключевую роль в процессе ответа фиброзной ткани интактной матки и миоматозных узлов на прогестерон, секретируемый яичниками [31].

Прогестерон повышает митотическую активность клеток миомы, а также индуцирует выработку тканевых факторов роста в лютеиновую фазу за счет стимуляции эстрогенами указанных выше рецепторов [19, 26]. Прогестерон оказывает двойное

действие на рост миомы: с одной стороны, он блокирует влияние эстрогенов посредством угнетения экспрессии их рецепторов; а с другой стороны, действует непосредственно через прогестероновые рецепторы. Связывание прогестерона происходит преимущественно с PR-B. Раздельный анализ PR-A и PR-B показал, что уровень рецепторов обоих типов значительно выше в миоматозных узлах, чем в неизмененном миометрии. В 40 % случаев на поверхности миоматозных узлов превалирует избыточная экспрессия PR-B. Таким образом, концентрация в узлах обоих типов рецепторов выше, при этом в 40 % случаев экспрессия PR-B преобладает [17, 25, 26, 31, 32]. Исследования, проведенные Г. А. Савицким и др. [13], выявили повышенное содержание эстрадиола и прогестерона в крови, взятой из сосудов миоматозного узла. Это может указывать на то, что данные гормоны могут локально образовываться или накапливаться, так или иначе участвуют в патогенезе заболевания. Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне терапии препаратами, оказывающими антипрогестагеновый эффект [1].

Данные исследований в области взаимодействия гипоталамуса, гипофиза и яичников позволили предложить новое направление в терапии лейомиомы. Для коррекции гиперпластических изменений в миометрии было предложено использовать аналоги гонадотропных релизинг-гормонов, которые обладают большим сродством к рецепторам гонадотропин-релизинг-гормонов (ГнРГ) по сравнению с естественными субстратами. В настоящее время известны 2 класса аналогов ГнРГ — агонисты ГнРГ (аГнРГ) и антагонисты ГнРГ (антГнРГ). Использование аналогов ГнРГ позволило регулировать функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и устранять воздействие половых гормонов на ткани-мишени. Таким образом, применение этих препаратов является патогенетической терапией гиперпластических процессов в женской половой сфере, в том числе миомы матки [14].

В основе терапевтического действия аГнРГ лежит связывание с рецепторами ГнРГ в гипофизе с последующей блокадой секреции гонадотропинов и, соответственно, половых стероидов. Происходит обратимое подавление продукции фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона, в результате чего снижается концентрация эстрадиола в крови. Следствием этого является прогрессивное падение концентрации эстрогенов до уровня, наблюдаемого в менопаузе. Уровни тестостерона, андростендиона и пролактина снижаются параллельно уменьшению концентрации лютеинизирующего гормона. После отмены препарата в крови постепенно начинается подъем концентрации фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола,

однако уровень лютеинизирующего гормона остается сниженным еще в течение 4 недель [8, 14].

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, способные вызвать обратимое гипогонадотропное/гипогонадное состояние, давно используются с целью лечения миомы матки. Множество исследований показали, что терапия аГнРГ может уменьшить размер и привести к инволюции миомы матки [40]. Было высказано предположение, что уменьшение размеров миомы связано с гипогонадным состоянием, вызванным данными веществами. Однако различные миоматозные узлы в одной матке имеют различную чувствительность к терапии аГнРГ, что связывают с моноклональностью миоматозных узлов. Уменьшение размеров миомы вызвано не только гипозестрогенным состоянием, но и другими дополнительными факторами, в частности, стимулированием процессов апоптоза аналогами ГнРГ в миоматозных клетках [14, 29].

В доступной литературе мало работ, в которых бы освещались изменения, происходящие в эндометрии женщин, страдающих миомой матки и получающих лечение аГнРГ. Исходя из тех исследований, с которыми нам удалось ознакомиться, аГнРГ не оказывают воздействия на неизменный эндометрий. В тех случаях, когда имелась сочетанная патология миометрия и эндометрия, терапия аГнРГ вызывала уменьшение пролиферативных изменений в эндометрии или их полную инволюцию.

В исследовании J. L. Kang et al. [23] *in vitro* изучалась скорость апоптоза в эндометриальных клетках, полученных от женщин с лейомиомой, из которых примерно половина имели сочетанную патологию миомы матки с эндометриальной гиперплазией. Уровень апоптоза исследовали в культурах клеток до и после инкубации с аГнРГ (трипторелин). Уровень спонтанного апоптоза был достоверно ниже в биоптатах, полученных от женщин с миомой и от женщин, имевших сочетанную патологию — миому и эндометриальную гиперплазию, чем в контрольной группе (здоровые женщины). После обработки культуры клеток трипторелином отмечено достоверное увеличение апоптоза как в группе исследования, так и в группе контроля. При этом в группе исследования уровень апоптоза вырос в 7,5 раза, тогда как в группе контроля — менее чем в 2 раза.

Российские исследователи Ю. Э. Доброхотова и Л. В. Сапрыкина изучили изменения, происходящие в эндометрии женщин перименопаузального возраста, страдавших рецидивирующей эндометриальной гиперплазией и получавших лечение препаратом из группы аГнРГ — Бусерелин — лонг ФС. В результате полученного лечения у 81,3 % женщин восстановилась гистологическая и морфологическая картина нормального эндометрия; у 12,2 % развилась атрофия; 6,5 % женщин оказались нечувствительными к проводимой терапии [3].

В другом исследовании Ю. Э. Доброхотова и Л. В. Сапрыкина и др. [2] изучали влияние аГнРГ-люкрин-депо на гиперпластические изменения в эндометрии. Для оценки влияния люкрин-депо на эндометриальные клетки использовалась оценка уровня матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). Своё название ММП получили за способность специфически гидролизовать основные белки экстрацеллюлярного матрикса [4, 12]. ММП представляют собой группу родственных по структуре цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [12]. Установлено, что эти белки экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза и их экспрессия активируется в условиях интенсивной тканевой перестройки. По окончании терапии люкрин-депо было отмечено увеличение металлопротеиназной активности ткани эндометрия на фоне снижения уровня экспрессии и накопления ТИМП-1 [2].

В 2007 г. в «Journal of Assisted Reproduction and Genetics» были опубликованы результаты исследования влияния антагониста ГнРГ на эндометрий нормально менструирующих женщин, получавших ганиреликс (исследование проводилось на добровольцах). Не было выявлено никаких различий между женщинами, принимавшими ганиреликс, и группой контроля ни по гистологическим параметрам, ни по морфологическим.

При изучении влияния аГнРГ на клетки миоматозного узла различными группами исследователей были получены однозначные данные об уменьшении размера клеток миомы. Все исследователи отмечали уменьшение миоматозных узлов за счет активизации процессов апоптоза, подавления клеточной пролиферации, уменьшения микроциркуляции [22, 27].

Как уже упоминалось, кроме аналогов ГнРГ, в медикаментозной терапии лейомиомы используются антагонисты рецепторов прогестерона. Антипрогестины (антигестагены) — стероидные соединения, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов. Конкурирование с эндогенным гормоном на уровне клеток-мишеней вызывает «неэффективную» конформацию рецепторов и таким образом предотвращает их связывание с прогестероном [9, 24]. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют о том, что 90 % клеток пролиферирующих миом матки содержат активные рецепторы прогестерона, являющегося стимулятором эпидермального фактора роста (главного митогена миомы) и антиапоптотического протоонкогена bcl-2. Таким образом, совершенно очевидно, что блокатор рецепторов прогестерона способен оказывать угнетающее влияние на рост миоматозных узлов и приводить к их регрессии [24].

Южнокорейские ученые провели и опубликовали результаты сразу двух экспериментов, в которых *in vitro* проводилась обработка различных культур миоматозных клеток аГнРГ (лейпролида ацетат), селективным модулятором эстрогенового рецептора (ралоксифеном) и антипрогестином мифепристоном. В первом эксперименте культивируемые клетки обрабатывались одним из вышеперечисленных препаратов. Наибольшее снижение пролиферативной активности клеток выявлено в культуре, обрабатываемой мифепристоном. Наименьшее — в культуре, обрабатываемой ралоксифеном. Во втором эксперименте одна культура клеток по-прежнему обрабатывалась только лейпролида ацетатом, а две другие культуры клеток обрабатывались сначала лейпролида ацетатом, а затем ралоксифеном и мифепристоном соответственно. В этом эксперименте обнаружилось, что пролиферативная активность клеток, обработанных сначала лейпролида ацетатом, а затем ралоксифеном, в несколько раз ниже, чем в культуре, обработанной исключительно ралоксифеном. А вот в культуре клеток, обработанных сначала лейпролида ацетатом, а затем мифепристоном, пролиферативная активность клеток была значительно выше, чем в культуре, обработанной только мифепристоном. Авторам не удалось выяснить точный механизм этого феномена [39].

В настоящее время группу препаратов, являющихся модуляторами рецепторов прогестерона, подразделяют на три подгруппы. В первую подгруппу входят агонисты прогестерона (сам прогестерон и прогестины); ко второй подгруппе относятся антагонисты прогестерона (антипрогестины или антигестагены, например мифепристон); в третью группу входят вещества со смешанным действием — антагонисты и агонисты прогестерона (селективные модуляторы рецепторов прогестерона — СМРП). Наиболее эффективными препаратами из группы СМРП являются азоприснил и улипристал (улипристала ацетат — препарат эсмия) [5, 7, 21]. СМРП для реализации своего действия, так же как и прогестерон, должны связаться с рецепторами прогестерона в органе-мишени [6].

Азоприснил (J867) относится к классу 11b-замещенных эстратриенов, которые обладают частичным прогестероновым агонист/антагонистическим эффектом с высокой рецепторной прогестероновой специфичностью для животных и человека [7]. Исследования *in vitro* показали, что азоприснил ингибирует экспрессию ЭФР, ИФР-I, ТФР и их рецепторов в культивируемых клетках лейомиомы. В клетках нормального миометрия подобных изменений не наблюдалось. Полученные данные позволяют сделать вывод, что азоприснил избирательно подавляет пролиферацию факторов роста и их рецепторов и индуцирует апоптоз лейомиоматозных клеток, не вызывая пролиферативных и

апоптотических изменений в клетках нормального миометрия. Улипристал является СМРП, характеризующимся частичным тканеспецифическим антипрогестероновым эффектом. В матке он оказывает антипролиферативный, антифиброзный и проапоптотический эффекты по отношению к клеткам миомы, но не по отношению к здоровым миоцитам, что приводит к уменьшению размеров узлов [23]. Кроме быстрого уменьшения размеров миоматозных узлов, улипристал вызывает прекращение менометроррагий, что отмечается у 90 % пациенток. У 82 % женщин, получающих терапию улипристалом, аменорея развивалась уже к 7 — 10-му дню терапии [6, 21]. При использовании аГнРГ подобный терапевтический эффект достигался на 21-й день [6, 21]. Улипристал воздействует непосредственно на рецепторы прогестерона в миоматозных узлах, эндометрии, гипофизе и подавляет овуляцию без значимого влияния на уровень продукции глюкокортикоидов и эстрогенов. В исследованиях *in vitro* было показано, что улипристал меняет соотношение изоформ PR (А-тип и Б-тип) в клетках миомы, снижает жизнеспособность клеток, ингибирует экспрессию факторов роста, ангиогенных факторов и их рецепторов в этих клетках. Проапоптотический эффект улипристала обусловлен активацией митохондриального лиганда и лиганда, связанного с фактором некроза опухоли, вызывающего апоптоз и деструкцию эндоплазматического ретикула. В гипофизе улипристал селективно блокирует действие прогестерона, уменьшая секрецию лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего гормонов. Это приводит к ановуляции. Концентрация эстрадиола поддерживается при этом на уровне середины фолликулярной фазы, что позволяет большинству женщин избежать менопаузальных симптомов (приливы жара и пр.). Концентрация тиреотропного, адренокортикотропного гормонов и пролактина на фоне приема улипристала не меняется [6].

При использовании улипристала, азоприснилла, мифепристона можно наблюдать специфическое для СМРП изменение эндометрия, которое можно ошибочно принять за гиперплазию эндометрия [6, 10, 21]. Изменения эндометрия, развивающиеся под влиянием препарата улипристала ацетата, других СМРП, отнесены к новой морфологической категории и получили название РАЕС (Progesterone receptor modulators Associated Endometrial Changes) — изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона. Эти изменения встречаются у 60 % женщин, носят обратимый характер и не требуют прекращения терапии [6, 10].

Для РАЕС характерен ряд особенностей. Во-первых, они развиваются исключительно под влиянием улипристала и некоторых других СМРП (например, азоприснилла) и никогда под воздействием дру-

гих лекарственных препаратов или иных факторов [5]. Во-вторых, хотя каждый из признаков РАЕС неспецифичен, их сочетание образует новый уникальный вид морфологических изменений [5]. Формируется характерное сочетание нарушенного расположения и формы желез с аномальной васкуляризацией, отсутствием очагов распада и стромой без децидуоподобной реакции [36, 38].

Изменения эндометрия, свойственные РАЕС, лежат в основе прекращения менометроррагий и развития обратимой аменореи. Эти изменения являются обратимыми и подвергаются обратному развитию после отмены СМГР [36, 38]. Необходимо дифференцировать РАЕС с эстрогениндуцированными изменениями и гиперплазией эндометрия [38].

L. Spitz et al. провели анализ публикаций, освещающих опыт применения различных препаратов из группы СМГР. В частности, сравниваются влияния различных препаратов из данной группы (проеллекс, азоприснил, улипристал) на состояние эндометрия. В обсуждаемых исследованиях все три препарата вызывают развитие РАЕС. В связи с этим авторы статьи делают заключение, что продолжительность терапии СМГР не должна превышать 3–4 месяца. В исследованиях G. L. Mutter et al. [33] описывается развитие РАЕС у пациенток, получавших терапию различными препаратами из группы СМГР в течение 3 месяцев. Сходные данные получил и O. Ioffe в отношении нового, проходящего клинические испытания СМГР телапристона (CDB-4124) [20]. Как уже отмечалось, развитие РАЕС происходит у 60 % пациенток, получающих терапию СМГР.

Помимо аГнРГ и препаратов антипрогестинового механизма действия, для медикаментозной терапии могут быть использованы комбинированные оральные контрацептивы. В результате их воздействия происходит торможение выработки гипоталамусом рилизинг-гормонов, подавляющих гонадотропную функцию гипофиза. Эта группа препаратов для терапии миомы матки в России официально не зарегистрирована [11]. В связи с этим их мы не рассматривали в данной статье.

Несмотря на то, что миома матки — одно из наиболее распространенных заболеваний женской половой сферы, ее патогенез остается не до конца изученным. Подходы к ее лечению меняются. В последние несколько лет наметилась тенденция к снижению числа радикальных оперативных вмешательств при миоме матки и расширению показаний к органосохраняющим операциям. При выборе тактики лечения гинекологу предлагается максимально сохранить генеративную функцию у женщин, находящихся в репродуктивном возрасте. В последние десять лет частота предоперационной адъювантной терапии различными препаратами все возрастает. Этот способ лечения позволяет до-

биться временной регрессии размеров миоматозных узлов и матки и нивелировать симптомы заболевания.

Клинические исследования показали, что терапия аГнРГ приводит к существенному уменьшению размеров миоматозных узлов, вплоть до их полной инволюции [40]. Недостатком применения аГнРГ является необходимость поддержания длительного эстрогендефицитного состояния, что проявляется соответствующими клиническими симптомами. Кроме того, препараты этой группы способствуют формированию своеобразных изменений в архитектонике миоматозного узла, в том числе изменению псевдокапсулы. В дальнейшем при миомэктомии это затрудняет определение границ узла и нормальной ткани миометрия. Аберрантная морфология узла препятствует точному вылущиванию, в результате чего миомэктомия зачастую превращается в миометрэктомию [18].

Использование в предоперационной подготовке препаратов из группы СМГР не вызывает развитие эстрогендефицитных состояний, что существенно улучшает переносимость препаратов пациентками. Данных об их негативном влиянии на здоровье и репродуктивную функцию не выявлено [6, 11]. Хорошая переносимость препарата, отсутствие изменений в миоматозном узле, способных осложнить работу хирурга, и транзиторность изменений в эндометрии, наблюдаемых в ряде случаев, делает СМГР препаратами выбора при назначении предоперационной фармакотерапии миомы (лейомиомы) матки [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С. Н., Мгелиашвили М. В., Петракова С. А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 6. — С. 45–51.
2. Доброхотова Ю. Э., Сапрыкина Л. В. и др. Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов при лечении рецидивирующей гиперплазии эндометрия в пременопаузе // Акушерство, гинекол. и репродукция. — 2011. — № 1. — С. 15–17.
3. Доброхотова Ю. Э., Сапрыкина Л. В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток пременопаузального возраста. URL: <http://фармобзор.pdf/buserelin/klinicheskie-issledovaniya/lechenie-recidiviruyushchey-giperplazii/>.
4. Клишо Е. В., Кондакова И. В., Чойнзонов Е. Л. Матричные металлопротеазы в онкогенезе // Сибир. онколог. журн. — 2003. — № 2. — С. 62–70.
5. Зайратьянц О. В. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиомы матки препаратом Эсмия: рук-во для врачей-патологоанатомов и акушеров-гинекологов.
6. Коренная В. В., Подзолкова Н. М. Улипристала ацетат в лечении миомы матки // Гинекология. — 2013. — № 6.
7. Лебедев В. А., Давыдов А. И., Пашков В. М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода // Трудный пациент. — 2013. — сент.

8. Возможности гормональной терапии в лечении миомы матки / Л. А. Озолиня, О. Ю. Игнатченко, И. А. Лапина, И. А. Дергачева // Вестник РГМУ. — 2009. — № 4. — С. 20–23.
9. Пасман Н. М., Жукова В. А., Ершова А. В. и др. Органо-сохраняющая терапия сочетанной гиперпластической патологии эндометрия и миометрия на основании иммуногистохимического анализа рецепторов стероидных гормонов // РМЖ. — 2009. — Т. 17 (23). — С. 1574–1578.
10. Рагзинский В. Е., Архипова М. П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века // Мед. совет. — 2014. — № 9. — С. 30–32.
11. Рагзинский В. Е., Точиев Г. Ф. Миома матки: курс на органосохранение // Информ. бюлл. — М.: StatusPraesens, 2014. — 23 с.
12. Рогова Л. Н. Матриксные металлопротеазы, их роль в физиологический и патологический процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестерина, Т. В. Замечник, И. А. Фастова // Вестник новых мед. технол. — 2011. — Т. XVIII. — № 2. — С. 86–89.
13. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки проблемы патогенеза и патогенетической терапии. — СПб.: Элбис-СПб, 2000. — 236 с.
14. Самойлова Т. Е., Кулумбекова Л. Т., Сметник В. П. Эффективность аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (агонистов и антагонистов) при лечении лейомиомы матки. // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. Акушерство и гинекол. — 2005. — № 4 (32). — С. 216–226.
15. Тихомиров А. Л. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, О. В. Зайратьянц, И. Б. Манухин // Гинекология. — 2014. — № 2. — С. 29–33.
16. Чайка К. В. Антипрогестины в адъювантной терапии до хирургического лечения у больных с лейомиомой матки репродуктивного возраста // Медико-социальные проблемы семьи. — 2012. — № 2. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35741>.
17. Юзько А. М., Онищук О. Д., Юзько Т. А. Этиология, патогенез и новые возможности неоперативного лечения миомы матки // Акушерство и гинекол. — 2008.
18. Dixon D., He H., Haseman J. K. Immunohistochemical localization of growth factor and the irreceptor sinuterineleio myomas and matched myometrium // Environ Health Perspect. — 2000. — № 108. — Suppl. 5. — P. 795–802.
19. George A. Vilos, Catherine Allaire, Philippe-Yves Laberge et al. The Management of Uterine Leiomyomas // SOGC Clinical practice guideline. — 2015. — № 318. — febr.
20. Ioffe O. B., Zaino R. J., Mutter G. L. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator // Mod. Pathol. — 2009. — № 22 (3). — P. 450–459.
21. Irving M. Spitz, Peter J. Snyder, Kathryn A. Martin. Therapeutic use and adverse effects of progesterone receptor antagonists and selective progesterone receptor modulators. URL: <http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-adverse-effects-of-progesterone-receptor-antagonists-and-selective-progesterone-receptor-modulators>.
22. Ito F., Kawamura N., Ichimura T. et al. Ultrastructural comparison of uterine leiomyoma cells from the same myoma nodule before and after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment // FertilSteril. — 2001. — № 75 (1). — P. 125–130.
23. Kang J. L. Up-regulation of apoptosis by gonadotrophin-releasing hormone agonist in cultures of endometrial cells from women with symptomatic myomas / J. L. Kang, D. Y. Wang, X. X. Wang, J. Yu // Hum. Reprod. — 2010. — № 25 (9). — P. 2270–2275.
24. Kasai M. 1, Ichimura T., Kawamura N. et al. Prediction of the shrinking rate of uterine leiomyoma nodules using needle biopsy specimens // FertilSteril. — 2012. — № 98 (2). — P. 440–443.
25. Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy // VirchowsArch. A. Pathol. Anat. Histo-pathol. — 1991. — Vol. 419. — P. 309–315.
26. Kawaguchi K., Fujii S., Konishi I. et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 160. — P. 637–641.
27. Kawamura N., Ito F., Ichimura T. et al. Correlation between shrinkage of uterine leiomyoma treated with buserelin acetate and histopathologic findings of biopsy specimen before treatment // FertilSteril. — 1997. — № 68 (4). — P. 632–636.
28. Kawamura N., Ichimura T., Fumihiko I. Correlation between the growth of uterine leiomyomata and estrogen and progesterone receptor content in needle biopsy specimens // FertilSteril. — 1998. — Vol. 7. — № 5. — P. 967–971.
29. Kobayashi Y., Zhai Y. L., Iinuma M. et al. Effects of a GnRh analogue on human smooth muscle cells cultured from normal myometrial and from uterine leiomyoma tissues // Mol. Hum. Reprod. — 1997. — Vol. 3. — № 2. — P. 91–99.
30. Koutsilieris M., Elmehiani D., Frenette G., Maheux R. Leiomyoma — derived growth factors for smooth muscle cells // In Vivo. — 1992. — № 6 (6). — P. 579–585.
31. Maruo T., Matsuo H., Samoto T. et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis // Steroids. — 2000. — № 65 (10–11). — P. 585–592.
32. Massart F., Becherini L., Marini F. et al. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas // Med. SciMonit. — 2003. — № 9(1). — P. BR25–BR30.
33. Mutter G. L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators // Mod. Pathol. — 2008. — № 21 (5). — P. 591–598.
34. Ohara N., Morikawa A., Chen W. Comparative effects of SPRM asoprisnil (J867) on proliferation, apoptosis, and the expression of growth factors in cultured uterine leiomyoma cells and normal myometrial cells // Reprod. Sci. — 2007. — № 14 (8 Suppl). — P. 20–27.
35. Porntip Sirayapiwat, Somchai Suwajanakorn, Surang Triratanachai et al. The effects of GnRH antagonist on the endometrium of normally menstruating women // J. Assist. Reprod. Genet. — 2007. — № 24. — P. 579–586.
36. Spitz I. M. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2009. — № 21 (4). — P. 318–324.
37. Wang J., Ohara N., Wang Z. et al. A novel selective progesterone receptor modulator asoprisnil (J867) down-regulates the expression of EGF, IGF-I, TGFbeta3 and their receptors in cultured uterine leiomyoma cells // Hum. Reprod. — 2006. — № 21 (7). — P. 1869–1877.
38. Williams A. R., Bergeron C., Barlow D. H., Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2012. — № 31 (6). — P. 556–569.
39. Youn-Jee Chung, BoahChae, Se-Hyun Kwak. Comparison of the Inhibitory Effect of Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Agonist, Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), Antiprogesterone on Myoma Cell Proliferation In Vitro // Int. J. Med. Sci. — 2014. — № 11 (3). — P. 276–2281.
40. Zhang Y., Sun L., Guo Y. et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. Surv. — 2014. — № 69 (2). — P. 100–108.

РЕЗЮМЕ

А. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина

Особенности состояния эндометрия на фоне лекарственной предоперационной подготовки больных миомой матки

Отражены ключевые моменты патогенеза миомы матки, влияние стероидных гормонов и их рецепторов на регуляцию роста миомы матки, проанализированы препараты, используемые для предоперационной подготовки больных миомой матки, и особенности их воздействия на эндометрий.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, эндометрий, предоперационная подготовка.

РЕЗЮМЕ

A. N. Plekhanov, Iu. S. Shishkina

Features of a condition of endometrium against preoperative medical training of patients with uterine myoma

The key moments of pathogenesis of uterine myoma, influence of steroid hormones and their receptors on regulation of growth of uterine myoma are reflected in the article, the preparations used for preoperative training of patients with uterine myoma and peculiarities of their impact on endometrium are analyzed.

Keywords: uterine myoma, myomectomy, endometrium, preoperative training.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

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

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

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

Телефон: (812) 338-66-77

Факс: (812) 338-66-77

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 358.429:614.3

**А. А. Лобжанидзе, И. Б. Яценко,
О. Е. Ткаченко, М. Е. Барыгин**

ОРГАНИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕГИО- НАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ САНИ- ТАРНОЙ АВИАЦИИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; ООО «Хели-Драйв», Санкт-Петербург

Согласно поручению Министра здравоохранения РФ, на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области разработан и внедрен пилотный проект организации санитарно-авиационной медицинской помощи.

За последние годы система здравоохранения России претерпела существенные изменения. Однако проблема обеспечения максимальной доступности медицинской помощи, особенно в экстренной форме, до конца не разрешена по многим причинам. В том числе, из-за больших расстояний, недостаточной развитости дорожной сети. Все это инициирует поиск альтернативных способов доставки пациентов, обеспечивающих, при необходимости, быструю, независимо от дорожной ситуации, транспортировку в специализированное медицинское учреждение.

Одним из таких способов является санитарная авиация. Для Санкт-Петербурга, как и для многих мегаполисов, санитарная авиация играет ключевую роль в оказании медицинской помощи на кольцевой автомобильной дороге и скоростном диаметре. Из-за интенсивности движения и возникающих «заторов» в результате ДТП пострадавших пациентов невозможно доставить в кратчайшие сроки в клиники травматологического профиля. Единственный выход — санитарная авиация.

С марта 2014 г. по март 2016 г. компанией «Хели-Драйв» произведено 1045 вылетов санитарной авиации, из них:

2014 г. — в Лен. обл. — 380, КАД — 254;

2015 г. — в Лен. обл. — 119, КАД — 185;

2016 г. — в Лен. обл. — 66, КАД — 41 (за 1-й квартал 2016 г.).

Для Ленинградской области внедрение и развитие санитарной авиации является очень важным, даже жизненно необходимым проектом. Такое понимание сложившейся ситуации обусловлено, во-первых, большой площадью региона, который занимает 39-е место среди субъектов РФ, располагая 83 908 км² территории; во-вторых, в области немало удаленных, труднодоступных и протяженных тер-

риторий, ведь 12,8 % площади области приходится на водную поверхность.

Известно, что исходы многих заболеваний напрямую зависят от времени, в течение которого проведены ключевые медицинские мероприятия. При остром коронарном синдроме — это коронарная реваскуляризация; при мозговом инсульте — тромболитическое или нейрохирургическое вмешательство; при тяжелой сочетанной травме — хирургическая операция и т. д. Проведение этих мероприятий возможно только в условиях крупного многопрофильного стационара, поэтому фактор времени при осуществлении медицинской эвакуации в подобных случаях решающий.

Ежегодно в Ленинградской области более 61 000 жителей получают различные травмы, из них более 3000 — тяжелые и сочетанные, 2000 человек получают ожоги различной степени тяжести, инфаркт миокарда становится причиной госпитализации 3700 человек и инсульты — порядка 7200 человек.

Кроме того, на территории области происходит немалое количество чрезвычайных ситуаций, которые ежегодно становятся причиной гибели сотен людей.

Приходится констатировать, что наличие определенных, в том числе транспортных, проблем не всегда позволяет оказать своевременную и полноценную по объемам медицинскую помощь пациентам указанных категорий.

Ленинградская область с плотностью населения 21,02 чел./км² относится к малонаселенным субъектам страны. При этом протяженность дорог в Ленинградской области составляет 22,5 тыс. км.

Административно-территориальное деление региона включает 17 муниципальных районов, 1 городской округ, 62 городских поселения и 141 сельское поселение с плотностью населения муниципальных районов от 4,03 до 90,43 чел./км². Отдельно следует отметить, что Ленинградская область в течение весенне-осеннего рекреационного периода принимает у себя более 2 млн жителей Санкт-Петербурга и других регионов РФ, т. е. население области, нуждающееся во всех видах обслуживания, в том числе и медицинского, возрастает в 1,5 раза, соответственно, увеличивая нагрузку на учреждения областного здравоохранения.

Всего в 2015 г. из Ленинградской области были эвакуированы 142 пострадавших и больных, из зон чрезвычайных ситуаций при ДТП эвакуированы 17 пострадавших (рис. 1 — 4).

Традиционно крупные многопрофильные стационары расположены в густонаселенных районах и отделены от периферии области большими расстояниями. Между тем, к примеру, коронарное стентирование экономически оправдывает себя для медицинской организации при условии оплаты по

Таблица 1

Динамика рентабельности санитарно-авиационной помощи от количества вылетов

Количество вылетов на один "результативный"	$K_{РАБОТ}$	Рентабельность $E_{АВИА}$ %
1	1	854
2	0,5	427
3	0,3333	285
4	0,25	214
5	0,2	171
6	0,1667	142
7	0,1429	122
8	0,125	107
9	0,1111	95
10	0,1	85
11	0,0909	78
12	0,0833	71

действующему федеральному тарифу, при минимальном объеме 44 госпитализации в месяц. Для этого к такому центру необходимо прикрепить территорию с населением не менее 650 000 человек. Понятно, что периферийные и малонаселенные районы всегда будут территориально отдалены от подобных медицинских центров.

Существуют территории, из которых наземным транспортом принципиально невозможно вывезти пациента в срок менее 6 ч, то время как оптимальный срок для первичной ангиопластики составляет 90 мин, а для тромболитизиса при инсульте — 3 ч, и за это время необходимо провести обследование, в частности, компьютерную томографию. С учетом этого, даже те районы области, откуда срок доставки пациентов в специализированное медицинское учреждение составляет от 180 до 240 мин, не оптимальны для обычной медицинской эвакуации. При использовании санитарной авиации все эти области попадут в оптимальный временной интервал.

Аналогичная ситуация с пострадавшими при ДТП, применительно к крупным трассам. На ряде участков только прибытие бригады скорой помощи возможно не ранее 60 мин с момента ее вызова. Иными словами, оказать хоть какую-то помощь уда-

Таблица 2

Рентабельность для временного промежутка

Год t после оказания медицинского пособия с применением услуги авиационной транспортировки	Рентабельность для года t $E_{АВИА}$ %	Рентабельность нарастающим итогом $E_{АВИА}$ %
$t_0 = 0$	142	142
$t_1 = 1$	131	273
$t_2 = 2$	122	395
$t_3 = 3$	113	508
$t_4 = 4$	104	612
$t_5 = 5$	97	709
$t_6 = 6$	89	798
$t_7 = 7$	83	881
$t_8 = 8$	77	958
$t_9 = 9$	71	1029
$t_{10} = 10 = T$	66	1095

ется лишь тем пострадавшим, которые смогут «продержаться» самостоятельно не менее часа, остальные погибнут до приезда медиков.

Согласно концепции развития данной службы в варианте централизации всех подразделений субъекта, оказывающих скорую медицинскую помощь, в единое юридическое лицо, необходима организация единого диспетчерского центра.

Диспетчерский центр, расположенный в помещении и оснащенный программным продуктом, совместимым с системой «Глонасс», позволит осуществлять контроль и маршрутизацию «зонально» всего санитарного автотранспорта и вертолетов санитарной авиации на всей территории Ленинградской области и Санкт-Петербурга.

Единая диспетчерская службы является важнейшим звеном системы, поскольку медицинская эвакуация будет осуществляться не так, как было свойственно центральным районным больницам (только в них во всех случаях), а, при необходимости, дифференцированно в многопрофильные центры. Этот процесс нуждается в оперативном управлении.

Преимущества санитарной авиации — высокая скорость прибытия на место происшествия и транспортировки больных и пострадавших в стационар.

