



Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ

№ 3 2016

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

Научно-практический медицинский журнал Медицинский вестник Юга России

№ 3 2016
(июль–сентябрь)

Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Издание выходит ежеквартально

Главный редактор

Профессор, д.м.н. Шлык С.В.

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И.

Д.м.н., доц. Набока Ю.Л.

Члены редакционной коллегии:

Проф., д.м.н. Амбалов Ю.М.

Проф., д.м.н. Балязин В.А.

Проф., д.м.н. Батюшин М.М.

Проф., д.м.н. Волков А.Г.

Проф., д.м.н. Домбровский В.И.

Проф., д.м.н. Дроботя Н.В.

Доц., д.м.н. Елисеев Д.Н.

Проф., д.м.н. Женило В.М.

Проф., д.м.н. Иванишко Ю.А.

Проф., д.м.н. Кастанаян

Проф., д.м.н. Коган М.И.

Проф., д.м.н. Кондратенко Т.А.

Проф., д.м.н. Лебедеженко А.А.

Проф., д.м.н. Макляков Ю.С.

Проф., д.м.н. Максюков С.Ю.

Проф., д.м.н. Рымашевский А.Н.

Проф., д.м.н. Сизякина Л.П.

Проф., д.м.н. Сикилинда В.Д.

Проф., д.м.н. Солдаткин В.А.

Д.м.н. Хоронько Ю.В.

Проф., д.м.н. Черкасов М.Ф.

Проф., д.м.н. Шамик В.Б.

Проф., д.м.н. Шатохин Ю.В.

Beckurts K. Tobias E., M.D., Ph.D.

Naber K.G., M.D., Ph.D.

Pfister G., M.D., Ph.D.

Редакционный совет:

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Арутюнов Г.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Член-корр. РАН, проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. НАМН Украины, проф. Думанский Ю.В. (Донецк, Украина)

Академик МАИ, проф. Загородний Н.В. (Москва, Россия)

Академик НАМН Украины, проф. Запорожан В.Н. (Одесса, Украина)

Д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Линде В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Мухин Н.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАЕН, РАН, проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Академик РАН, проф. Сидоренко Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Царегородцев А.Д. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопапов А.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Всю корреспонденцию направлять по адресу:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Редакция журнала

«Медицинский вестник Юга России»

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2016 г.

Подписано в печать 09.09.2016 г. Зак. 335.

Тираж 1000

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-44694 от 21 апреля 2011 г.

©Редакционно-издательский отдел «ГБОУ ВПО РостГМУ», 2010

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендуются ВАК для публикаций основных результатов диссертаций на соискание учебных степеней доктора и кандидата наук.

Содержание:

Обзоры

► **Волкова Н.И., Поркшеян М.И.,
Гюльмагомедова А.Н.**

Бурная жировая ткань у взрослых: согласительное
мнение и рекомендации для проведения будущих
экспериментов

► **Дудникова Э.В., Орлова Е.В.**

Этиопатогенетические основы формирования
детского церебрального паралича (обзор литературы)

► **Загородный Н.В., Волна А.А., Панфилов И.И.**

Преимущества использования проксимального
бедренного антитрассионного гвоздя (PFNA) с
аугментацией при остеосинтезе переломов бедра
на фоне остеопороза

**Volkova N.I., Porksheyan M.I.,
Gyulmagomedova A.N.**

Brown adipose tissue in adults: consensus points and
guidelines for future experiments4–15

Dudnikova E.V., Orlova E.V.

Etiopathogenic bases for the formation of cerebral
palsy in children (reference review).....14–17

Zagorodny N.V., Volna A.A., Panfilov I.I.

The advantages of using proximal femoral nail anti-
rotation (PFNA) with the augmentation in
the osteosynthesis of hip fractures on background
of osteoporosis18–21

Оригинальные статьи

► **Бирюков А.Н., Щеголев А.В., Ершов Е.Н.,
Пантелеев А.В., Андреев А.А.**

Анализ вариантов индукции анестезии при кесаревом
сечении

► **Богданов С.Б., Афаунова О.Н., Бабичев Р.Г.**

Актуальность применения раневых покрытий при
раннем хирургическом лечении пограничных ожогов
на конечностях у детей

► **Боровлева О.А., Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н.,
Заруцкий С.А.**

Микробиота влагалища в постменопаузе при
пролапсе гениталий и у здоровых женщин

► **Васенев Е.Е., Алеханова И.Ф., Радышевская Т.Н.,
Старикова И.В.**

Измерение биоэлектрической активности слизистой
оболочки полости рта у стоматологических больных

► **Ватутин Н.Т., Кравченко И.Н.**

Влияние антагонистов альдостерона на
электрофизиологические параметры миокарда
у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией
предсердий

► **Водопьянов А.С., Водяницкая С.Ю., Логвин Ф.В.,
Баташев В.В., Водопьянов С.О., Олейников И.П.,
Судина Л.В.**

Использование ГИС-технологий на основе
пространственного анализа для разработки методики
риск-ориентированной оценки потенциальной
опасности территорий по сибирской язве в
Ростовской области

► **Гордеева Е.К., Каде А.Х.**

Динамика уровня противовоспалительных цитокинов
при лечении стабильной стенокардии напряжения
II-III функциональных классов

► **Дурлештер В.М., Дидигов М.Т., Авакимян С.В.,
Бабенко Е.С.**

Комплексное лечение декомпенсированного рубцово-
язвенного стеноза двенадцатиперстной кишки

**Biryukov A.N., Schegolev A.V., Ershov E.N.,
Panteleev A.V., Andreenko A.A.**

Analysis of options for the induction of anesthesia
for caesarean section22–26

Bogdanov S.B., Afaunova O.N., Babichev R.G.

Topical application of wound dressings in early
surgical treatment of burns on border course children.....27–30

**Borovleva O.A., Naboka Y.L., Rymashevsky A.N.,
Zarutskiy S.A.**

Vaginal microbiota in postmenopausal healthy
women and women with genital prolapse.....31–35

**Vasenev E.E., Alechanova I.F., Radyshevskaya T.N.,
Starikova I.V.**

Bioelectric potential measurement of oral cavity
of dental patients.....36–39

Vatutin N.T., Kravchenko I.N.

The effect of mineralocorticoid receptor antagonists
on the electrophysiological parameters in recurrence
atrial fibrillation and left ventricular diastolic
dysfunction.....39–45

**Vodopyanov A.S., Vodyanitskaya S.Yu., Logvin F.V.,
Batashev V.V., Vodopyanov S.O., Oleynikov I.P.,
Sudina L.V.**

Usage of GIS-technologies based on the spatial analysis
for development of the risk assessment techniques of
potential hazard of Rostov region's territories due to
anthrax.....46–50

Gordeeva E.K., Kade A.H.

Dynamics of the level of anti-inflammatory cytokines
in the treatment of stable angina II-III functional
classes.....50–53

**Durleshter V. M., Didigov M.T., Avakimyan S.V.,
Babenko E.S.**

Comprehensive treatment decompensated
duodenal peptic stenosis.....54–58

► **Иванов А.О., Кочубейник Н.В., Шатов Д.В., Скокова В.Ю., Бугаян С.Э., Афендилов С.Г., Грошин С.М.**

Гемодинамические механизмы саногенных эффектов циклического пребывания человека в нормобарической гипоксической среде

► **Колесников В.Е.**

Малоинвазивные технологии в лечении колоректального рака с метастазами в печени

► **Садриддинов А.Ф., Гузачева Е.Н., Хидирова Г.О.**

Сравнительное светооптическое и электронно-микроскопическое исследование динамики естественной гибели печеночных клеток

► **Саркисян О.Г.**

Метаболическая терапия атрофического кольпита у женщин комплексом витаминов-антиоксидантов

► **Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башт Д.И., Гатилов М.Ю., Модников К.В., Романов А.Б.**

Корреляция между сердечным ритмом и симптомами у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после катетерной абляции и антиаритмической терапии по данным имплантируемых кардиомониторов

► **Тотиков З.В., Тотиков В.З., Калицова М.В., Медоев В.В.**

Новый способ декомпрессии при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза

► **Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е., Демур Т.А., Донников А.Е.**

Маркеры ремоделирования соединительной ткани при пролапсе гениталий

► **Хоронько Ю.В., Дударев С.И., Глебов К.А.**

Адаптирующая портальная декомпрессия и повышение эффективности портосистемных шунтирующих вмешательств при осложненной портальной гипертензии

► **Черкасов М.Ф., Кротов Ю.П., Саенко С.С.**

Перспективы применения газовых озонотехнологических смесей в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза легких

Ivanov A.O., Kochubeynik N.V., Shatov D.V., Skokova V.J., Bugaian S.E., Afendikov S.G., Groshilin S.M.

Hemodynamic mechanisms of clinical effects of cyclic stay of a human in normobaric hypoxic environment.....59–64

Kolesnikov V. E.

Minimally invasive technologies in treatment of colorectal cancer with liver metastases.....64–67

Sadriddinov A.F., Guzacheva H.N., Hidirova G.O.

Comparative light optical and electron microscopic study of dynamics for natural death of hepatic cells.....68–73

Sarkisjan O.G.

Metabolic therapy of an atrophic colpitis with a mixture of antioxidant vitamins at women.....74–78

Simonyan A.A., Kolesnikov V.N., Vilensky L.I., Krivosheev Yu.S., Bashta D.I., Gatilo M.Yu., Modnikov K.V., Romanov A.B.

Correlation between heart rhythm and symptoms in patients with paroxysmal atrial fibrillation after catheter ablation and antiarrhythmic therapy based on data obtained from implantable cardiac monitors.....78–86

Totikov Z.V., Totikov V.Z., Kalitsova M.V., Medoev V.V.

A new method of decompression by malignant large bowel obstruction.....86–91

Khanzadyan M.L., Radzinskiy, V.E., Demura T.A., Donnikov A.E.

Markers of connective tissue remodeling in genital prolapse.....91–100

Khoronko Yu.V., Dudarev S.I., Glebov K.A.

Adapting portal decompression for elevation of efficacy of portosystemic shunting operations in portal hypertension.....100–103

Cherkasov M.F., Krotov Y.P., Saenko S.S.

The perspectives of application of artificial pneumothorax with gaseous mixes inclusive ozone in treatment multi-drug resistance tuberculosis.....103–107

Клинический случай

► **Балязина Е.В., Исаханова Т.А.**

Дифференциальная диагностика миофасциального болевого синдрома лица с классической невралгией тройничного нерва. Клинический случай

Balyazina E.V., Isahanova T.A.

Differential diagnostics of face myofascial pain syndrome with typical trigeminal neuralgia (a clinical case report)108–112

Обмен опытом

► **Быковская Т.Ю., Богомолова И.В., Дмитриева О.В.**

Оптимизация внутреннего контроля качества оказания медицинской помощи в клинике ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Bykovskaya T.Y., Bogomolova I.V., Dmitrieva O.V.

Optimization of internal quality's control of medical help in Rostov State Medical University.....113–117

УДК 616-056.25-073.756.3

Н.И. Волкова, М.И. Поркшеян, А.Н. Гюльмагомедова

БУРАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ У ВЗРОСЛЫХ: СОГЛАСИТЕЛЬНОЕ МНЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ БУДУЩИХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 3,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dim3.rostgmu@gmail.com

С 25 по 26 февраля 2014 г. в Национальном Институте Здоровья США состоялся международный семинар «Изучение роли бурой жировой ткани у людей», целью которого было подытожить современные знания и представления о физиологии бурой жировой ткани (БуЖТ) у взрослых и использовании ее термогенной активности для лечения ожирения. В ходе докладов и дискуссий ведущие ученые сошлись на том, что физиологическая роль БуЖТ крайне сложная и не ограничивается термогенезом и регуляцией веса. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, которые будут изучать роль БуЖТ в фундаментальных физиологических процессах, таких как гомеостаз глюкозы, кахексия, физическая активность, структура кости, сон, циркадные ритмы и др. Согласительное мнение экспертов и рекомендации для проведения будущих экспериментов были резюмированы в статье Aaron M. Cypess, Carol R. HaftMaren, R. Laughlin and Houchun H. Hu. Brown Fat in Humans: Consensus Points and Experimental Guidelines // Cell Metabolism. 2014 Sep 2;20(3):408-15. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.07.025, расширенный реферат которой представлен авторами настоящей публикации.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, визуализация бурой жировой ткани, ПЭТ/КТ, МРТ.

N.I. Volkova, M.I. Porksheyan, A.N. Gyulmagomedova

BROWN ADIPOSE TISSUE IN ADULTS: CONSENSUS POINTS AND GUIDELINES FOR FUTURE EXPERIMENTS

*Rostov State Medical University,
Department of Internal Medicine №3,*

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: dim3.rostgmu@gmail.com

As part of a current worldwide effort to understand the physiology of human BAT (hBAT) and whether its thermogenic activity can be manipulated to treat obesity, the workshop “Exploring the Roles of Brown Fat in Humans” was convened at the National Institutes of Health on February 25–26, 2014. Presentations and discussion indicated that hBAT and its physiological roles are complex, and research is needed to understand the health impact of hBAT beyond thermogenesis and body weight regulation, and to define its interactions with core physiological processes like glucose homeostasis, cachexia, physical activity, bone structure, sleep, circadian rhythms. Consensus points and guidelines for future experiments have been summarized in the article of Aaron M. Cypess, Carol R. HaftMaren, R. Laughlin, Houchun H. Hu. Brown Fat in Humans: Consensus Points and Experimental Guidelines (Cell Metabolism. 2014 Sep 2;20(3):408-15. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.07.025), which more extensive referat is presented by authors of this paper.

Keywords: brown adipose tissue, visualization of brown adipose tissue, PET/CT, MRI.

Введение

На настоящий момент можно выделить некие этапы в изучении БуЖТ. Так, исследования 60-х гг. прошлого столетия показали, что у мышей активация БуЖТ посредством холода или приема агонистов β_3 -адренорецепторов сопровождается значительными положительными эффектами, оказываемыми на здоровье экспериментальных животных [1]. В 80-х гг. прошлого столетия впервые Huttunen et al. удалось выявить наличие БуЖТ в надключичной области у трупов строителей, работавших на открытом воздухе зимой. И, наконец, в конце прошлого столетия были проведены исследования, доказавшие наличие БуЖТ у живых взрослых людей [2]. Таким образом, можно сказать, что на начало XXI в. ученые всего мира стараются совместными усилиями понять физиологию БуЖТ у взрослого человека, в частности, пытаются выяснить, можно ли управлять ее термогенной активностью, чтобы лечить заболевания обмена веществ и, в том числе, ожирение. Как часть этого всеобщего усилия был организован семинар «Исследование роли БуЖТ у людей» при поддержке National Institutes of Health (NIH), the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), который проходил 25-26 февраля 2014 г. 180 известных исследователей приняли участие в семинаре, чтобы обсудить современные технологии детекции БуЖТ и ее активности, представить недавние открытия в клеточной биологии БуЖТ, ее связей с эндокринной системой, а также продемонстрировать данные клинических исследований с БуЖТ и возможности их потенциального применения в реальной практике. Такой колоссальный интерес к БуЖТ обусловлен, в первую очередь, надеждой на то, что активация БуЖТ — это принципиально новое, легко достижимое, целевое лечение ожирения [3].

Основные представления о БуЖТ до недавнего времени укладывались в следующие три тезиса. Во-первых, как известно, первые данные о функционально активной БуЖТ у взрослых были получены из исследований пациентов, больных раком, у которых при проведении по тем или иным причинам позитронно-эмиссионной томографии (18 флуордезоксиглюкоза) совместно с компьютерной томографией (18 ФДГ ПЭТ/КТ) были обнаружены двусторонние симметричные участки интенсивного захвата глюкозы в области шеи и надключичной области, которые исчезали при повышении температуры тела пациента. После подтверждения наличия БуЖТ у здоровых на сегодняшний день ПЭТ/КТ — это самый часто используемый метод визуализации БуЖТ. Он считается практически золотым стандартом диагностики БуЖТ.

Во-вторых, из исследований, проведенных на мышах, стало известно, что БуЖТ — это «хороший» тип жировой ткани, в которой в ответ на холод активируется разобщающий белок 1 (РБ 1), что приводит к повышенному окислению свободных жирных кислот и, как следствие, термогенезу. Из этого был сделан закономерный вывод, что физиологическая роль БуЖТ — это поддержание температуры тела при холодовом воздействии.

В-третьих, было выяснено, что у худых или с нормальной массой тела взрослых БуЖТ присутствует, в то время как у пациентов с ожирением она отсутствует.

Был сделан вывод, что отсутствие БуЖТ — это показатель состояния «энергетического недостатка», сопровождающегося запасом энергии. И если каким-то образом активировать БуЖТ у больных ожирением, то, вероятно, это сможет привести к снижению массы тела.

Обсуждение новых данных о БуЖТ на недавнем семинаре NIH показало, что каждое из трех вышеописанных представлений слишком примитивно и явно недостаточно, чтобы объяснить полученные наблюдения, свидетельствующие в пользу более сложных физиологических функций БуЖТ, и, соответственно, крайне необходимо и актуально проведение дополнительных исследований.

Несмотря на очевидность в необходимости проведения исследований в этой области, они остаются все еще крайне ограниченными из-за недостаточности доступных, неинвазивных методов визуализации, с помощью которых можно не только количественно определить массу БуЖТ, но и ее активность. Справедливости ради следует отметить, что усилия по разработке таких методов быстро набирают обороты.

В конце семинара был проведен открытый диалог между всеми участниками. Следующее резюме является результатом этого обсуждения и содержит как дефиниции основных понятий, которые используются в отношении БуЖТ на настоящий момент, так и вопросы, оставшиеся без ответа и основные приоритетные направления для изучения в будущем.

Определение БуЖТ у людей

В данном обзоре под БуЖТ понимается любая область жировой ткани, которая содержит РБ-1 — позитивные адипоциты. В настоящее время выявлено, что у взрослых такие регионы жировой ткани — это шея, надключичные ямки, область вдоль позвоночного столба, вокруг почек, которые легко визуализируются с помощью 18 ФДГ ПЭТ/КТ.

На сегодняшний день изучены, по крайней мере два типа бурых адипоцитов в БуЖТ. Данные многочисленных исследований указывают, что у грызунов бурые адипоциты происходят из двух различных мезенхимальных клеток. Бурые адипоциты из междолевчатых и околопочечных областей мышей берут свое происхождение из миоцитов и присутствуют в течение всей жизни, начиная с эмбрионального периода. Эти бурые адипоциты называют «коричневыми», «классическими» или «основными», и в этом обзоре будет использован термин «классический бурый адипоцит». Второй тип бурых адипоцитов возникает у мышей в белых жировых складках в ответ на такие стимулы, как 1) симпатическая активность во время холодовой акклиматизации, 2) постоянный прием агонистов β_3 -адренорецепторов или 3) физическая нагрузка. Он имеет общее происхождение с белыми адипоцитами. Эти бурые адипоциты называют «бежевыми», «побуревшими», «индуцированными». В настоящее время еще не определились, как точно называть этот вид БуЖТ, однако в этом обзоре будет использовано название «бежевый адипоцит».