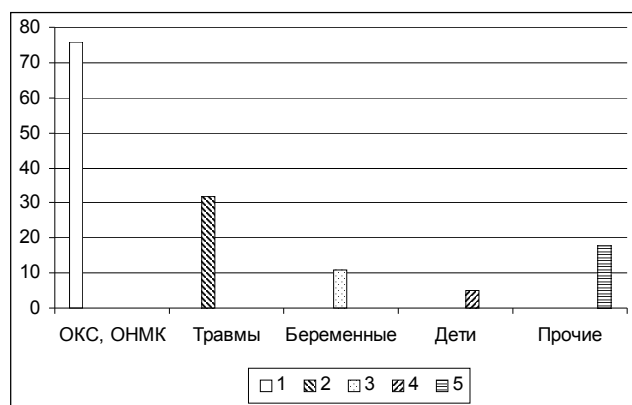


Рис. 1. Диаграмма распределения эвакуированных пострадавших и больных по нозологиям

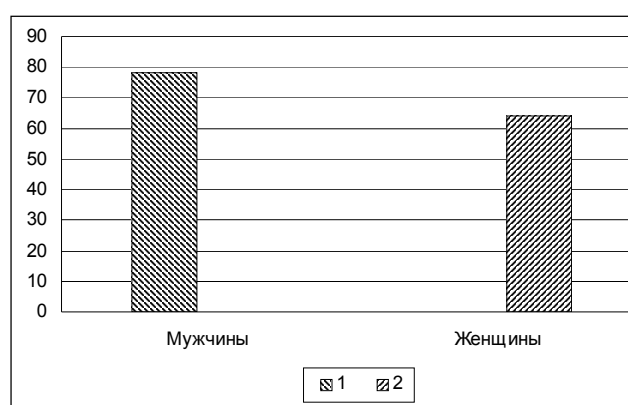


Рис. 2. Диаграмма распределения граждан по половому признаку

Большинство пострадавших в чрезвычайных ситуациях, которые не дожили до прибытия спасателей или скончались в машине скорой помощи по дороге в больницу, погибают в результате продолжающегося внутреннего кровотечения. Единственный способ спасти больного — скорейшая доставка в операционную. Санитарная авиация решает эту проблему.

Недостатки санитарной авиации — весьма высокая стоимость летательных аппаратов, их эксплуатации и обслуживания, высокая стоимость авиационного топлива, необходимость наличия высококвалифицированных сотрудников для работы и проведения для них специальной подготовки, необходимость строительства соответствующей инфраструктуры, организации диспетчерского сопровождения полетов, решения бюрократических и организационных проблем.

Вместе с тем значительное число смертельных исходов на догоспитальном этапе обязывает к тому, чтобы искать способы снижения этого сегмента смертности, пусть даже это потребует определенных затрат.

Из всех видов воздушных судов для использования в качестве санитарного транспорта предпочтительны малогабаритные вертолеты (скорость — до 200 км/ч, дальность полета — до 350 км), обладающие рядом преимуществ: конструкторские особенности фюзеляжа вертолета позволяют быстро загрузить и выгрузить из него пациента; с помощью вертолета можно эвакуировать пациентов из местности с отсутствием автомобильных дорог и взлетно-посадочных полос; кроме того, вертолеты создают возможность оказания медицинской помощи в процессе транспортировки.

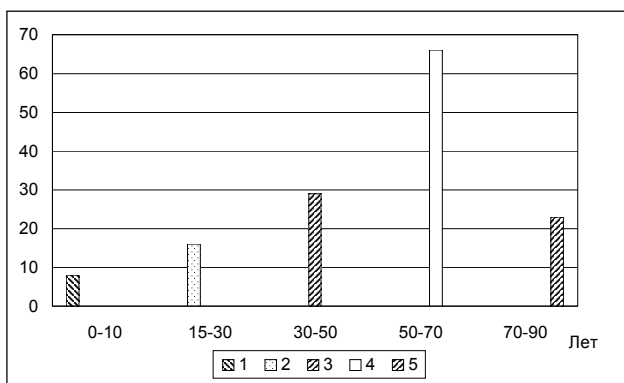


Рис. 3. Диаграмма распределения эвакуированных пострадавших и больных по возрасту

В силу своих неоспоримых преимуществ, санитарно-авиационная эвакуация используется весьма широко во всех развитых странах.

К настоящему времени в Ленинградской области создана достаточная нормативная база, позволяющая организовывать и планировать скорую и специализированную медицинскую помощь на основе медицинских округов с определенным числом населения, с учетом мощности медицинских организаций и их транспортной доступности. В частности, медицинское районирование области предусмотрено нормой областного закона.

Особую актуальность на сегодняшний день приобретает экономическая оценка системы управления региональной логистикой транспортировки больных с применением санитарной авиации.

Если функционирование системы автомобильного санитарного транспорта в достаточной степе-

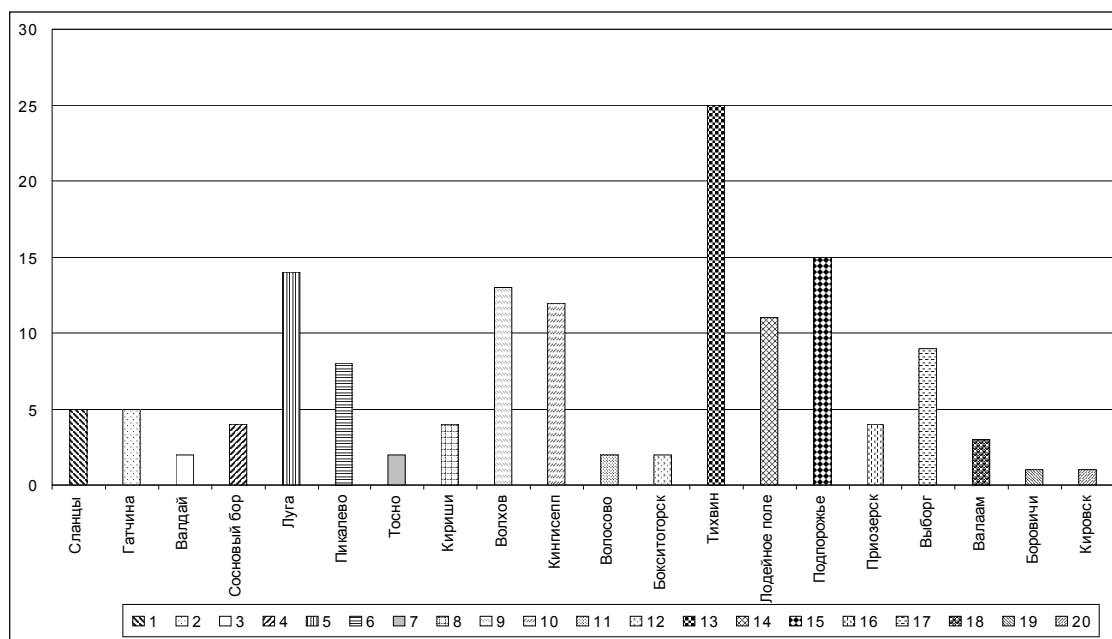


Рис. 4. Диаграмма распределения эвакуированных пострадавших и больных из городов Ленинградской и Новгородской областей

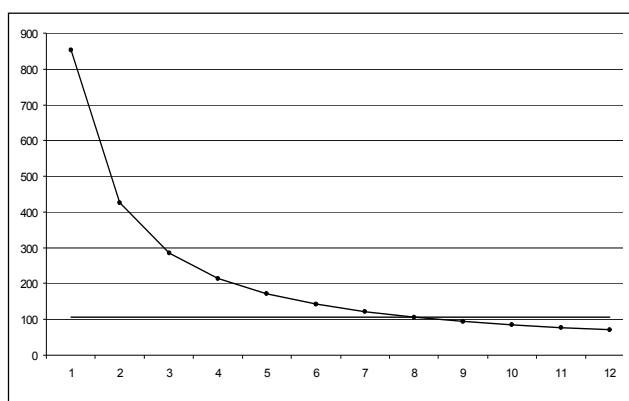


Рис. 5. Динамика рентабельности
(число вылетов на один «результативный»)

ни отлажено и не вызывает вопросов, то включение в логистическую схему авиационного компонента нуждается в экономическом обосновании и оценке. Наличие такой оценки позволит определить, в какой мере управление системой соответствует провозглашенным целям и интересам, как региональные органы власти справляются с выполнением своих функций и полномочий. Одним из объектов и одновременно критериев оценки является эффективность управления, представляющая собой как потенциальную результативность принимаемых в рамках управления решений и проводимых мероприятий, так и оценку результативности применяемых инструментов управления.

Рассчитаем рентабельность авиационной транспортировки пациента.

Рентабельность ($E_{\text{авиа}}$) услуги авиационной транспортировки пациента рассчитаем как отношение величины валового регионального продукта, производимого одним работающим (ВРП1), который сумеет произвести пролеченный и возвращенный к труду пациент, получивший услугу авиационной транспортировки пациента, к вели-

чине $R_{\text{авиа}}$ — стоимости авиационной транспортировки, с учетом коэффициента $k_{\text{работ}}$, учитывающего долю пациентов, возвращенных к труду, среди общего числа пациентов, которым оказана услуга авиационной транспортировки(1):

$$E_{\text{АВИА}} = \frac{\text{ВРП1} \times k_{\text{работ}}}{R_{\text{авиа}}} 100\%. \quad (1)$$

Коэффициент $k_{\text{работ}}$ примем равным $1/6$ (0,1667), т. е. считаем, что к труду возвращается каждый 6-й пациент, исходя из гипотезы, что выздоровление наступает у 50 % пациентов, которым оказана услуга авиационной транспортировки, а из этого числа работающие составят $1/3$ (что соответствует общей структуре занятости населения).

Приняв для Ленинградской области на 2015 г. ВРП1 = 1 050 000 р., $R_{\text{авиа}} = 123\,000$ р., получим:

$$E_{\text{АВИА}} = \frac{\text{ВРП1} \times k_{\text{работ}}}{R_{\text{авиа}}} 100\% = \frac{1/6 \times 1\,050\,000}{123\,000} 100\% = \frac{0,1667 \times 1\,050\,000}{123\,000} 100\% = 142\%.$$

Рассмотрим динамику рентабельности как функции $k_{\text{работ}}$ или, вернее, $1/k_{\text{работ}}$, т. е. зависимость величины рентабельности от числа вылетов на один «результативный» вылет (табл. 1; рис. 1).

Вычисления проведем по формуле (1), диапазон изменения $1/k_{\text{работ}}$ примем от 1 до 12. Таким образом, применение авиационной транспортировки пациентов остается рентабельным до тех пор, пока на один «результативный» вылет приходится до 8 вылетов, т. е. даже когда к труду удастся вернуть лишь одного из восьми пациентов, которым оказана услуга авиационной транспортировки.

Если, однако, учесть, что пациент, вернувшийся к труду, проработает более одного года, то в числителе формулы (1) следует учесть вклад в ВРП1, который будет вноситься пациентом, вернувшимся к труду, за весь период его трудовой деятельности от года t_0 , когда пациенту была оказана медицинская помощь с применением услуги авиационной транспортировки, до года T — последнего года, в котором пациент еще продолжает трудовую деятельность. Рассмотрев акт оказания услуги авиационной транспортировки как инвестицию в восстановление трудоспособности пациента, которая повлекла создание ВРП1 за период от года t_0 до года T , рассчитаем рентабельность авиационной транспортировки пациента, применив метод оценки рентабельности инвестиционных проектов (2). Получим:

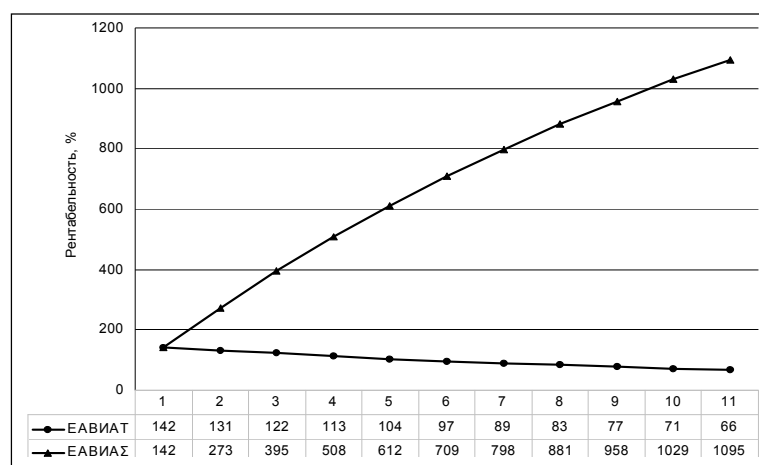


Рис. 6. Временной тренд рентабельности применения санитарной авиации (по годам)

$$E_{\text{АВИА}} = \frac{\sum_{t=t_0}^T \text{ВРП}_{\text{ИТ}} \times k_{\text{РАБОТ}} (1+r)^{t_0-t}}{R_{\text{АВИА}}} \times 100\%, \quad (3)$$

где r — ставка дисконтирования, которую примем на уровне ставки рефинансирования Центрального банка РФ в размере 8 % в год.

Примем для расчетного примера $\text{ВРП}_{\text{ИТ}} = \text{const} = \text{ВРП}_1 = 1\,050\,000$ р. Тогда, учитывая, что $k_{\text{РАБОТ}}$ и $R_{\text{АВИА}}$ — постоянные, получим расчетную формулу:

$$\begin{aligned} E_{\text{АВИА}} &= \frac{\text{ВРП}_1 \times k_{\text{РАБОТ}} \times \sum_{t=t_0}^T (1+r)^{t_0-t}}{R_{\text{АВИА}}} \times 100\% = \\ &= \frac{1\,050\,000 \times 0,1667 \times \sum_{t=t_0}^T (1+r)^{t_0-t}}{123\,000} \times 100\% = \\ &= [1,42 \times \sum_{t=t_0}^T (1+r)^{t_0-t}] \times 100\% \end{aligned}$$

Проведем расчет рентабельности для временно-го промежутка $T = 10$ лет, т. е. считаем, что пациент, вернувшийся к труду, проработает до 10 лет после года t_0 , в который оказано медицинское пособие с применением услуги авиационной транспортировки (табл. 2; рис. 2). Для расчета примем $t_0 = 0$.

Региональным отделением Ленинградской области — Общероссийской общественной организацией «Российское медицинское общество» — данный проект был представлен на Европейском форуме медицинских ассоциаций в Тбилиси в апреле 2015 г., который нашел большую заинтересованность в странах бывшего постсоветского пространства. Организация санитарно-авиационной медицинской эвакуации и, в том числе, ее экономическая обоснованность докладывалась на совещании у министра здравоохранения Российской Федерации, на Всероссийском совещании, посвященном скорой медицинской и санитарно-авиационной медицинской помощи, в Москве в 2013 г. и в Санкт-Петербурге в 2014 г.

Таким образом, создание региональной системы санитарно-авиационной медицинской помощи, кроме очевидного социального эффекта (снижение смертности, снижение инвалидизации, снижение количество дней нахождения на больничном листе), является оправданным и экономически рентабельным мероприятием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианов А. Ю., Валдайцев С. В., Воробьев П. В. и др. Инвестиции / отв. ред. В. В. Ковалев, В. А. Иванов. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Велби; Прост, 2007. — 584 с.
2. Багненко С. Ф., Лобжанидзе А. А., Разумный Н. В. Изучение мнения медицинских работников центральных районных больниц Ленинградской области об организации работы догоспитального этапа скорой медицинской помощи и приемных отделений больниц // Скорая мед. помощь: Росс. науч.-практ. журн. — 2014. — № 2. — С. 13–18.

3. Гранберг А. Г. Основы региональной экономики. — 4-е изд., стер. — М.: ГУ, 2004. — 495 с.

4. Кравчук Д. А. Вопросы организации скорой медицинской помощи в условиях разграничения полномочий на уровне субъекта и муниципального образования // Саратов. науч.-мед. журн. — 2011. — Т. 7. — № 1. — С. 30–33.

5. Лобжанидзе А. А., Эргашев О. Н., Разумный Н. В. Оптимизация работы по совершенствованию оказания медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в Ленинградской области // Скорая мед. помощь: сб. тезисов Всеросс. науч.-практ. конф. — 2014. — С. 94–95.

6. Роголев К. К., Преловский А. В., Бекряева Л. А. Опыт организации оказания скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи на территории Архангельской области // Медицина катастроф. — 2008. — № 3. — С. 49–51.

7. Фирулев Л. В., Ширококов Н. К., Коробейников В. И. и др. Опыт организации оказания скорой специализированной (санитарно-авиационной) медицинской помощи на территории Удмуртской республики // Проблемы экспертизы в медицине. — 2010. — Т. 10. — № 1–2. — С. 48–49.

РЕЗЮМЕ

А. А. Лобжанидзе, И. Б. Яценко, О. Е. Ткаченко, М. Е. Барыгин

Организация и оценка функционирования региональной службы санитарной авиации

Обосновано создание региональной системы санитарной авиации в Санкт-Петербурге и Ленинградской области; описан механизм управления системой санитарного транспорта, включающей как автомобильную, так и авиационную эвакуацию пациентов; предложены алгоритмы расчета рентабельности услуги санитарной авиационной транспортировки пациента как на момент излечения пациента и возвращения его к труду, так и на протяжении всего периода участия его в общественном труде. Проект реализуется с 2014 г. Данные приведены на основании фактически проведенных вылетов вертолетного центра ООО «Хели-Драйв», участвующего в пилотном проекте.

Ключевые слова: валовой региональный продукт, региональная система здравоохранения, региональная система санитарной авиации, рентабельность услуги санитарной авиационной транспортировки пациента.

SUMMARY

A. A. Lobzhanidze, I. B. Yatsenko, O. E. Tkachenko, M. E. Barygin

Organization and performance evaluation of the regional air medical service

We prove the need to create the regional system of air medical service in St. Petersburg and Leningrad Region. We describe the mechanism of managing the medical service transport system which includes patients' evacuation both by automobile and aviation. We offer algorithms of assessing the cost effectiveness of air medical service both at the time of treatment and making the patient able to work and during the entire period of his participation in social labor activities. This project is being implemented since 2014. Data in the article are provided on the basis of actually realized flights by helicopter center LLC «Helidrive» which took part in pilot project.

Keywords: gross regional product, regional health care system, regional air medical service system, cost effectiveness of air medical service of patient's transportation.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК [611.013.395:616-018.2]-092.19

Л. А. Александрова,
Н. А. Филиппова, Т. Ф. Субботина,
Е. С. Алексеевская, А. А. Жлоба,
В. И. Трофимов

ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗИЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

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

Концепция патогенеза системных заболеваний соединительной ткани с поражением суставов (СЗСТПС) включает участие окислительного стресса (ОС) в повреждении клеток, обусловленном иммунным нарушением и воспалением. Особое внимание уделяется вопросам патогенетической роли активных форм кислорода (АФК) в развитии воспалительно-деструктивных процессов у больных ревматоидным артритом (РА) [9] и анкилозирующим спондилитом АС [11]. АФК, генерируемые моноцитами, полиморфноядерными нейтрофилами, синовиальными макрофагами, в биологических средах организма в условиях недостаточности эндогенной антиоксидантной системы (АОС) вызывают нарушения в соединительной ткани [8, 12]. Адгезия активированных нейтрофилов на поверхности эндотелиальных клеток, где происходит дегрануляция, может запускать процесс эндотелиальной дисфункции [8].

Важнейшим внутриклеточным регуляторным пептидом является восстановленный глутатион (GSH). Он входит в систему антиоксидантной защиты, предупреждения и ограничения ОС, а также играет ключевую роль в аутоиммунных процессах [1, 16]. Гомеостаз GSH в клетке поддерживается

согласованным действием глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР). ГПО использует GSH в качестве косубстрата для восстановления гидроперекиси и липопероксидов. Основная функция ГР состоит в восстановлении окисленного глутатиона до сульфгидрильной формы GSH. Наряду с супероксиддисмутазой (СОД), инактивирующей избыточные супероксидные радикалы, ГПО и ГР входят в систему ферментативной АОС.

Внутриклеточный GSH является основным акцептором молекул оксида азота (NO) и, депонируя их в клетке в виде S-нитрозоглутатиона [3], поддерживает его внутриклеточный пул. В качестве межклеточного и внутриклеточного мессенджера NO вовлечен в регуляцию метаболических реакций, обеспечивающих жизнеспособность и функциональную активность клеток и всего организма в целом, но при определенных условиях участвует в протекании патологических процессов [3, 12]. Отмечено его влияние на развитие иммунного воспаления при РА путем селективной стимуляции пролиферации Th1-клеток и индукцию костной резорбции [14].

Некоторые полиморфные варианты (4a/4b) гена эндотелиальной NOS рассматривают как факторы риска иммунологических сдвигов при РА [4]. Прогрессирование воспалительного процесса в ответ на гипоксию в синовиальных клетках связывают с индукцией NOS НАДФН-оксидазой [6].

В литературе роль показателей ОС в качестве маркеров развития СЗСТПС оценена неоднозначно [17, 18], а взаимосвязь ОС с нитрозильным стрессом (НС) мало изучена. Вовлечение АФК в патогенез РА и АС делает важным поиск маркеров свободно-радикального окисления и особенно состояния АОС при этих заболеваниях. **Целью** исследования являлось изучение взаимосвязи метаболизма глутатиона эритроцитов с метаболизмом NO в плазме крови при СЗСТПС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 64 пациента с СЗСТПС (табл. 1), получавших стационарное лечение в клинике госпитальной терапии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с сентября 2013 по май 2015 г. Группу сравнения составили 45 здоровых лиц. Для определения активности процесса рассчитывали индексы DAS28 для больных РА и BASDAI для больных АС. Ревматоидный фактор, определяемый нефелометрическим методом на приборе Immage, выявлен у 63 % больных РА. Определение СОЭ проводили методом Панченкова. Концентрацию С-реактивного белка определяли высокочув-

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц			
Показатель	Ревматоидный артрит	Анкилозирующий спондилит	Доноры
N	48	10	45
Возраст, лет	56,0 (47,2–68)	39,8 (31–43,5)	48
Мужчин/женщин	13/35	8/2	14/31
Длительность заболевания, лет	8,5 (3,7–24)	13,9 (5,0–23,0)	
СРБ, мг/л	16,9 (3,4–24,3)	29,7 (11,8–69,5)	<2,6
СОЭ, мм/ч	26,0 (15,5–37,0)	40,1 (28,2–60,0)	<10
Низкая активность РА DAS28 (2,6–3,2)	2,75 (2,55–2,9)		<2,6
Средняя активность РА DAS28 (3,2–5,1)	4,04 (3,79–4,45)		
Высокая активность РА DAS28 (>5,1)	6,25 (5,6–6,9)		
BASDAI		47,3 (34,1–59,5)	<40

ствительным иммунотурбидиметрическим методом.

Во всех случаях имелось информированное согласие обследуемых на анонимное использование полученных данных, а протокол исследования был одобрен Этическим комитетом.

Эритроциты образцов крови, стабилизированной цитратом натрия, отмывали дважды холодным физиологическим раствором, замораживали и хранили в морозильной камере при -82°C до проведения анализа. В 10 % гемолизатах проводили [2] определение активности ферментов ГПО, ГР, СОД и содержание GSH. Концентрацию гемоглобина измеряли гемоглобинцианидным методом, используя наборы реагентов фирмы «Синтакон» (Россия). Концентрацию высших окислов азота (NOx) в плазме крови измеряли спектрофотометрическим методом, основанным на реакции Грисса, с использованием рекомбинантной нитратредуктазы в качестве восстановителя нитратов [21].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы «SPSS 15.0 for Windows». Результаты представляли в виде медианы и межквартильного размаха М (Q1-Q3). Непараметрический критерий Манна – Уитни для независимых выборок использовали для проверки гипотезы о различии выборок. При $p < 0,05$ различия между выборками считались достоверными. Для оценки корреляционных связей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных табл. 2, у всех больных с СЗСТПС наблюдались признаки окислительного и нитрозильного стресса, выражавшиеся в угнетении метаболизма глутатиона при значительном снижении уровня основного клеточного антиоксиданта GSH и активности антиоксидантных ферментов ГПО, ГР и СОД в эритроцитах на фоне увеличенной концентрации NOx в плазме крови.

Выявленные отрицательные корреляции между NOx в плазме крови и уровнем GSH в эритроцитах при РА ($R = -0,450$; $p = 0,036$); между активностью ГПО и уровнем NOx ($R = -0,900$; $p = 0,037$) при АС, а также между GSH и NOx ($R = -0,524$; $p = 0,002$) в общей группе больных СЗСТ подтверждают данные о взаимосвязи между ОС и НС у больных СЗСТ [15] и суждение о возможной патогенетической роли недостаточности АОС [13]. Оксид азота включен в механизмы неспецифического иммунитета и в комплексный механизм тканевого повреждения

Таблица 2

Содержание GSH, активность ГПО, ГР и СОД в эритроцитах и концентрация NOx в плазме крови у больных с СЗСТПС и здоровых людей

Диагноз	GSH, мкмоль/г Hb	ГПО, ед/г Hb	ГР, ед/г Hb	СОД, ед/г Hb	NOx, мкмоль/л
Ревматоидный артрит (N = 48)	1,98* (1,60–2,47)	7,7* (5,7–10,9)	0,9* (0,6–1,2)	11,9* (6,8–16,7)	10,8* (6,1–17,9)
Анкилозирующий спондилит (N = 10)	1,59* (1,38–1,66)	10,8* (6,9–14,8)	0,61* (0,55–1,19)	12,72* (5,5–14,5)	14,1* (5,3–28,0)
Доноры (N = 45)	2,80 (2,30–3,30)	13,6 (10,6–16,9)	1,38 (1,18–1,93)	23,50 (19,2–31,0)	8,9 (6,3–11,6)

* – $p < 0,05$ статистическая значимость различий между показателями группы больных с группой доноров.

через модуляцию воспалительного процесса и апоптоза [4, 7, 12]. На ранней фазе воспалительной реакции, при усилении генерации гистамина, брадикинина, простагландинов и лейкотриенов, активируется эндотелиальная NOS, а на поздней фазе воспаления происходит усиление генерации NO, в основном макрофагальной индуцибельной NOS [10]. Нарушение функции эндотелия приводит к недостаточному образованию оксида азота или к его инактивации, в особенности супероксидными радикалами, с образованием токсичного пероксинитрита [13].

Менее отчетливой оказалась связь с выраженностью воспалительного процесса, что соответствует неоднозначным данным, полученным другими исследователями [7, 19, 20]. Так, в исследованиях [7, 20] не выявлены корреляции между уровнем NOx в сыворотке крови и клинико-лабораторными параметрами активности РА. По данным [10], NOx плазмы крови является одним из маркеров эффективности лечения препаратом инфликсимаб, что предполагает участие NO в генезе воспалительного процесса у больных РА.

В нашем исследовании корреляции уровня NOx с активностью процесса по шкале DAS28 и BASDAI не обнаружены, что согласуется с результатами исследования J. W. Choi [7]. Однако уровень NOx в плазме в общей группе больных СЗСТПС коррелировал с показателем СОЭ ($R = 0,373$; $p = 0,025$).

ВЫВОДЫ

1. При СЗСТПС, у больных как с РА, так и АС, выявлен нитрозильный стресс с повышенным уровнем NOx в плазме крови.

2. В организме больных СЗСТПС установлен низкий антиоксидантный статус организма, который является возможным фактором риска развития СЗСТПС.

3. Обнаружена взаимосвязь уровня NOx в плазме крови с метаболизмом глутатиона в эритроцитах, наиболее выраженная у больных АС.

4. Выявленные нарушения метаболизма глутатиона и оксида азота при СЗСТПС, по-видимому, напрямую не связаны со степенью активности процесса и серопозитивностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Л. А., Жлоба А. А., Алексеевская Е. С. Окислительный стресс при активации внутрисосудистого свертывания и фибринолиза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — Т. 13. — № 1. — С. 79–82.
2. Александрова Л. А., Миронова Ж. А., Агафонова Ю. И. и др. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2015. — № 4 (56). — С. 60–65.
3. Каминская Л. Ю., Жлоба А. А., Александрова Л. А. и др. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11. — № 1. — С. 5–9.
4. AlFadhli S. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene intron-4 27bp repeat polymorphism on its expression in autoimmune diseases // Dis Markers. — 2013. — Vol. 34. — №5. — P. 349–356.
5. Ben Mansour R., Lassoued S., Gargouri B. et al. Increased levels of autoantibodies against catalase and superoxide dismutase associated with oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Scandinavian Journal of Rheumatology. — 2008. — Vol. 37. — № 2. — P. 103–108.
6. Chenevier-Gobeaux C., Simonneau C., Therond P. et al. Implication of cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in the regulation of human synovial NADPH oxidase (Nox2) activity // Life Sci. — 2007. — Vol. 81. — № 13. — P. 1050–1058.
7. Choi J. W. Nitric oxide production is increased in patients with rheumatoid arthritis but does not correlate with laboratory parameters of disease activity // Clin Chim. Acta. — 2003. — Vol. 336. — P. 83–87.
8. Falk R. J., Terrell R. S., Charles L. A., Jennette J. C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro* // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 4115–4119.
9. Garacia-Gonzalez A., Gaxiola-Robles R., Zenteno-Savin T. Oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis // Rev. Invest. Clin. — 2015. — Vol. 67. — P. 46–53.
10. Gonzalez-Gay M. A., Garcia-Unzueta M. T., Berja A. et al. Short-term effect of anti-TNF-alpha therapy on nitric oxide production in patients with severe rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2009. — Vol. 27. — № 3. — P. 452–458.
11. Karakoc M., Altindag O., Keles H. et al. Serum oxidative-antioxidative status in patients with ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. — 2007. — Vol. 27. — P. 1131–1134.
12. Martinon F. Signaling by ROS drives inflammasome activation // Eur. J. Immunol. — 2010. — Vol. 40. — P. 616–619.
13. McInnes I. B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365. — P. 2205–2219.
14. Nagy G., Koncz A., Telarico T. et al. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Arthritis. Res. Ther. — 2010. — Vol. 12. — №3. — P. 210–216.
15. Ozgocmen S., Sogut S., Ardicoglu O. Serum nitric oxide, catalase, superoxide dismutase, and malondialdehyde status in patients with ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. — 2004. — Vol. 24. — P. 80–83. Doi 10.1007/s00296-003-0335-y.
16. Perricone C., Carolis C. D., Perricone R. Glutathione: A key player in autoimmunity // Autoimmunity Reviews. — 2009. — Vol. 8. — P. 697–701.
17. Stanek A., Cholewka A., Wielkoszynski T. et al. Increase in oxidative stress in patients with ankylosing spondylitis // Eur. J. Clin. Invest. — 2013. — Vol. 43 (SI). — P. 87.
18. Taysi S., Polat F., Gul M. et al. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis // Rheumatol. Int. — 2002. — № 21. — P. 200–204.
19. Veselinovic M., Barudic N., Vuletic M. et al. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity // Mol. Cell. Biochem. — 2014. — Vol. 391. — № 1. — 2. — P. 225–232.
20. Weinberg J. B., Lang T., Wilkinson W. E. et al. Serum, urinary, and salivary nitric oxide in rheumatoid arthritis: complexities of interpreting nitric oxide measures // Arthritis. Res. Ther. — 2006. — Vol. 8. — №5. — P. 140–145.
21. Zhloba A. A., Subbotina T. F., Alekseevskaya E. S. et al. The level of circulating PGC16 in cardiovascular diseases // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. — 2015. — Vol. 9. — № 2. — P. 143–150.

РЕЗЮМЕ

Л. А. Александрова, Н. А. Филиппова, Т. Ф. Субботина, Е. С. Алексеевская, А. А. Жлоба, В. И. Трофимов

Оценка проявлений окислительно-нитрозильного стресса при системных заболеваниях соединительной ткани

У больных системными заболеваниями соединительной ткани с поражением суставов (ревматическим артритом и анкилозирующим спондилитом) выявлен сниженный антиоксидантный статус с низкой активностью супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы эритроцитов при низком уровне восстановленной формы глутатиона на фоне повышенного уровня NOx в плазме крови. Выявленные нарушения не коррелировали с активностью процесса и серопозитивностью.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, глутатион, оксид азота, антиоксидантный статус.

SUMMARY

L. A. Alexandrova, N. A. Filippova, T. F. Subbotina, E. S. Alekseevskaya, A. A. Zhloba, V. I. Trofimov

Evaluation of the oxidation-nitrosyl stress manifestations at systematic connective tissue diseases

Reduction in antioxidant status with low activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and glutathione reductase red blood cells at a low level of reduced glutathione in the background and increased NOx levels in blood plasma was detected in patients with systematic connective tissue and joint diseases: rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Detected violations are not correlated with the activity of the process, and seropositivity.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, glutathione, nitric oxide, antioxidant status.

© Д. Р. Гамыркина, Н. А. Воробьева, 2016 г.
УДК 615.765:616.153.962.4

Д. Р. Гамыркина, Н. А. Воробьева

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА УРОВЕНЬ ФИБРИНОГЕНА ПРИ ПРИЕМЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

В настоящее время уровень фибриногена в крови представляет особый интерес в клинических и фундаментальных исследованиях, так как установлено, что фибриноген является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и его роль не менее, а возможно, даже более значительна, чем другие известные факторы риска, в том числе и уровень холестерина. Даже незначительное увеличение уровня фибриногена в крови резко увеличивает ее вязкость [10]. Это обусловлено тем, что фибриноген занимает исключительное положение в механизме свертывания крови, так как представляет собой единственный субстрат, из которого под действием тромбина возникает волокнистая сеть фибрина — материальная основа сгустка, предупреждающего потерю крови [5]. На уровень фибриногена может оказывать влияние целый ряд факторов, таких как наследственность, пол, возраст, курение, прием препаратов, содержащих эстрогены [13].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — один из наиболее эффективных и часто используемых методов предохранения от нежелательной беременности. Так, по данным ВОЗ, в настоящее время оральная контрацепция — наиболее популярный метод планирования семьи во всем мире [15]. Данные препараты используют более 100 млн женщин во всем мире ежегодно [15, 22]. В России, как и в большинстве развитых и развивающихся стран, наибольшее распространение благодаря высокой контрацептивной эффективности, обратимости и доступности получили низкодозированные эстроген-гестагенные КОК [9].