Оба типа клеток БуЖТ имеют полигональную форму с центральным расположением ядра, многокамерные капельки липидов, большое количество митохондрий, которые содержат РБ-1. Несмотря на одинаковую мор-

фологию бурового и бежевого адипоцита доказано, что у этих клеток различный профиль экспрессии генов [1]. Оба типа клеток БуЖТ были найдены у людей в области надключичных ямок, межлопаточного пространства и шеи. Вновь поступающие данные свидетельствуют в пользу того, что чуть ли не у всех взрослых присутствуют оба типа БуЖТ, и они, как предполагается, все-таки имеют разные субтипы и фенотипы [4-8].

Необходимо еще несколько определений. Все бурые адипоциты могут быть активированы, то есть под воздействием симпатической активации (например, из-за холода) в них усиливается экспрессия РБ-1, что приводит в итоге к производству энергии, т.е. термогенезу. Чем ниже температура, тем выше активация БуЖТ. Но с другой стороны, даже при температуре окружающей среды имеет место некоторая активация БуЖТ [9]. В дополнение, бурые и бежевые адипоциты могут быть еще и индуцированы у мышей в ответ на симпатические стимулы, то есть может увеличиваться их количество, или происходить так называемое «побурение». Накопленные данные исследований БуЖТ у людей говорят в пользу того, что БуЖТ в области шеи — это пластичная ткань, поэтому она может быть индуцирована различными стимулами [10-14]. У мышей это «побурение» может также наблюдаться в подкожных жировых отложениях [15]. Остается неизвестным, есть ли у людей, как у грызунов, потенциал для значительной индукции бежевых адипоцитов в жировых складах за пределами шеи, надключичной и межлопаточной области (единственное наблюдение, свидетельствующее в пользу этой идеи — это исследование пациентки с тиреотоксикозом [16]).

Если побуревший белый жир все-таки будет найден у людей, то будет крайне трудно исследовать все биологические и экологические пусковые механизмы такой «подкожной индуцированной бурой жировой ткани» (ПиБуЖТ) до тех пор, пока не будет изобретен неинвазивный или минимально инвазивный метод, позволяющий измерять ее массу и активность. Уже сейчас можно сказать, что крайне важным будет определить, есть ли корреляция между наличием БуЖТ и ПиБуЖТ и одинаковы ли функции этих подтипов бурой жировой ткани.

Настоящее обсуждение было сосредоточено на депо БуЖТ, которые можно легко определить с целью изучения их массы и функции у здоровых и больных. Учитывая текущий уровень знаний, вероятно, сегодня имеет значение принципиально разработать метод визуализации БуЖТ, а не дифференцировать с его помощью подтипы БуЖТ. Кроме того, на настоящий момент наиболее важным является понять, можно ли индуцировать БуЖТ в области шеи, надключичной и межлопаточной области с целью использования вызванного термогенеза в качестве метода лечения ожирения.

¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ информативна, но недостаточна

Ключевым моментом в изучении физиологии БуЖТ является неизбежная визуализация всего тела. В течение последнего десятилетия ¹⁸ФДГ ПЭТ совместно с КТ были основным и главным методом визуализации БуЖТ, на основании результатов которых было сделано много открытий в физиологии БуЖТ. Однако на настоящий момент стало ясно, что данная методика недостаточна для полного понимания морфологии БуЖТ и

ее метаболической активности, а в некоторых случаях может даже давать и ошибочную информацию.

Хорошо известны несколько ограничений в использовании ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ для изучения БуЖТ.

Во-первых, стандартный уровень захвата (SUV) меченного радиоактивным изотопом аналога глюкозы точно отражает поглощение глюкозы в метаболически активных тканях. Получается, когда ткань, такая как БуЖТ, неактивна или слабо активна, она не визуализируется, но она же есть! Кроме того, интенсивность сигнала ¹⁸ФДГ-ПЭТ — это степень активности БуЖТ, и у людей при одном и том же холодовом стимуле может происходить разная степень активации, то есть у них могут быть различные реакции на холод.

Во-вторых, даже когда во время ПЭТ кривые активности БуЖТ прокалиброваны под специфическую активность ¹⁸ФДГ в артериальной крови, мера поглощения глюкозы — это не обязательно количественное отражение термогенеза в БуЖТ. Хотя плазменная глюкоза возрастает после активации БуЖТ, первичным субстратом, как полагают, являются эндогенные жирные кислоты (внутри клетки), после которых затем предпочтение отдается свободным жирным кислотам и триглицеридам от хиломикрон, циркулирующих в крови. Поэтому поглощение глюкозы, измеренное с помощью ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ, вероятно, не может адекватно отражать активность БуЖТ даже при таких физиологических условиях, как холод.

С другой стороны, поглощение глюкозы в БуЖТ может потенциально быть увеличено инсулином, что не сопровождается увеличением термогенеза, местного кровотока и активации РБ-1. Это еще раз свидетельствует в пользу того, что поглощение глюкозы на ПЭТ/КТ — нерелевантный показатель термогенеза в БуЖТ, особенно в условиях приема пищи или при болезненных состояниях [17]. Нужно подчеркнуть, что в дополнение к роли глюкозы как топлива для окисления, глюкоза — субстрат для многих других процессов, таких как анаэробный гликолиз, липогенез и заживление/репарация. Эти процессы не обязательно связаны с термогенезом, и в настоящее время ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ не в состоянии дифференцировать разные способы использования глюкозы в ткани. Таким образом, несмотря на то, что вроде как согласовано, что поглощение ¹⁸ФДГ на ПЭТ/КТ считается признаком метаболически активной БуЖТ (высокая чувствительность), всё же это неточный биомаркер наличия БуЖТ и термогенеза (низкая специфичность).

Другое признанное ограничение ¹⁸ФДГ ПЭТ/КТ, которое активно обсуждалось среди участников семинара, — трудность определения количества поглощения глюкозы БуЖТ. Например, стандартный уровень захвата зависит от количества и скорости поглощения глюкозы в других тканях и органах, дозы контраста, массы тела пациента и количества жировой ткани, прандиального состояния и специфической активности радиоизотопа и т.д. Оценка SUV зависит от определенных параметров, выбранных для анализа, и может меняться у одного и того же исследователя. Один из возможных подходов к более адекватным измерениям заключается в разработке количественных динамических методов ПЭТ с использованием графических методов анализа.

Наконец, ПЭТ/КТ — относительно дорогой метод исследований и небезопасный (рентгеновское излу-

чение), поэтому он не может использоваться в крупномасштабных исследованиях на младенцах и детях, а также является ограниченным при использовании у здорового взрослого контингента. В то время как ^{18}F ДГ ПЭТ/КТ продвинула понимание физиологии БуЖТ за прошлое десятилетие, на настоящий момент эту методику нельзя считать золотым стандартом для характеристики БуЖТ.

Новые развиваемые методы детекции БуЖТ

На сегодняшний день эксплуатируется множество физиологических, биохимических и метаболических особенностей БуЖТ, чтобы ее визуализировать и обнаружить уникальный именно для нее сигнал (подробный обзор [18,19]). Например, с помощью магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии можно измерить фракцию жира и таким образом идентифицировать БуЖТ, так как жировое содержание в БуЖТ значительно отличается от такого в мышцах и Белой ЖТ [20-22]. БуЖТ хорошо васкуляризирована

и иннервирована симпатическими нейронами. Изменение кровоснабжения, которое происходит при холодовом воздействии из-за симпатической активации, может быть визуализировано на ПЭТ, МРТ, ультразвуковом исследовании и даже может служить в качестве суррогатного маркера термогенеза [17,23,24].

Изотопы, используемые для проведения ПЭТ, как считается, могут связываться с нейротрансмиттерными транспортерами норадреналина [25] или отражать изменения потенциала мембраны митохондрий, которые происходят при активации ткани [26]. Основные методы визуализации БуЖТ, которые были представлены на семинаре, подробно охарактеризованы в табл. 1. Очень многие исследования были проведены при поддержке RFA- DK10-002 in 2010, «Human Brown Adipose Tissue: Methods for Measurement of Mass and Activity». Большинство представленных методов, безусловно, находятся еще в зачаточном состоянии, кроме того, многие из них не валидизированы, дорогостоящи и в связи с этим широко не используются научным сообществом (табл. 1).

Таблица 1.

Методы визуализации БуЖТ у людей

Измеряемый параметр	Метод визуализации	Изотоп (основа появления сигнала)	Определяемая масса или функция БуЖТ	Плюсы метода визуализации	Минусы метода визуализации	Референты
1	2	3	4	5	6	7
Захват глюкозы	ПЭТ	^{18}F ДГ	Функция	Широко доступно и легко используется	Ионизирующее излучение Отсутствие визуализации неактивной БуЖТ	[2, 45,46]
				Сигнал пропорционален активности БуЖТ	Неизвестна связь с термогенезом Отсутствие стандартизации	
Жирные кислоты или ацетат	ПЭТ	$^{14}(\text{R,S})\text{-}^{18}\text{F}$ -флюоро-6-тиагептадекановая кислота	Функция	Захват препарата практически только активной БуЖТ	Ионизирующее излучение	[47]
		^{11}C -ацетат		Сигнал пропорционален активности БуЖТ	Отсутствие визуализации неактивной БуЖТ Ограниченная валидизация	
Митохондриальное дыхание	ПЭТ	Локально облучается H_2^{15}O из вдыхаемого $^{15}\text{O}_2$	Функция	Визуализируются только метаболически активные ткани	Ионизирующее излучение	[33]
				Сигнал пропорционален активности БуЖТ	Отсутствие визуализации неактивной БуЖТ	

1	2	3	4	5	6	7
				Количественная оценка термогенеза	Ограниченная валидизация	
Потенциал мембраны митохондрий	ПЭТ	¹⁸ F-флуоробензил трифенил фосфоний (FBnTP)	Масса и функция	Аккумуляция изотопа в митохондриях: в неактивной БуЖТ >> чем в мышцах и БЖТ	Ионизирующее излучение	[26]
				Сигнал снижен в активной БуЖТ	Ограниченная валидизация	
				Количественная оценка		
Норэпинефрин-транспортирующий белок	ПЭТ	(S, S)-[¹¹ C] О-метил-ребоксетин ([¹¹ C] MRB)	Масса	Высокий уровень сигнала в неактивной БуЖТ	Ионизирующее излучение	[25]
				Сигнал слабо зависит от активности БуЖТ	Ограниченная валидизация	
Содержание жира в тканях	МРТ	Химический сдвиг ¹ H вода-жиро разделение	Масса	Нет ионизирующего излучения	Невозможно отличить активную и неактивную БуЖТ	[20,21]
		Dixon метод		Количественное измерение БуЖТ по морфологии (меньше жировых капель по сравнению с БЖТ)	Содержание жира не дает особых, уникальных свойств сигналу	
	КТ	Плотность ткани (единицы Hounsfield)				Ионизирующее излучение (КТ)
Внутриклеточные молекулярные взаимодействия вода-жир	МР-спектроскопия	Внутримолекулярный нулевой квантум пространственно-когерентной близости молекул воды и молекул жира /Intermolecular zero quantum coherence-spatial proximity of water and fat molecules	Масса	Уникальный сигнал от БуЖТ	Широко не распространен, дорогостоящий	[49]
		Температурная чувствительность частоты МР резонанса		Чувствительность к температуре тканей (т.е. активности БуЖТ)	Длительное время проведения самого исследования и получения данных	
¹²⁹ Ксенон	МР-визуализация и спектроскопия	Гиперполяризованный газ ¹²⁹ Ксенон	Масса и функция	¹²⁹ Ксенон растворяется в хорошо кровоснабжаемой ткани с высоким содержанием жира БЖТ	Широко не распространен, дорогостоящий	[50,51]

1	2	3	4	5	6	7
		Температурная чувствительность частоты МР резонанса		Чувствительность к температуре тканей (т.е. активности БуЖТ)	Необходимо специальное оборудование для гиперполяризации	
					Не валидизирован у людей	
Метаболизм пирувата (к бикарбонату и лактату)	МР-визуализация и спектроскопия	Гиперполяризованный [13C]1-пируват	Функция	Визуализация только метаболически активной ткани	Широко не распространен, дорогостоящий	[52]
				Прямое измерение митохондриального окисления	Необходимо специальное оборудование для гиперполяризации	
					Не валидизирован у людей	
Васкуляризация БуЖТ	Ультразвук	Эхогенные микропузырьки	Функция	Нет ионизирующего излучения (МР, ультразвук)	Ионизирующее излучение (ПЭТ, ОЭКТ)	[24]
	ПЭТ, Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ)	H ₂ ¹⁵ O, ^{99m} Tc-метоксиизобутил лизонитрил		Возможность прямого измерения перфузии ткани регионарно (все виды исследований)	МР методы требуют значимого изменения сигнала, чтобы стало возможным оценить разницу в функции	[7,17]
	МР	Сигнал на T2 (который зависит от уровня кислорода в крови) и функциональная визуализация		Заметное изменение сигнала при активации БуЖТ (все виды исследований)	Ограниченная валидизация	[21,23,53]
Таргетные молекулярные вещества, специфические для БуЖТ	Ближняя инфракрасная флуоресцентная визуализация	Селективные для васкулярного эндотелия БуЖТ пептиды	Масса и функция	Потенциально высокая специфичность как для активной, так и для неактивной БуЖТ	Органиченность	[32]
					Не валидизирован у людей	
Активированная температурой БуЖТ продуцирует тепло через термогенез	Микроволновая радиометрия	Поверхностные сенсоры обнаруживают излучение тепла, продуцированного активированной БуЖТ	Функция	Легко портативная, пригодная система, которая может потенциально быть проверена телеметрией	Ограниченность	[27,28]
	Инфракрасная визуализация			Неинвазивная, дешево стоит	Ограниченность валидизация	[54]
					Тепло производится не только БуЖТ	

Поскольку методов большое количество, было бы очень полезно их рассортировать согласно тем возможностям, которыми они обладают. Например, некоторые из методик позволяют визуализировать массу ткани, но не ее метаболическое (активное/неактивное) состояние. Другие методы визуализируют только активированную ткань. Третьи могут идентифицировать как массу ткани, так и ее термогенную активность. С помощью некоторых методов возможно количественно оценить БуЖТ (абсолютные значения массы ткани и термогенеза), в то время как другие обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью.

Таким образом, ни один из методов не может полностью охарактеризовать морфологию БуЖТ, измерить ее массу и активность. Вероятно, что использование комбинации различных методов будет более информативно на настоящий момент. Одна из хороших комбинаций — это Магнитный Резонанс (МР). С помощью МР-томографии и МР-спектроскопии возможно определить как массу ткани, так и ее морфологию и функцию (по кровоснабжению). Другим примером хорошей комбинации может являться ПЭТ с МР. Еще одним примером удачной комбинации могут служить радиометрия и телеметрия, которые позволяют оценивать термогенез при активации БуЖТ в больших популяциях, мониторировать эффекты климата и других стимулов окружающей среды [27,28]. Основные методы визуализации, разрабатываемые в настоящее время, представлены в табл. 1.

Безусловно, для проведения больших эпидемиологических исследований, а также для разработки лекарственных препаратов необходимо, чтобы методы визуализации БуЖТ были недорогими, неинвазивными и широкодоступными. Кроме того, потребуются проведение сравнительных исследований, с помощью которых будут оценены возможности, выявлены ограничения и преимущества различных методик, а также их экономическая эффективность.

Необходимы стандартизованные протоколы для детекции и активации БуЖТ

Помимо разработки методов визуализации БуЖТ крайне необходимо сосредоточиться на воспроизводимости и точности измерений. В частности, на настоящий момент критически необходимо разработать минимальные стандарты для проведения 18ФДГ ПЭТ/КТ, а также независимый от оператора анализ данных с целью возможности сравнения результатов различных исследований [18,29,30]. Было также отмечено, что необходим свободный доступ и обмен используемых экспериментальных протоколов, что в итоге приведет к межинститутскому взаимодействию и более быстрой разработке единого валидизированного протокола.

Те же самые мероприятия необходимо выполнить в отношении стандартизации и валидации протокола охлаждения, поскольку холодное воздействие, вероятнее всего, будет преимущественным методом активации БуЖТ. На сегодняшний день холодная стимуляция реализуется через климат-контроль температуры окружающей среды/комнаты, охлаждающие одеяла с циркулирующей в них водой, температура которой может контролироваться, индивидуализированный протокол

охлаждения (снижение температуры до появления дрожи с последующим поднятием температуры чуть выше той, при которой начиналась дрожь). Разные протоколы охлаждения, вероятно, в различной степени активируют БуЖТ (какой-то более эффективно, какой-то менее эффективно) и, соответственно, вызывают разный уровень термогенеза, что также не позволяет сравнивать результаты даже при использовании одного и того же метода визуализации. Альтернативой холодовой стимуляции может служить использование фармакологических агентов, которые будут легко, достоверно и воспроизводимо активировать БуЖТ [31]. Однако в случае их появления в первую очередь они так же потребуют стандартизации в отношении дозы, кратности приема и т.д.

Отдельно стоит отметить, что на сегодняшний день ни один из обсуждаемых методов визуализации БуЖТ не позволяет дифференцировать бурые и бежевые адипоциты, хотя молекулярная визуализация с таргетными, клеточно специфическими трейсерами представляется весьма перспективной [32]. Также нет иного метода, кроме гистологического исследования, для точной детекции бежевых адипоцитов, в частности, в области абдоминальной подкожно-жировой клетчатки. Поскольку в ближайшее время с использованием разработанных методов визуализации выявление бежевых адипоцитов будет сильно ограничено, вероятно, полезным будут исследования биологических маркеров (микроРНК, адипокины и т.д.) бежевых адипоцитов, которые потенциально будут отражать общую массу БуЖТ и ее активность.

Термогенез при активации БуЖТ может напрямую увеличивать расход энергии, однако его вклад в снижение веса неизвестен

Много выступлений в рамках семинара было посвящено возможной пользе для здоровья от фармакологической или иной активации БуЖТ. Однако на сегодняшний день остается неизвестно, безопасен ли активированный избыточный термогенез и достаточен ли он для снижения массы тела. Приблизительные оценки термогенеза, как результат активации БуЖТ составляют 25 — 450 ккал/день у худых взрослых [33-34]. Однако в исследованиях было продемонстрировано, что у полных крайне сложно активировать БуЖТ на высоком уровне и, соответственно, поддерживать эффективный термогенез [35]. Однако, если брать принципиально, что БуЖТ присутствует у взрослых, то потенциально возможно вызвать ее адипогенез посредством различных как фармакологических средств, так и факторов окружающей среды [36,37].

В случае же достижения безопасной активации БуЖТ, возникает следующий вопрос: насколько эффективно будет снижение веса при активации БуЖТ. Вероятно, расход энергии из-за термогенеза будет меньше, чем расход энергии при умеренных физических нагрузках, которые, как известно, сами по себе не эффективны для снижения веса. Кроме того, предполагается, что повышенный расход энергии будет стимулировать аппетит [38].

В любом случае, является ли БуЖТ новым потенциальным методом лечения или профилактики ожирения, сахарного диабета 2 типа, смогут показать только крупномасштабные исследования.

БуЖТ, помимо важной роли в энергообмене, оказывает положительные эффекты на здоровье

Несколько выступлений и постерных презентаций были посвящены физиологическим процессам, которые регулируются БуЖТ. Помимо толерантности к холоду, БуЖТ, вероятно, играет важную метаболическую роль в поддержании здоровья организма, не связанную с модуляцией веса. Как было показано, БуЖТ участвует в углеводном обмене, формировании инсулиновой резистентности [39], стеатозе печени, липидном обмене, в нормальной функции сердечно-сосудистой и иммунной системы. Бежевые адипоциты, как было показано, оказывают влияние на метаболизм белой ЖТ [в исследованиях на мышах было показано, что если в подкожно-жировой клетчатке отсутствует такой важный регулятор, как PRDM16 (вызывает побурение белой ЖТ), то в этой жировой ткани повышается уровень активированных макрофагов и маркеров воспаления [9]]. Кроме того, было показано, что БуЖТ влияет на функцию костей у взрослых [40], массу скелетных мышц у новорожденных, детей и подростков [41].

Как известно, БуЖТ — это основной источник тепла у грызунов в период сна [42] и восстановления после депривации сна у мышей [43]. Роль БуЖТ в циркадных ритмах и регуляции сна у людей еще не изучена.

В исследованиях на мышах было показано, что различные биологически активные вещества, секретируемые самыми разными органами, вызывают рост и активацию бурых адипоцитов (FGF-21 печени, предсердный натрий-уретический пептид сердца, иризин, миостатин и TGF- β , секретируемые скелетными мышцами) [36]. В свою очередь БуЖТ, вероятно, может секретировать сигнальные факторы, которые обеспечивают взаимодействие органов друг с другом [44], что, в конечном счете, подтверждает идею о том, что БуЖТ играет в организме другие важные роли, помимо поддержания энергетического гомеостаза, особенно у взрослых.

Очевидно, что необходимо больше исследований, чтобы понять роль БуЖТ, помимо термогенеза, и определить место БуЖТ в основных физиологических и патологических процессах (тощаковое состояние, анорексия, кахексия, физическая активность, структура кости, сон, циркадные ритмы и старение, эндокринная функция, взаимодействие с другими тканями). Следует констатировать, что исследования в области основных биологических

свойств БуЖТ находятся еще в зачаточном состоянии.

Основные результаты, представленные на семинаре, были достаточно оптимистичны в отношении того, что активация БуЖТ может помочь предотвратить набор веса, предотвратить развитие осложнений ожирения (стеатоз печени) и сердечно-сосудистые заболевания, улучшить гомеостаз глюкозы, метаболизм костей и скелетных мышц.

Заключение

Мы только начинаем понимать роль БуЖТ у взрослых. Наша возможность проводить эксперименты напрямую зависит от визуализирующих методов, которые должны быть минимально инвазивны, валидизированы, обладать возможностью давать точную оценку массы ткани и ее активности и, вероятно, использоваться в комбинациях.

На сегодняшний день неизвестно, могут ли периферические белые адипоциты у взрослых превращаться в бежевые, в связи с чем крайне необходимы неинвазивные методы визуализации, которые позволят изучать этот тип бурых адипоцитов. Поскольку в ближайшем будущем такие методы визуализации будут ограничены в использовании, вероятно, что циркулирующие молекулы или другие косвенные биомаркеры будут более полезны, чем визуализация.

Было бы очень полезно, если бы исследователи смогли договориться хотя бы о минимальном наборе рекомендаций по проведению, анализу и интерпретации как по проведению методов визуализации, так и по протоколам холодовой стимуляции, что в целом позволит сравнивать данные разных исследований между собой или даже проводить мета-анализ полученных результатов.

Остается неизвестным, будет ли активация БуЖТ эффективной в снижении веса. С другой стороны, интерес к БуЖТ все больше возрастает, поскольку появились данные, указывающие на то, что эта ткань играет много важных ролей в здоровье человека. Длительные исследования в области клеточных и молекулярных свойств БуЖТ необходимы, чтобы изучить физиологические функции БуЖТ и сформулировать дополнительные стратегии по управлению массой и активностью БуЖТ. Наконец, крупномасштабные проспективные исследования необходимы, чтобы представить полную картину о физиологических стимулах, которые регулируют активность БуЖТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harms M. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. / M.Harms, P.Seale // Nat Med.- 2013.- Vol.19.- P.1252-1263.
2. Nedergaard J. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans / J. Nedergaard, T.Bengtsson, B.Cannon // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 293. – P. 444-452.
3. Bachman E. S. BetaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance / E. S. Bachman, H. Dhillion, C. Y. Zhang [et al.] // Science. – 2002. – Vol. 297. – P. 843-845.
4. Lee P. Inducible brown adipogenesis of supraclavicular fat in adult humans. / P.Lee, M.M Swarbrick, J.T. Zhao [et al.] // Endocrinology. -2011.-Vol.152.-P.3597-3602.
5. Wu J. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human / J. Wu, P. Bostrom, L.M Sparks [et al.] // J. Cell.- 2012.- Vol.150.-P 366-376.
6. Sharp L.Z., Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. / L.Z. Sharp, K.Shinoda, [et al.] // S.PLoS ONE.- 2012.-Vol.7.-P.452.
7. Cypess A.M. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. / A.M.Cypess, A.P.White, C.Vernochet [et al.] // Nat. Med.- 2012.-Vol.19.-P.635-639.
8. Jespersen N.Z. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. / N.Z.Jespersen, T.J. Larsen, L.Peijs [et al.] // Cell Metab. -

- 2013.-Vol. 17.-P.798–805.
9. Cohen P. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. /P.Cohen, J.D.Levy, Y.Zhang [et al.] // Cell .-2014.-Vol.156.- P.304–316.
10. Huttunen P. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. /P.Huttunen, J.Hirvonen, and V.Kinnula.// Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.-1981.- Vol.46.- P.339–345.
11. Blondin D.P. Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans. / D.P.Blondin, S.M. Labbe, J.Tingelstad [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.-2014.- Vol.99.- P.438–446.
12. Lee P. Functional thermogenic beige adipogenesis is inducible in human neck fat. / P.Lee, C.D.Werner, E.Kebebew// J. Obes. (Lond.).- 2014a.-Vol.38.-P.170–176.
13. Lee P. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. / P.Lee, J.D.Linderman, S.Smith [et al.]// Cell Metab. -2014.-Vol.19.-P. 302–309.
14. Van der Lans A.A. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. /A.A.van der Lans, J.Hoeks, B.Brans [et al.]// J. Clin. Invest.- 2013.-P.123;
15. Young P. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. / P.Young, J.R.Arch, and M.Ashwell.// FEBS Lett.-1984.-Vol.167.-P.10–14.
16. Skarulis M.C. Thyroid hormone induced brown adipose tissue and amelioration of diabetes in a patient with extreme insulin resistance. / M.C.Skarulis, F.S.Celi, E.Mueller [at al.]// J. Clin. Endocrinol. Metab.- 2010.-Vol. 95.-P. 256–262.
17. Orava J. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. /J.Orava, P.Nuutila, M.E.Lidell [et al.] // Cell Metab. -2011.-Vol.14.-P. 272–279.
18. Bauwens M. Molecular imaging of brown adipose tissue in health and disease. /M.Bauwens, R.Wierts, B.van Royen [et al.] Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.- 2014.-Vol.41.- P.776–791.
19. Hu H.H. Quantitative proton MR techniques for measuring fat. /H.H.Hu and H.E.Kan, //NMR Biomed. -2013.- Vol.26.- P.1609–1629.
20. Hamilton G. MR properties of brown and white adipose tissues. / G.Hamilton, D.L.Smith, M.Bydder [et al.]// J. Magn. Reson. Imaging.- 2011.-Vol.34.- P.468–473.
21. Chen Y.C. Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging./Y.C. Chen, A.M.Cypess, Y.C. Chen, [et al.]// J. Nucl. Med. -2013.- Vol.54.- P.1584–1587.
22. Baba S. CT Hounsfield units of brown adipose tissue increase with activation: preclinical and clinical studies./ S. Baba, H.A Jacene, J.M.Engles [et al.]// J. Nucl. Med.-2010.- Vol.51.-P.246–250.
23. Khanna A. Detecting brown adipose tissue activity with BOLD MRI in mice. /A.Khanna and R.T. Branca.// Magn. Reson. Med.- 2012.- Vol.68.-P.1285–1290.
24. Clerte M. Brown adipose tissue blood flow and mass in obesity: a contrast ultrasound study in mice. / M.Clerte, D.M Baron, P.Brouckaert [et al.]// J. Am. Soc. Echocardiogr.-2013.-Vol.26.-P.1465–1473.
25. Lin S.F. Ex vivo and in vivo evaluation of the norepinephrine transporter ligand [11C] MRB for brown adipose tissue imaging. / S.F.Lin, X.Fan, C.W.Yeckel [et al.]// Nucl. Med. Biol.-2012.-Vol.39.-P.1081–1086.
26. Madar I. 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium: a noninvasive sensor of brown adipose tissue thermogenesis. /I.Madar, T.Isoda, P.Finley [et al.]// J. Nucl. Med.-2011.-Vol.52.-P.808–814.
27. Arunachalam K. Characterization of a digital microwave radiometry system for noninvasive thermometry using a temperature-controlled homogeneous test load. /K.Arunachalam, P.R.Stauffer, P.F. Maccarini [et al.]// Phys. Med. Biol.-2008.-Vol.53.-P.3883–3901.
28. Rodrigues D.B. Numerical 3D modeling of heat transfer in human tissues for microwave radiometry monitoring of brown fat metabolism. /D.B.Rodrigues, P.F.Maccarini, S.Salahi [et al.]// Proc. SPIE.- 2013.- P.8584.
29. Chen K.Y. Brown fat activation mediates cold-induced thermogenesis in adult humans in response to a mild decrease in ambient temperature./ K.Y.Chen, R.J.Brychta, J.D.Linderman [et al.]// J. Clin. Endocrinol. Metab.-2013.-Vol.98.-P.1218–1223.
30. van der Lans A.A. Cold-activated brown adipose tissue in human adults—methodological issues. Am. / A.A. van der Lans, R.Wierts, , M.J. Vosselman [et al.]// J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2014.-Vol.307 (2); R103–13.
31. Broeders E. Endogenous ways to stimulate brown adipose tissue in humans. / E.Broeders, N.D.Bouvy and W.D. van Marken Lichtenbelt.//Ann. Med. Published online February 2014.-Vol.13.-P.1014.
32. Azhdarinia A. A peptide probe for targeted brown adipose tissue imaging. / A.Azhdarinia, A.C.Daquinag, C.Tseng [et al.]// Nat. Commun.-2013.-Vol.4.- P.2472.
33. Muzik O.15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat./ O.Muzik, T.J.Mangner, W.R.Leonard [et al.]// J. Nucl. Med.-2013.-Vol.54.-P.523–531.
34. Yoneshiro T. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. / T.Yoneshiro, S.Aita, M.Matsushita [et al.]// Obesity (Silver Spring).-2011.-Vol.19.- P.13–16.
35. Orava J. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. / J.Orava, P.Nuutila, T.Noponen [et al.]// Obesity (Silver Spring).-2013.-Vol.21.-P.2279–2287.
36. Kajimura S. A new era in brown adipose tissue biology: molecular control of brown fat development and energy homeostasis. /Kajimura S. and M.Saito.// Annu. Rev. Physiol.-2014.-Vol.76.-P.225–249.
37. Bonet M.L. Pharmacological and nutritional agents promoting browning of white adipose tissue./ M.L. Bonet, P.Oliver, and A. Palou// Biochim. Biophys. Acta 2013.-Vol.1831.-P.969–985.
38. Cannon B. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control. /B.Cannonand J. Nedergaard. // Proc. Nutr. Soc.-2009.-Vol.68.-P.401–407.
39. Peirce V. Regulation of glucose homeostasis by brown adipose tissue. /V. Peirce and A.Vidal-Puig // Lancet Diabetes Endocrinol.- 2013.-Vol.1.-P.353–360.
40. Bredella M.A. Positive effects of brown adipose tissue on femoral bone structure. / M.A.,Bredella, C.M. Gill, C.J.Rosen [et al.]// Bone.-2014.-Vol.58.-P.55–58.
41. Ponrartana S. On the relevance of brown adipose tissue in children. / S. Ponrartana, H.H.Hu and V.Gilsanz.//Ann. N Y Acad. Sci.-2013.-Vol.1302.-P.24–29.
42. Hindle A.G. Intrinsic circannual regulation of brown adipose tissue form and function in tune with hibernation./ A.G Hindle and S.L Martin.// Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014.-Vol.306.-P.284–299.
43. Szentirmai E. Intact brown adipose tissue thermogenesis is required for restorative sleep responses after sleep loss. / E.Szentirmai and S. L. Kapa //Eur. J. Neuro- sci.-2014.-Vol.39.-P.984–998.
44. Villarroya J. An endocrine role for brown adipose tissue? / J.Villarroya, R. Cereijo and F.Villarroya // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.-2013.-Vol.305.- P.567–572.
45. Virtanen K.A. Functional brown adipose tissue in healthy adults. /K.A.Virtanen, M.E.Lidell, J.Orava [et al.] //N. Engl. J. Med.- 2009.-Vol.360.-P.1518–1525.
46. Mirbolooki M.R. Adrenergic pathway activation enhances brown adipose tissue metabolism: a [18F]FDG PET/CT study in mice. /M.R. Mirbolooki, S.K. Upadhyay, C.C.Constantinescu [et al.]// Nucl. Med. Biol.-2014.-Vol.41.-P.10–16.
47. Ouellet V. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. /

- V.Ouellet, S.M. Labbe, D.P.Blondin et al. // J. Clin. Invest.-2012.-Vol.122.-P.545-552.
49. Hu H.H. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues: preliminary findings./H.H. Hu, S.A.Chung, K.S. Nayak [et al.] // J. Comput. Assist. Tomogr.-2011.-Vol.35.-P.65-71.
50. Branca R.T. Detection of brown fat mass and activity by hyperpolarized xenon MR. Proceedings of the 21st Annual Meeting ISMRM, Salt Lake City, /R.T.Branca, C.White and L.Zhang // UT, № 404.-2013.
51. Branca R.T. In vivo noninvasive detection of brown adipose tissue through intermolecular zero-quantum MRI. / R.T. Branca, L.Zhang, W.S.Warren [et al.] // PLoS ON.-2013.-Vol.8.- P.74206.
52. Branca R.T. Detection of brown fat thermogenesis by hyperpolarized Xenon gas MR. / R.T.Branca, L.Zhang, C. White [et al.]// Proceedings of the 21st Annual Meeting ISMRM, Salt Lake City, Utah, USA.-№814.-2013.
53. Lau A.Z. Noninvasive identification and assessment of functional brown adipose tissue in rodents using hyperpolarized ^{13}C imaging. /A.Z.Lau, A.P.Chen, Y.Gu [et al.] // Int. J. Obes. (Lond.).-2014.-Vol.38.-P.126-131.
54. Van Rooijen, B.D., van der Lans, A.A., Brans, B., Wildberger, J.E., Mottaghy, F.M., Schrauwen, P., Backes, W.H., and van Marken Lichtenbelt, W.D. Imaging cold-activated brown adipose tissue using dynamic T_2^* - weighted magnetic resonance imaging and 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose positron emission tomography. / B.D. van Rooijen, A.A. van der Lans, B.Brans [et al.] // Invest. Radiol.-2013.-Vol.48.-P.708-714.
55. Symonds, M.E., Henderson, K., Elvidge, L., Bosman, C., Sharkey, D., Perkins, A.C., and Budge, H. Thermal imaging to assess age-related changes of skin temperature within the supraclavicular region co-locating with brown adipose tissue in healthy children. /M.E. Symonds, K.Henderson, L.Elvidge [et al.] // J. Pediatr.-2012.-Vol.161.-P.892-898.

ПОСТУПИЛА: 02.06.2016

УДК 616.831-009.1-02-092

Э.В. Дудникова, Е.В. Орлова

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: OrlovaE1@yandex.ru

В статье представлены данные о влиянии различных групп факторов на развитие детского церебрального паралича, а также описаны патогенетические особенности его формирования.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, анамнез, патогенез, этиология.

E.V. Dudnikova, E.V. Orlova

ETIOPATHOGENIC BASES FOR THE FORMATION OF CEREBRAL PALSY IN CHILDREN (REFERENCE REVIEW)

Rostov State Medical University
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: OrlovaE1@yandex.ru

The article shows data on the effect of different factor groups on the development of cerebral palsy in children, it also describes the pathogenetic features of its formation.

Keywords: cerebral palsy in children, anamnesis, pathogenesis, etiology.

Детская инвалидность — одна из острейших медико-социальных проблем современного общества. По данным экспертов ВОЗ, в мире количество детей в возрасте до 16 лет с ограничением жизненных и социальных функций составляет около 10 %, т.е. более 120 млн [1].

По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2010 г. были зарегистрированы 71 429 детей с детским церебральным параличом в возрасте до 14 лет и 13 655 детей в возрасте 15-17 лет. Существуют единичные публикации о более высокой распространенности заболевания — до 10 на 1000 новорожденных [3].

Основные факторы, определяющие формирование ДЦП, можно разделить, исходя из периода их воздействия, на три основные группы. К первой группе следует отнести повреждающее действие агентов, связанных с патологическим течением беременности, аномалиями развития и внутриутробными заболеваниями ЦНС, реализующих свой негативный потенциал антенатально. Вторая группа — это факторы, действующие интранатально, т.е. зависящие от процессов, развившихся в головном мозге ребенка во время родов. Третья группа — постнатальные экзо- и эндогенные воздействия, приводящие к альтерации ЦНС [2,4,5,6,7].

Соотношение пренатальных и перинатальных факторов поражения мозга при ДЦП, по мнению различных авторов [5,8], колеблется. Дородовые формы церебрального паралича варьируют от 35 до 60%, интранатальные — от 27 до 54%, постнатальные — от 6 до 25%. В 80% наблюдений поражение мозга, вызывающее церебральный паралич, происходит в периоде внутриутробного развития плода, а в последующем внутриутробная патология отягощается интранатальной. Тем не менее, в каждом третьем случае причину церебрального паралича установить не удается.

Описано более 400 факторов, негативно влияющих на ход нормального внутриутробного развития. Причиной же возникновения церебральной патологии в 70%- 80% случаев является воздействие на мозг не одного вредного фактора, а комплекса.

К группе антенатально действующих повреждающих агентов, прежде всего, относят острые или хронические экстрагенитальные заболевания матери, в первую очередь гипертоническая болезнь, пороки сердца, анемия, ожирение, сахарный диабет, эпилепсия, олигофрения, гипотиреоз, токсемия, прием лекарств во время беременности, профессиональные вредности, употребление алкоголя, наркотиков, стрессы, психологический дискомфорт, физические травмы во время беременности, инфекции (ци-

томегаловирус (ЦМВ), токсоплазмы, вирус простого герпеса (типа 1), ВИЧ, юный возраст беременной. [2,4,5,6,9]

В последние годы большое значение в этиологии ДЦП придается влиянию на плод различных инфекционных агентов, особенно вирусного происхождения. Некоторые инфекционные заболевания матери и плода увеличивают риск церебрального паралича, в том числе вирус краснухи, герпеса, ЦМВ, токсоплазмоз. Каждая из этих инфекций потенциально опасна для плода, только если мать в процессе беременности встретила с ней впервые или если инфекция активно персистирует в ее организме. Большинство женщин имеют иммунитет к перечисленным инфекциям к тому времени, как они достигают детородного возраста, тем не менее, целесообразно определять иммунный статус женщины с помощью теста на TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуха, ЦМ, герпес) до и во время беременности [1].