К настоящему времени достаточно подробно изучены КОК-зависимые изменения различных параметров коагуляции крови. Современные низкодозированные препараты вызывают незначительное (на 10–20 %) увеличение концентрации фибриногена, факторов VII, VIII и X, в то же время на 10–20 % снижается содержание активного протеина S [11, 12].

Известными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема КОК являются курение, ожирение, возраст старше 37 лет и высокие дозы эстрогена в КОК [19, 20]. Сочетание нескольких факторов риска у женщин на фоне приема КОК, таких как ожирение, сахарный диабет, гипертония, увеличивает вероятность развития тромбоэмболии в 5–10 раз [11]. Также в последнее время отдельные исследователи уделяют большое внимание наследственным факторам, предрасполагающим к возникновению нарушений в системе гемостаза и тромботическим осложнениям на фоне приема стероидных гормонов [5, 17, 18]. На сегодняшний день изучено несколько десятков генетических полиморфизмов, наличие которых ассоциировано с развитием протромботических сдвигов в системе гемостаза и/или риском развития тромбоза [6].

Целью исследования явилось изучение влияния генетических полиморфизмов системы гемостаза и возраста на уровень фибриногена в крови на фоне приема КОК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено поперечное клинико-лабораторное исследование, в котором приняли участие 100 женщин. Средний возраст женщин составил 29,0 (23,3–35,0) года. В зависимости от приема КОК женщины были разделены на две группы.

Критерии включения в группу 1 — основную (n = 50): использование КОК; отсутствие приема лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза; возраст от 16 до 43 лет включительно; наличие информированного согласия женщин на участие в исследовании.

Критерии включения в группу 2 — контрольную (n = 50): отсутствие приема КОК; отсутствие приема лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза; возраст от 16 до 43 лет включительно; наличие информированного согласия женщин на участие в исследовании.

В обеих исследуемых группах использован метод анкетирования для анализа наследственной предрасположенности к состоянию тромбофилии (семейный анамнез), а также факторов риска развития приобретенной тромбофилии (курение, избыточный вес, использование КОК).

Всем участницам исследования была выполнена комплексная оценка системы гомеостаза: клинический анализ крови — общий анализ крови с тромбоцитами, липидограмма (холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)).

В ходе исследования был определен уровень фибриногена хронометрическим методом по Клаусу в цитратной бедной тромбоцитами плазме, референсный показатель — 2–4 г/л.

Были проанализированы данные молекулярно-генетического исследования шести полиморфизмов, обуславливающих склонность к состоянию гиперкоагуляции: гены, кодирующие компоненты плазменного звена гемостаза: фактор I — 455 G/A, фактор II 20210 G/A, фактор V 1691 G/A, а также PAI-1 — 675 4G/5G; гены, кодирующие компоненты тромбоцитарных рецепторов, участвующих в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов, — GpIIb/IIIa 1565 T/C; гены метилентетрагидрофолат-редуктазы — MTHFR 677 C/T.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «SPSS 19.0 for Windows».

Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные представлены с помощью медианы (Md), показывая первый и третий квантили (Q1 — Q3). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления влияния независимых факторов на показатели системы гемостаза был использован метод линейной регрессии (однофакторный и многофакторный анализ).

Протокол исследования (№ 08/06 от 24 июня 2010 г.) был одобрен этическим комитетом СГМУ. У участников исследования было получено информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка влияния ряда независимых факторов с помощью линейного регрессионного анализа на

уровень фибриногена выявила следующие закономерности (таблица). Так, при многофакторном анализе обнаружено статистически значимое влияние возраста женщин на уровень фибриногена ($p = 0,019$) — с возрастом уровень фибриногена постепенно повышается. Это находит подтверждение в литературе, к тому же есть данные, что, в отличие от мужчин, у женщин более выражено увеличение концентрации фибриногена с возрастом [7, 13]. В однофакторном анализе, однако, $p = 0,057$, что несколько выше уровня статистической значимости. Скорее всего, только возраст в нашей работе действительно может не оказывать значимого влияния, так как средний возраст участниц исследования — 29 лет (максимальный возраст — 43 года). Совместное же влияние нескольких факторов, таких как прием КОК, гомозиготные формы генов фибриногена, GpIIIa/IIb и MTHFR, в совокупности с более старшим возрастом уже могут оказывать значимое влияние на систему гемостаза. К примеру, в одном из исследований показано, что сочетание А-аллеля G-455A полиморфизма гена фибриногена, а также возраста и курения оказывает взаимодополняющее влияние на уровень фибриногена. У лиц с гомо- или гетерозиготным носительством аллеля -455A уровень фибриногена находится в прямой корреляционной связи с возрастом [13].

Также, на наш взгляд, необходимо отметить следующие тенденции. Так, наличие определенных генетических полиморфизмов обуславливает тенденцию к повышению уровня фибриногена и, как следствие, склонность к состоянию гиперкоагуляции.

Как однофакторный, так и многофакторный анализы показали тенденцию к увеличению уровня фибриногена у носителей гомозиготного полиморфизма в гене фибриногена-455 A/A (уровни значимости близки к статистически значимым — $p = 0,065$ и $0,058$ в однофакторном и многофакторном анализе соответственно), что вполне логично, так как наличие аллеля -455A сопровождается повышенной экспрессией гена, и как следствие, увеличением концентрации фибриногена [12, 13]. Так, по результатам исследования установлено, что лица с А-аллелем имеют уровень фибриногена на 0,25 г/л выше, чем обладатели G-аллеля [21].

Достаточно высокие значения регрессионных коэффициентов, а также уровни, близкие к статистически значимым, в однофакторном

Влияние генетических полиморфизмов системы гемостаза и возраста на уровень фибриногена в крови на фоне приема КОК

Тестируемый показатель		Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		регрессионный коэффициент	p	регрессионный коэффициент	p
Прием КОК	Да	0,11	0,303	0,09	0,444
	Нет*				
Возраст		0,016	0,057	0,02	0,019
Тромбофилический анамнез и наследственность	Отягощенные	-0,14	0,083	-0,13	0,103
	Умеренно отягощенные				
Полиморфизмы фибриногена	Не отягощенные*				
	-455 A/A	0,37	0,065	0,40	0,058
	-455 G/A	-0,11	0,316	-0,06	0,636
Полиморфизмы протромбина	-455 G/G*				
	20210 G/A	-0,08	0,718	-0,07	0,777
Полиморфизмы фактора V	20210 G/G*				
	1691 G/A	-0,17	0,519	-0,24	0,388
Полиморфизмы MTHFR	1691 G/G*				
	677 T/T	0,46	0,061	0,28	0,275
	677 C/T	-0,10	0,374	-0,07	0,552
Полиморфизмы PAI-1	677 C/C*				
	-675 4G/4G	0,15	0,358	0,02	0,915
	-675 4G/5G	0,13	0,338	0,04	0,777
Полиморфизмы GpIIIa/IIb	-675 5G/5G*				
	1565 C/C	0,50	0,067	0,39	0,158
	1565 T/C	0,09	0,489	-0,04	0,756
	1565 T/T*				

* — референс-категория.

анализе были получены при наличии гомозиготного носительства в гене *GpIIIa/IIb* (1565 C/C) ($B=0,50$; $p=0,067$) и в гене *MTNFR* (677 T/T) ($B=0,46$; $p=0,061$). Как известно, комплекс рецепторов *GPIIb/IIIa* является основным среди всех рецепторов тромбоцитов и обеспечивает взаимодействие, в первую очередь, с рецепторами фибриногена. Это взаимодействие определяет основной путь агрегации тромбоцитов друг с другом через «фибриновые мостики» [1, 3, 12, 16]. Замена *Leu33Pro* приводит к усилению сигнальных и адгезивных функций рецептора *GP IIb/IIIa*. Возможно, именно данные эффекты являются причиной повышенной спонтанной агрегации тромбоцитов у лиц с аллелем *Pro33* в гене *GpIIIa/IIb* [14, 24]. Из литературных данных известно, что высокий уровень фибриногена сочетается с повышенной функциональной активностью тромбоцитов [13]. Гомозиготный вариант полиморфизма *MTNFR* (677 T/T) вызывает состояние гипергомоцистеинемии. У лиц, гомозиготных по данной мутации, отмечено снижение активности фермента примерно до 35–50 % от среднего значения [4, 16, 18]. При этом следует учитывать, что гипергомоцистеинемия является значительным и независимым фактором риска тромбоза. Так, при гипергомоцистеинемии обнаружено неблагоприятное влияние на коагуляционный каскад, сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, а также нарушение нормального баланса окислительно-восстановительных реакций и повреждение сосудистой стенки [4]. Также важно отметить, что все три полиморфизма являются гомозиготными, влияние которых на склонность к состоянию тромбофилии по результатам исследований зачастую на порядок выше по сравнению с гетерозиготным носительством [1, 13, 14].

Статистически значимого влияния КОК на уровень фибриногена нами не обнаружено, и полученные результаты находятся в пределах референсных значений, что согласуется с данными последних исследований. По нашему мнению, это связано с тем, что все участницы исследования использовали препараты с максимальной дозой ЭЭ 30 мкг, что не только не превышает, а даже меньше дозы ЭЭ, рекомендуемой ВОЗ (35 мкг). Также важно отметить, что практически всем женщинам, участвующим в исследовании, КОК были назначены врачом-гинекологом, что имеет очень большое значение, так как от 3 до 10 % женщин, желающих использовать гормональные контрацептивы, имеют гемостазиологические относительные или абсолютные к ним противопоказания [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонгарь Т. П., Муратова А. Ю. Влияние полиморфизма гена субъединиц рецепторов тромбоцитов *GpIIIa/IIb* на изменение показателей тромбоцитарного гемостаза в аку-

шерской практике // Клин. лаборат. диагностика. — 2012. — № 2. — С. 46–79.

2. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. — СПб., 2009. — 528 с.

3. Долгов В. В., Свиринов П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Лаборатор. диагностика нарушений гемостаза. — М.; Тверь, 2005. — 227 с.

4. Зайнулина М. С., Корнюшина Е. А., Глотов А. С. и др. Тромбофилия в акушерской практике: метод. реком. / под ред. Э. К. Айламазяна, В. С. Баранова. — СПб., 2009. — 56 с.

5. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. — Казань, 2000. — 367 с.

6. Капустин С. И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоэмболизма: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 2007. — 45 с.

7. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. — М., 2013. — 760 с.

8. Макацария А. Д., Саидова Р. А., Бицадзе В. О. и др. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния / под ред. А. Д. Макацария, Р. А. Саидова, В. О. Бицадзе. — М., 2004. — 240 с.

9. Межевитинова Е. А., Сасунова Р. А., Иванова Е. А. Дроспиренон в эволюции гормональной контрацепции // Гинекология. — 2011. — Т. 13. — № 2. URL: <http://www.love4life.ru/upload/iblock/8d0/8d0db159e069840befdc4ad1025f3550.pdf> (дата обращения 15.01.2015).

10. Полотнянко Л. И. Клиническая химия. — М., 2008. — 343 с.

11. Руководство по контрацепции / под ред. В. Н. Прилепской. — М., 2006. — 400 с.

12. Самохин А. Г., Пустоветова М. Г., Васькина Е. А. и др. Изменение показателей тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза у женщин страдающих артериальной гипертензией в период менопаузы на фоне применения клопидогреля // Биомед. журн. Medline.ru. — 2006. — Т. 7. URL: http://www.medline.ru/public/pdf/7_052.pdf.

13. Сердюк И. Е. Полиморфизм генов фибриногена у больных с ишемическим инсультом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 22 с.

14. Сироткина О. В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — СПб., 2011. — 48 с.

15. Твердихова М. А., Гависова А. А. Риск или польза посткоитальной контрацепции // Русс. мед. журн. — 2012. — № 12. URL: http://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Sovremennye_principy_kontracepcii_Risk_ili_polyza_postkoitalnoy_kontracepcii/ (дата обращения 24.12.2015).

16. Тромботические состояния в акушерской практике: пособие / под ред. Ю. Э. Доброхотовой, А. А. Щеголева. — М., 2010. — 128 с.

17. Шишкова В. Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов // Журн. междунард. мед. — 2013. — № 1 (2). — С. 56–61.

18. Dawood F. Pregnancy and Thrombophilia // Journal of Blood Disorders & Transfusion. — 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9864.1000164>.

19. Comp P. C. Thromboembolic mechanisms of OCs // Benefits and risks of Ocs: A Current Perspective // Symposium Monograph. — N.-Jersey, 1997. — P. 5–9.

20. Hugon-Rodin J. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism // Eur. J. Endocrinol. — 2014. — Vol. 171. — № 6. — P. 221–230.

21. *Humphries S.* Epidemiology of Arterial Thrombotic Disease // XVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. — Washington, 1999.

22. *Petitti D. B.* Combination estrogen-progestin oral contraceptives // NEJM. — 2003. — Vol. 349. — P. 1443–1450.

23. *Veljkovic M., Popovic J.* Venous thromboembolism and oral contraception // Med. Pregl. — 2010. — Vol. 63(5–6). — P. 376–379.

24. *Vijayan K. V, Liu Y., Sun W. et al.* The Pro33 isoform of integrin beta3 enhances outside-in signaling in human platelets by regulating the activation of serine/threonine phosphatases // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280(23). — P. 21756–21762.

РЕЗЮМЕ

Д. Р. Гамыркина, Н. А. Воробьева

Влияние генетических полиморфизмов на уровень фибриногена при приеме комбинированных оральных контрацептивов

Цель исследования — изучить влияние генетических полиморфизмов системы гемостаза и возраста на уровень фибриногена на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). По результатам исследования, прием КОК не оказывает значимого влияния на уровень

фибриногена. Другие факторы, несколько повышающие уровень фибриногена, в пределах референсных значений: возраст и гомозиготное состояние полиморфизмов в генах фибриногена (-455 A/A), тромбоцитарных рецепторов GP IIb/IIIa (1565 C/C) и метилентетрагидрофолатредуктазы (677 T/T).

Ключевые слова: уровень фибриногена, комбинированные оральные контрацептивы.

SUMMARY

D. R. Gamyrkina, N. A. Vorobyova

Influence of genetic polymorphisms on fibrinogen level at taking of combined oral contraceptives

The purpose of this study is to examine the influence of genetic polymorphisms of hemostasis system and age on the level of fibrinogen in patients against taking of combined oral contraceptives (COCs). As the results of our study, taking COCs has no significant effect on the level of fibrinogen. Other factors that increase the level of fibrinogen within the reference values: age and homozygous state of polymorphisms in fibrinogen genes (-455 A/A), platelet receptors GP IIb/IIIa (1565 C/C) and methylenetetrahydrofolate reductase (677 T/T).

Keywords: level of fibrinogen, combined oral contraceptives.

© Н. И. Белова, Н. А. Воробьева, 2016 г.
УДК 611.018.74-002:575.17(471.111)

Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ПОПУЛЯЦИИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск; Северный филиал Гематологического научного центра МЗ РФ, г. Архангельск

ВВЕДЕНИЕ

Ненцы — коренной этнос с эволюционно выработанными механизмами, высокоустойчивый к экстремальным факторам среды. С другой стороны, коренные народы Севера — одна из групп народов России, у которой отсутствовали эволюционно выработанные механизмы биосоциальной адаптации к факторам современной цивилизации, что стало причиной резкого ухудшения их физического и психического здоровья за последние десятилетия [5, 7].

На сегодняшний день важнейшая роль в развитии атеротромбоза отводится процессам субклинического воспаления сосудистой стенки. Особую ценность для своевременной профилактики

и лечения имеют маркеры (предикторы) риска атеротромбоза в общей популяции, в особенности у исходно здоровых лиц и у лиц с хроническими формами атеросклероза. В настоящее время активно изучается прогностическая значимость ряда маркеров эндovasкулярного воспаления, таких как Р-селектин, растворимый лиганд sCD40L, тканевой активатор плазминогена t-РА, моноцитарный хемотаксический фактор MCP-1, нейтрофил-активирующий пептид-1 IL8. Необходимо отметить, что уровень данных маркеров может быть неодинаков в различных выборках, иметь этнические различия и генетически обусловлен, в связи с чем необходима верификация референсных значений для каждой изолированной популяции.

Таким образом, целью исследования явился анализ содержания маркеров эндovasкулярного воспаления в сыворотке крови как предикторов развития сосудистой патологии у коренных жителей Ненецкого автономного округа (НАО) — ненцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлась популяция ненцев — коренного населения Ненецкого автономного округа, ведущих оседлый или полукочевой образ жизни (n = 68). Средний возраст изучаемой выборки составил 43 года (30–51). Критериями включения в основную группу (ненцы) являлись этническая принадлежность до 4-й степени родства к коренному населению (ненцы) НАО; постоянное проживание на территории НАО; наличие добро-

вольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 6 от 8 июня 2011 г.). Лабораторные исследования проведены на базе центральной научной исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета г. Архангельска.

Определение уровней маркеров эндovasкулярного воспаления в сыворотке крови выполняли с использованием реагентов Human Cardiovascular BMS811/2FF фирмы *eBioscience* (США) на проточном цитометре Cytomics FC 500 фирмы *Beckman Coulter* (США). Для исследования выполнено определение таких кардиомаркеров, как Р-селектин (референсные значения — 36–262 нг/мл), sCD40L (референсные значения — до 1,5 нг/мл) и t-PA (референсные значения — 2–8 пг/мл) ($n = 68$ человек, возраст выборки $Me = 43$ [30; 51] года), МСР-1 (референсные значения — 29,2–138,5 пг/мл) ($n = 34$, возраст выборки $Me = 43,3$ [32,5; 52,7] года) и IL8 (референсные значения ИФА тест-системы до 62 пг/мл) ($n = 24$, возраст выборки $Me = 45,5$ [28, 25, 51, 75] года).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Растворимый лиганд sCD40L, экспрессируемый в активированных тромбоцитах, клетках сосудов, является связующим звеном между воспалением, атеросклерозом и тромбозом [1]. Уровень sCD40L в крови данной выборки ненцев ($n = 68$) составил $Me = 7,77$ [5,1; 13,2] нг/мл (рис. 1).

Тканевой активатор плазминогена t-PA — сериновая протеаза, катализирует превращение неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин и является важным компонентом системы фибринолиза [8]. Содержание t-PA ($n = 68$) в крови ненцев составило $Me = 1,91$ [1,3; 2,7] пг/мл при референсных значениях от 2 пг/мл (рис. 2).

Повышенная экспрессия Р-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках [6, 9]. Концентрация Р-селектина в выборке коренного этноса оказалась равной $M = 329,64 \pm 96,32$ нг/мл, что выше референсных значений (36–262 нг/мл) (рис. 3).

Одним из факторов ремоделирования сосудов и развития бляшки является белок МСР-1. МСР-1 охарактеризован как

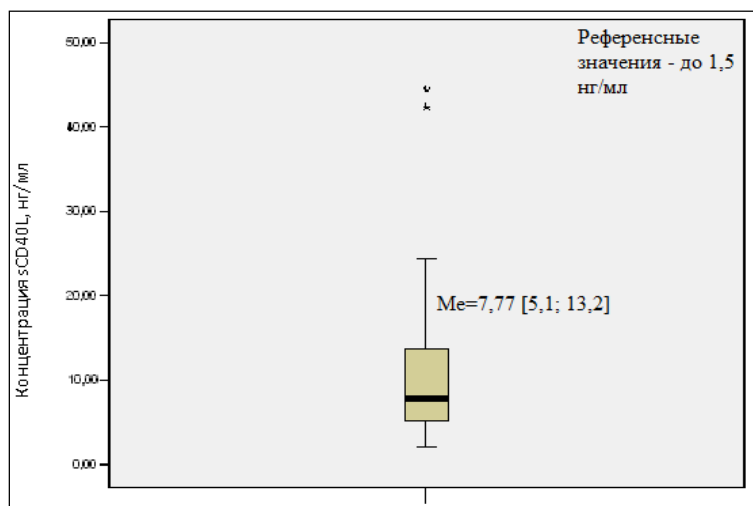


Рис. 1. Концентрация sCD40L в крови ненцев НАО, нг/мл

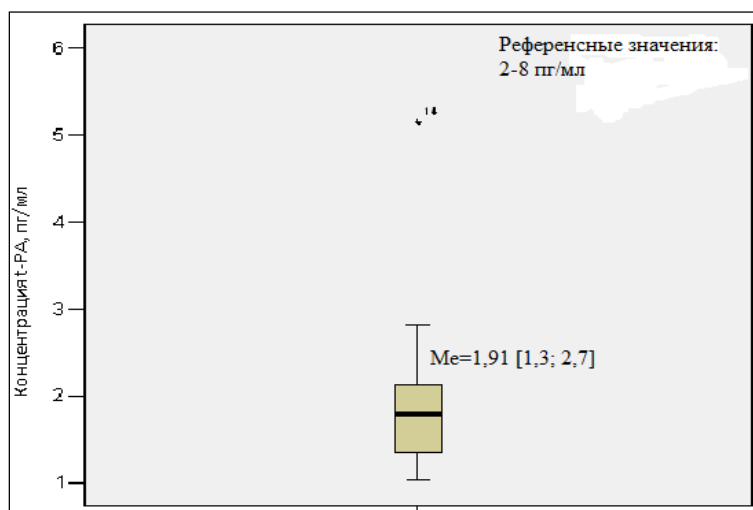


Рис. 2. Концентрация t-PA в крови ненцев, нг/мл

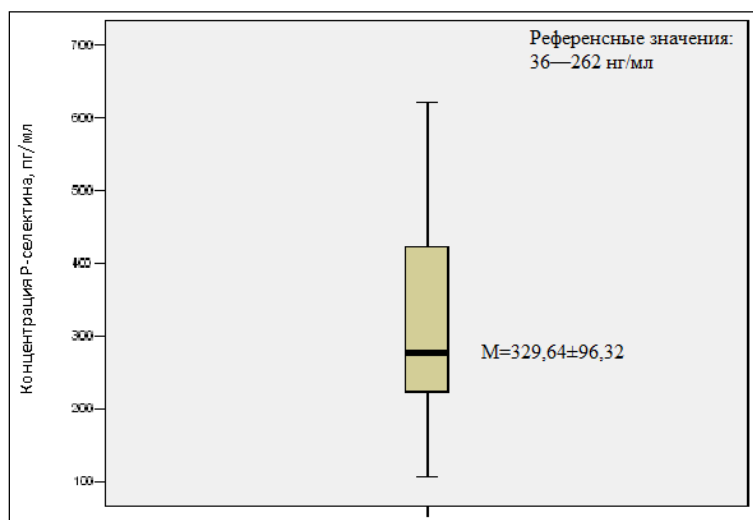


Рис. 3. Концентрация Р-селектина в крови ненцев, пг/мл

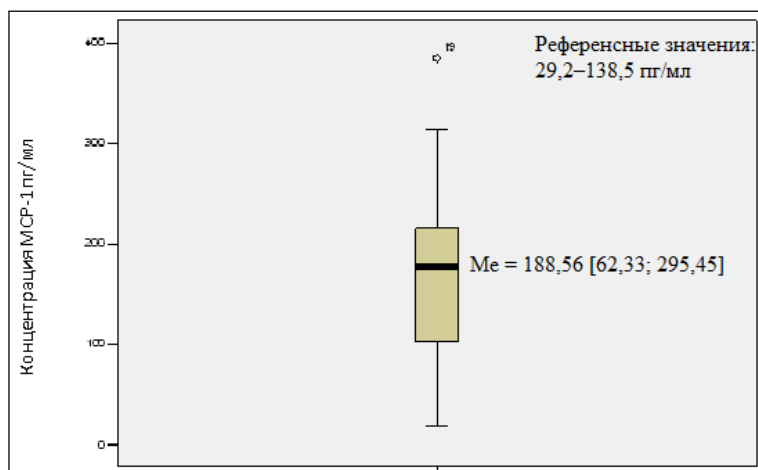


Рис. 4. Концентрация MCP-1 в крови ненцев, пг/мл

моноцит-специфический хемоаттрактант [10]. Концентрация белка MCP-1 в выборке ($n=34$, возраст выборки $Me=47$ [39; 55]) составила $Me=188,56$ [62,33; 295,45] пг/мл (референсные значения ИФА тест-системы составили 29,2–138,5 пг/мл) (рис. 4).

Интерлейкин 8 — это цитокин воспаления, известен как фактор активации нейтрофилов [3]. Содержание интерлейкина-8 в крови ненцев ($n=24$, возраст выборки $Me=45$ [28; 52] лет) составило $Me=69,2$ [41,4; 103,2] пг/мл (референсные значения < 62 пг/мл).

Мы также проанализировали влияние и взаимодействие маркеров эндоваскулярного воспаления друг с другом. Выявлена слабая положительная корреляционная связь маркера sCDL40 с тканевым активатором плазминогена t-PA ($r=0,414$; $p<0,001$). Слабая достоверная корреляционная связь также обнаружена между белком MCP-1 и sCD40L ($r=0,402$; $p=0,02$), интерлейкином-8 и P-селектином ($r=0,473$; $p=0,023$).

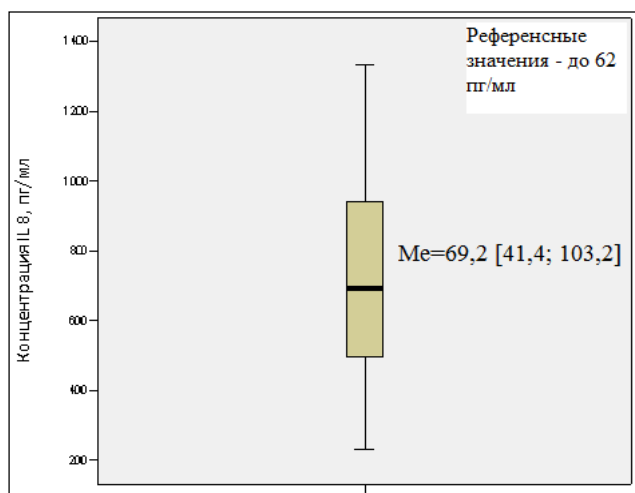


Рис. 5. Концентрация интерлейкина-8 в крови ненцев, пг/мл

Один из важных факторов поражения сосудистой стенки и развития сердечно-сосудистой патологии — это курение [4]. Курильщиками из нашей выборки оказались 29,4 % ($n=20$) жителей Арктического региона. Мы проанализировали связь между концентрацией маркеров эндоваскулярного воспаления в крови и табакокурением. В группе курящих достоверно ниже уровень активатора плазминогена t-PA по сравнению с некурящими ($\chi^2=4,398$; $p=0,036$) (рис. 6).

Мы также проанализировали зависимость концентрации sCD40L и P-селектина от наличия того или иного полиморфизма гена ITGB3 как маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [2, 12]. Статистически досто-

верные различия выявлены для растворимого лиганда sCD40L ($Z=2,187$; $p=0,029$) (рис. 7).

Для концентрации P-селектина такой зависимости найдено не было ($Z=-0,191$; $p=0,848$). Не было обнаружено взаимосвязи между носительством аллельных вариантов (–675 4G/5G) гена PAI-1 и ингибитором активатора плазминогена t-PA ($\chi^2=0,961$; $p=0,618$).

ВЫВОДЫ

Выявлены особенности содержания маркеров воспаления сосудистой стенки в сыворотке крови в выборке коренного этноса.

По нашим данным, превышение референсных показателей уровня маркеров эндоваскулярного воспаления свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции и активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в выборке коренного этноса. Однако наблюдаемое повышение маркеров может также говорить о генетических особенностях изучаемой выборки и о целесообразности пересмотра референсных значений кардиомаркеров для исследуемой популяции, что требует дальнейшего изучения.

Выявлена положительная корреляция t-PA с содержанием маркера активации тромбоцитарного звена гемостаза sCD40L ($r=0,414$; $p<0,001$). Поскольку секреция тканевого активатора плазминогена из клеток эндотелия усиливается при патологических процессах и влиянии некоторых биологических веществ (тромбина, ряда гормонов, стресса, шока, тканевой гипоксии, травмы [3, 14]), полученные результаты согласуются с литературными данными и свидетельствуют о процессах стимуляции системы гемостаза.

Интересно отметить отсутствие различий концентрации тканевого активатора плазминогена t-PA от полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1, поскольку полиморфизм 4G/5G

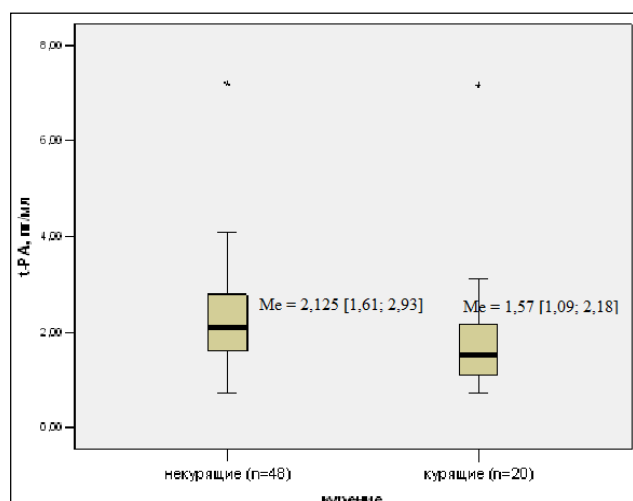


Рис. 6. Концентрация t-PA в крови ненцев в группе курящих и некурящих, нг/мл

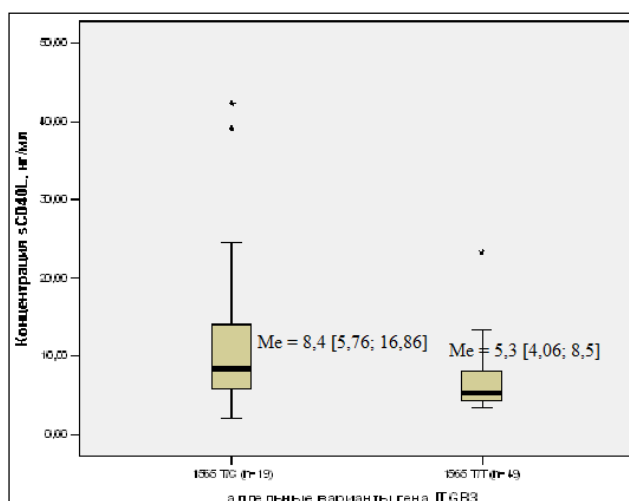


Рис. 7. Концентрация sCD40L в зависимости от полиморфизма гена ITGB3, нг/мл

мы считаем протективным в данной популяции [2]. Функцией PAI-1 является ограничение лизиса тромба в месте повреждения сосуда, что препятствует бесконтрольному распространению активации фибринолитической системы и кровотечению [2]. В жестких условиях Крайнего Севера и образа жизни, связанного с повышенным риском травматизма, остановка кровотечения является жизненно важным фактором.

Выявленные различия в содержании t-PA в группах курящих и некурящих представителей ненцев ($\chi^2 = 4,398$; $p = 0,036$) подтверждают литературные данные о подавлении процессов фибринолиза у курильщиков [4].

По некоторым данным, методика стандартной агрегатометрии недостаточно информативна для оценки активности тромбоцитов (в частности, у пациентов с лакунарным инсультом), поэтому можно использовать возможности проточной цитометрии как более точного метода [9, 12].

Маркеры P-селектин и sCD40L указывают на активность тромбоцитарного звена гемостаза. В свою очередь, продукт гена ITGB3 участвует во взаимодействии между тромбоцитами, опосредованном растворимым фибриногеном, что, в свою очередь, приводит к быстрой агрегации тромбоцитов и физическому закрытию поврежденной поверхности эндотелия [12]. Как указывалось выше, его полиморфизм 1565 T/C и 1565 C/C может привести к повышению агрегационной способности тромбоцитов за счет конформационного изменения сайта связывания с фибриногеном. Полученная связь с концентрацией маркера sCD40L ($Z = 2,187$; $p = 0,029$) подтверждает роль полиморфизмов 1565 T/C и 1565 C/C гена ITGB3 как фактора риска повышенной активности тромбоцитарного звена гемостаза.

Кроме того, выявлена положительная достоверная связь с маркером активации тромбоцитов sCD40L ($r = 0,402$; $p = 0,02$). MCP-1 гладких мышц и эндотелиальных клеток сосудов способствует вербовке моноцитов и макрофагов в субэндотелиальный слой. Осаждение липидов в этих моноцитах и макрофагах приводит к развитию атеросклеротических поражений [10].

Интересно отметить положительную корреляцию ИЛ8 и P-селектин ($r = 0,473$; $p = 0,023$). Оба маркера свидетельствуют об активации лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, роль которой в развитии сердечно-сосудистой патологии активно изучается [3].