Представляет интерес публикация Gibson et. al [10], в которой авторы изучили распространенность врожденной вирусной инфекции среди новорожденных и влияние как отдельных вирусов, так и их групп на вероятность развития ДЦП. Были сделаны выводы о практически тотальном инфицировании новорожденных различными типами вирусов, при этом выявление комбинации вирусов (VZV, HHV-6, HHV-7) в два раза повышает вероятность ДЦП. Установлено, что изолированно факт инфицирования является недостаточным для развития ДЦП. С точки зрения авторов, необходимо наличие сопутствующих факторов, таких как генетическая предрасположенность к инфекции, недоношенность, повреждение головного мозга различного генеза.

McMichael G. et. al [11] провели исследование частоты выявления вирусов HSV1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7 и HHV8 среди детей с ДЦП и в контрольной группе. Статистически значимые различия были выявлены только в отношении вирусов EBV и CMV. Частота их выявления достаточно низкая, но достоверно чаще именно эти вирусы определялись у пациентов с ДЦП.

Наличие у матери инфекции урогенитального тракта по данным Streja et al. [12] и Miller et al. [13] повышает риск формирования ДЦП.

У плода, как и у взрослого человека, в процессе внутриутробного развития может возникнуть инсульт. Фетальный инсульт может быть как геморрагическим (кровоизлияние вследствие повреждения кровеносного сосуда), так и ишемическим (вследствие эмболии кровеносного сосуда).

У детей с церебральным параличом, так и у их матерей достоверно чаще, чем в популяции, выявляются различные коагулопатии, которые обуславливают высокий риск внутриутробных эпизодов гипер- или гипокоагуляции. Наследственный характер могут иметь конкретные нозологические патологии свертывающей системы крови и дефицит отдельных факторов коагуляции, тромбоцитопатии и т.д. [1].

Использование ультразвукового исследования и магниторезонансной томографии в антенатальном периоде позволяют диагностировать и мониторировать течение геморрагического инсульта. Анализ постнатального течения заболевания указывает на необходимость изучения взаимосвязи между тяжестью и локализацией кровоизлияния в пренатальном периоде и степенью неврологического дефицита в постнатальном периоде [14,15].

Ишемический инсульт, формирующийся антенатально, является хорошо известным и достаточно распространенным состоянием. Выявлены некоторые факторы риска формирования ишемического повреждения мозга, но их значимость и роль в патогенезе ишемического инсульта изучены недостаточно [16]. Эволюционно сложилось так, что изменения гемостаза во время беременности защищают мать от кровотечения в родах. Однако эти изменения могут приводить к тромбоэмболии у матери и плода. Факторы свертывания V, VII, VIII, IX, X, XII в крови матери во время беременности значительно возрастают, одновременно фибринолитическая активность уменьшается, возвращаясь к норме в течение часа после рождения плаценты, что так же повышает риск возникновения инсульта [17]. Прием кокаина во время беременности приводит к вазоспазму, увеличивая риск внутриутробного инсульта в 1 и 3 триместре [18].

По мнению авторов, к факторам риска в развитии инсульта, в том числе в антенатальном периоде, можно отнести болезни матери, таким как гипертоническая болезнь, хронические заболевания сердца, крови, сосудистая патология, гестационный диабет. Преэклампсия, отслойка плаценты сокращают плацентарный приток крови, приводя к гипоперфузии головного мозга плода, повышая потенциал для развития эмболии и в дальнейшем ишемического поражения головного мозга [19].

В исследовании Freire et al. (2015) в качестве факторов, повышающих риск формирования ДЦП, доказана роль внутриутробных инфекций, гипертонии, а также аномалий плаценты [20].

Thorngren-Jerneck et al. (2006) в своей работе отнесли к факторам риска возникновения ДЦП отслойку плаценты, материнский инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа, преэклампсию, возраст матери старше 40 лет и курение [21].

Vyas A. G. et al. (2013) в качестве этиопатогенетических факторов ДЦП выделяют инфекционную патологию, травмы матери во время беременности, вагинальные кровотечения, гипертонию, гиперемезис, многоплодную беременность, физические упражнения и умственное напряжение, кесарево сечение, применение акушерских пособий [22].

Hvidtjørn et al. (2006) отразили роль экстракорпорального оплодотворения в качестве фактора риска по формированию ДЦП [23], анализ полученных данных позволил коллегам высказать предположение, что не само экстракорпоральное оплодотворение, а высокий риск преждевременных родов, в группе детей с экстракорпоральным оплодотворением, определяет повышенный риск ДЦП.

Potasman I. et al. считают, что многоплодная беременность имеет место в анамнезе у 4% лиц, страдающих церебральным параличом. Заболеваемость им при многоплодной беременности в 6-7 раз выше, чем при нормальной, и составляет 7,1-8,8 на 1000 новорожденных [24]. Частота ДЦП в тройнях составляет 28 на 1000 живорожденных, а в двойнях – 7,3 на 1000 живорожденных. При многоплодной беременности риск церебрального паралича для маловесных младенцев такой же, как у детей с низкой массой тела, родившихся в результате беременности одним плодом, и, наоборот, для детей с нормальной массой тела из двойни частота ДЦП выше, чем у детей с нормальной массой тела, родившихся при обычной беременности (4,2 на 1000 живорожденных) [25].

Исторически в разные времена церебральному параличу приписывались различные патогенетические механизмы. В XX в. основной концепцией формирования ДЦП считалась механическая родовая травма, приводящая к асфиксии плода и новорожденного. Однако эпидемиологические исследования Imms C. et al. показали, что механическая родовая травма является причиной только 5–10% случаев ДЦП [1,26].

К интранатальным факторам высокого риска развития ДЦП относятся различные осложнения в родах, частота которых превышает 40,2%. Это слабость сократительной деятельности матки во время родов, стремительные роды, кесарево сечение, длительный безводный период, длительный период стояния головки в родовых путях, инструментальное родовспоможение [27,28,29].

Gowda V. K. et al. (2015) и Freire G., Shevell M., Oskoui M. (2015) в своих исследованиях пришли к выводу, что формирование ДЦП ассоциировано с перенесенной асфиксией в интранатальном периоде [20,30].

Повышается риск перинатального инсульта при применении вакуумного пособия в родах, при экстренном родоразрешении путем кесарева сечения, при оценке по шкале Апгар < 7 на 5 мин, лихорадке матери выше 38 гр., гипогликемии [31,32].

Роды при тазовых предлежаниях плода приводят к асфиксии и родовой травме в 3 раза чаще, чем обычные роды, и в 1% случаев ведут к церебральному параличу [21]

Массивное длительное кровотечение, предлежание или отслойка плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, примесь мекония в околоплодных водах, обвитие пуповины, сниженная частота сердцебиений плода, ацидоз, ягодичное предлежание – интранатальные факторы риска формирования ДЦП. Особенно часто повреждения головного мозга ребенка возникают при тяжелых и длительных родах, неудачно наложенных щипцах, а также при слишком быстрых родах и недоношенности [2,5,6,9,10].

При наличии расстройств внутриутробного развития ребенка роды очень часто имеют тяжелое и затяжное течение. Таким образом, создаются условия для возникновения механической травмы головы и асфиксии, являющихся по существу вторичными факторами, вызывающими дополнительное расстройство первичного пораженного мозга.

К постнатальным факторам риска развития ДЦП относятся асфиксия, судороги новорожденного, апное, ядерная желтуха, приводящая к билирубиновой энцефалопатии в результате гемолитической болезни новорожденного из – за резус – или АВО- несовместимости крови матери и плода либо других факторов – конъюгационной желтухи новорожденных, реже кровоизлияния в области хвостатых тел вследствие родовой травмы, инфекции, оценка по шкале Апгар менее 5 минут на 5 минуте. [2,5,6,9,10].

Доказано, что у детей, имеющих оценку по шкале Апгар менее 3 на 10, 15, 20-й минутах и выживших, чаще,

чем у детей с более высокой оценкой, наблюдались детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития, судороги [3,21]. Из клинических проявлений наиболее неблагоприятными в плане прогноза и отдаленных неврологических последствий являются ИВЛ, появление судорог в первые 8 часов жизни, рецидивирующие судороги, стойкая мышечная гипотония и переход фазы вялости и гипотонии в состояние выраженной гипервозбудимости и гипертонии мышц-разгибателей [33].

При анализе статистических данных можно отметить, что уровень заболеваемости коррелирует с недоношенностью и низкой массой ребенка при рождении [20,34,35,36]. К высоким факторам риска формирования ДЦП принято относить низкую массу тела новорожденного и недоношенность [27,34,35,3634]. Pacula et al. [37] приводят данные о распространенности ДЦП среди живорожденных, которая составляет 6,2 на 1000 детей, родившихся с массой от 1500 до 2499 г. При снижении массы тела ниже 1500 г отмечается резкий рост частоты ДЦП – 59,5 на 1000 детей. При этом среди детей, родившихся с массой более 2500 г. встречаемость ДЦП существенно ниже и составляет 1,1 на 1000 новорожденных.

Интересны данные, приводимые Pacula A.T. et al. [37], отражающие зависимость заболеваемости ДЦП в Европе и Австралии от сроков преждевременных родов. Частота ДЦП среди детей, рожденных в интервале от 28 до 31 недели беременности, составляет 35,0-79,5 на 1000 детей. Вероятность ДЦП среди детей, родившихся от 32 до 36 недели, в Швеции составляет 6,1 на 1000 детей, повышается до 43,7 – на 1000 детей при рождении в период от 28 до 31 недели беременности и снижается до 1,4 – на 1000 детей, родившихся на 37 неделе беременности и позднее.

Увеличение риска формирования ДЦП у недоношенных детей связывают с двумя основными группами факторов. Во-первых, недоношенность всегда связана с высокой частотой осложнений при выживании, таких, как внутримозговые кровоизлияния, инфекции, нарушения дыхательной и сердечной деятельности. Во-вторых, наступление преждевременных родов может быть вызвано осложнениями беременности, которые на момент родов уже стали причиной неврологических повреждений плода [1].

Таким образом, ДЦП является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого основную роль играют гипоксически-ишемические изменения головного мозга, в особенности перивентрикулярной области, приводящие к деструктивным процессам мозгового вещества и лейкомаляции с необратимыми последствиями [1, 38,39].

Многочисленные клинические исследования указывают на значимость перинатальных факторов в возникновении ДЦП, а способность предвидеть риск формирования и характер течения заболевания, его исход, дает возможность заблаговременно определить эффективные пути профилактики осложнений и неблагоприятных последствий, объем и содержание терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батышева, Т.Т. Детский церебральный паралич–современные представления о проблеме (обзор литературы) / Т.Т. Батышева, О. В. Быкова, А. В. Виноградов //Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – №. 8. – С. 401-405.
2. Семенова, К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом / К.А. Семенова // – М., 2007.- 616 с.

3. Волосовец, А.П. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы. / А.П. Волосовец // Здоровье ребенка. – 2008. – №. 4. – С. 13.
4. Ходос, Х.-Б.Г. Нервные болезни. / Ходос Х.-Б.Г. // М.: Медицинское информационное агенство, 1999. – 512 с.
5. Бадалян, Л.О. Детская неврология, Детский церебральный паралич. / Л.О.Бадалян, Л.Т. Журба, О.В. Тимонина // Киев: Здоровье, 1988. – 327
6. Калижнюк, Э.С. Психические нарушения при детских церебральных параличах. / Э.С. Калижнюк // Киев: Вища школа, 1987. – 269с.
7. Индивидуальный профиль функциональных асимметрий у больных детским церебральным параличом при использовании лечебно – нагрузочного когнитома. / С.А. Немкова, В.И. Кобрин, Е.Г. Сологубов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2001; 7:31-34.
8. Extremely low birth weight infants at 3 years: a developmental profile. /Bowen JR, Starte DR, Arnold JD, Simmons JL, Ma PJ, Leslie GI // J Paediatr Child Health 1993; 29: 276-281.
9. Детская неврология/ Майкл Э. Кохен, Патриция К. Даффнер, пер. с англ. Т.И. Хайбуллина; под ред. А.С. Петрухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352с
10. Neurotropic viruses and cerebral palsy: population based case-control study. /Gibson, C. S., MacLennan, A. H., Goldwater, P. N., Haan, E. A., Priest, K., Dekker, G. A., & South Australian Cerebral Palsy Research Group// BMJ : British Medical Journal, 2006, 332(7533), 76–80.
11. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus may be associated with some cases of cerebral palsy. /McMichael G, MacLennan A, Gibson C, Alvino E, Goldwater P, Haan E, Dekker G; Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group// J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Oct;25(10):2078-81.
12. Congenital cerebral palsy and prenatal exposure to self-reported maternal infections, fever, or smoking. /Streja, E., Miller, J. E., Bech, B. H., Greene, N., Pedersen, L. H., Yeargin-Allsopp, M., Olsen// J.American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 209(4), 332.
13. Maternal infections during pregnancy and cerebral palsy: a population-based cohort study./Miller JE, Pedersen LH, Streja E, Bech BH, Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Schendel DE, Christensen D, Uldall P, Olsen J. //Paediatr Perinat Epidemiol. 2013 Nov;27(6):542-52.
14. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetal intracranial hemorrhage. /Kutuk MS, Yikilmaz A, Ozgun MT, Dolanbay M, Canpolat M, Uludag S, Uysal G, Tas M, Musa K.// Childs Nerv Syst. 2014 Mar;30(3):411-8.
15. Fetal intracranial hemorrhage (fetal stroke): report of four antenatally diagnosed cases and review of the literature. /Huang YF, Chen WC, Tseng JJ, Ho ES, Chou MM.// Taiwan J Obstet Gynecol. 2006 Jun;45(2):135-41.
16. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK; NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Pediatrics. 2007 Sep;120(3):609-16.
17. Bremme, KA. Haemostatic changes in pregnancy./Bremme, KA. // Best Pract Res ClinHaematol. 2003 Jun;16(2):153-68.
18. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS. /Heier LA, Carpanzano CR, Mast J, Brill PW, Winchester P, Deck MD.// AJNR Am J Neuroradiol. 1991 Sep-Oct;12(5):951-6.
19. Wu, YW. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes./ Wu, YW, Lynch JK, Nelson KB. //Semin Neurol. 2005 Dec;25(4):424-34.
20. Freire G. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age /Freire G., Shevell M., Oskoui M. //European Journal of Paediatric Neurology. – 2015. – Т. 19. – №. 2. – С. 218-225.
21. Thorngren-Jerneck K. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden /Thorngren-Jerneck K., Herbst A. //Obstetrics & Gynecology. – 2006. – Т. 108. – №. 6. – С. 1499-1505.
22. Etiopathological study on cerebral palsy and its management by ShashitikaShaliPindaSweda and SamvardhanaGhrita/ Vyas, A. G., Kori, V. K., Rajagopala, S., Patel, K. S. //Ayu. – 2013. – Т. 34. – №. 1. – С. 56.
23. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery—a population-based, cohort study /Hvidtjorn D. et al. //Pediatrics. – 2006. – Т. 118. – №. 2. – С. 475-482.
24. Meberg, A. A changing pattern of cerebral palsy. / Meberg A, Broch H. // J.Perinat.Med. - 1995. - Vol. 23. - P. 395 - 402.
25. Congenital toxoplasmosis: a significant cause of neurological morbidity in Israel? / Potasman I., Davidovitch, M., Tal, Y., Tal, J., Zelnik, N. and Jaffe, M.// Clin.Infect.Dis. -1995. - Vol. 20. -P. 259-262.
26. Imms, C. Children with cerebral palsy participate: a review of the literature / Imms C. // Disabil.Rehabil. – 2008. – Vol. 11/30;30(24).– P.1867–1884.
27. Freire, G. Cerebral palsy: Phenotypes and risk factors in term singletons born small for gestational age/ Freire G., Shevell M., Oskoui M. //European Journal of Paediatric Neurology. – 2015. – Т. 19. – №. 2. – С. 218-225.
28. Intrapartum risk factors for neonatal encephalopathy leading to cerebral palsy in women without apparent sentinel events / Yamada, T., Cho, K., Morikawa, M., Yamada, T., Minakami, H // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2015. – Т. 41. – №. 10. – С. 1520-1525.
29. Thorngren-Jerneck, K. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden / Thorngren-Jerneck K., Herbst A. //Obstetrics & Gynecology. – 2006. – Т. 108. – №. 6. – С. 1499-1505.
30. Clinical profile, predisposing factors, and associated comorbidities of children with cerebral palsy in South India / Gowda, V. K., Kumar, A., Shivappa, S. K., &Srikanteswara, P. K.//Journal of pediatric neurosciences. – 2015. – Т. 10. – №. 2. – С. 108.
31. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. /Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, Ferriero DM, Fullerton HJ, Barkovich AJ, Wu YW//. JAMA. 2005 Feb 9;293(6):723-9.
32. Risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke in full-term infants: a case-control study. /Harteman JC, Groenendaal F, Kwee A, Welsing PM, Benders MJ, de Vries LS//.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012 Nov;97(6):F411-6.
33. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. — 4-е изд., испр. и доп. — Т. 1. — М: МЕДпресс-информ, 2006. — 608 с.
34. Lliams, C. Idiopathic toe walking and sensory processing dysfunction / Lliams C., Tinley P., Curtin M. // J of Foot and Ankle Research., 2010. – №3. – P. 1-16.
35. O'Shea M. Diagnosis, Treatment and Prevention of Cerebral Palsy in NearTerm/Term Infants / Clin. Obstet. Gynecol., 2008. - Vol. 51, №4. – P.816-828
36. Risk factors associated with cerebral palsy in preterm infants / Sukhov, A., Wu, Y., Xing, G., Smith, L. H., & Gilbert, W. M. // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2012. – Т. 25. – №. 1. – С. 53-57.
37. Pacula, A.T. Cerebral palsy: classification and epidemiology / Pacula A.T. Van Naarden Braun K.; Yeargin-Allsop M. // J. Cerebral palsy, 2009. - Vol. 20, №3. - P.437.
38. Hashimoto, K. Correlation between neuroimaging and neurological outcome in periventricular leukomalacia: diagnostic criteria / Hashimoto, K. // Pediatr. Int. 2011. Vol.43, №3. P.240-245.
39. Jacobsson, B. Antenatal risk factors for cerebral palsy / Jacobsson B., Hagberg G.// Obstet. Gynaecol. 2010. №3. P. 25-36.

ПОСТУПИЛА: 14.02.2016

УДК 617.3

Н.В. Загородний¹, А.А. Волна², И.И. Панфилов²

ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО БЕДРЕННОГО АНТИРОТАЦИОННОГО ГВОЗДЯ (PFNA) С АУГМЕНТАЦИЕЙ ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРА НА ФОНЕ ОСТЕОПОРОЗА

¹Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1,

²Российский университет дружбы народов,
кафедра травматологии и ортопедии,
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: iipanfilov@mail.ru

В данной статье приведён анализ литературных источников, посвященных исследованиям применения проксимального бедренного антиротационного гвоздя (PFNA) с аугментацией и без аугментации у лиц с переломами бедренной кости на фоне остеопороза. В ходе работы применены дескриптивные и аналитические методы. Поиск релевантных публикаций осуществлен в базах Google Scholar, e-Library и Medline, а также в Cochrane Consort library. На сегодняшний день для получения доказательной базы о преимуществах использования PFNA с аугментацией при остеосинтезе переломов бедра на фоне остеопороза необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний, несмотря на очевидные теоретические и экспериментальные преимущества метода.