Таким образом, данные маркеры целесообразно использовать для более точной оценки состояния сосудистой стенки и детального изучения характерных особенностей эндоваскулярного воспаления в популяции коренного этноса Арктического региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О. Л., Осокина А. В. Роль маркеров системы CD40/CD40L в прогнозировании сердечно-сосудистых событий при коронарном атеросклерозе // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2011. — №3. — С. 89–93.
2. Белова Н. И., Воробьева Н. А. Распространенность полиморфизма протромбогенных генов системы гемостаза в популяции ненцев ненецкого автономного округа // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — № 4. — С. 20–26.
3. Захарова В. В., Гладили Н. Б. Значение молекулярных маркеров в диагностике сосудистой патологии // Фундамент. исслед. — 2011. — № 9–3. — С. 456–4613.
4. Зубаирова Л. Д., Зубаиров Д. М. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Казан. мед. журн. — 2006. — Т. 87. — № 5. — С. 369–374.
5. Корчак Е. А. Коренные народы севера в государственных арктических стратегиях // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 5. — С. 390.

6. Семенов А. В., Панченко Е. П., Руга М. Я. Растворимый Р-селектин — маркер активации тромбоцитов и поражения сосудистой стенки: повышение его уровня в плазме крови при инфаркте миокарда, распространенном атеросклерозе и первичной легочной гипертензии // *Терапевт. арх.* — 2000. — Т. 72. — № 4. — С. 15–20.

7. Сидоров П. И., Дегтева Г. Н., Зубов Л. А. Стратегии полярной медицины // *Проблемы здравоохранения и соц. развития Арктической зоны России.* — 2011. — С. 452–467.

8. Сироткина О. В., Боганькова Н. А., Ласковец А. Б. и др. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Мед. иммунол.* — 2010. — Т. 12. — № 3. — С. 213–218.

9. Топузова Н. П. Клинические и гемореологические нарушения у пациентов с лакунарными инсультами // *Вестник Росс. Военно-мед. акад.* — 2012. — Т. 1. — № 37. — С. 145–148.

10. Gao L., Xu Z., Yin Z. et al. Association of hydrogen sulfide with alterations of monocyte chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1 in patients with coronary artery disease // *Inflamm Res.* — 2015. — № 64 (8). — P. 627–635.

11. Incalcaterra E., Meli F., Muratori I. et al. Residual vein thrombosis and onset of post-thrombotic syndrome: influence of the 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene // *Thromb. Res.* — 2014. — № 133(3). — P. 371–374.

12. Kucharska-Newton A. M., Monda K. L., Campbell S. et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Atherosclerosis.* — 2011. — № 216 (1). — P. 151–156.

13. Novo G., Bellia C., Fiore M. et al. Risk Score Derived from the Analysis of a Cluster of 27 Serum Inflammatory Cytokines to Predict Long Term Outcome in Patients with Acute Myocardial Infarction: a Pilot Study // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2015. — № 45 (4). — P. 382–390.

РЕЗЮМЕ

Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

Маркеры воспаления сосудистой стенки в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа

Исследование маркеров воспаления сосудистой стенки в выборке ненцев показало превышение принятых референсных значений, что может свидетельствовать о серьезных нарушениях в системе гемостаза. Однако наблюдаемое увеличение маркеров может также говорить о генетических особенностях изучаемой выборки и о целесообразности пересмотра референсных значений маркеров воспаления для исследуемой популяции коренного этноса Арктического региона, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ненцы, сердечно-сосудистые заболевания, маркеры воспаления сосудистой стенки, полиморфизм.

SUMMARY

N. I. Belova, N. A. Vorobyova

Inflammatory markers of vascular wall in native population of Nenets autonomous district

Study of inflammatory markers of vascular wall in nenets population showed excess of adopted reference values that can indicate serious violations of hemostasis system. However, apparent increase of inflammatory markers of vascular wall in blood can also give evidence of genetic traits of studied population and of necessity of review of reference values of inflammatory markers for studied population of native ethnoses of the Arctic Region that is warrant further investigation.

Keywords: nenets, cardiovascular diseases, inflammatory markers of vascular wall, polymorphism.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК [616.1–036.865]:616.092.12

Т. А. Евдокимова, А. Э. Кутузова,
А. А. Потапчук, О. Э. Мальнева

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кафедра медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; НИО спортивной медицины Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Регулярные длительные аэробные кардиореспираторные тренировки признаны мировым сообществом как обязательный немедикаментозный ком-

понент профилактических и реабилитационных мероприятий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [6, 9]. Широкое распространение физической реабилитации, в свою очередь, объясняет необходимость внедрения в клиническую практику адекватных методов оценки ее эффективности. Общеизвестным и ожидаемым результатом регулярных аэробных тренировок больного с сердечно-сосудистой патологией является увеличение переносимости тестирующих физических нагрузок [2]. Между тем еще один информативный показатель субъективного и соматического благополучия пациента — качество его жизни (КЖ) [5] — нередко остается вне поля зрения специалистов. Кроме того, до настоящего времени недостаточно сведений о целесообразности применения КЖ для оценки эффективности краткосрочного (например, стационарного) физического реабилитационного вмешательства у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Целью исследования стал анализ КЖ больных с ССЗ, участвовавших в программах физиче-

ской реабилитации различной продолжительности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 193 больных. В группу К (краткосрочная программа реабилитации) вошли 92 пациента (51 мужчина и 41 женщина) в возрасте 61 ± 1 год с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) 2–3 степени и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (NYHA II:III — 54:46 % случаев соответственно), фракцией выброса левого желудочка $44 \pm 1,3$ %. После стабилизации состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии больные группы К были вовлечены в программу краткосрочной стационарной физической реабилитации, состоявшей из ежедневных контролируемых занятий дозированной ходьбой. Интенсивность выполняемой аэробной нагрузки была умеренной [10] и ранжировалась пациентами самостоятельно с помощью 10-балльной шкалы Борга [8]. Длительность занятий дозированной ходьбой увеличивалась постепенно в соответствии с самочувствием больных.

В группу Д (долгосрочная программа реабилитации) вошел 101 больной (74 женщины и 27 мужчин) в возрасте 44 ± 1 год с АГ 1–2 степени и ожирением I степени (индекс массы тела (ИМТ) — $32,9 \pm 0,85$ кг/м², окружность талии — $99,5 \pm 1,6$ см у женщин и $105,5 \pm 1,5$ см у мужчин). Все пациенты были вовлечены в 6-месячную программу физической реабилитации, включавшую аэробные нагрузки на беговой дорожке до 60 мин 2 раза в неделю умеренной интенсивности (60 % от пороговой частоты сердечных сокращений) и одно 45-минутное занятие аквааэробикой в бассейне 3 раза в неделю. Обязательным условием для проведения физических нагрузок в группе Д было стабильное состояние больных и адекватная медикаментозная терапия АГ.

Исходно и по завершении программы физической реабилитации у всех исследуемых больных оценивались переносимость физических нагрузок с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), дополненного 10-балльной шкалой Борга, используемой для характеристики степени выраженности субъективных ощущений, сопровождавших выполнение нагрузочной пробы; психический статус — с применением экспериментально-психологических методик самооценки депрессии (шкала Зунга в группе К и шкала Бека в группе Д) и опросника Спилбергера, анализирующего субъективный уровень реактивной и личностной тревожности пациентов; КЖ, для изучения которого использовалась неспецифическая методика SF-36, позволяющая определять субъективную удовлетворенность больного своим физическим и психическим состоянием, социальным функционированием [14].

Статистическая обработка данных была выполнена с применением пакетов программ «Excel» и «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные показатели переносимости физической нагрузки в группе К были закономерно низкими: за 6 мин стресс-теста пациенты преодолевали до $308 \pm 10,7$ м. Выполнение нагрузочной пробы сопровождалось появлением ощущений одышки, сердцебиения, утомляемости, суммарная интенсивность которых по шкале Борга достигала $6,4 \pm 0,68$ балла. Психический статус пациентов группы К характеризовался наличием минимальной депрессии ($51 \pm 0,9$ балла) и выраженными реактивной и личностной тревожностью ($46 \pm 1,1$ и $50 \pm 1,2$ балла соответственно). Следует отметить, что больные с депрессией ($\beta = -0,171$; $p = 0,013$) и развитой тревогой ($\beta = -0,212$; $p = 0,005$) не только субъективно хуже переносили нагрузочную пробу, но и демонстрировали более низкие результаты ТШХ. Как и ожидалось, исходные показатели КЖ больных группы К оказались значительно сниженными по сравнению с нормативными данными. Пациенты с ИБС, АГ и ХСН преимущественно не были удовлетворены своей физической «неактивностью», в том числе лимитированным физическим функционированием и недостаточной «жизнеспособностью» (подшкалы PF — $46,8 \pm 2,4$ балла, RP — $20 \pm 2,9$ балла, VT — $42 \pm 1,9$ балла). Больные группы К также крайне низко оценивали свое общее здоровье (GH — $43,5 \pm 1,6$ балла) и полагали, что их эмоциональное состояние затрудняет будничную деятельность (подшкала RE — $36 \pm 3,7$ балла). Следовательно, полученные результаты позволили предположить, что значительное снижение КЖ у находящихся на завершающем этапе сердечно-сосудистого континуума больных с ХСН преимущественно связано с ухудшением соматического статуса и резким ограничением функциональных возможностей [11, 13].

После стабилизации состояния больные группы К приступали к контролируемым ежедневным индивидуальным занятиям дозированной ходьбой. В среднем за время госпитального лечения пациенты успевали посетить 9–11 тренировок, однако за это время осваивали прохождение дистанции до 2050 ± 138 м в течение 54 ± 3 мин, что, несомненно, увеличивало их способность к выполнению повседневных бытовых физических нагрузок. Повышение физической работоспособности больных подтверждалось увеличением результатов заключительного ТШХ (361 ± 10 м, $p < 0,05$) и улучшением его субъективной переносимости (суммарная интенсивность жалоб по шкале Борга — $4,7 \pm 0,7$ балла, $p < 0,03$). К моменту завершения стационарного ле-

чения на фоне позитивных соматических изменений у пациентов группы К регистрировалась положительная динамика психического статуса — больные демонстрировали снижение уровня реактивной тревожности ($42 \pm 1,3$ балла, $p < 0,02$), что, по мнению современных исследователей, имеет благоприятное прогностическое значение для больного с ССЗ [4, 12, 15]. Несмотря на краткосрочность программы физической реабилитации, заключительное исследование подтвердило значимое улучшение КЖ респондентов. Прежде всего, пациенты отмечали увеличение своих физических возможностей — физического функционирования (подшкала PF — $51 \pm 2,4$ балла, $p < 0,05$) и «жизнеспособности», энергичности (подшкала VT — $48 \pm 2,2$ балла, $p < 0,03$). Регистрировался рост удовлетворенности больных своим социальным функционированием (подшкала SF — $58,5 \pm 2,6$ балла перед выпиской из стационара против исходных $55,5 \pm 2,5$ балла, $p < 0,05$). Как и ожидалось, позитивная динамика показателей КЖ пациентов группы К в значительной степени коррелировала с ростом результатов заключительного ТШХ (подшкала PF — $r = 0,61$, $p < 0,01$; подшкала VT — $r = 0,44$, $p < 0,05$; подшкала SF — $r = 0,57$, $p = 0,03$; подшкала RE — $r = 0,55$, $p < 0,01$) [1, 2, 11].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что снижение КЖ пациентов с ИБС, АГ и ХСН в значительной степени определяется вынужденным ограничением физической активности. Методика оценки КЖ применима для анализа результатов краткосрочного (в данном случае 9–11-дневного) физического реабилитационного вмешательства у больных с ССЗ. Рост переносимости физических нагрузок сопровождается у больных с ХСН значимым улучшением показателей КЖ и снижением уровня реактивной тревожности.

При исходном обследовании пациентов группы Д были получены следующие данные. Результаты ТШХ оказались закономерно ассоциированы с величиной ИМТ ($r = -0,41$, $p < 0,05$) и в среднем составили 600 ± 11 м. Психический статус больных указанной группы характеризовался наличием умеренной личностной ($44 \pm 1,3$ балла) и реактивной ($39 \pm 1,4$ балла) тревожности, уровень депрессии не превышал нормальных значений ($10,8 \pm 1,8$ балла). Исходное КЖ пациентов с АГ и ожирением было снижено в связи с неудовлетворенностью респондентов общим здоровьем (подшкала GH — $59,7 \pm 3,1$ балла), а также своим эмоциональным состоянием (подшкала RE — $54 \pm 6,6$ балла), энергичностью и «жизнеспособностью» (подшкала VT — $78 \pm 3,3$ балла), физическим функционированием (подшкала PF — $55,7 \pm 3,3$ балла). При дальнейшей статистической обработке материала была выявлена корреляци-

онная связь последнего показателя с величиной проходимой за 6 мин нагрузочной пробы дистанции ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

На фоне стабильной стандартной медикаментозной терапии АГ все больные группы Д были вовлечены в программу 6-месячной физической реабилитации, включавшую умеренные аэробные тренировки, в том числе в бассейне (аквааэробика), 3 раза в неделю. Закономерным результатом реабилитационного вмешательства стало значимое уменьшение ИМТ — до $29,8 \pm 0,68$ кг/м² ($p < 0,05$) и величины окружности талии: у женщин — до $94,7 \pm 2$ см ($p = 0,05$), у мужчин — до $100 \pm 1,4$ см ($p < 0,01$). Кроме того, у пациентов группы Д было выявлено достоверное снижение реактивной тревожности ($35 \pm 1,8$ балла, $p < 0,05$), что подтверждает представление ряда исследователей о положительном воздействии физической активности на психический статус больных с избыточной массой тела [3, 7]. Указанные позитивные соматические и психические изменения способствовали росту КЖ, что и было зарегистрировано по подшкалам эмоционального (RE — $75 \pm 7,9$ балла $p < 0,02$) и социального функционирования (SF — $90 \pm 2,9$ против $68,3 \pm 4,4$ балла, $p < 0,01$), состояния общего здоровья (GH — $70,1 \pm 4,3$ балла, $p = 0,001$). Несмотря на то, что по завершении рассматриваемой программы физических тренировок достоверных изменений переносимости заключительного ТШХ (624 ± 23 м, $p > 0,05$) выявить не удалось, у пациентов группы Д была зарегистрирована позитивная динамика физической составляющей КЖ: физического функционирования (подшкала PF — $88,7 \pm 2,7$ балла, $p < 0,02$) и энергичности (подшкала VT — $62,7 \pm 3,4$ балла, $p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что снижение КЖ больных АГ и ожирением определяется не только уменьшением физической работоспособности, но и психоэмоциональными особенностями пациентов. 6-месячная программа аэробных тренажерных тренировок и занятий аквааэробикой способствует снижению ИМТ, величины окружности талии, реактивной тревожности, а также росту КЖ. Анализ эффективности долгосрочного физического реабилитационного вмешательства может быть выполнен с помощью методики оценки КЖ.

ВЫВОДЫ

1. Снижение качества жизни пациентов с ИБС, АГ и ХСН на стационарном этапе в значительной степени определяется вынужденным ограничением физической активности. Рост переносимости физических нагрузок сопровождается у больных с ХСН значимым улучшением показателей качества жизни и снижением уровня реактивной тревожности.

2. Долгосрочная программа аэробных тренажерных тренировок и занятий аквааэробикой способствует снижению ИМТ, величины окружности талии, реактивной тревожности, а также росту качества жизни.

3. Методика исследования качества жизни может быть рекомендована как информативный инструмент индивидуализированной оценки результатов краткосрочного (в том числе стационарного) и долгосрочного физического реабилитационного вмешательства у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Д.А., Долецкий А.А., Свет А.В. и др. Физические тренировки больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8. — С. 108–118.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14. — № 7(81). — С. 379–472.
3. Салмина-Хвостова О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, превентивный, реабилитационные аспекты): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.И. Салмина-Хвостова. — Томск, 2008. — 38 с.
4. Смулевич А.Б. и др. Психокardiология. — М.: Мед. информ. аг-во, 2005. — 778 с.
5. Шевченко Ю.А., Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в кардиохирургии // Вестник межнац. центра исслед. качества жизни. — 2008. — № 11–12. — С. 7–14.
6. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines // Eur. Heart Journ. — 2012. — № 33. — P. 2569–2619.
7. Baccouche M.A., Arousl, Trabelsi K. et al. Effect of physical training on anxiety and self-esteem of obese adolescents // IOSR Journ. of Humanities and social science. — 2013. — Vol. 8. — Is. 6. — P. 67–73.
8. Borg G. A category scale with ratio properties for intermodal and interindividual comparisons / G.A. Borg // Psychophysical judgement and the process of perception / eds by H. G. Geissler, P. Petzolds. — Berlin: VEB Verlag der Wissenschaften, 1982. — P. 25–34.
9. 2013 ESH/ESC Clinical Practice Guidelines Management of Arterial Hypertension // Eur. Heart Journal. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.
10. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // Eur. Heart Journ. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.
11. Hoestra T., Jaarsma T., van Veldhuisen D. J. et al. Quality of life and survival in patients with heart failure // Eur. J. Heart Fai. — 2013. — Vol. 15 (1). — P. 94–102.
12. Nakamuro S., Kato K., Fukuma N. et al. Prognostic value of depression, anxiety, and anger in hospitalized cardiovascular disease patients for predicting adverse cardiac outcomes // Am. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 111 (10). — P. 1432–1436.
13. O'Connor C. M. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION

Randomized trial // JAMA. — 2009. — Vol. 301. — № 14. — P. 1439–1450.

14. Ware J.E. et al. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / The Health Institute, New England Medical Center. — Boston: Mass, 1993.

15. Watkins L.L. et al. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease // J. Am. Heart Assoc. — 2013. Doi: 10.1161/JAHA.112.000068.

РЕЗЮМЕ

Т. А. Евдокимова, А. Э. Кутузова, А. А. Потапчук, О. Э. Мальнева

Физическая реабилитация и оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Представленные данные выявили различные изменения показателей качества жизни больных с сердечно-сосудистой патологией, участвовавших в программах физической реабилитации различной продолжительности. Пациенты, вовлеченные в программу краткосрочных (стационарных) тренировочных занятий дозированной ходьбой, показали улучшение переносимости стресс-теста, уменьшение реактивной тревожности, рост качества жизни (физического и социального функционирования, энергичности). Улучшение качества жизни коррелировало с ростом показателей заключительной нагрузочной пробы. У пациентов, участвовавших в 6-месячной программе аэробных тренажерных тренировок и аквааэробики, уменьшился индекс массы тела, величина окружности талии, реактивной тревожности. Несмотря на то, что изменений переносимости нагрузочной пробы выявлено не было, качество жизни пациентов, в том числе их физическое функционирование и энергичность, возросло. Также больные выше оценивали свое эмоциональное и социальное функционирование, общее здоровье.

Ключевые слова: качество жизни, физическая реабилитация, сердечно-сосудистые заболевания, физические тренировки.

SUMMARY

T. A. Evdokimova, A. E. Kutuzova, A. A. Potapchuk, O. E. Malneva

Cardiorehabilitation and quality of life of patients with cardiovascular diseases

Submitted data detected miscellaneous changes of life quality indicators of patients with cardiovascular pathology who took part in cardio-rehabilitation programmes of various duration. Patients involved in programme of short-term (in-patient) walking-sessions showed improvement of tolerance of stress test, anxiety decrease, quality of life (physical and social functioning, vitality) improvement. Quality of life improvement is correlated to increase in figures of final exercise tolerance test. Body mass index, waist circumference size, state anxiety reduced in patients who took part in 6-month aerobic treadmill and aqua-training programme. Regardless of the fact that changes in tolerance of exercise tolerance test were not detected, patients' quality of life as well as their physical functioning and vitality increased. Patients also saw improvements in emotional and social functioning, general health.

Key words: quality of life, cardio-rehabilitation, cardiovascular diseases, physical training.

© Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев, Ю. С. Шабалина, 2016 г.
УДК [616.1-004-06:616.831-005.4]:616-097

**Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев,
Ю. С. Шабалина**

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО КРИТЕРИЯМ ASCOD У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск; Неврологическое отделение для оказания помощи пациентам с инсультом Больницы скорой медицинской помощи, г. Минск

ВВЕДЕНИЕ

Каждая из классификационных систем инфаркта мозга (ИМ), основанных на различиях этиопатогенетических механизмов (ЭПМ) заболевания, имеет свои ограничения и недостатки [2]. Основным среди них является фокусирование на одной ведущей причине инсульта и игнорирование при этом вклада других ЭПМ в развитие заболевания [1, 2].

В связи с этим, согласно мнению ведущих экспертов по проблеме инсульта, назрела необходи-

мость перейти от выделения ведущего этиопатогенетического подтипа (ЭПП) к фенотипированию ИМ по критериям ASCOD: А — atherosclerosis/атеросклероз (АС); S — small vessel disease/микроангиопатия (МАП); С — cardiac source/кардиальная причина; О — other cause/другая причина; D — диссекция артерий с градацией каждого признака по предполагаемому вкладу в развитие заболевания. Обсуждаются преимущества классификации ASCOD для эпидемиологических, генетических исследований [3]. Однако значение применения данной классификационной системы в клинической практике не установлено.

Целью исследования было проведение анализа преимуществ фенотипирования ИМ при АС экстракраниальных артерий (ЭКА) по критериям ASCOD с учетом градаций АС в сравнении с наиболее широко применяемой классификацией по ведущему ЭПМ TOAST [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были 238 пациентов с острым ИМ (138 мужчин, 103 женщины, в возрасте 67,0 (56,0 — 75,0) года) при АС ЭКА различной выраженности. Исследования были одобрены комитетом по этике Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии г. Минска (протокол № 2 от 8 апреля 2009 г.). Выполнялись общеклинические лабораторные исследования, электрокардиография (ЭКГ), дуплексное сканиро-

Таблица 1

Критерии градаций составляющих фенотипа ASC у 238 пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий

Градации	Характеристика
<i>Градации составляющей "А" (atherothrombosis – атеротромбоз)</i>	
A ₁ , n = 73/30,7 %	Наличие ипсилатерального по отношению к ИМ АС стеноза 50–99 % или АС стеноза <50 % с выявлением внутрисосудистого тромба или окклюзии ЭКА, кровоснабжающей зону ишемии
A ₂ , n = 44/18,5 %	Наличие ипсилатерального стеноза 30–50 % ЭКА
A ₃ , n = 121/50,8 %	Наличие атеросклеротических бляшек/стеноза ЭКА <30 % на стороне ИМ или стенозов ЭКА любой градации, не связанных с локализацией ИМ, или инфаркта миокарда в анамнезе, или АС сосудов ног
<i>Градации составляющей "S" (small vessel disease – микроангиопатии)</i>	
S ₁ , n = 82/34,4 %	Лакунарный ИМ (ЛИМ) диаметром <15 мм в бассейне перфорирующих артерий при КТ/МРТ ГМ в зоне, соответствующей клиническому синдрому, сочетающийся хотя бы с одним из 3-х проявлений: одним или несколькими мелкими глубинными очагами ранее перенесенных ИМ на территориях других артериальных бассейнов мозга и/или выраженного лейкоареоза/микрокровоизлияний/расширения периваскулярных пространств на МРТ и/или повторных ТИА (в течение <1 месяца) в том же бассейне кровоснабжения, что и острый ИМ
S ₂ , n = 16/6,7 %	ЛИМ при отсутствии других изменений на КТ/МРТ ГМ или с наличием клиники лакунарного синдрома без соответствующих ишемических изменений при нейровизуализации
S ₃ , n = 8/3,4 %	Выраженный лейкоареоз при КТ/МРТ ГМ и/или микрокровоизлияния и/или расширения периваскулярных пространств и/или наличие одного или нескольких "старых" глубинных очагов ИМ лакунарного типа на МРТ
S ₀ , n = 32/50,8 %	Отсутствие нейровизуализационных и клинических признаков ИМ в бассейнах перфорирующих ветвей артерий мозга
<i>Градации составляющей "С" (cardiac pathology – кардиальной патологии)</i>	
C ₁ , n = 94/39,4 %	Наличие или указания в анамнезе на фибрилляцию предсердий или выявление тромба ушка левого предсердия при ЭХОКГ или инфаркт миокарда в течение 4 недель, предшествующих инсульту
C ₂ , n = 15/6,3 %	Апикальная гипокинезия левого желудочка со снижением фракции выброса (но не ниже 35 %), или инфаркт миокарда в анамнезе с развитием повторных ИМ в двух разных артериальных бассейнах
C ₃ , n = 8/3,4 %	Выявление кальцификации митрального/аортального клапанов, неапикальной гипокинезии левого желудочка
C ₀ , n = 121/50,8 %	Отсутствие источников КЭ при клиническом осмотре, ЭКГ и/или ЭХОКГ, холтеровском мониторировании ЭКГ

вание ЭКА, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга (КТ/МРТГМ), при необходимости — ЭХО-кардиография и суточное мониторирование ЭКГ. Распределение пациентов на ЭПП с учетом ведущего ЭПМ проводилось по критериям TOAST [1]; фенотипирование ИМ — согласно классификационной системе ASCOD [3]. Пациенты с ЭПМ, входящими в составляющие «О» и «D», в исследование не включались.

Каждую из трех составляющих фенотипа ASC ранжировали по выраженности потенциального вклада в развитие текущего ИМ. При этом градация «1» означала то, что заболевание выявлено и может быть потенциальной причиной ИМ; градация «2» указывала на наличие заболевания, однако причинная связь с ИМ была неопределенной; градация «3» отражала наличие заболевания, но его связь с инсультом была маловероятной; градация «0» означала отсутствие заболевания (табл. 1) [3].

В разделе изучения связи общего балла фенотипа ASC с исходом ИМ потенциальную причину ИМ вместо «1» мы обозначали цифрой «3» и, наоборот, состояния, связь которых с ИМ была маловероятной, — цифрой «1». Подсчет общего балла проводился путем суммации значений градаций каждой из составляющих фенотипа. Летальные исходы от цереброваскулярных и кардиоваскулярных заболеваний прослежены в течение 3 лет от начала заболевания ($n = 64/26,9\%$).

Для статистической обработки данных использовались пакеты статистической программы «Statistica v 7,0» (StatSoft, США). Применяли анализ таблиц сопряженности с помощью статистик

χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. При анализе выживания определялись показатели общей выживаемости (метод Каплана — Мейера). При сравнении выживаемости в двух группах использовался лог-ранговый критерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом TOAST атеротромботический (АТ) подтип имели 42/57,5 % пациента с АС градации «А₁» (табл. 2). У большинства (144/87,3 %) пациентов с АС градаций «А₂» и «А₃» устанавливался неатеротромботический подтип ИМ: КЭ ЭПП (71/43,0 %) и МАП (73/44,2 %). В связи с наличием сочетаний ЭПП у 51/21,4 % пациента диагностировался ИМ, не дифференцированный по подтипу.

При этом у ряда пациентов применение TOAST нивелировало вклад отдельных ЭПМ в развитие заболевания. Так, игнорировалось наличие субклинической МАП градации «S₃» у 6 из 113 (5,3 %) пациентов с АТ и КЭ ЭПП (А₁S₃C₀ — 2 пациента, А₂S₃C₁ — 2 пациента, А₂S₃C₁, А₃S₃C₂ — 2 пациента) и у 2 из 52 (3,8 %) пациентов с не дифференцированным и не установленным по подтипу ИМ (А₁S₃C₁ и А₂S₃C₀). При более широком использовании МРТ процент МАП «S₃» у пациентов с различными градациями АС составляет от 46,0 до 61,9 % [5]. Своевременное выявление пациентов с субклинической МАП имеет большое значение в связи с высоким риском развития у них внутримозговых кровоизлияний, особенно при назначении антитромботической терапии [4]. При использовании TOAST наличие АС градаций «А₂» и «А₃» не отражалось ни при выделении ведущего

Таблица 2

Распределение пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе различных градаций с учетом классификации TOAST и фенотипирования ASC

TOAST/подтип	ASC/фенотип					
Пациенты с градацией атеросклероза "А ₁ " (n=73)						
Атеротромботический (n = 42)	A1S0C0			A1S3C0		
	40 (54,8 %)			2 (2,7 %)		
Не дифференцированный по подтипу (n = 31)	A1S0C1	A1S3C1	A1S1C0	A1S2C0	A1S0C2	A1S0C3
	13 (17,8 %)	1 (1,4 %)	4 (5,5 %)	1 (1,4 %)	8 (10,9 %)	4 (5,5 %)
Пациенты с градацией атеросклероза "А ₂ " (n=44)						
Кардиоэмболический (n = 27)	A2S0C1			A2S3C1		
	25 (56,8 %)			2 (4,5 %)		
Микроангиопатия (n = 12)	A2S1C0			A2S2C0		
	11 (25,0 %)			1 (2,3 %)		
Не дифференцированный по подтипу (n = 4)	A2S2C1		A2S1C3		A2S2C3	
	1 (2,3 %)		2 (4,5 %)		1 (2,3 %)	
С неустановленной этиологией (n = 1)	A2S3C0					
	1 (2,3 %)					
Пациенты с градацией атеросклероза "А ₃ " (n=121)						
Кардиоэмболический (n = 44)	A3S0C1		A3S3C1		A3S0C2	A3S3C2
	39 (32,2 %)		1 (0,8 %)		3 (2,5 %)	1 (0,8 %)
Микроангиопатия (n = 61)	A3S1C0			A3S2C0		
	54 (44,6 %)			7 (5,8 %)		
Не дифференцированный по подтипу (n = 16)	A3S1C1		A3S1C2	A3S2C1	A3S1C3	A3S2C2
	8 (6,6 %)		2 (1,6 %)	4 (3,3 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)

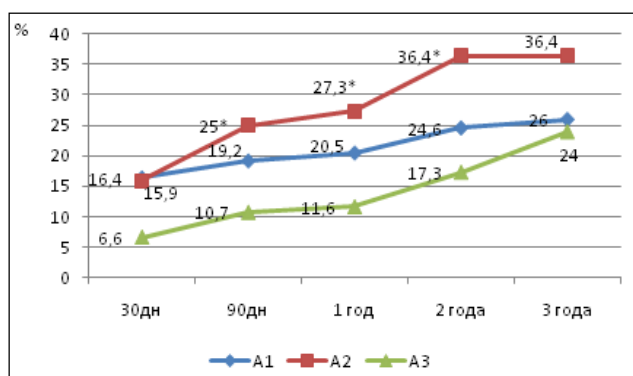


Рис. 1. Показатели летальности пациентов с инфарктом миокарда в первые 30, 90 дней и 1–3 года от начала заболевания в зависимости от градации составляющей «А» (атеросклероз) фенотипа ASC: *различия показателей в группах «A₂» и «A₃» статистически значимы ($P < 0,05$)

ЭПП, ни при установлении не дифференцированного по подтипу ИМ, т. е. у 165 из 238 (69,3 %) пациентов. В то же время доли летальных случаев в течение от 90 дней до 2 лет после ИМ в группе «A₂» были значимо выше, чем в группе «A₃» ($P < 0,05$), и незначительно выше, чем в группе «A₁» (рис. 1).

Это может быть связано с более высокими числом и градацией сочетающихся ЭПМ в группе «A₂» (общий балл ASC 5,0; 5,0–6,0) в сравнении с группами «A₃» (4,0; 3,0–4,0) и «A₁» (3,0; 3,0–5,0), $P < 0,05$. Однако на 3-м году наблюдения исходы у пациентов с «A₁», «A₂» и «A₃» значимо не отличались, что согласуется с результатами G. Sirimarco et al. (2013), которые указали на то, что наличие АС как болезни независимо от локализации и выраженности связано с повышением риска всех сосудистых собы-

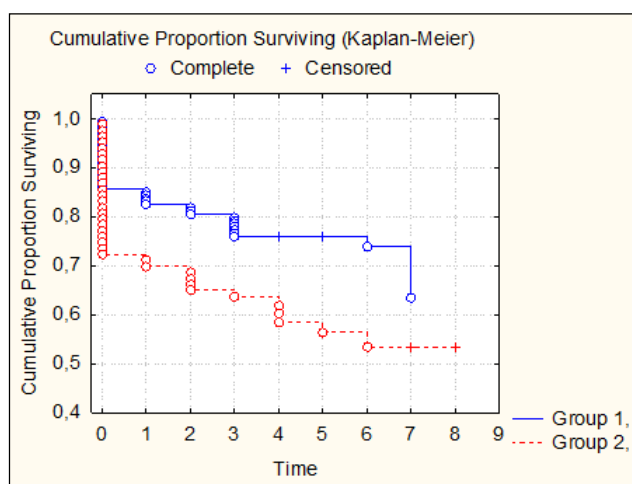


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от суммарного балла фенотипа ASC: Group 1 — группа пациентов с суммарным баллом ASC ≤ 4 ; Group 2 — группа пациентов с суммарным баллом ASC ≥ 5 ; по оси X — время (лет); по оси Y — кумулятивная доля выживших

тий (в том числе инфаркта миокарда, ИМ в другом артериальном бассейне) и требует соответствующей коррекции независимо от вклада в развитие текущего ИМ. В нашем исследовании, например, причиной смерти в отдаленном периоде у 11 из 29 (37,9 %) пациентов с «A₃» была острая коронарная патология. Вместе с тем в группе «A₃» суммарный балл ASC был значимо выше, чем в «A₁» ($P < 0,05$), т. е. было также больше сочетаний ЭПМ и шансов развития повторного ИМ неатеротромботического подтипа.

В целом общая выживаемость пациентов с суммарным баллом ASC ≥ 5 баллов на 3-м году наблюдения (64,8 %) была значимо ниже, чем в группе ASC ≤ 4 баллам (80,5 %), $P = 0,007$ (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. В результате применения фенотипирования ASC установлена гетерогенность ИМ при АС ЭКА с различием ЭПП (АТ — 42/17,6 %, КЭ — 71/29,8 %, МАП — 73/30,6 %) и вариабельностью сочетаний ЭПМ как в случаях с выявлением ведущего ЭПП, так и при диагностике не дифференцированного по подтипу ИМ (52/21,8 %).

2. Применение фенотипирования ИМ в клинической практике обеспечит не только выделение ведущего ЭПП, но и определение роли различных ЭПМ и их сочетаний в развитии ИМ. В первую очередь, это касается АС градаций «A₂» и «A₃» (165/69,3 %), а также МАП градации «S₃» (8/3,4 %).

3. Сочетание ЭПМ с повышением суммарного балла фенотипа ASC ≥ 5 связано со снижением общей выживаемости пациентов после ИМ при АС ЭКА ($p = 0,007$) и может учитываться при прогнозировании исходов ИМ.

4. Полученные данные подтверждают преимущества фенотипирования ASC, которое позволяет установить полный спектр имеющихся сочетаний ЭПМ для оценки предполагаемого долгосрочного прогноза с учетом суммарного балла фенотипа и для разработки персонализированной фенотип-ориентированной терапии и вторичной профилактики, тактика которых может быть недостаточной/ошибочной при субъективном выделении одного ведущего ЭПМ ИМ и нивелировании значения других.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. — 1993. — Vol. 24. — P. 35–41.
2. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. Classification of stroke subtypes // Cerebrovasc Dis. — 2009. — Vol. 27. — P. 493–501.
3. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping) // Cerebrovasc Dis. — 2013. — Vol. 36. — № 1. — P. 1–5.

4. Lovelock C.E., Cordonnier C., Naka H. et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage A Systematic Review of Published and Unpublished Studies// Stroke. — 2010. — Vol. 41. — P.1222–1228.

5. Sirimarco G., Lavalley P.C., Labreuche J. et al. Overlap of Diseases Underlying Ischemic Stroke. The ASCOD Phenotyping// Stroke. — 2013. — Vol. 44. — P. 2427–2433.

РЕЗЮМЕ

Э. К. Сидорович, С. А. Лихачев, Ю. С. Шабалина

Преимущества применения фенотипирования по критериям ASCOD у пациентов с инфарктом мозга при атеросклерозе экстракраниальных артерий

В результате анализа фенотипирования по ASCOD у 238 пациентов с инфарктом мозга (ИМ) при атеросклерозе (АС) экстракраниальных артерий в сравнении с классификацией TOAST установлено, что ASCOD позволяет оценить вклад многих этиопатогенетических механизмов (ЭПМ) и их сочетаний в развитие ИМ, в том числе АС невысокой градации и субклинической микроангиопатии, что важно для разработки стратегий фенотип-ориентированной терапии и профилактики ИМ. Сочетание ЭПМ с повыше-

ем суммарного балла $ASC \geq 5$ связано со снижением общей выживаемости и может учитываться при прогнозировании исходов ИМ.

Ключевые слова: ASCOD, фенотипирование, инфаркт мозга, прогноз.

SUMMARY

E. K. Sidorovich, S.A. Likhachev, Yu. S. Shabalina

The benefits of ASCOD phenotyping strategy in patients with Ischemic stroke with extracranial arteries atherosclerosis

As a result of ASCOD phenotyping of 238 ischemic stroke (IS) patients with extracranial arteries atherosclerosis (AS) versus TOAST it is determined that ASCOD is useful to assess the contribution of the etiopathogenetic mechanisms (EPM) and their combinations in development of IS including AS of low grades and subclinical microvascular complication that is important for development of strategies of phenotype-oriented therapy and preventive IS treatment. Combination of EPM with increase of total ASC score ≥ 5 is associated with decrease of overall survival maybe taken into account when predicting IS outcomes.

Keywords: ASCOD, phenotyping, ischemic stroke, prediction.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616.155.194.7-089.843

М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова,
Ю. Ю. Власова, В. В. Байков,
Л. С. Зубаровская, Б. В. Афанасьев

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА JAK1 И JAK2 РУКСОЛИТИНИ- БА В КАЧЕСТВЕ ПРЕД- И ПОСТ- ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ТЕ- РАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛО- ФИБРОЗОМ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз (ПМФ) — хроническое Ph-негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся, как правило, непрерывно прогрессирующим течением.

Среди методов терапии аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным вариантом терапии, направленным на излечение больных ПМФ, а также пациентов с миелофиброзом (МФ), развившимся вследствие истинной полицитемии (ИП-МФ) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ-МФ). Однако результаты трансплантации значительно хуже у пациентов, находящихся в стадии прогрессии за-

болевания. В связи с этим чрезвычайно актуальна разработка протоколов подготовки пациентов с МФ к алло-ТГСК. Среди возможных методов рассматривается применение ингибиторов Янус-киназы (JAK), одним из которых является руксолитиниб.

Цель работы: оценить применение руксолитиниба в пред- и посттрансплантационном периодах для повышения эффективности алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 15 пациентов, из них 13 с диагнозом ПМФ, 1 — ЭТ-МФ, 1 — ИП-МФ. Медиана длительности заболевания составила 3,7 года (0,7–9,6). Молекулярное исследование было выполнено у 13 пациентов, мутация *JAK2V617F* наблюдалась у 6 пациентов, *JAK2V617F*-негативными были 4 пациента. У одной пациентки была обнаружена мутация в гене *CALR*, 2 пациента были *JAK2V617F/MPL/CALR*-негативными. 3 пациента относились к группе промежуточного — 2-го риска по шкале DIPSSplus [6], 7 пациентов — к группе высокого риска, 3 пациента — к группе промежуточного — 1-го риска, 2 пациента были в фазе трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Пациентам в группе промежуточного-1 риска терапия руксолитинибом проводилась в связи с выраженной сленомегалией и симптомами, связанными с ней. Все больные получали руксолитиниб в дозе от 15 до 40 мг с медианой длительности терапии 3,5 месяца (1–24), из них 4 пациентам была выполнена алло-ТГСК, 2 больных получали руксолитиниб в ранние сроки после алло-ТГСК с $\Delta + 5$ в дозе 10 мг/сут. в качестве профилактики «реак-

ции трансплантат против хозяина» (РТПХ) в комбинации с циклофосфамидом 50 мг/кг Д+3, +4. У 2 других пациентов с целью профилактики РТПХ применялся антиtimoцитарный глобулин 5 мг/кг, такролимус, микофенлата мофетил. У пациентов, получивших алло-ТГСК, применялся режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз: бусульфан 10 мг/м², флударабин 180 мг/м². У всех пациентов в качестве источника трансплантата использовались периферические стволовые клетки крови от неродственного донора. У 1 пациентки донор был частично несовместим в локусе В (Human Leukocyte Antigen, HLA 9/10). Для оценки токсичности терапии руксолитинибом использовалась система Common Toxicity Criteria 4.0. Гистологическое исследование костного мозга для оценки динамики фиброза выполнялось до и после алло-ТГСК, степень фиброза в костном мозге оценивалась согласно European consensus on grading bone marrow fibrosis [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

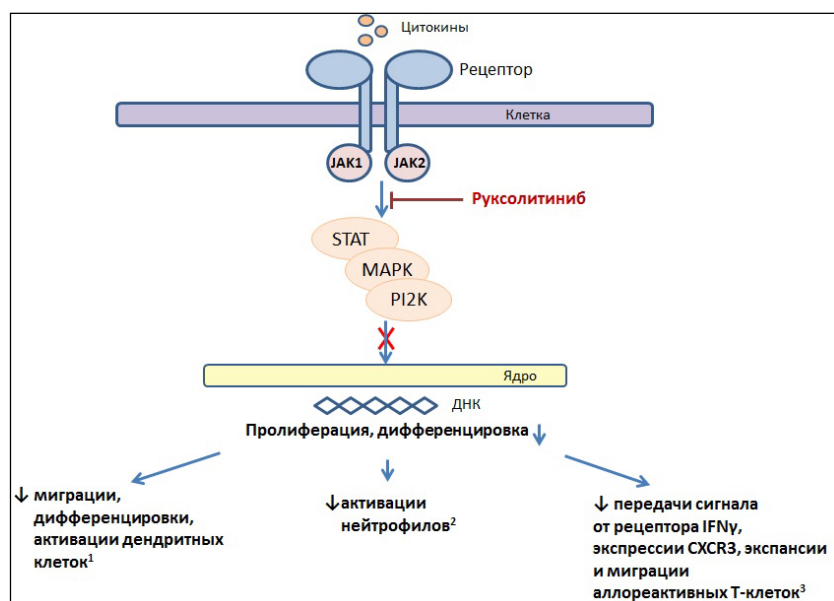
Ответ на терапию руксолитинибом в группе из 11 пациентов без алло-ТГСК составил 64 % (n = 7), из них у 4 пациентов было достигнуто исчезновение конституциональных симптомов, у 3 отмечалось уменьшение размеров селезенки. У 1 пациента в дальнейшем произошла трансформация в ОМЛ. У 4 пациентов из 11 отмечалась дальнейшая прогрессия заболевания, из них 2 пациентам терапия руксолитинибом была начата в фазе трансформации в ОМЛ и проводилась в комбинации с поли-

химиотерапией. На фоне терапии руксолитинибом отмечалась гематологическая токсичность — анемия 3-й степени и тромбоцитопения 4-й степени.

В группе пациентов (n = 4), которым была выполнена алло-ТГСК, у 2 пациентов достигнута стабилизация заболевания, у 1 больного — уменьшение размеров селезенки и исчезновение симптомов, связанных со спленомегалией, у другого больного — исчезновение конституциональных симптомов перед алло-ТГСК. Медиана наблюдения пациентов после алло-ТГСК составила 8 месяцев. У всех больных было достигнуто приживление трансплантата. Медиана времени до восстановления лейкоцитов более $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ составила 33 дня (21 — 44), тромбоцитов более $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ — 30 дней (20 — 35), до достижения гемотрансфузионной независимости — 124 дня (21 — 202). На фоне терапии в посттрансплантационном периоде не отмечалось существенной токсичности, связанной с приемом препарата. Пациенты после алло-ТГСК живы и находятся в клинко-гематологической, цитогенетической, молекулярно-генетической ремиссии заболевания. У 2 пациентов достигнут регресс фиброза в костном мозге с МФ2-3 до МФ0-1. У 1 пациента, получавшего руксолитиниб в качестве профилактики РТПХ, после отмены руксолитиниба в Д+50 в дальнейшем отмечалось развитие острой РТПХ 2-й степени [10]. После добавления циклоспорина А явления острой РТПХ полностью разрешились. Вторая пациентка в настоящий момент продолжает получать руксолитиниб в качестве профилактики РТПХ в связи с ранними сроками после алло-ТГСК.

В этом исследовании мы проанализировали наш

опыт применения ингибитора JAK, руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии. Открытие в 2005 г. мутации в гене Янус-киназы JAK2V617F способствовало появлению первого таргетного препарата, который показал высокую эффективность в лечении больных с МФ [15]. Следует отметить, что терапия руксолитинибом сопровождается уменьшением спленомегалии (51 %), конституциональных симптомов (50 %), улучшением качества жизни, частичным регрессом фиброза в костном мозге, снижением уровня провоспалительных и проангиогенных цитокинов [3, 17]. Кроме того, руксолитиниб улучшает общую выживаемость больных МФ в сравнении с другой лекарственной терапией (81 и 61 % соответственно) [16]. В нашем исследовании ответ на терапию руксолитинибом был



Иммунологические эффекты руксолитиниба: ¹Heine A. // Blood. — 2013. — 122 (7). — P. 1192 — 1202; ²Nicholson S. PNAS. — 1994. — № 91. — P. 2985 — 2988; ³Choi J. // PLOS, 2014

достигнут у 64 % пациентов. В структуре ответа отмечалось в основном уменьшение размеров селезенки, конституциональных симптомов. Полного ответа в отношении размеров селезенки в нашей группе не отмечалось.

Однако в настоящий момент единственным методом терапии, позволяющим излечить больных МФ, остается алло-ТГСК. Большинство пациентов с МФ находятся в активной фазе заболевания на момент выполнения алло-ТГСК, что, как правило, сопровождается наличием выраженной спленомегалии, конституциональных симптомов. Предположительно, это ухудшает результаты алло-ТГСК и проявляется более высокой частотой неприживления трансплантата, трансплантационной летальности [1, 12, 2, 8]. Таким образом, разработка протоколов терапии до алло-ТГСК чрезвычайно актуальна для пациентов с МФ.

В настоящее время появляется все больше данных об успешном применении руксолитиниба для подготовки больных МФ к алло-ТГСК.

В исследовании T. Stubig et al. у 22 пациентов оценивалась эффективность применения руксолитиниба перед алло-ТГСК. Частота полных ответов составила 45 %, частичных ответов — 24 %, отсутствие ответа — 31 %. Медиана наблюдения составила 12 месяцев, 1-летняя ОВ — 81 %, при этом ОВ пациентов, ответивших на терапию руксолитинибом ($n = 12$), была выше в сравнении теми, кто не ответил или утратил ответ ($n = 10$) — 100 против 60 %, $p = 0,02$ [14].

В одном из исследований описана токсичность при использовании руксолитиниба перед алло-ТГСК в виде синдрома лизиса опухоли, кардиогенного шока [11].

По данным последнего более крупного ретроспективного исследования с использованием руксолитиниба, перед алло-ТГСК у 100 пациентов с МФ наличие ответа на предтрансплантационную терапию достоверно улучшало общую выживаемость [13].

В нашем исследовании у 2 больных отмечалась стабилизация заболевания, и только у 2 других пациентов достигнуто уменьшение размеров селезенки и исчезновение конституциональных симптомов на фоне терапии руксолитинибом перед алло-ТГСК.

Мы также проанализировали опыт применения руксолитиниба в посттрансплантационном периоде. Следует отметить, что ингибитор JAK1/2 руксолитиниб показал свою эффективность не только в качестве таргетного препарата с противоопухолевой эффективностью, но и как препарат для лечения стероид-рефрактерной острой и хронической РТПХ [18].

Этот эффект обусловлен иммуносупрессивным действием руксолитиниба, который подавляет передачу сигнала от рецепторов различных цитоки-

нов (интерлейкин (ИЛ)-2R, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15 и др.) в Т-лимфоцитах и дендритных клетках. Это приводит к уменьшению экспансии и миграции аллореактивных Т-клеток, блокированию презентации антигенов, дифференцировке и миграции дендритных клеток (рисунок) [7]. Благодаря таким свойствам препарат успешно применялся в лечении стероид-рефрактерной РТПХ. При этом обращает на себя внимание разнонаправленное действие руксолитиниба в отношении подавления клонов аллореактивных клеток, обуславливающих противоопухолевый эффект и развитие РТПХ. По данным проведенных исследований, на преклиническом и клиническом этапе частота рецидива основного заболевания на фоне лечения РТПХ была достаточно низкой — 9,3 % для острой и 2,4 % для хронической РТПХ [18]. Таким образом, руксолитиниб способен избирательно подавлять развитие РТПХ и не оказывать при этом влияния на эффект «трансплантат против лейкоза» (рисунок) [4].

Учитывая эти результаты, мы применяли руксолитиниб в посттрансплантационном периоде с противорецидивной целью и в качестве профилактики РТПХ. Следует отметить, что у обоих пациентов не отмечалось существенной гематологической и негематологической токсичности. Также у этих пациентов было достигнуто приживание, в настоящий момент достигнута и сохраняется независимость от гемотрансфузий, цитогенетическая, молекулярно-генетическая ремиссия заболевания. У 1 пациента, получавшего руксолитиниб в качестве профилактики РТПХ, после отмены руксолитиниба на $D + 50$ в дальнейшем отмечалось развитие острой РТПХ 2-й степени. После добавления циклоспорина А явления острой РТПХ полностью разрешились.

По данным литературы, существует одно сообщение о применении руксолитиниба в посттрансплантационном периоде у 4 пациентов с ПМФ, пост-ИП-МФ и хроническим миеломоноцитарным лейкозом с фиброзом костного мозга. Терапия руксолитинибом была начата в среднем через 2 месяца после алло-ТГСК. Авторы сообщают об отсутствии существенных токсических явлений на фоне терапии руксолитинибом [5].

Таким образом, данные нашего небольшого исследования свидетельствуют в пользу того, что руксолитиниб может безопасно применяться как в предтрансплантационном, так и в раннем посттрансплантационном периоде и, вероятнее всего, значительно не увеличивает риск первичного неприживания после алло-ТГСК. Также следует отметить отсутствие случаев острой РТПХ тяжелой степени в раннем посттрансплантационном периоде на фоне профилактики с использованием руксолитиниба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря появлению ингибиторов JAK результаты терапии пациентов с МФ значительно улучшились. Использование руксолитиниба в качестве предтрансплантационной терапии позволяет сократить объем опухолевой массы и достоверно увеличить выживаемость больных МФ после алло-ТГСК без существенного повышения токсичности. В настоящий момент обсуждается иммуносупрессивное действие руксолитиниба и его эффективность в отношении лечения стероид-рефрактерной РТПХ без отрицательного влияния на эффект «трансплантат против лейкоза». Исследования с включением большего количества пациентов помогут более четко определить роль руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии МФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akpek G., Pasquini M. C., Logan B. et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation // Bone Marrow Transplant. — 2013. — № 48(6). — P. 825–831.
2. Ballen K. K., Shrestha S., Sobocinski K. A. et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2010. — № 16(3). — P. 358–367.
3. Bradley E. C., Erickson-Viitanen S., Vaddi K. et al. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis // NEJM. — 2010. — № 362(15). — P. 1117–1127.
4. Choi J. L., Alahmari B. et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect // PLoS One. — 2014. — № 9(10). — P. 1117–1127.
5. Eswar T., Saranya K. Experience with Administration of Ruxolitinib after Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT) in Patients with Myelofibrosis // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2015. — № 21. — P. 315.
6. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R. et al. DIPSS Plus?: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count and Transfusion Status // JCO. — 2011. — № 29(4). — P. 392–397.
7. Heine A., Andrea S., Held E. et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function *in vitro* and *in vivo* // Blood. — 2013. — № 122(7). — P. 1192–1203.
8. Kroger N., Holler E., Kobbe G. et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation // Blood. — 2009. — № 114(26). — P. 5264–5270.
9. Kvasnicka H. M., Van Der Walt J. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity // Haematologica. — 2005. — № 90. — P. 1128–1132.
10. Przepiorka K. H., Weisdorf D., Martin P. Consensus Conference on Acute GVHD Grading // Bone Marrow Transplant. — 1995. — № 15(6). — P. 825–828.
11. Robin M. Ruxolitinib Before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) In Patients With myelofibrosis?: a Preliminary Descriptive Report Of The JAK ALLO Study, a Phase II Trial Sponsored By Goelams-FIM In Collaboration With The Sfgmtc // ASH. — 2013. — Abstract 306.
12. Rondelli D., Goldberg J. D., Isola L. et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis // Blood. — 2014. — № 124(7). — P. 1183–1191.
13. Shanavas M., Popat U. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with

Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2016. — № 22. — P. 432–440.

14. Stubb T., Alchalby H., Ditschkowski M. et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis // Leukemia. — 2014. — № 28(8). — P. 1736–1738.

15. Teo S., Tiedt R., Passweg J. R. et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 // NEJM. — 2005. — № 352(17). — P. 1779–1790.

16. Vannucchi A. M., Kantarjian H. M., Kiladjan J.-J. et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis // Haematologica. — 2015. — № 100(9). — P. 1139–1145.

17. Verstovsek S., Mesa R. A., Gotlib J. et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I // Haematologica. — 2015. — № 100(4). — P. 479–488.

18. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C. et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey // Leukemia. — 2015. — № 29(10). — P. 2062–2068.

РЕЗЮМЕ

М. В. Барабанщикова, Е. В. Морозова,
Ю. Ю. Власова, В. В. Байков, Л. С. Зубаровская,
Б. В. Афанасьев

Применение ингибитора JAK1 и JAK2 руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии пациентов с миелофиброзом

Первичный миелофиброз (ПМФ) — хроническое Ph-негативное миелопролиферативное заболевание, характеризующееся, как правило, непрерывно прогрессирующим течением. Алло-ТГСК в настоящий момент является единственным методом терапии, позволяющим излечить больных ПМФ. Однако большая часть пациентов на момент алло-ТГСК находится в активной фазе заболевания. Использование ингибиторов JAK позволяет уменьшить объем опухолевой массы перед алло-ТГСК. Проанализирован опыт применения руксолитиниба в качестве пред- и посттрансплантационной терапии пациентов с ПМФ, а также больных с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией с трансформацией в миелофиброз.

Ключевые слова: миелофиброз, ингибитор Янус-киназы, руксолитиниб, алло-ТГСК.

SUMMARY

M. V. Barabanshchikova, E. V. Morozova,
Yu. Yu. Vlasova, V. V. Baykov, L. S. Zubarovskaya,
B. V. Afanasyev

Application of inhibitor JAK1 and JAK2 ruxolitinib as pre- and posttransplant therapy in patients with myelofibrosis

Primary myelofibrosis (PMF) is a chronic BCR-ABL — negative myeloproliferative disorder with progressive clinical course. Allogeneic stem cell transplantation is the only treatment option in patients with PMF with curative potential. Most of PMF patients have active disease phase at the moment of allo-HSCT. The Janus-kinase inhibitor ruxolitinib is effective in decreasing of tumor mass before allo-HSCT. Here we report our experience in administration of ruxolitinib as pre- and posttransplant therapy of patients with PMF as well as patients with polycythemia vera and essential thrombocythaemia with transformation into myelofibrosis.

Keywords: myelofibrosis, Janus-kinase inhibitor, ruxolitinib, allo-HSCT.

© В. В. Потемкин, Е. В. Агеева
УДК 617.735:617.721.5

В. В. Потемкин, Е. В. Агеева

СОСТОЯНИЕ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ПРИ ПСЕВДО-ЭКСФОЛИАТИВНОМ СИНДРОМЕ

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

ВВЕДЕНИЕ

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) — системное заболевание соединительной ткани, характерное для пациентов старшей возрастной группы. В основе ПЭС лежит продукция и накопление патологического внеклеточного материала в структурах глаза, вспомогательного аппарата и других органах [16]. Основным критерием диагностики ПЭС в повседневной практике является наличие псевдоэксфолиативного материала (ПЭМ) на зрачковом крае радужки или на передней капсуле хрусталика. Накопление материала происходит также на цилиарных отростках, на эндотелии роговицы, на трабекулярной диафрагме и в передних отделах стекловидного тела [15 — 17, 19].

Осознание важности диагностики ПЭС пришло совсем недавно. ПЭС является фактором риска не только открытоугольной, но и закрытоугольной глаукомы, развития катаракты, подвывиха хрусталика и ряда интра- и послеоперационных осложнений при хирургии катаракты [5, 12, 15, 16, 21].

Актуальна связь ПЭС и синдрома сухого глаза (ССГ) ввиду доказанного отрицательного влияния последнего на качество жизни пациентов. ССГ является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, распространенность которого, по разным данным, колеблется от 5 до 34 % [6]. Согласно определению The Dry Eye Workshop (DEWS), под синдромом сухого глаза подразумевается нарушение стабильности слезной пленки вследствие недостаточной ее продукции или избыточного испарения, которое приводит к поражению глазной поверхности и дискомфорту [6].

Цель исследования — оценить влияние псевдоэксфолиативного синдрома на состояние глазной поверхности и на течение синдрома сухого глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 102 пациента (204 глаза), поступившие для хирургического лечения катаракты на V МХО Городской многопрофильной больницы № 2 за период с сентябрь

2015 г. — февраль 2016 г. В состав основной группы вошли 52 пациента (104 глаза) с клинически подтвержденным ПЭС, в группу контроля — 50 пациентов (100 глаз) без ПЭС. Диагноз ПЭС основывался на обнаружении при биомикроскопическом исследовании ПЭМ на следующих структурах: передняя капсула хрусталика, зрачковый край радужной оболочки, задний эпителий роговицы, иридокорнеальный угол.

Группы были однородны по полу и возрасту (табл. 1).

В исследование не включали пациентов с заболеваниями глазной поверхности, приводящими к развитию вторичного синдрома сухого глаза, и применяющие гипотензивные капли и капли искусственной слезы.

Помимо общего офтальмологического обследования, всем пациентам были выполнены следующие исследования: тест Ширмера II, оценка времени разрыва слезной пленки, степени прокрашивания конъюнктивы и роговицы и выраженности конъюнктивохалазиса. При помощи опросника OSDI (Ocular Surface Disease Index; Allergan Inc., Irvine, CA) исследовали оценку пациентами выраженности ССГ.

Основная цель теста Ширмера II — оценка базальной секреции слезы. Исследование проводили с использованием местного анестетика (Inokain, Promed Exports, India). Стерильные полоски фильтрационной бумаги помещали в наружную треть нижнего свода на 5 мин. Во время исследования глаза пациента были закрыты. Оценивали тест по длине смачивания фильтрационной полоски. Смачивание тест-полоски менее чем на 10 мм указывало на нарушение базальной слезопродукции.

Под временем разрыва слезной пленки подразумевается промежуток между последним морганием и появлением черных сухих пятен различной формы на роговице. В основе разрыва слезной пленки лежит повышенная испаряемость слезы с поверхности глазного яблока. Тест на время разрыва слезной пленки выполнялся при помощи стерильных флюоресцеиновых полосок. Оценку теста производили при биомикроскопии с использованием синего кобальтового фильтра. Время разрыва слезной пленки ≤ 10 с оценивали как патологическое.

Прокрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы является одним из клинических индикаторов

Таблица 1
Распределение пациентов по полу и возрасту в группах исследования (% абс.)

Показатель		Основная группа (n = 52)	Группа контроля (n = 50)	Достоверность разницы p
Возраст		77,65 ± 1,46	74,88 ± 1,62	p > 0,05
Пол	Мужчины	16 (30,8 %)	18 (36 %)	p > 0,05
	Женщины	36 (69,2 %)	32 (64 %)	

повреждения глазной поверхности [6]. Его выполняли при помощи флюоресцеиновых полосок и оценивали по балльной системе от 0 до 5 с использованием The Oxford Grading System [6].

Конъюнктивохолязис оценивали по количеству и размеру горизонтальных конъюнктивальных складок, расположенных вдоль нижнего края века (Lid-parallel conjunctival folds, LIPCOF) [8, 11]. Шкала оценки выраженности конъюнктивохолязиса [8, 11]:

- 0 — нет складок конъюнктивы;
- 1 — единичная складка конъюнктивы менее высоты слезного мениска;
- 2 — множественные складки конъюнктивы менее высоты слезного мениска;
- 3 — множественные складки конъюнктивы более высоты слезного мениска.

Для оценки пациентами выраженности симптомов ССГ применяли индекс повреждения глазной поверхности. Подсчет индекса производили при помощи опросника OSDI, одобренного организацией FDA (Food and Drug Administration, USA) для применения в клинических испытаниях [19]. Опросник состоит из трех блоков. Первый блок посвящен общим симптомам синдрома сухого глаза (ССГ), второй — оценке зрения, третий — внешним факторам, усиливающим проявления ССГ. Второй блок опросника не применяли, учитывая наличие катаракты различной степени выраженности у всех пациентов. Для каждого пациента производили расчет индекса повреждения глазной поверхности по формуле: $OSDI = (\text{количество баллов за ответы}) \cdot 25 / \text{количество заданных вопросов}$. Полученный ин-

декс является индикатором оценки пациентами выраженности ССГ:

- 0 — 12 баллов — нет проявлений ССГ;
- 13 — 22 баллов — слабо выраженный ССГ;
- 23 — 32 баллов — ССГ умеренной степени;
- 33 — 100 баллов — ССГ тяжелой степени.

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы «SPSS Statistics v12.0». В качестве основных параметров статистической обработки количественных показателей приводили средние значения, среднеквадратические отклонения, медианы, минимальные и максимальные значения. Соотношение количественных переменных в двух независимых группах оценивали при помощи t-теста. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Статистическую значимость различий между группами по качественным показателям оценивали при помощи таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тест Ширмера часто подвергается критике ввиду широкой вариабельности результатов. Однако результаты теста у пациентов со сниженной слезопродукцией и у пациентов с дисфункцией мейбомиевых желез достоверно отличаются [7].

Мы оценивали тест Ширмера II, отражающий базальную секрецию слезной жидкости. В основной группе пациентов базальная слезопродукция была снижена и составляла $7,3 \pm 0,47$ мм, тогда как в контрольной группе базальная секреция оставалась в пределах принятой нормы и составляла $11,76 \pm 0,62$ мм ($p < 0,05$).

Время разрыва слезной пленки было снижено у пациентов обеих групп. Однако достоверно большее снижение отмечается у пациентов основной группы ($p < 0,05$). У пациентов основной группы данный показатель составил $6,88 \pm 0,49$ с, тогда как у пациентов контрольной группы — $9,88 \pm 0,51$ с ($p < 0,05$).

Прокрашивание конъюнктивы достоверно более выражено у пациентов с ПЭС, что говорит о более выраженном поражении ее поверхности ($p < 0,05$). В группе контроля отсутствие прокрашивания конъюнктивы наблюдали у 60 % пациентов, а в основной — лишь у 7,7 % ($p < 0,05$), более того, выраженное прокрашивание в основной группе наблюдали у 57,7 %, в контрольной — у 16 % ($p < 0,05$).

Прокрашивание роговицы наблюдали в основной группе у

Таблица 2

Результаты исследования (п – количество глаз)			
Показатель	Основная группа (n = 104)	Группа контроля (n = 100)	Достоверность разницы p
Тест Ширмера II, мм	7,3±0,47	11,76±0,62	p<0,05
ВРСП, с	6,88±0,49	9,88±0,51	p<0,05
Степени прокрашивания конъюнктивы			
0	8 (7,7 %)	60 (60 %)	p<0,05
1	24 (23 %)	24 (24 %)	
2	60 (57,7 %)	16 (16 %)	
3	12 (11,6 %)	0	
Степени прокрашивания роговицы			
0	92 (88,5 %)	92(92 %)	p>0,05
1	12 (11,5 %)	8 (8 %)	
Степени выраженности конъюнктивохолязиса			
0	16 (15,4 %)	56 (56 %)	p<0,05
1	14 (13,5 %)	20 (20 %)	
2	32(30,8 %)	20 (20 %)	
3	42 (40,3 %)	4 (4 %)	
OSDI			
Среднее значение	53,98±3,09	28,31±1,57	p<0,05
13–22	3 (11,5 %)	19 (76 %)	p<0,05
23–32	23(88,5 %)	6 (24 %)	
33–100	0	0	

11,5 %, в контрольной — у 8 %. Достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Выраженность конъюнктивохалазиса коррелирует со степенью выраженности ССГ [2]. Спорной является взаимосвязь конъюнктивохалазиса с возрастом. Некоторые авторы указывают на ее наличие, но до конца этот вопрос не изучен — связано ли это с возрастом или с тем, что ССГ чаще встречается у пациентов старшей возрастной группы [13, 20].

У 84,6 % пациентов основной группы наблюдался конъюнктивохалазис различной степени выраженности, тогда как в контрольной — у 44 % ($p < 0,05$). Выраженный конъюнктивохалазис у пациентов с ПЭС был у 40,3 %, умеренный — у 30,8 %, тогда как у пациентов без ПЭС — у 4 и 20 % соответственно ($p < 0,05$).

Индекс повреждения глазной поверхности рассчитывали для каждого пациента отдельно. Так, среднее значение индекса в основной группе практически в 2 раза превышает таковое в контрольной: $53,98 \pm 3,09$ и $28,31 \pm 1,57$ соответственно, что говорит о более выраженном клиническом проявлении синдрома сухого глаза у пациентов с ПЭС ($p < 0,05$). Более того, у пациентов с ПЭС в 88,5 % случаев наблюдали симптомокомплекс тяжелой степени ССГ, тогда как у пациентов без ПЭС — только в 24 % случаев ($p < 0,05$).

Все результаты приведены в сводной табл. 2.

В литературе последних лет тема влияния ПЭС на ткани придаточного аппарата глазного яблока широко не освещалась, несмотря на ее актуальность.