Ключевые слова: проксимальный бедренный антиротационный гвоздь, PFNA, аугментация, перелом бедренной кости, остеопороз.

N.V. Zagorodny¹, A.A. Volna², I.I. Panfilov²

THE ADVANTAGES OF USING PROXIMAL FEMORAL NAIL ANTI-ROTATION (PFNA) WITH THE AUGMENTATION IN THE OSTEOSYNTHESIS OF HIP FRACTURES ON BACKGROUND OF OSTEOPOROSIS

¹Russian National Research Medical University n.a. N.V. Pirogov,
1 Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia,

²Peoples' Friendship University of Russia,
Department of traumatology and Orthopaedics,
6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia. E-mail: iipanfilov@mail.ru.

This article provides an analysis of the literature data devoted to research on the use of the proximal femoral nail antirotation (PFNA) with and without augmentation in patients in fractures of the osteoporotic femur. The authors used the descriptive and analytical methods. The search for relevant publications carried out in the databases: Google Scholar, e-Library Medline, and the Cochrane Consort library. To date, the evidence base for the benefits of using PFNA with augmentation in osteosynthesis of hip fractures accompanied by osteoporosis need to provide the randomized controlled trials, despite the obvious theoretical and experimental advantages of the method.

Keywords: the proximal femoral nail antirotation, PFNA, augmentation, fracture of the femur, osteoporosis.

Введение

Наиболее суровым осложнением остеопороза (ОП) считаются переломы проксимальной части бедренной кости, которые включают подвертельные и чрезвертельные переломы шейки бедра [1, 2]. Во всех государствах данный вид поврежденный опорно-двигательного аппарата характеризуется высочайшей летальностью и критическим снижением качества жизни больных. При этом распространенность остеопоротических переломов бедра во всем мире составляет примерно 1,66 млн случаев в год.

В Европе их число достигает 400 тыс. в год, на страны Азии приходится 30%. Неизменный подъем инцидентности переломов бедра в разных государствах связывают с урбанизацией и увеличением продолжительности жизни населения. По оценкам экспертов ВОЗ, к 2050 г. возможно трехкратное увеличение их количества. Вероятно, это связано с тем, что, по прогнозам, к 2050 г. число пожилых людей, нуждающихся в поддержке в повседневной жизни, в развивающихся странах возрастет в четыре раза [3-6].

Точной статистики касательно распространенности данного вида переломов в Российской Федерации, так как в большинстве городов больные с подозрением на перелом проксимальной части бедренной кости, преимущественно в возрасте старше 75 лет, не госпитализируются. В результате того, что в большинстве случаев они не могут передвигаться самостоятельно и, как следствие, не обращаются в травмпункты и поликлиники, рентгенография не делается, и, соответственно, диагноз не подтверждается. По результатам разных исследований, есть кумулятивные данные по оценке распространенности этого вида перелома, которые свидетельствуют о том, что реальная частота данного вида переломов значительно больше, чем представляется в официальной статистике, вследствие чего большинство больных, по тем или иным причинам, не попадает в поле зрения профессионалов [7-9].

Переломы проксимальной части бедра являются более затратными для системы здравоохранения, потому что таким больным необходимы длительная госпитализация и уход. Пациенты с повреждениями проксимальной части бедренной кости принимают на себя около 68% коечной мощности ортопедо-травматологических больниц.

Низкоэнергетический перелом проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста представляет собой полное нарушение целостности кости внутри или вне капсулы сустава, возникшее вследствие действия травмирующего агента малой энергии и приводящее к утрате прежнего образа жизни. Такие переломы часто происходят при ОП. Они влекут за собой снижение подвижности, при соматических заболеваниях в короткие сроки приводят к декомпенсации, а также дают высокий риск летального исхода [10, 11].

Следует отметить, что невозможно рассматривать исходы оперативного вмешательства при фоновом ОП, сопутствующем возрастной категории старше 75 лет, как удовлетворительные. Всего лишь у 15% больных возвращается навык к перемещению без помощи посторонних лиц, у 22% пациентов исход лечения считается неудовлетворительным, ложные суставы наблюдаются в 30% случаев [12].

Цель исследования – дать понятие метода аугментации и оценить потенциальные преимущества использования проксимального бедренного антитротационного гвоздя (PFNA) в сочетании с аугментацией при остеосинтезе переломов проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза.

Материалы и методы

Были проведены поиск и последующий анализ литературных данных, индексированных в базах GoogleScholar, e-Library и Medline, а также в CochraneConsortlibrary. Формирование поисковых запросов проводилось с использованием терминов на русском и английском языках («проксимальный бедренный антитротационный гвоздь», «аугментация», «перелом бедренной кости/бедра», «остеопороз», «the proximal femoral nail antirotation», «PFNA», «augmentation», «fracture of the femur», «osteoporosis»).

Результаты и их обсуждение

Согласно данным последних исследований, переломы проксимального отдела бедренной кости получают ещё большее медико-социальное значение для здравоохранения многих стран в будущем не только в связи с эпидемиологическими трендами старения мирового населения, но и благодаря высокой распространенности ОП и остеопении (ОПН) среди лиц молодого возраста. Результаты множества проанализированных работ доказывают, что предпочтительнее лечить переломы бедра хирургическим путем. Однако с учётом высокой частоты ОП в группе населения старше 75 лет становится весьма актуальным вопрос мультидисциплинарного подхода в ведении пациентов старческого возраста и достижении удовлетворительных результатов лечения.

Анализ результатов хирургического ведения пациентов выявил, что ОП является самым частым лимитирующим фактором в достижении стабильности имплантата [13-16]. Определенные успехи в достижении стабильности конструкции были получены с началом использования метода аугментации кости в сочетании с остеосинтезом. Понятие аугментации костной ткани включает в себя разные способы наращивания кости и восстановление потерянного объема костной ткани. В последние годы в зарубежной травматологической практике одним из предпочтительных методов ведения пациентов с низкоэнергетическими переломами проксимального отдела бедра хирургическим методом стало использование проксимального бедренного антитротационного гвоздя (the proximal femoral nail antirotation – PFNA). При анализе данных, индексированных в таких базах, как GoogleScholar, e-Library и Medline, а также в CochraneConsortlibrary не было найдено работ по анализу применения или клиническим испытаниям преимуществ использования PFNA с аугментацией и без аугментации в отечественной травматологии. Однако ряд работ зарубежных исследователей посвящён аугментации проксимального отдела бедренной кости, результаты которых приведены ниже.

В исследовании Fensky F. и соавторов (2013), посвященном биомеханическому сравнению стабильно-

сти имплантата в чрезвертельных остеопоротических переломах с использованием проксимального бедренного антитротационного гвоздя (PFNA, Synthes GmbH, Umkirch, Germany) с аугментацией цементом и без аугментации, было показано, что жесткость конструкции значительно выше в группе аугментации, чем в группе без ее использования ($300,6B \pm 46,7N/mm$ против $250,3B \pm 51,6N/mm$, соответственно, $p=0,001$). В эксперименте был также получен значительный эффект в увеличении МПКТ $0,79B \pm 0,17g/cm^2$ в группе с аугментацией против $0,45B \pm 0,12g/cm^2$ без аугментации, $p=0,028$). Послеоперационная жесткость конструкции была идентифицирована как один из положительных предикторов максимальной мощности для разрушения конструкции ($R^2=0,83$, $p=0,02$), в результате чего авторами был сделан вывод о том, что использование PFNA с аугментацией значительно повышает стабильность имплантата в конструкции чрезвертельного остеопоротического перелома [17].

Интересные данные были получены Blankstein M. и соавторами в 2014 г. При изучении нескольких аспектов аугментации в лечении переломов проксимального отдела бедренной кости было выяснено, что использование техники аугментации головки бедренной кости цементом связано с малым увеличением переходного внутрикостного давления на фоне быстрого и медленного введения инъекций от 1 мл до 6 мл полиметилметакрилата. А также были получены данные о том, что аугментация цементом через перфорированное лезвие PFNA способствует снижению риска индуцированного давлением асептического некроза [18].

Erhart S. было предложено проводить аугментацию до реостеосинтеза PFNA при несостоятельности имплантата или его латеральной миграции. В процессе перимплантатного перелома вокруг наблюдается несостоятельность костных трабекул и другие признаки ОП, что особенно выражено в возрасте старше 75 лет. Вариант проведения аугментации в случае необходимости замены имплантата в исследовании способствовал повышению стабильности конструкции с биомеханической точки зрения [19]. Этой же группой ученых было показано экспериментально увеличение ротационной стабильности конструкции в ведении пациентов с диагнозом перелом бедра, сопровождающимся ОП с помощью PFNA с аугментацией [20].

В исследованиях, проведенных D. Wähnert и соавт., также были изучены биомеханические аспекты аугментации для улучшения качества МПКТ при лечении переломов бедренной кости. В группе наблюдений с аугментацией дополнительно через винт вводили 1 мл цемента полиметилметакрилата. До и после проведения механических испытаний определяли МПКТ и местную прочность кости. В результате всех испытаний было получено значительное увеличение надежности имплантата в остеопоротических тканях при остеосинтезе переломов бедра [21,22]. Этой же лабораторией было проведено исследование по оценке влияния цементной аугментации фиксации с помощью винта и пластины в симуляции дистального перелома бедренной кости в остеопоротической и не остеопоротической кости. Биомеханическое тестирование проводилось с выполнением осевой синусоидной нагрузки. По результатам исследования, аугментация значительно сокращала дистанцию прорезывания в остеопоротических моделях (около 67%, неаугментированные (0,30 мм (SD 0,08)) против аугментированных (0,13 мм (SD 0,06)); $p=0,017$). При этом не было получено статистически значимых различий в группах по размеру дистанции между аугментированными и неостеопоротическими моделями (неаугментированные (0,15 мм (SD 0,02)) против аугментированных (0,15 мм (SD 0,07)); $p=0,915$). В остеопоротических моделях аугментация значительно повышала стабильность конструкции ($p=0,017$). Аналогичные результаты по использованию аугментации при переломах бедра были получены и в исследованиях других видов конструкций [23, 24].

Заключение

Таким образом, были проанализированы литературные данные, дающие представление о применении аугментации с различными конструкциями, в том числе с PFNA, в лечении переломов бедренной кости на фоне ОП. Однако отсутствие больших клинических испытаний с участием человека в зарубежной и отечественной медицинской практике диктуют необходимость проведения клинического исследования по применению аугментации в сочетании с использованием PFNA в ведении пациентов с низкоэнергетическими переломами дистального отдела бедренной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов Е.Е. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости в различных регионах мира // Научно-практическая ревматология. - 2000. - №3. - С.34-45.
2. Ершова О.Б. и др. Организация помощи больным с переломами проксимального отдела бедра на фоне остеопороза // Русс. Мед. Журнал. Ревматология. - 2010. - Т. 27. - С. 1672.
3. Cooper C., Campion G., Melton L. J. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection //Osteoporosis international. - 1992. - Vol. 2(6). - P. 285-289.
4. Johnell O., Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures // Osteoporosis international. - 2005. - Vol. 16(2). - P. S3-S7.
5. Kanis J. A. et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment //Journal of bone and mineral research. - 2002. - Vol. 17(7). - P. 1237-1244.
6. Lau E. M. C. The epidemiology of hip fracture in Asia: an update //Osteoporosis International. - 1996. - Vol. 6(3). - P.19-23.
7. Быстров С.В. Пути улучшения специализированной травматологической помощи с переломами проксимального отдела бедренной кости в Тверской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15. - Тверь, 2014. - 133 с.
8. Кривова, А.В. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедра в популяции города Твери. / А.В.Кривова, Р.В. Тимаев, С.С. Родионова // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова. - 2006. - №2. - С.17-20.
9. Нурлыгаянов Р.З., Хафизов Н.Х., Файзуллин А.А. Частота переломов проксимального отдела бедренной кости среди жителей города Уфы (ретроспективное эпидемиологическое исследование) // Остеопороз и остеопатии. - 2009. - №1. -

- URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/chastota-perelomov-proksimalnogo-otdela-bedrennoy-kosti-sredi-zhiteley-gorod-ufy-retrospektivnoe-epidemiologicheskoe-issledovanie> (дата обращения: 15.01.2016).
10. Загородний Н.В., Голухов Г.Н., Волна А.А. Диагностика и лечение переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста // Учебно-методическое пособие, М.: РУДН, 2012. - 16 с.
 11. Волна А.А., Владыкин А.Б. Переломы проксимального отдела плеча: возможность использования штифтов // *Margo anterior*. - 2001. - №. 5-6. - С. 1-16.
 12. Родионова С.С., Колондаев А.Ф., Солод Э.И. Комбинированное лечение переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза // *РМЖ*. - 2004. - №24. - С.1388.
 13. Hsu J. T. et al. The effects of cortical bone thickness and trabecular bone strength on noninvasive measures of the implant primary stability using synthetic bone models // *Clinical implant dentistry and related research*. - 2013. - Vol.15(2). - P. 251-261.
 14. Wirtz C. et al. High failure rate of trochanteric fracture osteosynthesis with proximal femoral locking compression plate // *Injury*. - 2013. - Vol.44(6). - P. 751-756.
 15. Torstrick F.B., Guldberg R.E. Local Strategies to Prevent and Treat Osteoporosis // *Current osteoporosis reports*. - 2014. - Vol.12(1). - P. 33-40.
 16. Rodríguez-Merchán E.C., Gómez-Cardero P., Martínez-Lloreda Á. *Complex Fractures of the Distal Femur*. - Springer International Publishing, 2014. - P. 61-76.
 17. Fensky F. et al. Cement augmentation of the proximal femoral nail antirotation for the treatment of osteoporotic pertrochanteric fractures—a biomechanical cadaver study // *Injury*. - 2013. - Vol. 44(6). - P. 802-807.
 18. Blankstein M. et al. Assessment of intraosseous femoral head pressures during cement augmentation of the perforated proximal femur nail antirotation blade // *Journal of orthopaedic trauma*. - 2014. - Vol. 28(7). - P. 398-402.
 19. Erhart S. et al. Is augmentation a possible salvage procedure after lateral migration of the proximal femur nail antirotation? // *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. - 2012. - Vol.132(11). - P.1577-1581.
 20. Erhart S., Schmoelz W., Blauth M., Lenich A.. Biomechanical effect of bone cement augmentation on rotational stability and pull-out strength of the Proximal Femur Nail Antirotation™ // *ncbi.nlm.nih.gov* URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=10.1016%2Fj.injury.2011.04.010> (дата обращения: 18.01.16).
 21. Wähnert D. et al. Implant augmentation: adding bone cement to improve the treatment of osteoporotic distal femur fractures: a biomechanical study using human cadaver bones // *Medicine*. - 2014. - Vol. 93(23). - P.166.
 22. Wähnert D. et al. The potential of implant augmentation in the treatment of osteoporotic distal femur fractures: a biomechanical study // *Injury*. - 2013. - Vol.44(6). - P.808-812.
 23. Wähnert D. et al. Cement augmentation of lag screws: an investigation on biomechanical advantages // *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. - 2013. - Vol.133(3). - P. 373-379.
 24. Wähnert D., Raschke M. J., Fuchs T. Cement augmentation of the navigated iliosacral screw in the treatment of insufficiency fractures of the sacrum. A new method using modified implants // *International orthopaedics*. - 2013. - Vol.37(6). - P. 1147-1150.

ПОСТУПИЛА: 05.06.2016

УДК 616-009.614:618.5-089.888.61

А.Н. Бирюков, А.В. Щеголев, Е.Н. Ершов, А.В. Пантелеев, А.А. Андреев

АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ ИНДУКЦИИ АНЕСТЕЗИИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

*Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,**кафедра анестезиологии и реаниматологии,**Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 4. E-mail: birukov1982@gmail.com*

Цель: сравнить глубину анестезии и гемодинамических реакций при общей анестезии при кесаревом сечении.

Материалы и методы: в исследование были включены 45 рожениц, которым в плановом порядке проводили общую анестезию при кесаревом сечении. Пациентки были разделены на 3 группы по 15 человек в зависимости от используемых общих анестетиков. В первой группе использовали тиопентал натрия 5 мг/кг, во второй – тиопентал натрия 5 мг/кг с севофлураном (до 0,5 МАК), в третьей – пропופол 2,5 мг/кг. Среднее артериальное давление и индекс ААИ оценивались на шести основных этапах операции.

Результаты: наиболее высокие показатели среднего артериального давления и индекса ААИ отмечались в первой группе.

Выводы: использование смеси тиопентала натрия 5 мг/кг с севофлураном или пропопола 2,5 мг/кг обеспечивает хирургический уровень глубины анестезии, уменьшает выраженность прессорной реакции в сравнении с дозировкой тиопентала натрия 5 мг/кг.

Ключевые слова: анестезия, пропופол, тиопентал натрия, севофлуран.

A.N. Biryukov, A.V. Schegolev, E.N. Ershov, A.V. Panteleev, A.A. Andreenko

ANALYSIS OF OPTIONS FOR THE INDUCTION OF ANESTHESIA FOR CAESAREAN SECTION

*S.M. Kirov Military Medical Academy,**Department of Anesthesiology and Intensive Care,**4 Clinicheskaya st., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: birukov1982@gmail.com*

Purpose: to compare the depth of anesthesia and hemodynamic reactions during general anesthesia for caesarean section.

Materials and Methods: 45 pregnant women scheduled for caesarean section under general anesthesia were enrolled. All patients were divided into 3 groups (15 patients in each), depending on the general anesthetics. In the 1st group used sodium thiopental 5 mg / kg, in the 2nd - sodium thiopental 5 mg / kg with sevoflurane (0.5 MAC), 3rd - propofol 2.5 mg / kg. Mean arterial pressure (MAP) and index of AAI were estimated at six basic stages of the operation.

Results: the highest rates of mean arterial pressure and AAI index were observed in the first group

Summary: the use of a mixture of thiopental sodium dose of 5 mg/kg with sevoflurane (0.5 MAC) or propofol dose of 2.5 mg / kg provide a sufficient surgical level of depth of anesthesia in the main stages of the operation; allow minimize hypertensive response for intubation and surgical trauma in comparison with the thiopental sodium dose of 5 mg/kg.

Keywords: anesthesia, propofol, thiopental sodium, sevoflurane.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, частота выполнения кесарева сечения колеблется от 20,5% до 41,3%, и с каждым годом эти показатели сохраняют неуклонную тенденцию к росту [1, 2].

На сегодняшний день при данном оперативном вмешательстве предпочтение отдают регионарным методам анестезии. Но, по данным различных авторов, в ряде случаев приходится применять общую анестезию – до 15% [3, 4]. Ее недостатками являются поверхностный характер, вероятность сохранения сознания во время операции и выраженная гемодинамическая реакция на операционную травму до извлечения плода у матери, проявляющаяся в виде артериальной гипертензии и тахикардии [5]. Пути преодоления данных реакций являются добавление в индукцию анестезии ингаляционных анестетиков, применение наркотических анальгетиков короткого действия и использование бета-блокаторов [6].