В основе патогенеза ПЭС лежит взаимодействие генетических и внешних факторов. Среди внешних факторов выделяют оксидативный стресс и субклинически протекающее хроническое воспаление [9, 14]. Об оксидативном стрессе свидетельствует увеличение содержания во влаге передней камеры маркеров оксидативного стресса и уменьшение содержания антиоксидантов [9, 14, 17]. Хронически протекающее воспаление, возможно, связано с повышением концентрации свободных радикалов в тканях при ПЭС [9, 12, 19]. Нельзя не отметить наличие подобного субклинически протекающего хронического воспаления и при ССГ.

Долгое время считали, что ПЭС является специфическим заболеванием переднего сегмента глазного яблока. На сегодняшний день общеизвестно, что ПЭС затрагивает весь экстрацеллюлярный матрикс [3, 4]. При помощи электронной микроскопии и специфических иммуногистохимических маркеров было продемонстрировано накопление ПЭМ не только в структурах глазного яблока, но и в различных органах, коже и придаточных тканях глазного яблока, в том числе и в конъюнктиве [3, 4, 16]. Согласно данным Н. Erdogan et al., именно вовлечение конъюнктивы лежит в основе поражения глазной поверхности при ПЭС [4].

ВЫВОДЫ

Состояние глазной поверхности при ПЭС заслуживает отдельного внимания ввиду того, что и ПЭС, и ССГ являются состояниями, ассоциированными с возрастом. Ранее было проведено несколько исследований по данной теме [3, 4, 10]. Согласно их результатам, для ПЭС характерны снижение времени разрыва слезной пленки и низкие результаты теста Ширмера II, что говорит о нарушении стабильности слезной пленки и снижении базальной слезопродукции [3, 4, 10]. В рамках нашего исследования мы дополнительно анализировали прокрашивание роговицы и конъюнктивы, выраженность конъюнктивохалазиса и субъективную оценку пациентами выраженности симптомов синдрома сухого глаза. Все показатели, за исключением прокрашивания роговицы, были достоверно более выражены у пациентов с ПЭС, что подтверждает повреждение глазной поверхности при ПЭС. Более того, пациенты с ПЭС отмечали более выраженные симптомы ССГ, снижающие качество их жизни.

Таким образом, признаки и симптомы поражения глазной поверхности часто встречаются у пациентов старшей возрастной группы, но еще чаще и в большей степени выраженности, у пациентов с ПЭС. Это всегда следует учитывать при назначении местной терапии, особенно при заболеваниях, требующих длительного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assessing the severity of conjunctivochalasis in a senile population: a community-based epidemiology study in Shanghai, China / X. Zhang, Q. Li., H. Zou et al. // BMC Public Health. — 2011. — P. 111 — 198.
2. Boldt J. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOFs) are also a reliable indication of the dry eye condition in patients with diabetes, regardless of the regulation of the diabetes / J. Boldt, H. Hoh // Contactologia. — 2000. — Vol. 22. — P. 68 — 73.
3. Central corneal mechanical sensitivity in pseudoexfoliation syndrome / E. T. Detorakis, S. Koukoulou, F. Chrisohood et al. // Cornea. — 2005. — Vol. 24. — P. 688 — 691.
4. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome / H. Erdogan, D. S. Arici, M. I. Toker et al. // Clin. Experiment. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 34. — P. 108 — 113.
5. Conway R. M. Pseudoexfoliation syndrome: pathologic manifestations of relevance to intraocular surgery / R. M. Conway, U. Schlotzer-Schrehardt, M. Kuchle, G. O. Naumann // Clin. Experiment. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 32. — P. 199 — 210.
6. DEWS. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease. Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop // Ocul. Surf. — 2007. — Vol. 5. — P. 108 — 152.
7. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation / S. C. Pflugfelder, S. C. Tseng, O. Sanabria et al. // Cornea. — 1998. — Vol. 17. — P. 38 — 56.
8. Hoh H. Lid-parallel conjunctival folds (LIPCOF): a definite diagnostic sign of dry eye / H. Hoh, F. Schirra, C. Kienecker, K. W. Ruprecht // Ophthalmologie. — 1995. — P. 802 — 808.

9. 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome/ G.G. Koliakos, A.G. Konstas, U. Schlotzer-Schrehardt et al. // Br. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 87. — P. 353–356.
10. Kocabeyoplu S. Evaluation of the Ocular Surface Parameters in Pseudoexfoliation Syndrome and Conjunctivochalasis, Hacettepe University School of Medicine, Department of Ophthalmology/ S. Kocabeyoplu, M. Эркек, M. Orhan, M. Mocan. — 2012.
11. Meller D., Tseng S. C. G. Conjunctivochalasis: Literature review and possible pathophysiology // Surv. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 43. — P. 225–232.
12. Moreno J. Pseudoexfoliation syndrome: clinical factors related to capsular rupture in cataract surgery / J. Moreno, S. Duch, J. Lajara // Act. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 71. — P.181–184.
13. Murube J. Characteristics and etiology of conjunctivochalasis: historical perspective / J. Murube // Ocul. Surf. — 2005. — Vol. 3. — P.7–12.
14. Prooxidant-antioxidant balance, peroxide and catalase activity in the aqueous humour and serum of patients with exfoliation syndrome or exfoliative glaucoma / G. G. Koliakos, C.D. Befani, D. Mikropoulos et al. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2008. — Vol. 246. — P.1477–1483.
15. Ritch R. Exfoliation syndrome-the most common identifiable cause of openangle glaucoma // J. Glaucoma. — 1994. — Vol. 3. — P. 176–177.
16. Ritch R., Schlotzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome // Survey of Ophthalmology. — 2001. — Vol. 45. — P. 265–313.
17. Role of Lysyl oxidase-like 1 gene polymorphisms in Pakistani patients with pseudoexfoliative glaucoma/ S. Micheal, M. I. Khan, F. Akhtar et al. // Mol. Vis. — 2012. — Vol. 18. — P. 1040–1044.
18. Schlotzer-Schrehardt U., Naumann G. O. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 141. — P. 921–937.
19. Takai Y., Tanito M., Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract // Invest. Ophthalmol. — 2012. — P. 241–247.
20. Walt J.G., Rowe M. M., Stern K. L. Evaluating the functional impact of dry eye: the ocular surface disease index (abstract) // Drug. Inf. J. — 1997. — № 31. — P. 1436.
21. Zonular dialysis during extracapsular cataract extraction in pseudoexfoliation syndrome/ G.L. Skuta, R.K. Parrish, E. Hodapp et al. // Arch. Ophthalmol. — 1987. — Vol. 105. — № 63. — P. 632–634.

РЕЗЮМЕ

В. В. Потемкин, Е. В. Агеева

Состояние глазной поверхности при псевдоэкзофолиативном синдроме

Проведена оценка состояния глазной поверхности в группах обследованных с псевдоэкзофолиативным синдромом и без него. В группе с псевдоэкзофолиативным синдромом отмечается статистически значимое снижение слезопродукции (тест Ширмера II), времени разрыва слезной пленки и выраженное повреждение поверхности конъюнктивы (прокрашивание флюоресцеином). По данным опросника, отражающего индекс повреждения глазной поверхности, у пациентов с псевдоэкзофолиативным синдромом более выражены клинические проявления синдрома сухого глаза.

Ключевые слова: псевдоэкзофолиативный синдром, сухой глаз, глазная поверхность.

SUMMARY

V. V. Potemkin, E. V. Ageeva

Ocular surface condition in patients with pseudoexfoliative syndrome

In the article the ocular surface was assessed in groups of patients with and without pseudoexfoliative syndrome. Tear secretion (Schirmer test II) and break up time reduction and significant damage of conjunctiva surface (staining with fluorescein) were marked in group of patients with pseudoexfoliative syndrome. According to questionnaire which reflects index of damage of ocular surface, clinical implications of ocular surface disease was higher in group of patients with pseudoexfoliative syndrome.

Keywords: pseudoexfoliative, syndrome, dry eye, ocular surface.

© К. М. Вахитов, 2016 г.
УДК 616.133-089:616.14-089

К. М. Вахитов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ОБЛАСТИ ПЛАСТИКИ АРТЕРИОТОМИИ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

Кафедра факультетской хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Отделение ангиохирургии и трансплантации почки Ленинградской областной клинической больницы

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) является признанным стандартом в реваскуляризации головного мозга. Методика КЭАЭ хорошо изучена, отработана и является стандартной процедурой во многих медицинских учреждениях. При выполнении КЭА через продольную артериотомию (классическая, открытая методика) обязательной является пластика артериотомического дефекта заплатой.

Эверсионная КЭАЭ, при которой используется поперечная артериотомия и реимплантация внутренней сонной артерии, ассоциируется с низким риском периоперационного инсульта и рестеноза, но увеличивает риск осложнений, связанных с дистальным отслоением интимы [1]. Согласно современным представлениям, эверсионная каротидная

эндартерэктомия показывает высокие результаты проходимости как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах в сравнении с классической методикой, вне зависимости от выбора пластического материала.

При выполнении классической каротидной эндартерэктомии с использованием расширяющей пластики возникает формирование турбулентного потока крови, в отличие от эверсионной каротиной эндартерэктомии. Турбулентный тип кровотока представляет высокий риск развития рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде, а также риск тромбоза реконструированной артерии [4].

Наряду с указанными осложнениями, обусловленными возникающими при пластике артериотомического отверстия гемодинамическими изменениями, актуальным является риск возможного развития аневризматической трансформации области пластики, обусловленного изменениями гемодинамических показателей. Не менее важным при этом является выбор пластического материала, обеспечивающего геометрическую стабильность области пластики. Однако работы, посвященные этим вопросам, весьма немногочисленны и противоречивы. В связи с этим **целью** нашего исследования явились изучение анатомических изменений области пластики артериотомического отверстия при пластике последнего заплатой из аутовены; сравнительная оценка геометрической стабильности области пластики артериотомии аутовенозной заплаты с эверсионной каротидной эндартерэктомией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 65 человек — 50 (77 %) мужчин и 15 (23 %) женщин, в возрасте от 49 до 76 лет, средний возраст составил 66,9 ($\pm 5,09$) года. Указанные пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, перенесшие каротидную эндартерэктомию с пластикой области артериотомии аутовенозной заплатой, — 39 (60 %) человек, и пациенты с эверсионной каротидной эндартерэктомией — 26 (40 %) человек.

При анализе данных, полученных в ходе обследования пациентов, установлено, что основным сопутствующим заболеванием была гипертоническая болезнь, требующая консервативной терапии у 59 (90,1 %) человек. Из них аутовенозная пластика выполнена у 32 пациентов, а эверсионная каротидная эндартерэктомия — у 17. Распределение пациентов по степени тяжести артериальной гипертензии показано в табл. 1.

Показанием к выполнению хирургического вмешательства было наличие атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии (ВСА): наличие стеноза ВСА от 60 % у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения (НМК), транзиторные ишемические атаки (ТИА), либо на-

личие стеноза от 70 % у асимптомных пациентов. Среди обследуемых пациентов 20 % (13 человек) были пациенты с наличием в анамнезе ОНМК или ТИА в бассейне пораженной артерии. Хирургические вмешательства у данных пациентов выполнялись через 2 месяца после перенесенного ОНМК.

Техника хирургического доступа к сонным артериям, а также сама каротидная эндартерэктомия была стандартной.

Для получения венозного трансплантата выполнялся разрез в области медиальной лодыжки в нижней трети голени в проекции большой подкожной вены (БПВ), длиной 5–7 см. После этого выделялся необходимый сегмент БПВ, дистальный и проксимальный концы лигировались, и вена отсекалась. Перед изготовлением пластического материала — рассечением вены — выполнялась ее гидравлическая дилатация. Затем выполнялась аутовенозная пластика области артериотомии нитью Prolene 6,0. Средняя ширина аутовенозной вставки составляла 4–6 мм.

Противопоказаниями к использованию заплат из БПВ являлись наличие варикозной трансформации вен нижних конечностей, трофических язв, перенесенных ранее тромбозов и тромбофлебитов, наличие в анамнезе перенесенных реконструктивных хирургических вмешательств на коронарных артериях и артериях аорто-бедренного сегмента, наличие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и диабетической ангиопатии, а также ожирение 2-й и более степени.

Одним из основных условий выполнения эверсионной каротидной эндартерэктомии являлось подходящее анатомическое строение ВСА, а также топография бифуркации общей сонной артерии (ОСА). Относительным противопоказанием к выполнению эверсионной эндартерэктомии служило наличие пролонгированной атеросклеротической бляшки ВСА, что создает дополнительные трудности при выборе данной методики.

В соответствии с целью исследования проводилась оценка проходимости, геометрической стабильности и скоростных показателей в области эндартерэктомии. Все пациенты были подвергнуты ультразвуковому дуплексному сканированию до хирургического вмешательства и после него на 1–3-е сутки, а также через 6, 12 и 24 месяца после хирургического вмешательства. Измерение диаметра

Таблица 1
Распределение обследованных больных по выраженности артериальной гипертензии

Степень АГ	Группа			
	1-я		2-я	
	n	%	n	%
1-я	17	53,1	8	47
2-я	8	25	5	29,4
3-я	4	12,5	2	11,8
4-я	3	9,4	2	11,8

исследуемых артерий производилось как в продольном, так и в поперечном сечении. В качестве аппаратуры использовался аппарат УЗ-диагностики Vivid S5, линейный датчик 9L.

Кроме того, было проведено анкетирование всех пациентов, где оценивался соматический статус как в дооперационном, так и в раннем и позднем послеоперационном периодах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам, в дооперационном периоде в группе пациентов с пластикой области артериотомии заплатой из аутоvene средний диаметр ОСА составил 0,803 ($\pm 0,09$) см. В раннем послеоперационном периоде было отмечено увеличение области пластики ОСА на величину, соответствующую ширине использованной заплаты. Средний диаметр ОСА в раннем послеоперационном периоде составил 0,956 ($\pm 0,21$) см, что соответствует увеличению области пластики ОСА на 16,01 %.

Такие же результаты были получены при измерении ВСА до операции и в раннем послеоперационном периоде. Средний диаметр ВСА в дооперационном периоде составил 0,56 ($\pm 0,11$) см, что соответствует международным стандартам размера ВСА. На 1–3-и сутки после операции средний диаметр ВСА увеличился до 0,73 ($\pm 0,10$) см, в процентном отношении произошло увеличение диаметра ВСА на 24,4 %.

Основным местом предполагаемого увеличения диаметра является область бифуркации ОСА как область, испытывающая наиболее гидродинамическое воздействие. Однако, как и в предыдущих случаях, увеличение диаметра произошло только на предположительную ширину заплаты из аутоvene. Так, в дооперационном периоде средний диаметр области бифуркации составил 1,13 ($\pm 0,12$) см, в послеоперационном периоде — 1,37 ($\pm 0,11$) см. Таким образом, диаметр области бифуркации ОСА увеличился на 17,5 %.

Заключительным этапом был осмотр и обследование пациентов через 24 месяца после перенесенного реконструктивного хирургического вмешательства. В ходе обследования у всех пациентов с выполненным реконструктивным хирургическим вмешательством и пластикой области артериотомии заплатой из аутоvene данных за тромбоз конструкции получено не было. При исследовании диаметров артерий была выявлена следующая картина. Средний диаметр ОСА не претерпел

существенных изменений в сравнении с результатами, полученными при обследовании через 6 и 12 месяцев, и составил 0,98 ($\pm 0,13$) см, средний диаметр ВСА составил 0,73 ($\pm 0,11$) см. Как видно из полученных результатов, существенной динамики роста области пластики ВСА выявлено не было. Оценка размеров области бифуркации ОСА показала, что средний диаметр области бифуркации ОСА остался без существенных изменений — 1,51 ($\pm 0,11$) см. Таким образом, среднее увеличение диаметра области бифуркации ОСА составило 24,5 %.

При анализе полученных результатов наибольшее увеличение диаметра области пластики и, соответственно, области бифуркации ОСА было выявлено у пациентов с выраженной артериальной гипертензией, требующей медикаментозной терапии.

Оценка средних диаметров артерий и динамики их роста приведена в табл. 2.

В группе пациентов с перенесенной эверсионной каротидной эндартерэктомией средний диаметр ОСА в дооперационном периоде составлял 0,75 ($\pm 0,11$) см, что соответствует международным представлениям о среднем диаметре ОСА. Средний диаметр ВСА в данной группе составил 0,51 ($\pm 0,08$) см. Средний диаметр области бифуркации ОСА составил 0,904 ($\pm 0,11$) см. Как видно из полученных результатов, средний диаметр артерий в данной группе оказался несколько меньше, чем в группах с пластикой артериотомии заплатой из аутоvene и синтетической заплаты.

При контрольном исследовании больных через 1–3-и сутки после эверсионной каротидной эндартерэктомии средний диаметр ОСА составил 0,77 ($\pm 0,11$) см, средний диаметр ВСА — 0,53 ($\pm 0,08$) см, средний диаметр бифуркации ОСА — 0,95 ($\pm 0,09$) см. Увеличение диаметров произошло в незначительном диапазоне, что объясняется незначительным изменением структуры артериальной стенки.

Результаты, полученные при исследовании в более поздние сроки — через 24 месяца, также не показали существенной динамики увеличения диаметра исследуемых сосудов, как среди пациентов с АГ 1-й степени, так и среди пациентов с тяжелым течением гипертонической болезни. Согласно полученным результатам, средний диаметр ОСА составил 0,78 ($\pm 0,11$) см, средний диаметр ВСА — 0,54 ($\pm 0,08$) см, средний диаметр области бифуркации ОСА — 0,96 ($\pm 0,09$) см.

При соотношении тяжести артериальной гипертензии и роста диаметра области пластики, как это было отмечено в группе 1, прямой зависимости зафиксировано не было.

Как видно из полученных результатов, при выполнении классической эндартерэктомии с аутовенозной пластикой у пациентов с артериаль-

Таблица 2

Динамика геометрической стабильности артерий в зоне их реконструкции

Группа	Средний диаметр ОСА, см				Средний диаметр ВСА, см				Средний диаметр бифуркации, см			
	1–3-и сут.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	1–3-и сут.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	1–3-и сут.	6 мес.	12 мес.	24 мес.
1-я	0,96	0,97	0,98	0,98	0,73	0,73	0,73	0,73	1,37	1,44	1,48	1,51
2-я	0,77	0,78	0,78	0,78	0,53	0,54	0,54	0,54	0,95	0,95	0,96	0,96

ной гипертензией имеется тенденция к увеличению диаметра области пластики, в особенности в области бифуркации ОСА. Согласно исследованиям некоторых авторов, данное явление обусловлено, во-первых, дезоблитерированной артериальной стенкой; во-вторых, действием на артериальную и венозную стенку постоянного артериального давления. Венозная стенка по своей структуре имеет более высокую склонность к растяжению и формированию аневризматической трансформации [2, 3, 5, 6]. По данным проведенных исследований по долгосрочной оценке аутовенозной ангиопластики, у пациентов с каротидной эндартерэктомией отмечено увеличение диаметров области пластики, что впоследствии может привести к формированию аневризмы.

Такие же данные были получены и в проведенном нами исследовании. Среди пациентов с эверсионной каротидной эндартерэктомией существенной прогрессии диаметра области пластики зарегистрировано не было, несмотря на наличие факторов, являющихся провоцирующими в формировании дилатации области пластики среди пациентов с аутовенозной пластикой. Как показывает опыт, проведенный учеными из США, эверсионная эндартерэктомия имеет значительное преимущество — сохранение геометрической целостности области бифуркации и, как следствие, сохранение тока крови, приближенного к нормальным показателям. Это же исследование показало выгодное отличие эверсионной каротидной эндартерэктомии от классической с пластикой артериотомии синтетической и аутовенозной заплатой в отдаленном периоде с точки зрения формирования рестенозов [4].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с аутовенозной пластикой зоны каротидной эндартерэктомии, при наличии выраженной артериальной гипертензии, имеется тенденция к развитию аневризматической трансформации области пластики.

2. Эверсионная каротидная эндартерэктомия подтверждена увеличением диаметра области эндартерэктомии в меньшей степени, что выгодно отличает ее от классической методики и позволяет предупредить возможность развития аневризм ВСА в отдаленном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский А. В., Бокерия Л. А. *и др.* Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // *Ангиол. и сосудистая хирургия.* — 2013. — Т. 19 (2). — С. 4–68.
2. Bergamini T. M., Seabrook G. R., Bandyk D. F. *et al.* Symptomatic recurrent carotid stenosis and aneurysmal degeneration after endarterectomy // *Surgery.* — 1993. — Vol. 113. — P. 580–586.
3. Giovanni Bertolotti, Alessandro Varroni *et al.* Carotid artery diameters, carotid endarterectomy techniques and restenosis // *J. of Vascular Medicine and Surgery.* — 2013. — Vol. 1. — P. 56–61.

4. Alexey V. Kamenskiy, Iraklis I. Pipinos *et al.* A mathematical evaluation of hemodynamic parameters after carotid eversion and conventional patch angioplasty // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2013. — Vol. 305(5). — P. 716–724.

5. Pulli R., Dorigo W. *et al.* A 20-year Experience with Surgical Management of true and False internal carotid artery aneurysms // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2013. — Vol. 45. — P. 65–71.

6. Wheeler J. M. D., Wright I. *et al.* Is there carotid artery aneurysms formation following saphenous vein patch end arterectomy? // *Vascular.* — 2000. — Vol. 8. — №1. — P. 47–50.

РЕЗЮМЕ

К. М. Вахитов

Сравнительная оценка геометрической стабильности области пластики артериотомии при каротидной эндартерэктомии

Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) является признанным стандартом в реваскуляризации головного мозга. Методика КЭАЭ хорошо изучена, отработана и является стандартной процедурой во многих медицинских учреждениях. Цели исследования — изучение анатомических изменений области пластики артериотомического отверстия при пластике последнего заплатой из аутовеной; сравнительная оценка геометрической стабильности области пластики артериотомии аутовенозной заплатой с эверсионной каротидной эндартерэктомией. Согласно полученным данным, у пациентов с классической каротидной эндартерэктомией и аутовенозной пластикой была выявлена склонность к аневризматической трансформации зоны пластики, с формированием максимального расширения в зоне бифуркации общей сонной артерии. При этом кровоток в зоне максимального расширения приобретал тип турбулентного, с выраженными скоростными потерями. Среди пациентов с эверсионной каротидной эндартерэктомией существенной прогрессии диаметра области пластики зарегистрировано не было, несмотря на наличие факторов, являющихся провоцирующими в формировании дилатации области пластики среди пациентов с аутовенозной пластикой.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, эверсионная эндартерэктомия, аневризматическая трансформация.

SUMMARY

K. M. Vakhitov

Comparative assessment of geometric stability in plastic zone of arteriotomy with carotid artery endarterectomy

Carotid artery endarterectomy (KEAE) is a world-wide standard operation in revascularization of brain. KEAE methodology is well-known, proven and used in many health care facilities. The aim of our examination was: 1) to study anatomic changes of plastic zone of arteriotomic opening when making plastic repair of the latter with autovein patch; 2) to estimate geometric stability of plastic zone of arteriotomy of autovein patch with eversion technique carotid endarterectomy. According to received data, patients with classic carotid endarterectomy, using the autovein patch, has a predisposition to aneurysmatal transformation of plastic zone, with forming of maximal extension in the zone of bifurcation of CCA. Herewith, blood flow in the zone of maximal extension became turbulent with significant speed losses. In group with the eversion carotid endarterectomy, zone dilatation was not detected, despite all factors which trigger forming of dilatation of plastic zone among patients with autovein plastic repair.

Keywords: carotid endarterectomy, eversion endarterectomy, aneurysmatal transformation.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК [616.718.4-001.5-06:616.728.2]-089.844-053.9

**А. К. Дулаев, А. Н. Цед,
К. Н. Усубалиев, К. Г. Ильющенко,
Н. Е. Муштин**

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ВЕРТЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

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

ВВЕДЕНИЕ

Травматологи всего мира уделяют повышенное внимание к выбору тактики, методики лечения и реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с переломами вертельной области бедренной кости [3, 10]. И если при внутрисуставных переломах бедренной кости большинство травматологов отдают предпочтение первичному эндопротезированию тазобедренного сустава, то наиболее оптимальная хирургическая тактика при внесуставных (чрез- и межвертельных) переломах остается предметом постоянных дискуссий [2, 3, 9].

При переломах вертельной области бедренной кости, как правило, предпочтение отдается различным видам накостного или интрамедуллярного остеосинтеза, целью которого являются стабильная фиксация костных отломков и ранняя мобилизация пациента [1]. Однако, несмотря на применение современных технологий минимально инвазивного

остеосинтеза, а также металлоконструкций, предусматривающих стабильную фиксацию костных отломков, проблемы, связанные со сложностью репозиции отломков, а также наличием сенильного остеопороза и сопутствующего деформирующего артроза тазобедренного сустава, остаются нерешенными [4]. Частота неудовлетворительных результатов и осложнений, связанных с различными видами остеосинтеза при чрезвертельных переломах, по данным различных авторов, составляет от 0,5 до 20 % [2, 3, 5, 8].

По мнению ряда зарубежных исследователей, эндопротезирование тазобедренного сустава является альтернативной остеосинтезу при чрезвертельных переломах у лиц пожилого и старческого возраста [11]. Возможность применения различных методов и способов фиксации костных отломков, а также конфигураций самих имплантов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава при лечении вертельных переломов бедренной кости описывается в многочисленных зарубежных работах [6].

Эндопротезирование тазобедренного сустава при чрезвертельных переломах у пациентов пожилого и старческого возраста снижает риск инфекционных, тромбоэмболических осложнений и осложнений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, а также полностью исключает проблему, связанную с консолидацией перелома или возникновением асептического некроза головки бедренной кости [2]. Однако частота вывихов у пациентов с нестабильными чрезвертельными переломами после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава может достигать 44,55 % [9]. Ряд зарубежных авторов считают, что причиной высокой частоты послеоперационных ортопедических осложнений при нестабильных чрезвертельных переломах являются отсутствие бедренного калькара (дуга Адамса) и неудовлетворительная фиксация костных отломков вокруг проксимальной части ножки эндопротеза [5, 7, 13].

Цель исследования — проследить отдаленные результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста с различными переломами вертельной области по классификации АО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективно нами были изучены результаты хирургического лечения 62 пациентов с переломами вертельной области бедренной кости, находившихся на лечении в НИИСП им. И. И. Джанелидзе и ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 2011 по 2016 г., которым выполнялось первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. Возраст больных варьировал от 60 до 94 лет (средний возраст — $77 \pm 5,5$ года); количество мужчин составило 15

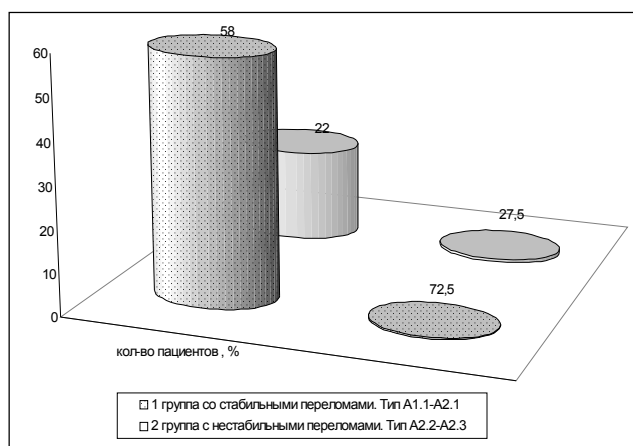


Рис. 1. Распределение пациентов по характеру перелома.
Классификация АО

(22,6 %), женщин — 65 (77,4 %), соотношение мужчин и женщин — 1:3.

Характер перелома определялся по классификации АО (класс 31-A). Пациенты были разделены на две группы. 1-ю группу составили 58 (72,5 %) больных со стабильными переломами, тип A1.1-A2.1; 2-ю группу составили 22 больных (27,5 %) с нестабильными переломами, тип A2.2-A2.3 (рис. 1).

Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава всем пациентам проводилось посредством хирургического доступа по Хардингу с применением передней артротомии. Ацетабулярные компоненты использовались различной конфигурации: цементные (типа Mueller, Zimmer®), бесцементные (Trilogy, Zimmer®), а также биполярные. Бедренные компоненты в основном были цементной фиксации (ножки типа Mueller, Zimmer®) — 95,2 %, а также бесцементной фиксации (Profemur Z, Wright®) — 4,8 %.

В процессе исследования нами был разработан оригинальный способ фиксации костных отломков большого и малого вертелов (приоритетная справка на патентное изобретение № 2015115095 от 23 апреля 2015 г.), заключающийся в том, что проволочный серкляж проводят через большой вертел бедренной кости трансоссально, а малый вертел одновременно фиксируют проволочной 8-образной петлей и компрессируют к диафизу бедренной кости (рис. 2).

Посредством анкетирования и опроса производилась оценка функциональных возможностей пациентов по шкале Харриса до травмы и после операции. Отдаленные результаты также оценивались по шкале Харриса через 6 и 12 месяцев после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отдаленные результаты прослежены у 44 (70,9 %) пациентов 1-й группы и у 18 (29,1 %) пациентов 2-й группы исследования. Функциональные показатели оперированной нижней конечности прослежены в отдаленные сроки, через 6 и 12 месяцев после операции.

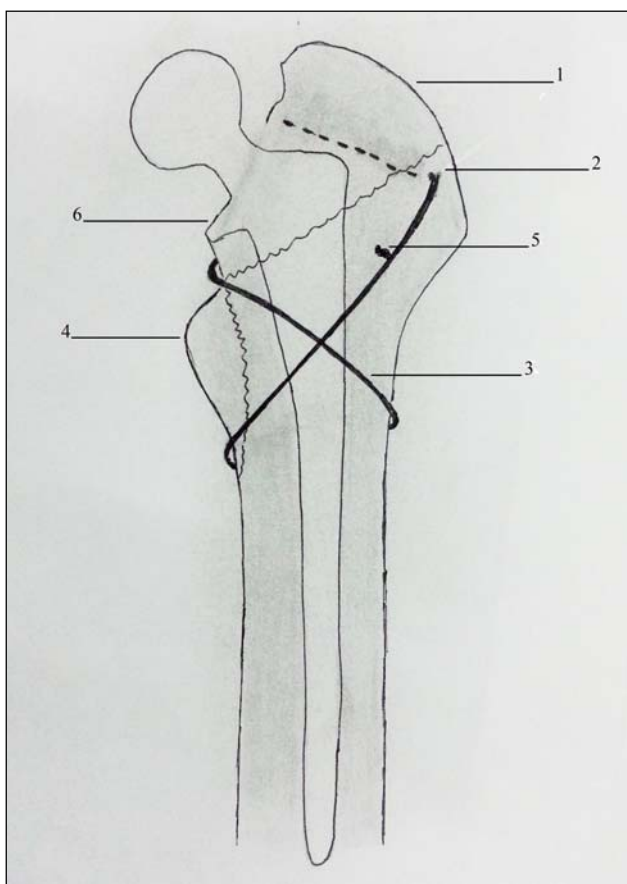


Рис. 2. Оригинальный способ фиксации костных отломков при первичном эндопротезировании чрезвертельных переломов бедренной кости 8-образной проволочной петлей

В табл. 1 приведены функциональные результаты лечения по шкале Харриса. Необходимо отметить, что после стационарного этапа реабилитации (б), на 10 – 16-й день после операции, в обеих группах больных отмечается положительная динамика ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ в 1-й и во 2-й группах соответственно). Это связано с резким снижением функциональных возможностей после перелома. В 1-й группе удовлетворительные функциональные показатели выявлены у всех оперированных 44 пациентов. Эти показатели были несколько хуже во

Таблица 1

Функциональные возможности по шкале Харриса до и после эндопротезирования тазобедренного сустава, N

Количество людей в группах	Баллы							
	отлично (90–100)		хорошо (80–89)		удовлетворительно (70–79)		неудовлетворительно (70)	
	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.	1-я гр.	2-я гр.
Время опроса								
До травмы, n = 62 (а)	19	5	20	10	5	3	0	0
После операции, n = 62 (б)	0	0	0	0	44	16	0	2
Через 6 месяцев, n = 62 (в)	14	0	25	14	5	3	0	1
Через 12 месяцев, n = 62 (г)	18	2	23	13	3	2	0	1
Достоверность отличий (р) между	б–в	$p < 0,001$	–	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,05$	–	$p = 0,5$
	а–г	$p = 0,5$	$p = 0,2$	$p = 0,4$	$p = 0,3$	$p = 0,5$	–	$p = 0,5$

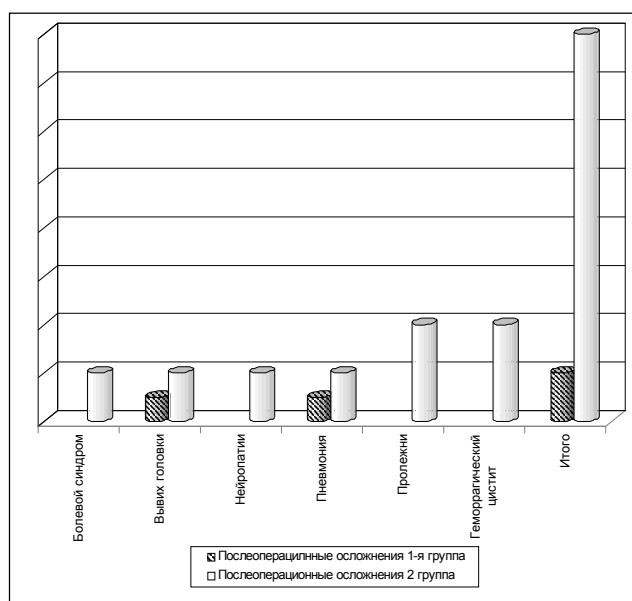


Рис. 3. Показатель послеоперационных осложнений в обеих группах

2-й группе: удовлетворительные показатели отмечены у 16 (88,8 %) из 18 больных, а в 2 (11,2 %) случаях — неудовлетворительные результаты.

Достоверность отличий функциональных возможностей по t-критерию Стьюдента до травмы (а) и на 12-й месяц после операции (б) в обеих группах не наблюдалась, т. е. все пациенты вернулись к таким же функциональным характеристикам, которые были до травмы.

В результате исследования было выявлено, что частота послеоперационных осложнений зависит от типа и характера перелома вертельной области проксимального отдела бедренной кости (рис. 3; табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, послеоперационные осложнения значительно чаще отмечались во 2-й группе исследования. Такие общесоматические осложнения, как геморрагический цистит, пневмония, пролежни, в раннем послеоперационном пе-

риоде чаще встречались у пациентов 2-й группы исследования, что связано с тяжестью самого перелома и, соответственно, сложностью реконструкции большого и малого вертелов интраоперационно.

Ортопедические осложнения были связаны с особенностями перелома и самой операцией: так, из 62 пациентов 24 (38,7 %) потребовалась фиксация костных отломков. 12 (19,3 %) пациентам выполнили обычную фиксацию костных отломков проволочным серкляжем в виде петли без реконструкции бедренного калькара. У данных пациентов в 3 (24,9 %) случаях произошел вывих головки эндопротеза в период стационарной реабилитации (рис. 4), у 2 (16,6 %) пациентов наблюдалось удлинение оперированной конечности более чем на 1 см, что послужило причиной тракционной невропатии малоберцового нерва на стороне оперируемой конечности.

В 12 (19,3 %) случаях применяли способ фиксации костных отломков 8-образной проволочной петлей вокруг большого и малого вертела (рис. 5).

Реконструкция бедренного калькара важна для улучшения перипротезной биомеханики и для снижения местных осложнений при эндопротезировании чрезвертельных переломов [5]. В долгосрочной перспективе соединение отломков в регионе калькара увеличивает срок выживаемости эндопротеза [11].

Формирование медиальной опоры из дуги Адамса удаленной шейки бедренной кости позволяет правильно ориентировать ножку эндопротеза в канале бедренной кости [10]. Фиксация костных отломков 8-образной проволочной петлей обеспечило стабильность большого и малого вертелов при имплантации ножки эндопротеза. Данная методика позволяет сохранить костные ориентиры, помогающие установить ножку эндопротеза на необходимую глубину в интроемедиальный канал бедренной кости, кроме того, при затягивании окончательного узла происходит межфрагментарная компрессия.

ВЫВОДЫ

1. Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста со стабильными чрезвертельными переломами позволяют говорить об эффективности данного вида оперативного лечения. Так, из 44 пациентов на 12-й месяц после операции положительный результат по шкале Харриса выявлен у 41 (90,1 %). В то время как эндопротезирование нестабильных чрезвертельных переломов требует дальнейшего изучения из-за крайне высокой частоты послеоперационных осложнений (до 88,8 %).

2. Реконструкция большого и малого вертела важна для улучшения перипротезной биомеханики

Таблица 2

Послеоперационные осложнения		
Вид осложнений	Группа	
	1-я (n = 44)	2-я (n = 18)
<i>Ортопедические осложнения</i>		
Болевой синдром	–	2 (11,1 %)
Вывихи головки	1 (2,3 %)	2 (11,1 %)
Нейропатии	–	2 (11,1 %)
<i>Общесоматические осложнения</i>		
Пневмония	1 (2,3 %)	2 (11,1 %)
Пролежни	–	4 (22,2 %)
Геморрагический цистит	–	4 (22,2 %)
Итого	2 (4,5 %)	16 (88,8 %)

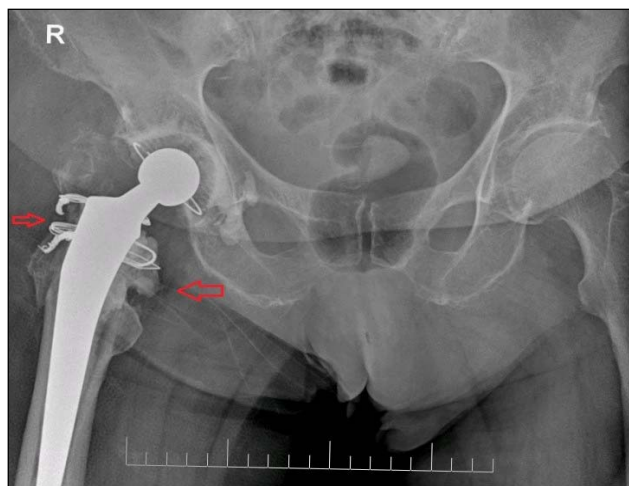
при эндопротезировании чрезвертельных переломов, так как способствует минимизации проседания ножки эндопротеза в канале бедренной кости. Фиксация 8-образной проволоочной петель вокруг костных отломков большого и малого вертела обеспечивает стабильность ножки эндопротеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азизов М. Ж., Алибеков М. М., Валиев Э. Ю. К вопросу о лечении вертельных переломов бедренной кости // Вест. травматол. и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — М., 2000. — № 3. — С. 56 — 59.
2. Дулаев А. К. Остеосинтез переломов шейки бедренной кости: динамический бедренный винт (DHS) или миниинвазивная система TARGON-FN / А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. Г. Джусоев, К. Н. Усубалиев // Травматол. и ортопедия России. — СПб., 2015. — С. 12 — 22.
3. Дулаев А. К. Эндопротезирование тазобедренного сустава при чрезвертельных переломах у пациентов пожилого возраста в стационаре скорой медицинской помощи / А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. Г. Джусоев, К. Н. Усубалиев // Скорая мед. помощь. — СПб., 2015. — С. 77 — 79.
4. Полулях М. В. Первичное эндопротезирование при чрез- и межвертельных переломах больных пожилого и старческого возраста / М. В. Полулях, С. И. Герасименко, В. С. Сулима, Л. М. Юрийчук // Травма. — 2008. — Т. 9. — № 4. — С. 459 — 462.
5. Шаповалов В. М. Результаты лечения больных с около-суставными переломами проксимального отдела бедренной кости / В. М. Шаповалов [и др.] // Человек и его здоровье: Материалы XIV Росс. нац. конгр. — СПб., 2006. — С. 74.
6. Bao N. R., Zhao J. N., Zhou L. W. Complications of bipolar hemiarthroplasty for the treatment of unstable intertrochanteric fractures in the elderly // Zhongguo Gu Shang. — 2010. — Vol. 23. — № 5. — P. 329 — 331.
7. Bonnaire F., Lein T., Bula P. Trochanteric femoral fractures: anatomy, biomechanics and choice of implants // Unfallchirurg. — 2011. — Vol. 114. — № 6. — P. 491 — 500.
8. Bottai V., Giannotti S., Dell'Osso G. et al. Atypical femoral fractures: retrospective radiological study of 319 femoral fractures and presentation of clinical cases // Osteoporos Int. — 2014. — Vol. 25. — № 3. — P. 993 — 997.
9. Giannotti S., Bottai V., Pini E. et al. Clinical and surgical approach of severe bone fragility fracture: clinical case of 4 fragility fracture in patient with heavy osteoporosis // Clin. Cases Miner. Bone Metab. — 2013. — Vol. 10. — № 1. — P. 52 — 55.
10. Haentjens P., Casteley P. P., Boeck H. De Treatment of unstable intertrochanteric and subtrochanteric fractures in elderly patients. Primary bipolar arthroplasty compared with internal fixation // J. Bone Joint Surg. — 1989. — Vol. 71. — № 8. — P. 1214 — 1225.
11. Mazen S., Julien G., Hassan K. The effectiveness of primary bipolar arthroplasty in treatment of unstable intertrochanteric fractures in elderly patients // N. Am. J. Med. Sci. — 2010. — Vol. 2. — № 12. — P. 561 — 568.
12. Mustafa C., Togrul E., Kose O. Calcar preservation arthroplasty for unstable intertrochanteric femoral fractures in elderly // Clin. Orthop. Surg. — 2015. — Vol. 7. — № 4. — P. 436 — 442.
13. Thakkar C., Kathalgere R., Kumar M. Calcar femorale grafting in the hemiarthroplasty of the hip for unstable intertrochanteric fractures // J. Orthop. — 2015. — Vol. 49. — P. 602 — 609.



а



б



в

Рис. 4. Рентгенограммы больного Л., 83 лет: а — оскольчатый чрезвертельный перелом правой бедренной кости со смещением, тип A2.2; б — после тотального цементного эндопротезирования с фиксацией костных отломков серкляжной проволоочной петлей, стрелками отмечено отсутствие большого вертела и бедренного калькара (дуга Адамса); в — вывих головки эндопротеза через 1 месяц



Рис. 5. Рентгенограммы больного Г., 74 лет, оскольчатый чрезвертельный перелом левой бедренной кости со смещением, тип A2.2: а — до операции; б — после тотального цементного эндопротезирования с фиксацией костных отломков 8-образной серкляжной проволоочной петлей по оригинальной методике (приоритетная справка № 2015115095 от 23 апреля 2015 г.)

РЕЗЮМЕ

*А. К. Дулаев, А. Н. Цед, К. Н. Усубалиев,
К. Г. Ильющенко, Н. Е. Муштин*

Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста

Цель исследования — проследить отдаленные результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста с различными переломами вертельной области. Ретроспективно были изучены результаты хирургического лечения 62 пациентов с переломами вертельной области бедренной кости, которым выполнялось первичное эндопротезирование тазобедренного сустава. Пациенты были разделены на две группы. 1 — 58 (72,5 %) больных со стабильными переломами, 2 — 22 (27,5 %) больных с нестабильными переломами. Посредством анкетирования оценены функциональные возможности пациентов по шкале Харриса до травмы и после операции. В первой группе удовлетворительные функциональные показатели выявлены у всех оперированных 44 пациентов. Во второй группе удовлетворительные показатели отмечены у 16 (88,8 %) из 18 больных. Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста со стабильными чрезвертельными переломами позволяют говорить об эффективности данного вида оперативного лечения. Эндопротезирование нестабильных чрезвертельных переломов требует дальнейшего изучения из-за крайне высокой частоты послеоперационных осложнений (до 88,8%). Реконструкция большого и малого вертела важна для улучшения перипротезной биомеханики при эндопротезировании чрезвертельных переломов. Фиксация 8-образной проволоочной петлей вокруг костных отломков большого и малого вертела обеспечивает стабильность ножки эндопротеза.

Ключевые слова: чрезвертельные переломы, эндопротезирование тазобедренного сустава, пожилой возраст.

SUMMARY

*A. K. Dulaev, A. N. Tsed, K. N. Usubaliev,
K. G. Iljushchenko, N. E. Mushtin*

Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients

To track long-term outcomes of primary total hip replacement in elderly patients with various fractures of the trochanteric region. We studied the retrospective results of surgical treatment of 62 patients with fractures of the trochanteric region of the femur, who underwent primary total hip replacement. Patients were divided into two groups. 1 — 58 (72.5 %) patients with stable fractures, 2 — 22 (27.5 %) patients with unstable fractures. The functionality results have been evaluated on Harris scale before the injury and after surgery. Satisfactory functional parameters detected in all 44 patients operated on in the first group. In the second group: satisfactory performance were observed in 16 (88.8 %) of 18 patients. The results of hip replacement in elderly patients with stable fractures pertrochanteric allow to speak about the effectiveness of this type of surgery. Endoprosthesis of transtrochanteric unstable fractures requires further study because of the extremely high frequency of postoperative complications (up 88.8 %). Reconstruction of the large and small trochanter is important to improve the biomechanics of periprosthetic fractures in transtrochanteric arthroplasty. Locking of 8-shaped wire loop around the bone fragments of the large and small trochanter ensures the stability of the endoprosthesis.

Keywords: pertrochanteric fractures, hip endoprosthesis replacement, elderly patients.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК 616-085.849.19-08

Л. В. Галебская, А. Л. Акопов,
Е. Б. Мирошникова, И. Л. Соловцова,
М. Г. Ковалев, В. Рочанорун

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ДЕКСМЕДЕТОМИДИНА ДЛЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ФОТО- ДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

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

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является интенсивно развивающимся малоинвазивным методом лечения злокачественных новообразований, а также ряда заболеваний неопухолевой природы [4, 6]. Цитолитическое действие ФДТ основано на поражении клеточных мембран свободными радикалами, возникающими в результате действия света на фотосенсибилизатор (ФС). Наиболее широко в отечественной клинической практике применяются ФС II типа, которые поражают клетку с помощью активных форм кислорода (АФК) [7]. Исходя из механизма действия ФДТ, становится очевидным, что антиоксиданты будут снижать эффективность фотоиндуцированного цитолиза, а вещества прооксидантного действия (специфически не связывающиеся с пораженными патологическим процессом клетками) могут стать причиной побочных эффектов ФДТ. Целенаправленное назначение антиоксидантов/прооксидантов при проведении ФДТ не практикуется. Однако антиоксидантный/прооксидантный эффект может выявляться у препаратов иного назначения. Так, наркотическое и седативное средство пропофол (2,4-диизопропилфенол), но не входящий в его состав интралипид, оказался сильным антиоксидантом, проявляющим эффект в широком диапазоне терапевтических концентраций [8, 14]. Ингаляционный анестетик севофлюран (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-(фторметокси)пропан) в экспериментах по трансплантации печени у крыс также проявил себя в качестве антиоксиданта [10].

Препарат дексмедетомидин в качестве анестезирующего и обезболивающего средства находит все более широкое применение в медицине, в частности, при проведении медикаментозной седации при внутривидеоэндоскопических вмешательствах. На рис. 1 показана формула дексмедетомидина. Наличие имидазольной группы указы-

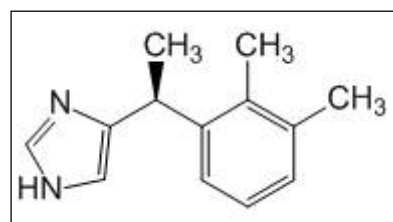


Рис. 1. Формула дексмедетомидина

вает на потенциальную возможность антиоксидантного действия препарата, поскольку очень многие производные имидазолов являются сильными антиоксидантами [5, 16].

Целью работы явилось исследование влияния дексмедетомидина на фотоиндуцированный лизис эритроцитов человека — метод, позволяющий выявлять антиоксидантные и прооксидантные свойства различных препаратов [1]. Для сравнения было проведено тестирование в системе фотоиндуцированного гемолиза действия терапевтических концентраций пропофола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использована свежая цитратная кровь практически здоровых людей (19 — 47 лет). Эритроциты получали из цитратной крови путем центрифугирования при 1500 об./мин в течение 10 мин с последующим трехкратным отмыванием физиологическим раствором, после чего готовили стандартную взвесь клеток в 5 мМ вероналово-мединаловом буфере (pH 7,4). Оптическая плотность стандартной взвеси после разведения ее в 8 раз буферным раствором составляла $0,560 \pm 0,020$ при 800 нм.

Влияние дексмедетомидина (Dexdor®, раствор для внутривенного введения, содержащий 100 мкг/мл дексмедетомидина, ООО «ОРИОН ФАРМА») и пропофола (Propofol®, эмульсия для внутривенного введения, 10 мг/мл; FRESENIUS KABI Ltd.) на фотоиндуцированный гемолиз регистрировали с помощью устройства для исследования фотоиндуцированного цитолиза [2]. В экранированной кювете с длиной оптического слоя 5 мм готовили инкубационную смесь, содержащую 0,1 мл стандартной взвеси эритроцитов, 0,5 мл вероналово-мединалового буферного раствора (pH 7,4), 0,1 мл разных разведений дексдора или пропофола в физиологическом растворе и 0,1 мл фотосенсибилизатора радахлорин (0,35 %-й раствор для внутривенного введения; ООО «РАДАФАРМА», основной компонент — хлорин е). В контроле вместо исследуемого фармакологического препарата добавляли физиологический раствор. Конечная концентрация радахлорина в пробе составляла 6,25 мкг/мл. Инкубационную смесь общим объемом 0,8 мл термостатировали в кюветном отсеке устройства для

Таблица 1

Время 50 %-го фотоиндуцированного лизиса (T_{50}) эритроцитов шести здоровых доноров (в % к контролю) в присутствии разных концентраций дексмететомидина

T_{50}	Концентрация дексмететомидина, нг/мл			
	312	78	19	5
$M \pm m$ (%)	100 ± 7	107 ± 9	116 ± 9	109 ± 6
Достоверность отличий от контроля p				
p	0,46	0,92	0,75	0,60

Примечание: здесь и далее фотосенсибилизатор – радахлорин (с концентрацией хлорина e 6,25 мкг/мл), источник монохроматического света – красный светодиод (653 нм). Доза облучения – 1,15 Дж/см². Расчет достоверности различий производился по абсолютным значениям T_{50} .

измерения фотоиндуцированного цитолиза в течение 3 мин при 37 °С и постоянном перемешивании, затем облучали источником монохроматического света (красный светодиод 653 нм, выходная мощность – 12 мВт, доза облучения – 1,15 Дж/см²). После завершения облучения регистрировали снижение оптической плотности раствора при 800 нм.

По регистрируемой гемолитической кривой определяли величину T_{50} – время от завершения облучения до лизиса 50 % эритроцитов инкубационной смеси [10]. Величина T_{50} находится в обратной зависимости от скорости гемолитического процесса.

Статистическую обработку данных осуществляли методом непараметрического дисперсионного анализа с помощью программы «SAS Enterprise Guide 6.1». Достоверность различий оценивали по парному t -критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку эритроциты человека отличаются вариабельностью в чувствительности к фотоиндуцированному цитолизу [3], до исследования влияния дексмететомидина и пропофола на этот процесс производился подбор дозы светового воздействия, удобной для регистрации. Из ряда проб эритроцитов разных индивидуумов были отобраны клетки, близкие по чувствительности к фотоиндуцированному гемолизу, отвечающие в требуемом временном диапазоне на литическое действие дозы светодиаодного облучения, равной 1,15 Дж/см².

Таблица 2

Время 50 %-го фотоиндуцированного лизиса (T_{50}) эритроцитов девяти здоровых доноров (в % к контролю) в присутствии разных концентраций пропофола

T_{50}	Концентрация пропофола, мкг/мл			
	5	2,5	1,25	0,665
$M \pm m$ (%)	163 ± 38	141 ± 22	139 ± 26	128 ± 28
Достоверность отличий от контроля p				
p	0,0215*	0,0045	0,0042	0,0329

* – $n = 5$.

Результаты исследования влияния четырех концентраций дексмететомидина, три из которых соответствуют терапевтическому диапазону концентраций препарата в крови (0,85 – 85 нг/мл согласно инструкции по применению), приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что дексмететомидин, несмотря на наличие в его структуре систем сопряженных двойных связей, не оказывал влияния на скорость фотоиндуцированного гемолиза, даже в повышенных концентрациях. Отсутствие «вмешательства» в механизм фотодинамического эффекта выдвигает дексмететомидин на приоритетные позиции как препарат для медикаментозного сопровождения ФДТ.

Результаты исследования влияния пропофола на фотоиндуцированный гемолиз отражены в табл. 2. В клинической практике пропофол применяется в гораздо более высоких концентрациях, чем дексмететомидин (1,0 – 4,0 против 0,2 – 1,4 мкг/кг/ч согласно инструкциям по применению) и поэтому достигает более высоких концентраций в крови. По данным, М. Murphy et al. [12], средние терапевтические концентрации пропофола, оказывающие седативный и наркотический эффект, составляют соответственно $1,91 \pm 0,52$ и $3,87 \pm 1,39$ мкг/мл. В табл. 2 приведены данные о влиянии терапевтических концентраций пропофола на фотоиндуцированный гемолиз.

Как видно из данных табл. 2, пропофол во всем диапазоне терапевтических концентраций вызывал достоверное увеличение времени 50 %-го лизиса фотосенсибилизированных эритроцитов человека. Это свидетельствует об антиоксидантном действии препарата и согласуется с данными литературы [8, 12 – 14]. Однако антиоксидантный эффект препарата достоверно не зависел от его концентрации в инкубационной смеси. По-видимому, во всем диапазоне терапевтических концентраций пропофол проявлял максимум своего действия. Это можно объяснить тем фактом, что преобладающей активной формой кислорода, опосредующей фотодинамический эффект, является синглетный кислород [7], а пропофол, по данным К. Kobayashi et al. [12], подобно витамину Е, является перехватчиком гидроксильных радикалов.

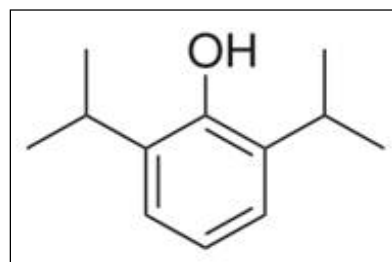


Рис. 2. Формула пропофола

На рис. 2 показана формула пропофола. Фенольное кольцо (как у витамина Е и многих других фенолов), вероятно, переходит в феноксильный радикал, обезвреживая реактивные гидроксилы.

Как свидетельствуют результаты нашего исследования, пропофол только частично снижает интенсивность фотодинамического эффекта. Это делает возможным его применение при ФДТ. Влияет ли антиоксидантное действие пропофола на эффективность ФДТ, в идеале можно выяснить при сравнении эффективности терапии с применением «инертного» по отношению к ФДТ дексметомидина с антиоксидантным анестетиком пропофолом в клинических исследованиях.

Является ли корректным применить результаты настоящего исследования к существующей клинической практике? Полагаем, что да, поскольку наши эксперименты проводились на эритроцитах человека в условиях, приближенных к физиологическим. Это позволяет с большой долей вероятности утверждать, что и при клиническом применении дексметомидин также не оказывает антиоксидантного действия. Именно это позволяет рекомендовать дексметомидин для анестезиологического обеспечения внутрипросветной фотодинамической терапии. Следует также учесть и другие клинические преимущества препарата, такие как сохранение необходимого уровня контакта с пациентом при проведении седации, отсутствие нарушения самостоятельного дыхания, симпатолитические эффекты, которые ослабляют многие сердечно-сосудистые реакции в периоперационном периоде, собственные анальгетические свойства препарата, подавление эффекта ажитации пациентов в послеоперационном периоде [11, 15, 16]. Эти качества в сочетании с отсутствием антиоксидантного/прооксидантного эффекта выгодно отличают дексметомидин от других препаратов, используемых для медикаментозной седации при фотодинамической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галевская Л. В. Цитопротекторное действия реамбе-рина в системе фотогемолиза / Л. В. Галевская, И. Л. Соловцова, Е. В. Рюмина, М. А. Соловьева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2009. — Т. XVI. — № 4. — С. 45–47.
2. Галевская Л. В., Соловцова И. Л., Михайлова И. А. Устройство для регистрации фотоиндуцированного цитолиза: патент РФ № 114157 от 10.03.2012.
3. Галевская Л. В., Соловцова И. Л., Соловьева М. А. и др. Сравнение фотодинамического эффекта в отношении эритроцитов человека и кролика // Журн. эволюц. биохимии и физиол. — 2011. — Т. 47. — № 3. — С. 219–222.
4. Каплан М. А., Капинус В. Н., Попучиев В. В. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // Радиация и риск. — 2013. — Т. 22. — № 3. — С. 115–123.
5. Павлова Р. Н., Кузнецова О. А., Дадали В. А. и др. Зависимость антиоксидантного действия производных имидазола от концентрации и способа введения // Эксперимент. и клин. фармакол. — 2001. — № 3. — С. 50–52.
6. Странатко Е. Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // Лазерная медицина. — 2012. — Т. 16. — № 16. — С. 4–14.
7. Allison R. R., Sibata C. H. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. — 2010. — Vol. 7. — № 2. — P. 61–75.
8. Bao Y. P., Williamson G., Tew D. et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance // Br. J. Anaesth. — 1998. — Vol. 81. — № 4. — P. 584–589.
9. Chadha M., Kulshrestha M. and Biyani A. Anaesthesia for bronchoscopy // Indian J. Anaesth. — 2015. — Vol. 59. — № 9. — P. 565–573.
10. Dal Molin S. Z., Krueel C. R., de Fraga R. S. et al. Differential protective effects of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane: an animal experimental model simulating liver transplantation // Eur. J. Anaesthesiol. — 2014. — Vol. 31. — № 12. — P. 695–700.
11. Jose R. J., Shaefi Sh., Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence. // Eur. Respir. Rev. — 2013. — Vol. 22. — № 128. — P. 106–116.
12. Kobayashi K., Yoshino F., Takahashi S. S. et al. Direct assessments of the antioxidant effects of propofol medium chain triglyceride/long chain triglyceride on the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats using electron spin resonance spectroscopy // Anesthesiology. — 2008. — Vol. 109. — № 3. — P. 426–435.
13. Murphy M., Bruno M. A., Riedner B. A. et al. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study // Sleep. — 2011. — Vol. 34. — № 3. — P. 283–291.
14. Murphy P. G., Myers D. S., Davies M. J. et al. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol) // Br. J. Anaesth. — 1992. — Vol. 68. — № 6. — P. 613–618.
15. Nishizawa T., Suzuki H., Sagara S. et al. Dexmedetomidine versus midazolam for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis // Dig. Endosc. — 2015. — Vol. 27. — № 1. — P. 8–15.
16. Sorrenti V., Salerno L., Di Giacomo C. et al. Imidazole derivatives as antioxidants and selective inhibitors of nNOS // Nitric Oxide. — 2006. — Vol. 14. — № 1. — P. 45–50.

РЕЗЮМЕ

Л. В. Галевская, А. Л. Акопов, Е. Б. Мирошникова, И. Л. Соловцова, М. Г. Ковалев, В. Рочанорун

Экспериментальное обоснование применения дексметомидина для медикаментозного сопровождения фотодинамической терапии

Исследование влияния анестетиков дексметомидина (Dexdor®, ООО «ОРИОН ФАРМА») и пропофола (Propofol®, FRESSENIUS KABI Ltd.) на фотоиндуцированный лизис эритроцитов человека проводили в условиях, приближенных к физиологическим (рН = 7,4, 37 °С) с применением радахлорина (ООО «РАДАФАРМА») в качестве фотосенсибилизатора. Источником света служил красный светодиод (658 нм). После облучения (1,15 Дж/см²) с помощью фотометрии регистрировали процесс гемолиза и определяли величину T_{50} , т. е. время от завершения облучения до лизиса 50 % эритроцитов инкубационной смеси. Дексметомидин во всех исследованных концентрациях, включающих терапевтический диапазон, не

оказывал влияния на T_{50} . Пропофол в терапевтических концентрациях вызывал достоверное, но не зависимое от дозы препарата увеличение T_{50} , что является свидетельством его антиоксидантного действия. Отсутствие «вмешательства» дексмететомидина в механизм фотодинамического эффекта можно считать преимуществом этого анестетика именно для медикаментозного сопровождения фотодинамической терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, анестетик, фотоиндуцированный гемолиз.

SUMMARY

L. V. Galebskaya, A. L. Akopov, E. B. Miroshnikova, I. L. Solovtsova, M. G. Kovalev, V. Rochanorun

Experimental justification of the dexmedetomidine administration for medical support in a photodynamic therapy

The influence of anesthetics, namely dexmedetomidine (Dexdor®, «Orion Pharma Ltd.») and propofol (Propofol®, «Frese-

nus Kabi Ltd.»), on a photo-induced lysis of human red blood cells was under study in conditions close to the physiological ones (pH 7,4, 37 °C) using radachlorin (Radachlorin® «Radapharma Ltd.») as a photosensitizer. The «red» diode served as a source of light (658 nm). After irradiation (1.15 J/sm²s) the process of haemolysis was monitored by a photometry, and a value T_{50} was measured, that is a period of time from the irradiation ending to the 50 % lysis of red blood cells in an incubation mixture. Dexmedetomidine in all concentrations tested, including the therapeutic range, failed to influence the T_{50} value. Propofol in the therapeutic range of its concentrations caused significant but dose-independent increase of T_{50} that is an evidence of the preparation antioxidant action. The absence of the dexmedetomidine «interference» into the mechanism of a photo dynamic effect can be considered as an advantage of this anesthetic properly for the medical support of a photodynamic therapy.

Key words: photodynamic therapy, anesthetic, photo-induced hemolysis.

© А. О. Карелин, А. В. Бабалян, 2016 г.
УДК 378.961(470.23-2):378.180.6:338.242.004.3

А. О. Карелин, А. В. Бабалян

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬ- НЫХ ТЕЛЕФОНОВ СТУДЕН- ТАМИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Кафедра общей гигиены с экологией Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В настоящее время происходит постоянное количественное и качественное изменение такого фактора окружающей среды, как электромагнитное излучение радиочастотного диапазона от мобильных телефонов (ЭМИ РЧД МТ). В связи с этим все большее значение приобретает оценка их распространенности и интенсивности воздействия на различные группы населения. Большая часть опубликованных к настоящему времени работ, выполненных с применением анкетного метода, отражает результаты однократных исследований: изучение влияния МТ на поведение детей [8, 10], изучение воздействия на когнитивные функции взрослых [7, 9] и подростков [6]. В 2009 г. Ю. В. Черненко и О. И. Гуменюк провели исследование влияния рассматриваемого фактора на здоровье 277 школьников в возрасте 11 — 16 лет. По результатам анкетирования установлено, что использование мобильных телефонов оказывает негативное влияние на здоровье их владельцев, предъявляющих жалобы на головные боли, повы-

шенную слабость, утомляемость, раздражительность. Кроме того, для владельцев мобильных телефонов характерны высокий уровень агрессивности, тревожности, враждебности и социального стресса, низкий уровень стрессоустойчивости [4]. В 2011 г. Ю. А. Кувшинов опубликовал результаты своего исследования, в котором было проанкетировано 502 студента. Автор установил высокую частоту предъявления жалоб на головные боли, ухудшение самочувствия и другие субъективные ощущения [2]. Эти исследования различаются по объекту и дизайну, что не позволяет провести корректное сравнение полученных данных и оценить динамику процессов. В 2012 г. опубликованы результаты лонгитудинального исследования Н. И. Хорсева, Ю. Г. Григорьев, Н. В. Горбунова. Обследованы 225 детей в возрасте 5 — 12 лет в период 1999 — 2003 гг. Установлено негативное влияние излучения мобильного телефона на показатели простой слухомоторной реакции, эффективность коррекционно-развивающих занятий с логопедом, на фонематическое восприятие [5]. Кафедрой общей гигиены с экологией ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова с 2002 г. проводилось лонгитудинальное многоэтапное исследование студентов с поперечным дизайном (cross sectional study). Это дало возможность провести сравнение интенсивности воздействия и распространенности изучаемого фактора среди студентов по годам, за период 12 лет с 2002 по 2014 г. При этом анкетирование проводилось в 3 этапа: 2002 — 2003, 2010 — 2012 и 2014 г.

Цель исследования — сравнительная оценка распространенности и интенсивности воздействия мобильных телефонов на студентов за период с 2002 по 2014 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено лонгитудинальное многоэтапное исследование с поперечным дизайном (cross sectional study) методом стандартизированного интервью по анонимной анкете.

Результаты 1-го этапа исследования (2002 — 2003 гг.) описаны в статье [1], поэтому в данной публикации основное внимание уделено 2-му и 3-му этапам.

Анкетирование на втором этапе (2010 — 2012 гг.) проходили студенты III курса лечебного и стоматологического факультетов ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. В анкету вошли вопросы об интенсивности использования МТ (количество звонков в день, их продолжительность), о распространенности МТ, о его расположении ночью и о наличии тех или иных субъективных жалоб, как непосредственно связанных с разговором МТ, так и отмечаемых опрошенными в целом. Всего было собрано 1236 валидных анкет. Были опрошены 365 мужчин (29,5 %) и 871 женщина (70,5 %). 97,8 % респондентов были в возрасте 18 — 25 лет. Анкета третьего этапа (2014 г.) была направлена на получение актуальной информации об интенсивности использования студентами МТ и беспроводного доступа в Internet. В нее вошли вопросы о времени и количестве звонков за день, об интенсивности использования доступа с МТ в Internet, о расположении МТ ночью. На данном этапе были опрошены студенты II курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Было собрано 375 валидных анкет. Среди анкетированных оказалось 109 мужчин (29,1 %) и 266 женщин (70,9 %). Анализ проводился с помощью программного пакета «IBM SPSS Statistics 21».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам второго этапа исследования было установлено, что все опрошенные студенты используют МТ. Из них 20,9 % постоянно пользуются сразу двумя или более аппаратами. При этом 38,3 % опрошенных указали, что их МТ относится к категории «смартфон», 7,8 % используют обычный МТ, и 53,8 % не смогли ответить на данный вопрос (не указали марку и/или модель своего МТ). Почти все опрошенные (90,5 %) начали использование МТ до совершеннолетия. Значительная часть респондентов (96,8 %) использует МТ уже 4 года или более, 52,0 % имеют стаж использования МТ 6 — 8 лет, а 16,4 % — 9 лет и более.