Цель исследования – сравнение глубины анестезии (седации) и гемодинамических реакций при общей анестезии при кесаревом сечении с использованием в качестве препарата для индукции анестезии тиопентала натрия, пропофола и комбинации тиопентала натрия с севофлураном.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 рожениц в возрасте от 18 до 40 лет (ASA I-II), которым в плановом порядке проводили общую анестезию при кесаревом сечении. Основным показанием к оперативному родоразрешению было наличие рубца на матке. Все пациентки, включенные в исследование, были разделены на 3 группы в зависимости от используемых анестетиков и их доз конвертным методом рандомизации. Во всех группах использовали методику быстрой последовательной индукции, миорелаксацию осуществляли листеноном в дозе 1,5 мг/кг до извлечения плода, после извлечения – рокурония бромид в дозе 0,3-0,4 мг/кг.

В первой группе в качестве общего анестетика использовали тиопентал натрия в дозе 5 мг/кг в комбинации с закисью азота 50% и кислородом 50%, во второй группе индукцию анестезии осуществляли тиопенталом натрия в дозе 5 мг/кг с последующим подключением смеси севофлурана (до достижения 0,5 МАК) в комбинации с закисью азота 50% и кислородом 50%, в третьей группе – пропофолом в дозе 2,5 мг/кг в комбинации с закисью азота 50% и кислородом 50%. В исследуемых группах анальгезию в интраоперационном периоде проводили фентанилом, его введение осуществляли после извлечения плода в дозе 5-6 мкг/кг в первой и третьей группах и 2-3 мкг/кг во второй группе. Последующее поддержание анестезии в первой и третьей группах осуществляли постоянной инфузией пропофола в дозе 5 мг/кг/ч после извлечения плода, во второй группе смесью севофлурана (до 0,5 МАК) и закиси азота 70% с кислородом 30%. Во время анестезии осуществляли стандартный интраоперационный мониторинг. Дополнительно для исследования глубины анестезии (седации) использовали «AEP monitor/2» (фирма Danmeter, Дания). Среднее артериальное давление (АД сред.) и индекс среднелатентных слуховых вызванных потенциалов (индекс ААИ) оценивались на шести основных этапах операции: до индукции анестезии (1), после индукции анестезии (2), после интубации трахеи (3), после разреза кожи (4), после разреза матки (5), после извлечения плода (6) – сразу после пережатия пуповины и введения фентанила. Также учитывали оценку новорожденного по шкале Апгар на первой и пятой минутах после извлечения. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы SPSS 13.0. Для сравнения групп использовали непараметрический метод Манна-Уитни для несвязанных выборок, критерий значимых различий для групп был принят $p < 0,01$, так как сравнивали 3 группы.

Результаты и их обсуждение

Показатели АД сред. и индекса ААИ на различных этапах операции в первой и третьей группах представлены в табл. 1.

Таблица 1.

АД сред и индекса ААИ на различных этапах операции в первой и третьей группах

Этапы операции	АД сред			ААИ		
	Тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	Пропофол 2,5 мг/кг n=15	U P z	Тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	Пропофол 2,5 мг/кг n=15	U P z
1	2	3	4	5	6	7
1	104 (100; 112)	98 (92; 108)	70 0,078 -1,77	59 (58; 60)	59 (58; 60)	106,5 0,797 -0,26
2	105 (101; 107)	95 (93; 102)	33 0,001* -3,3	40(36;43)	28 (27; 30)	28 0,0004* -3,51
3	115 (107; 117)	100 (98; 107)	42 0,003* -2,93	29 (24; 30)	22 (20; 24)	33,5 0,001* -3,29

1	2	3	4	5	6	7
4	122 (113; 129)	110 (104; 113)	36 0,001* -3.18	30 (27; 33)	21 (19; 23)	13 0,00003* -4.14
5	123 (121; 127)	103 (97; 108)	3 0,00001* -4.55	31 (29; 34)	24 (24; 26)	13 0,00003* -4.15
6	117 (113; 122)	101 (95; 106)	13.5 0,00004* -4.11	30 (27; 32)	23 (20; 24)	24 0,0002* -3.68

*- $p < 0,01$ – значимые различия

При сравнении АД сред. в первой и третьей группах более высокие показатели наблюдались в первой группе, при этом значимые различия выявлены на следующих этапах: после индукции $Me(медиана)_{1гр} = 105$ мм рт. ст. и $Me_{3гр} = 95$ мм рт. ст. ($U=33, Z=-3,3, p=0,001$), после интубации трахеи $Me(медиана)_{1гр} = 115$ мм рт. ст. и $Me_{3гр} = 100$ мм рт. ст. ($U=42, Z=-2,93, p=0,003$), после разреза кожи $Me(медиана)_{1гр} = 122$ мм рт. ст. и $Me_{3гр} = 110$ мм рт. ст. ($U=36, Z=-3,18, p=0,001$), после разреза матки $Me(медиана)_{1гр} = 123$ мм рт. ст. и $Me_{3гр} = 103$ мм рт. ст. ($U=3, Z=-4,55, p=0,00001$) и после извлечения плода $Me(медиана)_{1гр} = 117$ мм рт. ст. и $Me_{3гр} = 101$ мм рт. ст. ($U=13,5, Z=-4,11, p=0,00004$).

При сравнении индекса ААИ в первой и третьей группах значимые различия выявлены на следующих этапах: после индукции анестезии $Me_{1гр} = 40$ и $Me_{3гр} = 28$ ($U=28, Z=-3,51, p=0,0004$), после интубации трахеи $Me_{1гр} = 29$ и $Me_{3гр} = 22$ ($U=33,5, Z=-3,29, p=0,001$), после разреза кожи $Me_{1гр} = 30$ и $Me_{3гр} = 21$ ($U=13, Z=-4,14, p=0,00003$), после разреза матки $Me_{1гр} = 31$ и $Me_{3гр} = 24$ ($U=13, Z=-4,15, p=0,00003$) и после извлечения плода $Me_{1гр} = 30$ и $Me_{3гр} = 23$ ($U=24, Z=-3,68, p=0,0002$).

Показатели АД сред. и индекса ААИ на различных этапах операции во второй и третьей группах представлены в табл. 2.

Таблица 2.

АД сред. и индекса ААИ на различных этапах операции во второй и третьей группах

Этапы операции	АД сред			ААИ		
	Севофлуран+тиопентал натрия 5мг/кг n=15	пропофол 2,5 мг/кг n=15	U P z	Севофлуран+тиопентал натрия 5мг/кг n=15	пропофол 2,5 мг/кг n=15	U P z
1	99 (92;108)	98 (92; 108)	110,5 0,93 -0,08	59 (58;60)	59 (58; 60)	96,5 0,49 -0,695
2	100 (90;102)	95 (93; 102)	105 0,76 -0,31	31(29;33)	28 (27; 30)	66,5 0,055 -1,92
3	98 (87;104)	100 (98; 107)	88 0,3 -1,02	25 (23;30)	22 (20; 24)	57,5 0,02 -2,29
4	99 (87;111)	110 (104; 113)	63 0,04 -2,06	23 (21;25)	21 (19; 23)	71,5 0,09 -1,71
5	94 (85;117)	103 (97; 108)	77,5 0,15 -1,45	20 (18;23)	24 (24; 26)	50 0,009* -2,61
6	91 (87;95)	101 (95; 106)	39 0,002* -3,06	22 (18;24)	23 (20; 24)	98,5 0,56 -0,58

*- $p < 0,01$ – значимые различия

При сравнении АД сред. во второй и третьей группах более высокие показатели наблюдали в третьей группе после извлечения плода $Me(медиана)_{2гр} = 91$ мм рт. ст. и

$Me_{3гр} = 101$ мм рт. ст. ($U=39, Z=-3,06, p=0,002$), на остальных этапах операции значимых различий не выявлено.

При сравнении индекса ААИ показатели были выше в

третьей группе после разреза матки $Me_{2гр}=20$ и $Me_{3гр}=24$ ($U=50$, $Z=-2,61$, $p=0,009$), на остальных этапах операции значимых различий не выявлено.

Показатели АД сред. и индекса ААИ на различных этапах операции в первой и второй группах представлены в табл. 3.

Таблица 3.

АД сред. и ААИ на различных этапах операции в первой и второй группах

Этапы операции	АД сред			ААИ		
	тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	Севофлуран+ тиопентал натрия 5мг/кг n=15	U p z	тиопентал натрия 5 мг/кг n=15	Севофлуран+ тиопентал натрия 5мг/кг n=15	U p z
1	104 (100; 112)	99 (92;108)	76 0,13 -1,52	59 (58; 60)	59 (58;60)	102,5 0,66 -0,44
2	105 (101; 107)	100 (90;102)	52 0,012 -2,52	40(36;43)	31(29;33)	25 0,0003* -3,64
3	115 (107; 117)	98 (87;104)	24,5 0,0003* -3,65	29 (24; 30)	25 (23;30)	90,5 0,36 -0,92
4	122 (113; 129)	99 (87;111)	21 0,0001* -3,8	30 (27; 33)	23 (21;25)	29 0,0005* -3,48
5	123 (121; 127)	94 (85;117)	41,5 0,003* -2,95	31 (29; 34)	20 (18;23)	4 0,000007* -4,51
6	117 (113; 122)	91 (87;95)	4,5 0,000007* -4,49	30 (27; 32)	22 (18;24)	16 0,00006* -4,01

*- $p<0,01$ – значимые различия

При сравнении АД сред. в первой и второй группах более высокие показатели наблюдались в первой группе на следующих этапах: после интубации трахеи $Me_{1гр}=115$ мм рт ст и $Me_{2гр}=98$ мм рт ст ($U=24,5$, $Z=-3,65$, $p=0,0003$), после разреза кожи $Me_{1гр}=122$ мм рт ст и $Me_{2гр}=99$ мм рт ст ($U=21$, $Z=-3,8$, $p=0,0001$), после разреза матки $Me_{1гр}=123$ мм рт ст и $Me_{2гр}=94$ мм рт ст ($U=41,5$, $Z=-2,95$, $p=0,003$) и после извлечения плода $Me_{1гр}=117$ мм рт ст и $Me_{2гр}=91$ мм рт ст ($U=4,5$, $Z=-4,49$, $p=0,000007$).

Показатели индекса ААИ, выходящие за пределы хирургического уровня глубины анестезии (15-25), регистрировались в первой и второй группах после индукции $Me_{1гр}=40$ и $Me_{2гр}=31$ ($U=25$, $Z=-3,63$, $p=0,0003$) и после интубации трахеи $Me_{1гр}=29$ и $Me_{2гр}=25$ ($U=90,5$, $Z=-0,92$, $p=0,36$). На остальных этапах хирургический уровень глубины анестезии наблюдался только во второй группе: после разреза кожи $Me_{1гр}=30$ и $Me_{2гр}=23$ ($U=29$, $Z=-3,48$, $p=0,0005$), после разреза матки $Me_{1гр}=31$ и $Me_{2гр}=20$ ($U=4$, $Z=-4,51$, $p=0,000007$) и после извлечения плода $Me_{1гр}=30$ и $Me_{2гр}=22$ ($U=16$, $Z=-4,01$, $p=0,00006$).

При сравнении групп значимых различий в оценке новорожденных по шкале Апгар не выявлено.

Применение в качестве общего анестетика для индукции анестезии пропофола или тиопентала натрия в

комбинации с севофлураном позволяет поддерживать хирургический уровень глубины анестезии, что может уменьшать вероятность интраоперационного пробуждения роженицы и обеспечивать менее выраженную гемодинамическую реакцию на интубацию трахеи и травматичные этапы операции, в отличие от использования тиопентала натрия (5 мг/кг). По данным Грицана А.И. и соавт., при использовании в качестве индукции анестезии севофлурана обеспечивается более адекватная защита от операционного стресса на наиболее травматичных этапах кесарева сечения в сравнении с применением тиопентала натрия 5 мг/кг [7].

Согласно результатам данного исследования, доза тиопентала натрия 5 мг/кг не обеспечивала хирургического уровня глубины анестезии, о чем свидетельствовали как высокие значения ААИ индекса, так и выраженные гемодинамические реакции на интубацию трахеи и хирургическую агрессию, что в ряде случаев может способствовать возвращению сознания во время операции. По данным Elahieh Allahuayy и соавт., производивших оценку глубины анестезии с помощью ААИ индекса при операции кесарево сечение, использование в качестве индукции анестезии тиопентала натрия в дозе 3-4 мг/кг обеспечивало поверхностный уровень анестезии на этапах ларингоскопии, разреза кожи и из-

влечения плода [8]. Добавление к тиопенталу натрия в дозе 5 мг/кг севофлурана до 0,5 МАК обеспечивает необходимую глубину анестезии (седации) и снижает выраженность прессорных реакций. Время наступления индукции при использовании комбинации севофлурана и тиопентала натрия 5 мг/кг увеличивалось по сравнению с пропофолом в дозе 2,5 мг/кг, что проявлялось более выраженной гемодинамической реакцией и высоким индексом ААІ. Однако на следующих этапах (разрез матки, извлечение плода) севофлуран в комбинации с тиопенталом натрия обеспечивал менее выраженные проявления прессорной реакции в ответ на операционную травму по сравнению с пропофолом.

Выводы:

1. Использование в качестве индукции анестезии тиопентала натрия и севофлурана (до 0,5 МАК) или пропофола в дозе 2,5 мг/кг обеспечивает хирургический уровень глубины анестезии до этапа извлечения плода и уменьшает выраженность прессорной реакции на интубацию трахеи и операционную травму.

2. Применение тиопентала натрия в дозе 5 мг/кг не обеспечивает хирургический уровень глубины анестезии на этапах операции до извлечения плода и проявляется выраженной гемодинамической реакцией в ответ на интубацию трахеи и операционную травму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lumbiganon, P. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. / P.Lumbiganon, M.Laopaiboon, A.M.Gulmezoglu et al. // Lancet. – 2010. – №375. – P.490-499.
2. WHO. World health statistics 2010 // P.88-95.
3. Guasch, E. General anaesthesia and obstetric bleeding in caesarean section. One year's experience in a university hospital. / E.Guasch, P.Montenegro, C.Ochoa et al. // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. – 2012. – Vol.59, №8. – P.415-422.
4. Kinsella, S.M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections. / S.M.Kinsella // Anaesthesia. – 2008. – Vol.63, №8. – P.822-832.
5. Полушин, Ю.С. Мифы и реалии обезболивания родов. / Ю.С.Полушин, Э.К.Айламазян, А.Г.Киселев и др.// Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 3. – С.10-17.
6. Obstetric Anesthesia: Handbook. / S.Datta, B.S.Kodali, S.Segal. – NY., 2010. – P.180-200.
7. Грицан А.И., Оценка качества низкпоточной анестезии на основе севофлурана при абдоминальном родоразрешении. / А.И.Грицан, Г.В.Грицан, Е.Н.Сивков // Хирургия. Журнал им Н.И. Пирогова. – 2009. – №1. – С.56-59.
8. Allahyary, E. Evaluation of the adequacy of general anesthesia in cesarean section by auditory evoked potential index: an observational study. / E.Allahyary, F.Zand, H.R.Tabatabaee // Acta Anaesthesiologica Taiwanica – 2008. – Vol.46, №1 – P.16-24.

ПОСТУПИЛА: 21.06.2016

УДК 616.717 - 085

С.Б. Богданов, О.Н. Афаунова, Р.Г. Бабичев

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ ПРИ РАННЕМ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ НА КОНЕЧНОСТЯХ У ДЕТЕЙ

Научно-исследовательский институт,
Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского,
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, 167. E-mail: bogdanovsb@mail.ru

Цель: обосновать актуальность применения раневых покрытий при раннем хирургическом лечении пограничных ожогов на конечностях у детей.

Материалы и методы: основная группа – пациенты с пограничными ожогами на конечностях, пролеченные методом раннего хирургического лечения с использованием раневых покрытий, группа сравнения – пациенты с пограничными ожогами на конечностях, пролеченные консервативным методом (перевязки с использованием раневых покрытий).

Результаты: проведенное исследование показало преимущество раннего хирургического лечения пограничных ожогов на конечностях у детей с использованием раневых покрытий перед местным консервативным лечением данных ожогов.

Заключение: выполнение раннего хирургического лечения с применением раневых покрытий позволяет «вылечить больного за одну операцию», что существенно снижает трудоемкость лечебного процесса, уменьшает количество перевязок, включая уменьшение количества использования раневого покрытия и перевязочного материала, сокращает сроки лечения, повышает качество жизни в процессе лечения.

Ключевые слова: дети, пограничные ожоги, раневые покрытия, лечение.

S.B. Bogdanov, O.N. Afaunova, R.G. Babichev

TOPICAL APPLICATION OF WOUND DRESSINGS IN EARLY SURGICAL TREATMENT OF BURNS ON BORDER COURSE CHILDREN

Research Institute,
Regional Clinical Hospital №1 n. a. Prof. S.V. Ochapovsky,
167 st. May 1, Krasnodar, 350086, Russia. E-mail: bogdanovsb@mail.ru

Purpose: to prove the relevance of the application of wound dressings with early surgical treatment of borderline burns on the extremities in children.

Materials and Methods: the core group - patients with borderline burns on the extremities who were treated by early surgical treatment with the use of wound dressings, the comparison group - patients with borderline burns on the legs, were treated with conservative method (ligation using wound coverings).

Results: the study showed the advantage of early surgical treatment of borderline burns on the extremities in children with the use of wound dressings to the local conservative treatment of burns data.

Summary: implementation of early surgical treatment with the use of wound dressings allows you to «cure the patient in a single operation», which significantly reduces the complexity of the treatment process, reduces the number of dressings, including reducing the amount of use of the wound surface and the dressing, reduces treatment time, improves the quality of life during treatment.

Keywords: children, borderline burns, wound dressings, treatment.

Введение

Среди обратившихся за медицинской помощью пациентов, госпитализируемых в стационар, 80% больных имеют поверхностные и пограничные ожоги, при этом большую часть составляют пациенты детского возраста [1,2,3].

Не все ожоговые раны являются объектом хирургического лечения. Лечение поверхностных ожогов, поражающих эпидермис и верхние слои дермы, является консервативным и обычно не представляет особых сложностей. Использование современных перевязочных материалов, тщательный контроль инфекции в ране позволяют добиться заживления в сроки не более двух недель [4,5].

Как показывает практика, изолированные повреждения II степени встречаются крайне редко. В основном, они сопровождаются более глубокими повреждениями, которые располагаются на участках с более тонкой кожей и в функционально активных областях, таких как внутренние поверхности конечностей, области суставов, тылы кистей и стоп. При наличии таких повреждений происходит формирование пограничного струпа II-III степени, под которым может наступить самостоятельная эпителизация в течение 3-х и более недель. В последствии происходит рубцовое перерождение эпителизировавшихся участков, приводящие к развитию контрактур [6]. Формирование ожогового струпа и частые неудовлетворительные исходы консервативного лечения приближают данную группу в плане выбора лечебной тактики к глубоким ожогам. При этом хирург, оценивая риски и негативные последствия операции, должен принять решение о необходимости хирургического лечения в каждом конкретном случае [7].