В анкете задавался вопрос о расположении МТ ночью. Всего 35 человек (2,8 %) выключают на ночь свой МТ, и только 8 (0,6 %) оставляют его в другой комнате. В спальне, но на удалении от кровати МТ располагают 227 респондентов (18,4 %). Все остальные опрошенные ночью держат МТ вблизи от головы: 50,6 % — на прикроватной тумбочке и 27,6 % —

под подушкой или рядом с ней. Это имеет большое гигиеническое значение, так как и в режиме ожидания МТ остается источником ЭМИ.

Основными показателями интенсивности использования МТ являются количество и продолжительность вызовов в день. Около трети опрошенных (31,3 %) совершают единичное (до пяти) количество звонков в день, 39,7 % — 5 — 10 звонков в день, а 20,1 % — более 10. На этот вопрос затруднились ответить 8,9 % опрошенных, что, скорее, говорит о большом количестве совершаемых ими звонков, чем о малом.

Не более 10 мин в день разговаривают по МТ 22,7 % опрошенных, большинство (56,4 %) говорят от 10 мин до часа в день, а 15,2 % — более часа, при этом 6,5 % — более 2 часов. 5,7 % затруднились ответить, что также может говорить о большой продолжительности вызовов у этих респондентов.

Доступ в Internet с мобильного телефона не используют 36,2 % опрошенных. 35,4 % используют его нерегулярно, а 17,1 % — регулярно. У 11,2 % студентов мобильный Internet подключен круглосуточно.

Для более точного анализа и дифференцировки жалоб анкета включала вопросы как об общих субъективных жалобах на здоровье и самочувствие анкетированных, так и об их наличии или отсутствии непосредственно во время и/или после разговора по МТ.

Обращает на себя внимание наличие во время и/или после разговора по МТ у 53,6 % опрошенных жалоб на дискомфорт в области уха, у 35,8 % — на снижение работоспособности, у 26,9 % — на снижение внимания, у 18,9 % — на ухудшение самочувствия и у 16,4 % — на головные боли.

Среди субъективных общих жалоб, встречающихся у студентов независимо от использования ими МТ, наиболее значимыми оказались жалобы на раздражительность (у 54,6 %), быструю утомляемость (у 40,1 %), снижение работоспособности (у 35,8 %), частые головные боли (у 23,1 %). Отдельно стоит выделить вопрос о наличии субъективных жалоб на ухудшение состояния волос (сухость, ломкость и пр.) — на это указали 52,4 % респондентов.

Исследование проводилось и для оценки интенсивности использования беспроводного доступа в Internet. Около половины опрошенных не имели никакого беспроводного доступа в Internet (46,4 %).

Доступ по технологии wi-fi (при помощи беспроводного маршрутизатора, у себя дома) использовали 42,1 %. Другие виды беспроводного доступа менее распространены среди опрошенных. Доступ по технологии wimax (оператор Yota, в настоящее время использует технологию LTE) использовали лишь 4,7 %, а доступ при помощи 3G-модема — 10,1 % опрошенных студентов.

Доступ по технологиям wimax и 3G предполагает использование модема, который подключается непосредственно к абонентскому устройству (компью-

тер, ноутбук), т. е. в непосредственной близости от пользователя. Расположение wi-fi-маршрутизатора в пределах дома может быть любым. На следующие три вопроса отвечали только те, кто пользуется беспроводным доступом. Согласно полученным данным, из них 27,3 % расположили беспроводной интерфейс на рабочем месте, 36,6 % — на одинаковом удалении от рабочего места и спальни, а у 36,1 % беспроводной интерфейс расположен в спальне.

Не менее важное значение имеет режим работы беспроводного интерфейса. Только 9,2 % опрошенных указали, что выключают последний на ночь. У 22,2 % беспроводное устройство включается только на время доступа в сеть, а у 68,6 % опрошенных оно работает круглосуточно.

Также был задан вопрос о стаже использования беспроводного доступа в Internet. Около четверти студентов — пользователи первого года (24,2 %). Стаж от года до двух имеют 35,8 %, от трех до четырех лет — 26,4 %, и 13,6 % имеют стаж 5 лет и более.

Для оценки осведомленности о распространенности рассматриваемого фактора риска респондентам были предложены вопросы о количестве беспроводных устройств, окружающих их, и о количестве беспроводных сетей, в зону вещания которых попадает их местожительство. Были получены следующие данные: не знают о количестве соседних сетей wi-fi 31,7 %; 21,3 % утверждает, что их дом не попадает в зоны вещания сетей wi-fi; у 15,2 % — единичное количество, а у 17,8 % — от четырех до десяти сетей. Попадают в зону вещания более чем 10 соседских беспроводных сетей дома 14 % опрошенных.

Количество беспроводных клиентских устройств (компьютер, ноутбук, нетбук, ультрабук, планшет, МТ, беспроводная гарнитура и пр.) окружающих респондентов каждый день не известно 15,5 %. Около половины опрошенных (53,5 %) сообщают о единичном количестве таких устройств. Около четверти (24,6 %) утверждают, что таких устройств от четырех до десяти. И 6,4 % опрошенных указали, что их более десяти.

После анализа генеральной совокупности когортным методом было проведено изучение связи между интенсивностью воздействия фактора риска и частотой предъявления жалоб. Когорты формировались по следующим факторам-предикторам: продолжительность разговоров по МТ (1 когорта — говорящие 10 мин в день и менее, 2 когорта — один час и более в день), количество звонков, совершаемых в день (1 когорта — совершающие 5 звонков в день и менее, 2 когорта — 10 звонков и более), расположение МТ ночью (1 когорта — вдали от головы, 2 когорта — вблизи головы).

Когорты сравнивались по частоте предъявления жалоб на головные боли после или во время разговора по МТ, общую слабость после или во время разговора по МТ, на проблемы с волосами и на сни-

жение работоспособности. Всего было сделано 12 групповых сравнений, что потребовало внесения поправки уровня значимости для множественных сравнений. Использовался метод FDR-контроля (False Discovery Rate control: Benjamini, Hochberg, 1995), скорректированный уровень значимости составил 0,0375. Значения p рассчитывались с поправкой Йейтса на непрерывность.

Было установлено, что разговаривавшие час и более в день в 2,14 раза чаще жаловались на головные боли во время или после разговора по МТ ($p = 0,0003$) и в 2,8 раза чаще на общую слабость после или во время разговора по МТ ($p = 0,0003$), по сравнению с теми, кто говорил 10 мин и менее в день. Разговаривавшие час и более в день в 1,28 раза чаще жаловались на проблемы с волосами ($p = 0,006$), по сравнению с теми, кто говорил 10 мин и менее в день. Зависимости частоты предъявления жалоб на снижение работоспособности от продолжительности разговоров за день не обнаружено ($p = 0,9030$).

Те, кто совершал большое количество звонков за день (10 и более), в 1,72 раза чаще жаловались на головные боли после или во время разговора по МТ ($p = 0,0037$) и в 2,46 раза чаще на общую слабость после или во время разговора по МТ ($p = 0,0016$), по сравнению с теми, кто совершал единичное количество звонков в день (5 и менее). Зависимости частоты предъявления жалоб на проблемы с волосами ($p = 0,4837$) и снижение работоспособности ($p = 0,8080$) от частоты разговоров за день не обнаружено.

Люди, располагавшие МТ ночью вблизи от головы, в 1,19 раза чаще жаловались на проблемы с волосами ($p = 0,0128$), чем люди, располагавшие его ночью вдали от головы. Повышения риска снижения работоспособности ($p = 0,4680$) при расположении МТ ночью у головы пользователя не обнаружено.

Те, кто располагал беспроводной интерфейс (маршрутизатор, модем или точку доступа) в спальне, в 1,27 раза чаще жаловались на проблемы с волосами ($p = 0,0028$) и в 1,47 раза чаще на снижение работоспособности ($p = 0,0004$) по сравнению с теми, кто располагал его вне спальни.

Полученные значения относительного риска можно считать невысокими, однако стоит помнить, что рассматриваемые факторы (излучение МТ и устройств беспроводного доступа в Internet) имеют низкую интенсивность и высокую распространенность. При этом получены статистически значимые результаты, прошедшие поправку на множественность сравнений.

По результатам третьего этапа анкетирования было установлено, что все опрошенные студенты используют МТ. Об интенсивности использования МТ можно судить по следующим основным показателям: стаж использования, количество звонков в день, продолжительность звонков за день

Таблица 1

Средние значения показателей интенсивности использования МТ

Показатель	Значение	
	пользователи обычных МТ	пользователи смартфонов
Средний стаж использования, лет	8,4±0,2	8,4±0,1
Среднее количество звонков, совершаемых за день	5,4±0,5	7,2±0,3
Средняя продолжительность всех разговоров за сутки, мин	35,4±4,9	38,5±2,5

и длительность использования беспроводного доступа в Internet в день. Средние значения показателей интенсивности использования МТ приведены в табл. 1. Установлены статистически значимо большее ($p = 0,003$) количество совершаемых звонков и незначительно большая продолжительность звонков за сутки у пользователей смартфонов.

Стаж использования у 96,8 % составил 5 лет и более, а у 23,2 % опрошенных студентов — 10 лет или больше. Количество звонков, совершаемых за день, у 50 % опрошенных более 5-ти, а у 25,3 % — более 10. Это имеет большое гигиеническое значение, так как в режиме набора номера мощность излучения значительно выше, чем в режиме разговора. Продолжительность всех разговоров за сутки меньше 10 мин в день лишь у 20 % опрошенных. 50 % опрошенных говорят более 25 мин в день и 21,9 % — один час и более.

Согласно методическим рекомендациям по оценке риска для здоровья населения [3] при воздействии переменных электромагнитных полей, на настоящий момент признан доказанным повышенный риск развития опухолей головного мозга (глиомы и менингиомы) при длительном (стаж более 10 лет) и интенсивном (более 1 часа разговоров в день) использовании МТ. Среди опрошенных студентов в данную группу риска попадает 8,8 %.

Используя U критерий Манна — Уитни, удалось подтвердить некоторые зависимости, имеющие гигиеническое значение. В частности, пользователи смартфонов совершают статистически значимо большее число звонков. И сам факт наличия смартфона определяет использование мобильного Internet. Важно учитывать, что доля смартфонов на рынке неуклонно растет, что само по себе увеличивает интенсивность и распространенность фактора. Женщины совершают большее количество звонков и больше пользуются мобильным доступом в Internet. Также женщины чаще располагают МТ ночью в близости от головы. Те, кто использует гарнитуру, совершают большее количество звонков с большей продолжительностью. Все вышеуказанные зависимости статистически значимы ($p \leq 0,01$).

Основным преимуществом нашей работы является возможность сравнения результатов отдельных этапов между собой. Это позволило выявить важные тенденции в распространении фактора и отметить некоторые его особенности. На начальном этапе, в 2002 г. было 40 % студентов без МТ, на следующий же год их стало меньше четверти. На последующих этапах у всех студентов был хотя бы один МТ. В 2010 г. был зафиксирован пик использования двух и более МТ

одновременно: это отметили примерно четверть опрошенных. В 2012 и 2014 г. их число уменьшилось, что может объясняться появлением и распространением МТ, поддерживающих работу одновременно двух и более сим-карт. Результаты сравнения приведены в табл. 2.

Смартфонов на первом этапе исследования еще не существовало, летом 2003 г. появилось всего две такие модели, и их доля на рынке была ничтожна. Смартфоны отличаются большой функциональностью и предоставляют доступ к мобильному Internet, их пользователи значимо чаще пользуются услугами связи. Существует четкая тенденция к увеличению доли смартфонов, что говорит и об увеличении интенсивности воздействия фактора в целом. В 2010 г. смартфонами пользовались 21,0 % опрошенных, но уже к 2012 г. их доля выросла до 56,3 %, а в 2014 г. достигла 75,2 %.

На первом этапе большинство пользователей МТ начинали его использование только после окончания школы, в последующие годы большая часть студентов (93,9 % в 2012 г.) начинали пользоваться МТ еще в школе, до исполнения 18 лет. В 2002 — 2003 гг. студенты преимущественно (71,2 %) имели пользовательский стаж до одного года, а в 2014 г. таких студентов уже не оказалось вовсе. Большое значение имеет тенденция к увеличению количества студентов со стажем использования МТ 9 лет и более с 8 % в 2010 г. до 46,3 % в 2014 г. Это может быть связано с риском развития опухолей мозга [3, 11, 12].

Любопытным образом изменялось по годам расположение МТ ночью. На первом этапе только 11,3 % студентов держали МТ под подушкой и 62,2 % —

Таблица 2

Сравнение результатов анкетирования по этапам

Показатель	Значение		
	I этап (2002/2003 г.)	II этап (2010/2012 г.)	III этап (2014 г.)
Доля студентов, использующих МТ, %	60/76,5	100	100
Доля смартфонов среди общего числа используемых МТ, %	0	21,0/56,3	75,2
Доля студентов, имеющих стаж использования МТ до 1 года, %	71,2	0,2/0,3	0,0
Доля студентов, имеющих стаж использования МТ 9 и более лет, %	0,0	8,0/25,2	46,3
Доля студентов, которые оставляют МТ на ночь у головы, %	73,5	79,0/77,4	65,3
Доля студентов, разговаривающих час и более в сутки, %	3,9	14,8/15,6	22,0

у кровати, в 2010 г. так поступали 29 и 50 %, а в 2012 г. — 26,2 и 51,2 % соответственно. В 2014 г. на расположение МТ ночью у головы (под подушкой, рядом с подушкой, на тумбочке у кровати) указали 65,3 % опрошенных студентов. Таким образом, студенты на протяжении всех этих лет располагают телефон ночью рядом с собой, при этом в последние годы чаще у головы. Это говорит о крайне низкой обеспокоенности потенциальными негативными последствиями для здоровья от воздействия излучения МТ.

Также установлена устойчивая тенденция к увеличению общей продолжительности звонков за день. Доля студентов, разговаривающих час и более в сутки, увеличивалась: составляла 3,9 % в 2002 — 2003 гг., около 15 % в 2010 — 2012 и 22 % в 2014 г., что также связано с дополнительными рисками.

Таким образом, можно сделать следующие **выводы**.

1. Продолжает увеличиваться интенсивность использования беспроводных систем связи. Причем не только за счет увеличения количества звонков и их продолжительности, но и за счет использования беспроводного доступа в сеть Internet с МТ.

2. Важную роль в увеличении интенсивности воздействия ЭМИ МТ играет распространение смартфонов, которые предоставляют дополнительные возможности по использованию современных беспроводных стандартов. Установлено, что с каждым годом пользоваться МТ начинают дети все более младшего возраста, таким образом, усиливается воздействие на молодое поколение и всю популяцию в целом.

3. Стаж использования МТ у части молодых людей (студенты в возрасте около 20 лет) уже является фактором риска онкологических заболеваний головного мозга. При этом значительная часть студентов (44,1 % опрошенных в 2014 г.) окажется в той же группе риска в ближайшие два года.

4. Обеспокоенность вредом от данного фактора риска не увеличилась за период исследования (12 лет), равно как и осталась невысока осведомленность о его негативных эффектах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карелин А. О. и др. Гигиенические аспекты использования мобильных телефонов студентами Санкт-Петербурга // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. акад. И. П. Павлова. — 2005. — Т. 12. — № 4. — С. 16 — 19.
2. Кувшинов Ю. А. Влияние компьютера и сотового телефона на физическое и психическое здоровье студентов // Современ. проблемы науки и образования. — 2011. — № 6. — С. 257.
3. МР 2.1.10.0061-12 «Оценка риска для здоровья населения при воздействии переменных электромагнитных полей (до 300 ГГц) в условиях населенных мест». — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиол. Роспотребнадзора, 2012. — 29 с.

4. Черненко Ю. В., Гуменюк О. И. Гигиенические аспекты изучения влияния мобильных телефонов и персональных компьютеров на здоровье школьников // Гигиена и санитария. — 2009. — № 3. — С. 84 — 86.

5. Хорсева Н. И., Григорьев Ю. Г., Горбунова Н. В. Изменения параметров простой слухомоторной реакции детей — пользователей мобильной связью: лонгитюдное исследование // Радиационная биол. Радиоэкология. — 2012. — Т. 52. — № 3. — С. 282 — 292.

6. Abramson M. J., Benke G. P., Dimitriadis C. Mobiletelephonneuseis associated with changes in cognitive function in young adolescents // Bioelectromagnetics. — 2009. — № 30(8). — P. 678 — 686.

7. Cinel C. Exposure to mobile phone electromagnetic fields and subjective symptoms: a double-blind study / C. Cinel, R. Russo, A. Boldini, E. Fox // Psychosom. Med. — 2008. — № 70(3). — P. 345 — 348.

8. Divan H. A. Prenatal and postnatal exposure to cell phone use and behavioral problems in children / H. A. Divan, L. Kheifets, C. Obel, J. Olsen // Epidemiology. — 2008. — № 19(4). — P. 523 — 529.

9. Riddervold I. S., Pedersen G. F., Andersen N. T. et al. Cognitive function and symptoms in adults and adolescents in relation to rf radiation from UMTS base stations // Bioelectromagnetics. — 2008. — № 29(4). — P. 257 — 267.

10. Thomas S. Exposure to radio-frequency electromagnetic fields and behavioural problems in Bavarian children and adolescents / S. Thomas, S. Heinrich, R. von Kries, K. Radon // Eur. J. Epidemiol. — 2010. — № 25(2). — P. 135 — 141.

11. Hardell L., Carlberg M., Soderqvist F. et al. Long-term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for > 10 years // Occup. Environ. Med. — 2007.

12. Hardell L., Hansson Mild K., Carlberg M. Pooled analysis of two case-control studies on use of cellular and cordless telephones and the risk for malignant brain tumours diagnosed in 1997 — 2003 // Int. Arch. Occup. Environ. Health, 2006.

РЕЗЮМЕ

А. О. Карелин, А. В. Бабалян

Гигиеническая оценка использования мобильных телефонов студентами ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова

Статья представляет результаты исследования распространенности и особенностей использования мобильных телефонов среди студентов. В рамках исследования проведено анкетирование в несколько этапов за период 12 лет, общее число анкет — более 2000. Проведен анализ полученных данных с выявлением важнейших тенденций по распространению фактора риска.

Ключевые слова: мобильный телефон, воздействие, жалобы, интенсивность, распространенность, излучение, зависимость.

SUMMARY

A. O. Karelin, A. V. Babalyan

Sanitary value of mobile phone usage by students of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

This article presents results of study in prevalence and usage intensity of mobile phones among students. Within the study questionnaire survey in several stages took place during a period of 12 years. More than 2000 people were questioned. All collected data were analyzed and the most important tendencies in risk factor prevalence were detected.

Keywords: mobile phone, effects, complaints, intensity, prevalence, radiation, dependence.

ПАМЯТКА ДЛЯ АВТОРОВ

«Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал СПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

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

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов;
- реклама.

Общими критериями работ, принимаемых для публикации в «Ученых записках СПбГМУ», является актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Обычной формой рукописи является оригинальная статья, текст которой включает в себя введение, материалы и методы исследования, результаты проведенной работы, обсуждение результатов, список литературы.

Обзоры, лекции, статьи по истории медицины и работы, доложенные и одобренные Научным советом СПбГМУ, принимаются после предварительного согласования с Редакцией или по ее заказу.

Правила рецензирования статей:

1. Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.
2. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.
3. Один из рецензентов является членом редколлегии журнала
4. Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное закрытое рецензирование) рукописей.
5. На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.
6. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ
7. Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса
8. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.
9. Статьи, посвященные диссертационным исследованиям, публикуются в журнале бесплатно.

Документы, необходимые для представления статьи в редакцию:

- 1) статья на бумажном носителе в 2-х экземплярах с подписями всех авторов статьи с указанием их должностей и званий, рабочих адресов и телефонов для связи, а также с подписью руководителя подразделения;
- 2) электронный вариант статьи на CD-диске, соответствующий бумажному варианту;
- 3) направление от учреждения для публикации статьи в журнале «Ученые записки СПбГМУ»;
- 4) экспертное заключение руководителя об отсутствии в материале статьи сведений, не подлежащих опубликованию, подтверждением, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, сообщением о возможном конфликте интересов;
- 5) письмо-сопровождение, подтверждающее передачу прав на публикацию статьи в неограниченном количестве экземпляров, с подписями всех авторов.

Электронные версии статей, полученные через Интернет, без оригиналов указанных выше документов редакцией не рассматриваются.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и в такой последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

ЮРИДИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Подача рукописи означает, что описываемая работа не публиковалась ранее; что она не находится на рассмотрении где-либо еще; что ее публикация одобрена всеми авторами (соавторами) и организацией, где была выполнена работа.

Автор (соавторы) предоставляют издателю на срок до 10 лет следующие права:

- право на воспроизведение работы без ограничения тиража экземпляров;
- право на опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения;
- право на распространение произведения любым способом, в том числе через Интернет;
- право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;
- право на доведение до всеобщего сведения;
- право на переработку произведения и внесение изменений;
- право на использование метаданных произведения (название, имя автора (правообладателя), аннотация, библиографические материалы и пр.) путем распространения и доведения до всеобщего сведения, обработки и систематизации, а также включения в различные базы данных и информационные системы;
- право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящим правилам публикации права третьим лицам без выплаты автору (соавторам) вознаграждения.

Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора (соавторов) с правилами журнала.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статьи представляются в редакцию на дисках (CD-диск), подготовленных на любом IBM-совместимом компьютере в текстовом редакторе «Word» (версия 7.0 и выше) с распечаткой текста на белой бумаге в двух экземплярах. Работы должны быть напечатаны шрифтом TimesNewRoman, 14 кеглем, через два интервала с полями сверху — 20 мм, слева — 30 мм, справа — 10 мм, снизу — 20 мм. Все страницы статьи должны быть пронумерованы арабскими цифрами.

Таблицы. Каждая таблица должна быть напечатана на отдельной странице, иметь номер и название. Все графы в таблице должны иметь заголовок, сокращения слов в таблице допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68. Ранее опубликованный материал указывается в форме ссылки в конце заголовка таблицы. При внесении в материал таблиц изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги или ватмана, размером не более 20×30 см, черной тушью; микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный 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 предоставлять ее **в виде отдельного файла в форматах tif, psx, bmp, xls** и т. п. на CD-диске. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник в форме ссылки в конце подписи. При внесении в материал иллюстраций изменений, необходимо предоставить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца). Люди, изображенные на фотографиях, не должны быть узнаваемыми, либо автор должен предоставить в редакцию письменное разрешение на публикацию этих иллюстраций от лица, изображенного на фотографии.

Для *оригинальной статьи* суммарный объем (текст, иллюстрации, список литературы, резюме на русском и английском языках и ключевые слова) не должен превышать 10 страниц (бумага А4), напеча-

танных 14 кеглем, через 2 интервала. *Краткое сообщение* (до 4-х страниц) оформляется аналогичным образом, число иллюстраций и таблиц — не более трех, список использованной литературы в краткое сообщение не включается, резюме не требуется.

Объем и оформление других видов работ (обзоры, лекции или иное) согласуются с Редакцией заранее.

СТАТЬИ, НАПРАВЛЕННЫЕ В ЖУРНАЛ, ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ

Титульный лист (печатается на отдельной странице) включает: 1) название статьи; 2) ФИО автора (соавторов); 3) ученую степень автора (соавторов); 4) место (места) выполнения работы, служебный адрес (адреса) и телефон; 5) фразу «Авторы ознакомлены с памяткой для авторов и полностью согласны с имеющимися требованиями»; 6) подпись автора (соавторов); 7) источники финансирования. В нижней части этого листа следует проставить должность, ученое звание, степень, а также телефон, факс и e-mail (если имеются) автора, с которым Редакция будет поддерживать связь.

Данные об авторах указываются в последовательности, которая определяется их совместным решением и подтверждается подписями на титульном листе. Иные лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не могущие принять на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного разрешения) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи.

Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных авторов. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов. В тексте статьи ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3 – 6], [8, 9].

Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Резюме, объемом не более 150 слов, в котором коротко, но исчерпывающе излагается основное содержание работы. Резюме должно включать ФИО авторов, название работы и место ее выполнения; *ключевые слова* (не более 6), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Вся указанная информация приводится **на русском и английском языках**.

ЭТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ

Защита прав человека и животных. Рукописи, подаваемые на публикацию, должны содержать заявление о том, что исследования с участием человека/людей одобрены соответствующим комитетом по этике и проводились в соответствии с законодательством.

Соблюдение прав пациентов и конфиденциальность. Пациенты имеют право на соблюдение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Информация, позволяющая установить личность, включая ФИО пациентов, номера больниц и историй болезней, не должна публиковаться в виде письменных описаний и фотографий без предоставления письменного согласия пациента или его законного представителя. Авторы статьи должны предоставить в Редакцию письменное информированное согласие пациента или его законного представителя на распространение информации и сообщить об этом в статье.

РАЗНОЕ

1. В статью рекомендовано включать не более 5 соавторов.
2. Титульный лист в общий объем оригинальной статьи или краткого сообщения не включается.
3. В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.
4. Все сокращения и аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании, кроме символов химических элементов и сокращенных названий метрических единиц.
5. Исправленные автором после рецензирования и перепечатанные рукописи возвращаются в редакцию не позднее одного месяца, а исправленные гранки — через одну неделю.
6. Авторский гонорар и оплата труда по рецензированию рукописей не предусмотрены.
7. Материалы, не принятые к печати, возвращаются авторам по их заявлению по месту нахождения Редакции журнала не позднее, чем в течение трех месяцев с момента отказа в печати.

8. Один авторский экземпляр журнала можно получить в Издательстве СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Электронная версия журнала размещается в Интернете по адресу <http://1spbgmu.ru/ru/>. Рассылка авторских экземпляров журнала почтой не осуществляется.

**ОФОРМЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМИ ПРАВИЛАМИ РУКОПИСИ
СЛЕДУЕТ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:**

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Ученые записки СПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-70-07
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
www.1spbgmu.ru/ru/

Главный редактор — академик РАН, профессор *С. Ф. Багненко*

Зам. главного редактора — профессор *Э. Э. Звартау*

Зам. главного редактора — чл.-корр. РАН, профессор *Ю. С. Полушин*

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «Record of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University» («Record of IPP-SPSMU») is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

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

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- to assist the practitioner
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses;
- advertisement.

The general criteria for publication of a manuscript submitted to the «Record of IPP-SPSMU» are novelty and actuality of the presented material, its theoretical and practical value. The accepted form of a manuscript is the original text incorporating introduction, materials and methods, results, discussion, and summary (in Russian and English).

Reviews, lectures, and papers approved by the Scientific Board are admitted for publication after the Editorial Board approval.

Rules of the articles reviewing:

1. The Editorial board provides practitioner led assessment (double-blind review) of the materials according to their category for the expert assessment.
2. All reviewers are the acknowledged experts on the subject of the reviewed materials and have publications on the subject of the reviewed article during the past 3 years.
3. One of the reviewers is a member of the Editorial board.
4. The Editorial board provides practitioner led assessment (double-blind review) of the manuscripts.
5. Based on written reviews and the conclusion of the Editorial board of the manuscript is accepted for publication, sent to the author (co-authors) for revision, or it is rejected.
6. In case of refusal in publication of article, the Editorial board sends a reasoned refusal to the author.
7. The Editorial board is obliged to send copies of reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation upon receipt of the corresponding request at the editorial office.
8. The reviews are kept at the publishing house and the editorial office for 5 years.
9. The articles devoted to the dissertation research are published in the journal free of charge.

The documents to be presented to the Editorial Board are:

- 1) the article on the paper sheet in two copies with signatures of all co-authors, their posts and ranks, office telephones for communication, and the department chief signature;
- 2) an electron variant of the article on a CD-disc;
- 3) recommendation from the office for publication of the paper in the journal «Record of IPP SPSMU»;
- 4) an expert conclusion from the office supervisor on the absence of any information not to be published; on confirmation of the fact that the material presented had not been published in other journals nor has been accepted by other publishing organizations; as well as information on the possible conflict of interests;
- 5) a covering letter confirming transfer of the rights on publication of the article in unlimited number of copies signed by all authors.

The electron versions of the articles without the above mentioned documents are not accepted.

The Editorial Board is authorized to publish the accepted manuscripts in the most optimal manner for the Journal.

LEGAL REQUIREMENTS

Submission of a manuscript for publication signifies that the work had not been published anywhere; that it had not been accepted by any other publishing house; that its publication was approved by the authors and by the institution where the work had been done.

The author/co-authors grant the Publishing House — for ten years — the following rights:

- to reprint the work without restriction of the copies;
- to publish, promulgate and duplicate the work;
- to distribute the work by any method, including Internet;
- to openly use and demonstrate the work for information and advertisement;
- to make corrections and to recast the text;
- to use the metadata (the title of the work, the author's name, annotation, bibliographic material etc.) for distribution and promulgation, for correction and systematization, for including the information into various data bases and other information systems;
- to cede the information as a whole or partially - in accordance with the rules currently in force - to a third person (royalties are not provided).

Submission of a manuscript to the Editorial Board is a confirmation of the author(s) agreement with the requirements.

MANUSCRIPT PREPARATION

A manuscript of a Regular Article should be printed in triplicate, double-spaced using 2.5 cm wide margins all around, and restricted to 10 A4 numbered pages. The space allotted should incorporate all sections of the manuscript, including the numbered, alphabetically arranged, and full (with titles in quotation) List of References. In the text, the references are given as figures in the square parentheses. Figures and/or photos are submitted on the separate sheets, with indication of their optimal place on the left margins of the text. Up to six single (9×12 cm) or two composite (14×18 cm) halftone photos ready for PC-scanning are accepted, each one with a scale bar, markings (if necessary), and figure legends as well as magnifications and staining modes on a separate sheet. All illustrations should be identified on the back with figure number, running title of the paper, name of the first author, and an arrow indicating the top. Short Communication should not exceed four pages, with three single or one composite photos, ten quotations, and the arrangement as in a Regular Article. Style and length for the Review Articles, Lectures, and History of Medicine Articles are to be stipulated with the Editor before the manuscript submission.

Manuscripts not conforming to the Regulations will be returned to the authors without assessment.

Title page. The title page bears the name(s) of the author(s), the title of the manuscript, the institution(s) where the work was done, all addresses and signatures of the authors. On the bottom of the Title Page, a full name, person's duties, academic degree(s), affiliation, as well as the address, phone, facsimile, and e-mail coordinates are placed as to the author to whom the Journal should communicate.

Summary. Summary should written (150 words or less) on a separate sheet and followed by up to six key words, in italics, on a separate line.

Disk Submission. The CD-disk file of all sections of the paper, except for photos, should accompany the manuscript prepared on PC-IBM (not Apple Mackintosh) compatible computer. Include an ASCII version on the disc, together with the word-processed version.

ETHICS STANDARDS

Defence of the rights of people and animals. A manuscript to be submitted should include a statement that the investigation of the problems concerning human beings and animals had been approved by a corresponding Commission on Ethics and had been carried out in full accordance with the legislation.

Observation of the patient's rights and confidence. A patient has a right to confidence that cannot be violated without his/her consent. The data on the patients name, the hospital number, and the case history are not to be disclosed by written description and photos without written consent of the patient or his legal representative. The author of a manuscript should produce a written consent of the patient or his/her legal representative to spreading of the data and mention the fact in the manuscript.

MISCELLANEOUS

1. The number of the authors should not exceed five persons.
2. Title page, summary, any figures, and figure legends are not included in the space allotted to a manuscript, of either Regular Article or Short Communication type.
3. All measurements should be presented in the symbols of the Numerical System except the values with specific notations.
4. All abridgements and abbreviations — except the chemical element symbols and the metric system units — should be deciphered when first mentioned in the text.
5. It is advisable for the contributors to return the revised and re-printed versions of the manuscripts, and also the approved galley proofs within one month and one week after receipt, respectively. Otherwise, publishing of the manuscripts can be delayed.
6. The author and the reviewer royalties for the papers revised and published are not provided for.
7. A manuscript rejected by the IPP SPSMU may be returned to the authors at the Editorial Board office on receiving a request within 3 months.
8. The author's copy of the journal may be obtained in the Editorial office. The electronic version of the Record as given in Internet the address is <http://www.spb-gmu.ru>. Delivery of the Journal to the authors is not provided.

SUBMISSION ADDRESS:

197022, St. Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University
Editorial Office of the journal «Records of SPbSMU»

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-70-07
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
www.1spbgmu.ru/ru/

Editor-in-chief — S. F. Bagnenko, MD, PhD, DMSc, academician of RAMS, professor

Deputy Editors — E. E. Zvartau, MD, PhD, DMSc, professor

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

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 28.03.2016. Формат бумаги 60×90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 9,25. Тираж 1000 экз. № 39/16.
РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8.