Применение современных раневых покрытий у больных с ожогами позволило значительно повысить эффективность их лечения за счет сокращения сроков эпителизации ран [8].

Однако в литературе отсутствуют данные о преимуществе методов раннего хирургического лечения пограничных ожогов конечностей с использованием раневых покрытий, наиболее эффективных для пациентов детского возраста, в сравнении с использованием раневых покрытий при местном консервативном лечении пограничных ожоговых ран. Это и послужило основанием для нашего исследования.

Материалы и методы

В 2015 г. в Краснодарском ожоговом центре были пролечены 647 детей. 596 детей были госпитализированы по экстренным показаниям на первые-вторые сутки с момента получения травмы, из них прооперированы 487 (82%) пострадавших. С площадью поражения до 15% поверхности тела кипятком II-III степени были пролечены 399 детей (82%), из них операцию дерматизию или некрэктомию с применением раневых покры-

тий выполнили 218 (54,6%) пострадавшим. С площадью поражения до 5% прооперированы 111 детей (51%), от 6 до 10% – 64 ребенка (29,3%), от 11 до 15% – 43 человека (19,7%). Детям в возрасте от 3 мес. до года (48 человек) были выполнены 53 операции, от года до 3 лет (127 детей) – 146 операций, от 4 до 7 лет (22 человека) – 23 операции, от 8 до 17 лет (21 человек) – 23 операции, всего – 245 операций. Одномоментно операция дерматизии и ранней тангенциальной некрэктомии с первичной аутодермопластикой ран на участках с более тонкой кожей и в функционально активных областях, таких как внутренние поверхности конечностей, области суставов, тылы кистей и стоп, выполнена 27 пациентам.

В данное исследование включено 71 наблюдение.

Основную группу составили пациенты детского возраста с пограничными ожогами на конечностях, пролеченные методом раннего хирургического лечения с использованием раневого покрытия «ХитоПран», «Fibrotul», «Бранолинд». У 27 пациентов основной группы ожоговые раны были обработаны методом раннего хирургического лечения, выполняемого на 2-3 сутки с момента получения травмы, в виде дерматизии и ранней тангенциальной некрэктомии с первичной аутодермопластикой на нижние слои дермы и мозаично – на участки невоспаленной подкожно-жировой клетчатки. В основной группе площадь деэпителизированных ожоговых ран II степени составила от 1,5% до 11% при общей площади поражения до 15% поверхности тела. Площадь ранней тангенциальной некрэктомии с первичной аутодермопластикой – от 1 до 3% поверхности тела, применение раневых покрытий «ХитоПран» или «Fibrotul», или «Бранолинд» от 1 до 5%. Первую перевязку производили на пятый-седьмой день после операции, когда, как правило, отмечается полное приживание пересаженных аутодермотрансплантатов и самостоятельная эпителизация ожогов II степени под сухим раневым покрытием «ХитоПран», «Fibrotul», «Бранолинд».

Группу сравнения составили 44 пациента с пограничными ожогами на конечностях, пролеченные консервативным методом с использованием раневых покрытий. Площадь деэпителизированных ран II степени у пациентов группы сравнения составила от 6 до 10% при общей площади поражения 15% поверхности тела кипятком. Ожоговые раны велись путем перевязок под наркозом или с использованием обезболивающих средств, выполняемых через день, с использованием раневых покрытий «ХитоПран», «Fibrotul», или «Бранолинд», укрытых влажно высыхающими повязками, с момента поступления и до полной самостоятельной эпителизации.

Клинический пример

Больной Т., 1 год, находился на лечении в ожоговом отделении по поводу термического ожога кипятком левой верхней конечности 3% II-III степени (рис. 1).



Рис. 1. Термический ожог кипятком 3% II-III ст. 3 дня после травмы. Формируется струп.

На третьи сутки с момента получения травмы пациенту выполнено оперативное лечение пограничных ожоговых ран на левой верхней конечности под жгутом – ранняя тангенциальная некрэктомия 3% до жизнеспособных нижних слоёв дермы и, мозаично, до участков подкож-

ной клетчатки на плече и в пределах верхних слоёв дермы на предплечье. Выполнена первичная аутодермопластика 1,5% и пластика раневым покрытием «ХитоПран» 1,5% на оставшиеся раны левой верхней конечности (рис. 2.)



Рис. 2. Аутодермопластика на передней поверхности левого плеча и пластика раневого покрытия «ХитоПран» на обработанные раны предплечья и по внутренней поверхности плеча.

Первая перевязка выполнена нами на 5-е сутки после операции, вторая – на 7 сутки после операции, в день вы-

писки ребенка из стационара без повязок. Срок полной эпителизации ран составил 10 дней после травмы (рис. 3).



Рис. 3. 2-я перевязка на 7-е сутки после операции, 10-е сутки после травмы.

Результаты и их обсуждение

В основной группе вследствие раннего хирургического лечения ожоговых ран, включающего одномоментное выполнение операции дермабразии, и ранней тангенциальной некрэктомии с первичной аутодермопластикой с пластикой раневого покрытия «ХитоПран» создавались оптимальные условия для заживления пограничных ожоговых ран. «Излечение больного» за одну операцию означало использование раневого покрытия однократно; удаление его по мере эпителизации ран; сокращение количества перевязок под наркозом и обычных перевязок с использованием обезболивающих средств до 1-2 перевязок в основной группе и 4-5 перевязок в группе сравнения, причем в основной группе раневые покрытия накладывались однократно, а в группе сравнения каждая перевязка требовала смены покрытия либо замены одного покрытия на другое.

Данные методы хирургического лечения позволили нам улучшить качество лечения пострадавших, умень-

шив длительность лечения. Восстановление целостности кожного покрова в основной группе наступало на 10+2 дня после получения травмы, а в группе сравнения – на 14+2 дня после травмы.

Выводы

Выполнение раннего хирургического лечения с использованием раневых покрытий позволяет «вылечить больного за одну операцию», что существенно снижает трудоемкость лечебного процесса, уменьшает количество перевязок, включая уменьшение количества использования раневого покрытия и перевязочного материала, сокращает сроки лечения, повышает качество и эффективность лечения.

Анализ полученных результатов показывает преимущество раннего хирургического лечения пограничных ожоговых ран перед консервативным лечением с использованием раневых покрытий и влажно высушающих повязок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воздвиженский С.И., Будкевич Л.И., Пеньков Л.Ю. и др. Организация и оказание этапной хирургической помощи детям с тяжелой термической травмой: Методические рекомендации. М., 2000. С. 20.
2. Ермолов А.С., Смирнов СВ., Хватов В.Б. с соавт. Биологическая повязка для лечения ожоговых ран IIIA степени. // Хирургия, Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008. № 10. С. 4-9.
3. Крылов К.М., Крылов П.К., Современные возможности местного лечения ожогов. //Амбулаторная хирургия. 2010, № 1. С. 30-35.
4. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Современные технологии местного лечения пострадавших от ожогов. //Материалы IV Конгресса Московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». -2011. -С. 261-262.
5. Будкевич Л.И., Сошкина В.В. Местное лечение детей с ожогами: Учебное пособие для врачей и медицинских сестер. М. 2014. С. 11.
6. Будкевич Л.И., Сошкина В.В., Астамирова Т.С. Оценка эффективности перевязочных средств у детей с ожоговыми ранами / Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. № 6. С.65-68.
7. Плешков А.С., Шаповалов С.Г., Панов А.В. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов (обзор литературы). // Комбустиология (эл. версия). – 2015г. № 54.
8. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Малютин Н.Б., Авагимян А.Г. Применение перевязочных материалов на основе липидо – коллоидной технологии при местном лечении ожоговых ран: Методическая разработка. М., 2010. С. 3.

ПОСТУПИЛА: 21.03.2016

УДК 618.15-008.8+618.173-007.44

О.А. Боровлева¹, Ю. Л. Набока², А. Н. Рымашевский¹, С.А. Заруцкий³

МИКРОБИОТА ВЛАГАЛИЩА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПРИ ПРОЛАПСЕ ГЕНИТАЛИЙ И У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

*Ростовский государственный медицинский университет,**¹кафедра акушерства и гинекологии № 1,**²кафедра микробиологии и вирусологии № 1,**³лаборатория биоинформатики, медицинской статистики и компьютерного моделирования ЦНИЛ.**Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: 30203020@bk.ru***Цель:** изучить микробиоту влагалища в постменопаузе у женщин при пролапсе гениталий и у здоровых женщин.**Материалы и методы:** обследованы 84 женщины (возраст 54-76 лет), из них 20 здоровых женщин (первая группа) и 64 пациентки (вторая группа) с диагностированным пролапсом гениталий, требующим хирургической коррекции. Всем обследуемым проведены микроскопическое и бактериологическое исследования микрофлоры заднего свода влагалища.**Результаты:** в первой группе лактобациллы выделяют из влагалища в 10,0% случаев, во второй данные микроорганизмы отсутствуют. В первой и второй группах среди факультативно-анаэробных бактерий преобладают коагулазо-отрицательные стафилококки (70,0% - 93,7%) и *Corynebacterium* spp. (30,0% - 68,7%), в группе неклостридиально-анаэробных бактерий - *Eubacterium* spp. (70,0% - 84,4%).**Заключение:** в постменопаузе выявлены микробные паттерны влагалища, характерные для здоровых женщин и для пациенток с пролапсом гениталий, что необходимо учитывать при коррекции дисбиотических сдвигов в данном биотопе.**Ключевые слова:** пролапс гениталий, микробиота влагалища, постменопауза.O.A. Borovleva¹, Y.L. Naboka², A.N. Rymashevsky¹, S.A. Zarutskiy³

VAGINAL MICROBIOTA IN POSTMENOPAUSAL HEALTHY WOMEN AND WOMEN WITH GENITAL PROLAPSE

*Rostov State Medical University,**¹Obstetrics and Gynecology Dept. No. 1,**²Microbiology and Virology Dept. No. 1,**³Central Research Laboratory,**Department of Bioinformatics, Medical Statistics, and Computer Simulation.**29 Nakhichevansky Ave., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: 30203020@bk.ru***Purpose:** to study the microbiota of postmenopausal vagina both in women with genital prolapse and healthy women.**Materials and methods:** we examined 84 females (54 - 76 years old) including 20 healthy women (Group 1) and 64 patients with diagnosed genital prolapse requiring surgical correction (Group 2). Microscopic and bacteriological examinations of the microflora in posterior vaginal fornix were performed for all participants.**Results:** in Group 1 lactobacilli were revealed in the vagina in 10,0% of cases, in the second group these microorganisms are not found. In Groups 1 and 2 coagulase-negative staphylococci (70,0% - 93,7%) and *Corynebacterium* spp. (30,0% - 68,7%) are dominant among facultative anaerobic bacteria, with *Eubacterium* spp. prevailing (70,0% - 84,4%) among nonclostridial anaerobes.**Summary:** we revealed vaginal flora patterns typical of postmenopausal women (healthy and patients with genital prolapse), which should be considered during correction of dysbiotic changes in the given biotope.**Key words:** genital prolapse, vaginal microbiota, postmenopause.

Введение

Изучение микробиоты влагалища женщин различных возрастных групп вошло в фундаментальный исследовательский проект «Human microbiome project» (2008-2012) и во многом расширило существующие представления о микробиоте данного биотопа.

Молекулярные исследования, основанные на индикации 16S рРНК бактерий, выявили 265 видов микроорганизмов во влагалище [1,2,3]. Несмотря на существование фундаментальных различий микробиоты влагалища у женщин различного возраста и этнической принадлежности [1,4] *Lactobacillus* spp. являются доминирующими симбионтами данного биотопа. В настоящее время не существует единого стандарта качественного и количественного составов микробиоты влагалища у женщин различных возрастных групп в мено- и постменопаузе. У женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы выделяют пять типов микрофлоры влагалища (community state types (CST)). Первый тип (CST I) характеризуется доминированием *L.crispatus*, второй тип (CST II) — доминированием *L.gasseri*, третий тип (CST III) — доминированием *L.iners*, пятый тип (CST V) — доминированием *L.gensei*. Четвёртый тип (CST IV) характеризуется низким содержанием *Lactobacillus*. Этот тип подразделяют на две подгруппы: CST IV A, который содержит анаэробные бактерии *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Prevotella* и *Streptococcus* spp, и CST IV B, в котором доминируют *Atopobium* и *Megasphaera* [5]. Важнейшая функция нормального биоценоза женских половых органов состоит в обеспечении колонизационной резистентности организма в целом и данного биотопа в частности [6]. По мере старения организма женщины происходит постепенное снижение функции яичников, что приводит к эстрогендефицитному состоянию в постменопаузе [7]. Дефицит эстрогенов блокирует пролиферацию влагалищного эпителия, вследствие чего происходит исчезновение гликогена, питательной среды для лактобактерий. Таким образом, в мено- и постменопаузе уменьшается количество лактобактерий и сужаются паттерны влагалищной флоры в целом. Среди лактобацилл в постменопаузе преобладают *L.iners* и *L.crispatus*. Пропадение гениталий (ПГ) в постменопаузе может усугублять имеющийся дисбиоз на фоне атрофии слизистой влагалища и недостаточного количества эстрогенов [8,9,10].

В метаанализе H.D. Nelson (2004) доказано, что все пути введения эстрогенов (пероральные, трансдермальные, вагинальные) эффективны для облегчения симптомов менопаузы и благоприятно влияют на микрофлору влагалища [11]. По данным ряда авторов, у женщин, не принимающих эстрогены в постменопаузе, лактобациллы отсутствуют, но преобладают различные таксоны анаэробных бактерий [12,13,14]. Таким образом, уровни эстрогенов оказывают влияние на паттерны вагинальной микрофлоры [15]. Поэтому особую актуальность приобретает изучение микробиоты влагалища в мено- и постменопаузе.

Цель исследования — изучить микробиоту влагалища в постменопаузе у женщин при пролапсе гениталий и у здоровых женщин.

Материалы и методы

На базе гинекологического отделения клиники РостГМУ проведено обследование 84 женщин, из которых 20 условно здоровы (первая группа) и 64 пациентки с диагностированным ПГ, требующего хирургической коррекции (вторая группа).

Критерии включения в исследование: отсутствие менструации в течение года и более; отсутствие данных о перенесенных заболеваниях, передаваемых половым путем; отсутствие антибактериальной терапии в течение 1 месяца до исследования; отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев до исследования; согласие пациентки на участие в исследовании.

Дополнительным критерием включения в исследование для пациенток второй группы являлось наличие ПГ, требующего хирургической коррекции.

Всем пациенткам выполнены микроскопическое и бактериологическое исследования микрофлоры влагалища. Вагинальную жидкость забирали из заднего свода влагалища стерильным тампоном Sorap innovation (Италия). Посевы проводили на расширенный набор питательных сред «Himedia» (Индия) для факультативно-анаэробных (ФАБ) и неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ). Для культивирования ФАБ использовали следующие питательные среды: Mac Conkey Agar, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Enterococci Agar, HiCrome Aureus Agar Base, Streptococcus Selective Agar, Blood Agar Base с добавлением бараньих эритроцитов. Для выделенных НАБ использовали среды Блаурокка, Shedler Agar and Broth, Bacteroides Bile Esculin Agar, Bifidobacterium Agar and Broth, MRS Agar, Clostridial Agar.

Качественное и количественное изучение микробиоты влагалища выполняли по методике В.В. Меньшикова (2009) с использованием аэробной и анаэробной техники культивирования. Посевы инкубировали при температуре 37,0 °C. Для создания анаэробнозона применяли AnaeroHiGas Pack с индикатором анаэробнозона (HiAnaero Indicator Tablet). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с помощью энтеро-, стафило- и анаэротестов (Lachema, Чехия).

Расчёты выполнялись в среде статистической обработки и визуализации данных R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, ver 3.2). Результаты бактериологического исследования были рассмотрены в форме концентраций (как количественный фактор) и встречаемости (как бинарный фактор). Сравнение медиан концентраций в группах пациентов проводилось с помощью теста Манна-Уитни, частот встречаемости бактерий — с помощью точного теста Фишера.

Для оценки различия микробных спектров и концентраций микроорганизмов в группах был проведен кластерный анализ. Результатом кластерного анализа стали построенные дендрограммы. Дендрограмма — древовидная структура, где каждая конечная точка ветви представляет наблюдение (ось X), а длина каждой ветви характеризует меру сходства между рассматриваемыми группами наблюдений (ось Y). Чем более однородны группы, тем длина ветви короче. С помо-

щью группировки ветвей можно получить кластеры. Их число может быть различным, но чем выше ветвь дендрограммы, тем меньшее число кластеров можно получить. Для анализа сходства использовался метод Варда (расстояние Брея-Кёртиса) [16].

Результаты и их обсуждение

При микроскопическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища у обследуемых обеих групп отсутствовала лейкоцитарная реакция (более 15 лейкоцитов в поле зрения), а также трихомонады, хламидии и гонококки.

При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища у женщин первой группы основные симбионты генитального тракта — лактобациллы — выделены в 10,0% случаев (табл. 1). НАБ обнаружены у всех обследуемых первой группы с доминированием *Eubacterium* spp. (70,0%). Практически с одинаковой частотой из влагалища выделяли *Peptostreptococcus* spp. (60,0%) и *Propionibacterium* spp. (50,0%) (табл. 1).

Среди ФАБ преобладали коагулазоотрицательные стафилококки (КОС) — 70,0%, спектр которых был представлен видами *S.haemolyticus* (40,0%) *S.epidermidis* (15,0%) *S.warneri* (10,0%) *S.coagulans* (5,0%). Практически с одинаковой частотой во влагалище присутствовали *Corynebacterium* spp. (30,0%) и *E.coli* (25,0%) (табл. 1).

Средний уровень обсемененности влагалища ФАБ составил $\lg 3,2 \pm 1,2$ КОЕ/мл, НАБ — $\lg 5,1 \pm 2,1$ КОЕ/мл.

При бактериологическом исследовании отделяемого заднего свода влагалища у женщин второй группы лактобациллы отсутствовали. В единичных случаях (6,2%) обнаруживали бифидобактерии (табл. 1). В кластере НАБ доминировали *Eubacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. по (84,4%) (табл. 1).

Среди ФАБ преобладали КОС (93,7%) и *Corynebacterium* spp. (68,7%). Паттерн КОС был представлен *S.haemolyticus* (79,7%), *S.epidermidis* (14,0%). Реже во влагалище регистрировали *Streptococcus* spp. (37,5%), *E.coli* (25,0%), *Enterococcus* spp. (12,5%), *S.aureus* (9,4%) (табл. 1).

Средний уровень обсемененности влагалища ФАБ составил $\lg 3,1 \pm 0,7$ КОЕ/мл, НАБ — $\lg 5,2 \pm 2,6$ КОЕ/мл.

Таблица 1.

Микробиота влагалища обследуемых I и II групп

Виды микроорганизмов	I группа		II группа		p	
	1	2	1	2	1	2
<i>Lactobacillus</i> spp.	10,0	3,0±0,1	0	0	0.054	-
КОС	70,0	2,6±0,6	93,7	2,7±0,7	<0.0001	0.6
<i>S.aureus</i>	0	0	9,4	2,5±0,5	0.3	-
<i>Corynebacterium</i> spp.	30,0	2,0±0,1	68,7	4,0±0,1	<0.001	0.004
<i>E.coli</i>	25,0	5,0±0,1	25,0	3,3±0,3	0.8	0.04
<i>Enterococcus</i> spp.	15,0	3,5±0,4	12,5	3,0±0,5	0.5	0.8
<i>Streptococcus</i> spp.	10,0	3,0±0,1	37,5	3,0±0,5	0.026	1
<i>Eubacterium</i> spp.	70,0	5,7±0,5	84,4	6,4±0,6	0.2	0.02
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	60,0	6,7±0,3	84,4	6,0±0,1	0.03	0.055
<i>Propionibacterium</i> spp.	50,0	7,0±0,1	37,5	4,5±0,5	0.4	0.5
<i>Peptococcus</i> spp.	20,0	3,5±0,5	18,7	6,6±0,8	1	0.007
<i>Bacteroides</i> spp.	20,0	4,5±0,6	6,2	4,5±0,5	0.09	1
<i>Bifidobacterium</i> spp.	0	0	6,2	3,5±0,4	0.6	-

Примечание: 1 — частота выделения (%), 2 — количество ($\lg$ КОЕ/мл), p — уровень значимости различия между исследуемыми группами

При сравнении частот встречаемости во влагалище различных родов микроорганизмов у здоровых женщин и у женщин с ПГ (тест Фишера) выявлены значимые различия для КОС, *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. (табл. 1).

Сравнение медианных уровней концентрации микроорганизмов (тест Манна-Уитни), выделенных из изучаемого биотопа женщин обеих групп, выявило значимые различия для *Corynebacterium* spp., *E.coli*, *Eubacterium* spp., *Peptococcus* spp.

При кластеризации результатов бактериологического

исследования по спектру микроорганизмов во влагалище обследуемых обеих групп (рис. 1) сформированы два кластера: первый полностью состоит из обследуемых второй группы (его также можно разбить на два подкластера), а во второй кластер вошли 7 пациенток с ПГ и все обследуемые (20 женщин) первой группы (табл. 2). На основании дендрограммы можно сделать заключение о высоком уровне подобия бактериальных спектров микробиоты влагалища у обследуемых каждой группы, т.е. существуют микробные паттерны, характерные для здоровых женщин и для женщин с пролапсом гениталий.

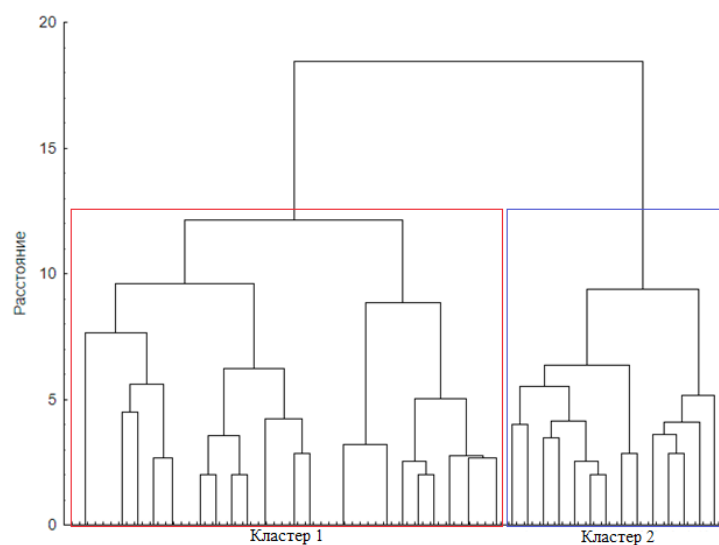


Рисунок 1. Иерархическая кластеризация по спектру микроорганизмов во влагалище у здоровых женщин и с пролапсом гениталий.

Таблица 2.

Характеристика кластеров

	Кластер 1	Кластер 2
I группа	нет значений	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20
II группа	1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64	4, 13, 27, 30, 35, 36, 44

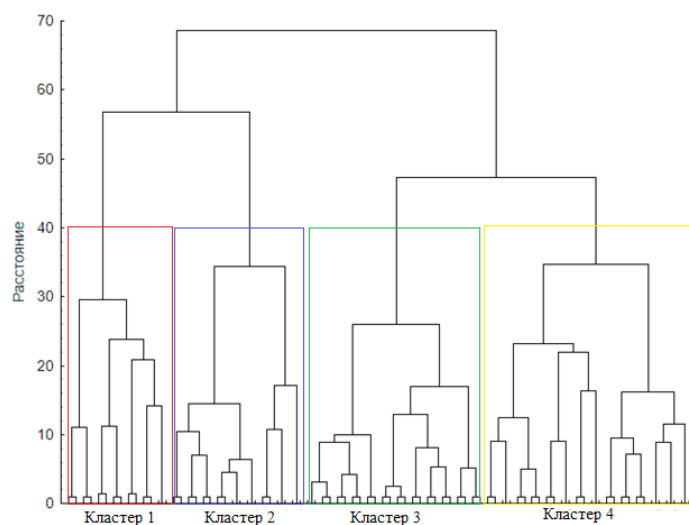


Рисунок 2. Иерархическая кластеризация по концентрации микроорганизмов, выделенных из влагалища здоровых женщин и при пролапсе гениталий

Таблица 3.

Результаты разбиения дендрограммы на 4 кластера

	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
I группа	7, 19	4, 6, 8, 10, 13, 14, 18, 20	нет значений	1, 2, 3, 5, 9, 11, 12, 15, 16, 17
II группа	4, 11, 26, 27, 31, 34, 40, 43, 44, 59	12, 13, 15, 22, 30, 35, 36, 38, 48, 55	3, 5, 6, 7, 10, 14, 14, 18, 20, 21, 25, 28, 32, 37, 45, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 60, 62, 64	1, 2, 8, 16, 17, 19, 23, 24, 29, 33, 39, 42, 45, 51, 57, 58, 61, 63

При проведении иерархической кластеризации по концентрации микроорганизмов (рис. 2), выделенных из влагалища обследуемых обеих групп, формируются четыре кластера. Причем в каждом кластере присутствуют пациентки второй группы. Необходимо отметить, что в третьем кластере отсутствуют обследуемые первой группы, тогда как в первом, втором и четвертом кластерах они присутствуют в различных соотношениях (табл. 3). На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что уровень подобия по концентрации выделенных микроорганизмов внутри рассматриваемых групп ниже, чем по частоте обнаружения.

Таким образом, в постменопаузе выявлены микробные паттерны, характерные для здоровых женщин и женщин с ПГ. Различия в концентрациях обнаруженных во влагалище микроорганизмов менее существенны.

Заключение

1. У женщин в постменопаузе (здоровых и с ПГ) во влагалище отсутствуют лейкоцитарная реакция и, соответственно, воспалительный процесс.
2. В постменопаузе во влагалище здоровых женщин лактобациллы регистрируют в 10,0% случаев. У женщин с ПГ данные микроорганизмы отсутствуют. У обследуемых обеих групп среди ФАБ преобладают КОС и *Corynebacterium spp.*, в группе НАБ - *Eubacterium spp.*
3. В постменопаузе выявлены паттерны влагалищной микробиоты, характерные для здоровых женщин и для пациенток с пролапсом гениталий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Усов В.В. Морфологические изменения в аутодермотрансплантате. J. Vaginal microbiome of reproductive – age women. / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108. – P. 7-4680.
2. Gajer P. Temporal Dynamics of the human vaginal microbiota. / P. Gajer, R. M. Brotman, G. Bai [et al.] // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 46. – P. 132.
3. Mendling W. Adv. Exp. Med. Biol. / W. Mendling // January 1. – 2016. – Vol. – 902. – P. 83-93.
4. Fredricks D. N. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. / D. N. Fredricks, T. L. Fiedler, J. M. Marrazzo // N Engl J Med. – 2005. – Vol. – 353. – P. 911-1899.
5. Ravel J. Vaginal microbiome of reproductive – age women. / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2011. – Vol. – 108 (1). – P. 4680-4687.
6. Datcu. R-Dan. Characterization of the vaginal microflora in health and disease. / Datcu. R-Dan // Med J: Apr. – 2014. – Vol. – 61 (4). – P. 4830.
7. Goedert J. J. Investigation of the association between the fecal microbiota and breast cancer in postmenopausal women a population - based case - control pilot study. / J. J. Goedert, G. Jones, X. Hua [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – August 1. – 2015. – Vol. – 107 (8).
8. Petricevic L. Characterisation of the oral vaginal and rectal Lactobacillus flora in healthy pregnant and postmenopausal women. / L. Petricevic, K.J. Domig, F.J. Niersher [et al.] // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology. – 2012. – Vol. 160 (1). – P. 93-99.
9. Yoshimura K. Intravaginal microbial flora by the 16srNA gene sequencing. / K. Yoshimura, N. Morotomi, K. Fucuda. // American Journal of obstetrics and Gynecology. – 2011. – Vol. 205 (3). – P. 235.
10. Larsen B. Effect of estrogen treatment on the genital tract flora of postmenopausal women. / B. Larsen, C.P. Goplerud, C.R. Petzold [et al.] // Obstet Gynecol. – 1982. – Vol. – 606. – P. 20-24.
11. Nelson H. D. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. / H. D. Nelson // JAMA. – 2004. – Vol. – 291 (13). – P.1610-1620.
12. Ginkel P. D. Vaginal flora in postmenopausal women: the effect of estrogen replacement. / P. D. Ginkel, D. E. Soper, R. C. Bump [et al.] // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol 1 (2). – P. 94 -97.
13. Heinemann C. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. / C. Heinemann, G. Reid // Can. J. Microbiol. – 2005. Vol 51(9). – P. 777-781.
14. Setty P. Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital morbidity in postmenopausal women after publication of the Womens Health initiative in New York City. / P. Setty, L. Redekal, M. P. Warren // Menopause. – 2016. – Vol 23 (1). – P. 7-10.
15. Goldstein I. Practical aspects in the management of vaginal atrophy and sexual dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. / I. Goldstein, J. L. Alexander // J. Sex Med. – 2005. – Vol. – 2 (3). – P. 154-165.
16. Ward J. H. Hierarchical grouping to optimize an objective function. / J. H. Ward // J. Am. Stat. Assoc. – 1963. – Vol. – 58. – P. 236-244.

ПОСТУПИЛА: 20.02.2016

УДК 616.311-07

Е.Е. Васенев, И.Ф. Алеханова, И.В. Старикова, Т.Н. Радышевская

ИЗМЕРЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Волгоградский государственный медицинский университет,
Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. E-mail: veezub@bk.ru

Цель: выявить изменение биоэлектрической активности слизистой оболочки полости рта у стоматологических больных с явлениями гальванизма.

Материалы и методы: все обследуемые имели разнородные металлические конструкции в полости рта, контрольную группу составили 20 пациентов, обратившихся в клинику по поводу лечения заболеваний твердых тканей зубов (кариес и его осложнения). Возраст обследуемых колебался от 41 до 67 лет. Измерения с электростабильных точек замерылись у 39 пациентов (156 измерений). Всем больным с явлениями гальванизма проводилась санация полости рта, включавшая в себя устранение из полости рта разнородных металлов и противовоспалительное лечение заболеваний пародонта.

Результаты: устранение местных факторов не снижало значений биоэлектрический потенциал (БП) у данных больных до физиологической нормы. После проведенного лечения значения БП снизились, в среднем, на 20%.

Заключение: клиническое течение заболеваний слизистой оболочки полости рта может усугубляться явлениями гальванизма, что требует своевременного выявления и лечения.

Ключевые слова: болезни полости рта, гальванизм, биоэлектрический потенциал.

E.E. Vasenev, I.F. Alechanova, I.V. Starikova, T.N. Radyshevskaya

BIOELECTRIC POTENTIAL MEASUREMENT OF ORAL CAVITY OF DENTAL PATIENTS

Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia. E-mail: veezub@bk.ru

Purpose: 39 patients were conducted 156 measurements of bioelectric potential of the oral mucosa.

Materials and Methods: all examined patients have different metallic inclusions. The control group consisted of 20 patients (aged 41-67 years old) with diseases of hard dental tissues (caries and its complications).

Results: the patients with galvanism were received oral cavity sanation which included the removal of dissimilar metals from oral cavity and the anti-inflammatory treatment of parodontium.

Summary: the elimination of local factors doesn't reduce the values of bioelectric potential (BP) up to the physiological norm. After the completion of treatment the values of BP have decreased on average by 20%.

Keywords: oral diseases, galvanism, bioelectric potential.

Введение

В специальной литературе патологические проявления, возникающие при наличии разнородных металлов в полости рта, получили название «гальванизм» или «гальваноз». Если гальванизм, т. е. наличие тока между металлическими протезами, приводит к появлению неприятных субъективных ощущений в полости рта (металлический вкус, чувство кислого, соленого, жжения языка, изменение слюноотделения), а также ухудшает общее состояние и самочувствие больных (головные боли, раздражительность, общая слабость и т. д.), то такой патологический симптомокомплекс можно трактовать как гальваноз [1]. Проблема гальваноза охватывает широкий круг вопросов, связанных с влиянием различных по своей природе материалов зубных протезов на ткани полости рта и организм человека. Таким образом, гальванизм является причиной гальваноза. Следует подчеркнуть, что во многом сходный патологический симптомокомплекс может быть обусловлен другими механизмами развития (аллергены, токсины, травмы и др.) [2, 3].

Гальваноз проявляется в полости рта неприятными ощущениями (от легких парестезий до выраженных жгучих болей) у больных с высокочувствительной рецепторным полем полости рта при наличии разнородных металлов, металлических пломб, воспалительных заболеваний пародонта [4]. Все это создает в полости рта микротоки, которые обеспечиваются электролитами ротовой жидкости. Диагностика гальванизма достаточно трудна: не всегда можно однозначно трактовать жалобы и клиническую картину [5].

В полости рта имеются биологические жидкости, которые обладают свойствами электролитов. К ним относятся слюна и тонкий слой слизи, покрывающий поверхности эпителия полости рта и зубов, через которую, собственно, и осуществляется электропроводность. В разных участках этой слизистой пленки могут выявляться существенные различия ионного состава вследствие накопления микроэлементов (в том числе металлов) в микробных бляшках зубов, изменения кислотности в локальных участках слизистой оболочки, локальное повышение температуры из-за микровоспалительных процессов. Все перечисленное может приводить к тому, что в разных участках слизистой оболочки ротовой полости даже при отсутствии каких-либо металлических включений спонтанно возникают электрические заряды, следствием чего являются постоянные гальванические токи небольшой интенсивности [6, 7]. На силу этих токов существенно влияет электролитный состав слюны и её pH, и если у здоровых людей слюна нейтральна, то при возникновении воспалительных и других заболеваний pH слюны, так же как и ее состав, может существенно меняться, что обуславливает колебание силы гальванических токов. Сдвиг pH в кислую сторону происходит при пародонтитах (локально, в десневом кармане), в очагах воспаления при заболеваниях слизистых оболочек рта, заболеваниях желудочно-кишечного тракта [1, 8].

Если в полости рта имеется металл (штифты, вкладки, протезные конструкции и т.д.), который является хорошим проводником, то при контакте с электролитом, прежде всего – со слюной, покрывающей слизистые оболочки и зубы, возникает электрический эффект. Металл отдает

в раствор положительно заряженные ионы, сохраняя при этом электроны, в результате чего возникает электрический заряд. При наличии в полости рта 2-х и более разнородных металлов появляется разность потенциалов и начинается движение электронов в сторону выравнивания зарядов – возникает гальванический элемент. Возможно возникновение электрического тока также между металлом и слизистой оболочкой, при этом металл служит анодом, а слизистая оболочка – катодом. Такие гальванические токи могут быть достаточно сильными.

Современные исследования указывают, что даже наличие в полости рта пломб из цемента, воспалительные заболевания пародонта и слизистой полости рта [9], приводят к изменению нормальных значений потенциалов. Протезы из разнородных металлов и пломбы могут оказывать патологическое влияние как на слизистую полости рта, пародонт, желудочно-кишечный тракт, так и на весь организм в целом.

Устранение влияния микротоков на ткани организма способствует полному или частичному исчезновению субъективных и объективных явлений, создает благоприятные условия для лечения заболеваний полости рта и желудочно-кишечного тракта [8].

Различают несколько путей воздействия микротоков и разнородных металлов в полости рта и на весь организм в целом (химико-токсический и физический).

Прямым результатом действия на окружающие ткани является разрушение (коррозия) металлов, входящих в состав протезов, вследствие чего образуется окисная пленка, часть ионов попадает в ротовую жидкость, окружающие ткани. Ионы металлов способны кумулироваться в полости рта и в организме, когда их количество достигает критической дозы, они оказывают токсическое действие, вызывая различные субъективные и объективные явления.

Физическое действие заключается в образовании электроток в результате разности потенциалов сплавов, находящихся в ротовой полости. Протекающий электрический ток может повышать проницаемость клеточных мембран, изменять ионный обмен и состав цитоплазмы. Также микротоки изменяют пороговые значения рецепторов слизистой полости рта и желудка, создавая предпосылки развития патологических симптомов гальванизма.

Единственным и объективным методом диагностики гальванизма является электрометрия слизистой полости рта. Данная методика основана на измерении разницы биопотенциалов полости рта.

Цель исследования – изучение биоэлектрических потенциалов (БП) в полости рта у пациентов, имеющих любые металлические включения в полости рта.

Материалы и методы

Измерение биоэлектрической активности слизистой оболочки полости рта у больных с явлениями гальванизма, обратившихся в клинику стоматологии, проводилось с электростабильных точек у 39 пациентов (156 измерений). Все больные имели разнородные металлические конструкции в полости рта. Для выявления типологических особенностей данной возрастной группы были обследованы 20 пациентов, обратившихся в клинику по поводу лечения заболеваний твердых тканей зубов (кариес и его осложнения) без явлений гальванизма. Они со-

ставили контрольную группу. Возраст пациентов данной группы составили 41-67 лет. Все обследованные имели общую сопутствующую патологию.

Изучение распределения биоэлектрических потенциалов (БП) в полости рта проводилось по методике, предложенной Т. В. Никитиной и М. А. Тухтабаевой (1980). Величина потенциалов определялась с помощью мультиметра «ICON «(Китай) с жидко-кристаллическим дисплеем в режиме микровольтметра с разрешением до 200 мкА. При изучении распределения биоэлектрических потенциалов пассивный электрод приводят в контакт с подъязычной областью, а с помощью второго поочередно касаются следующих точек с наиболее стабильными биопотенциалами: А1 – кончик языка, А2 – точка пересечения границы передней и средней трети языка со средней линией, В1 – точка, перпендикулярно удаленная от точки А2 на 2 см вправо, В2 – точка, удаленная на 2 см влево от точки А2. Различная цветовая маркировка электродов позволяла соблюдать полярность при исследовании.

При измерении необходимо следить за степенью увлажненности слизистой оболочки, так как долгое исследование приводило к пересыханию слизистой и искажению значений потенциалов.

Величина биопотенциалов измерялась трижды в каждой точке, так как из-за динамических электрохимических процессов на слизистой значения имеют тенденцию меняться. Поэтому в каждой точке высчитывалось среднее значение. Регистрировались абсолютные показатели потенциалов, положительные и отрицательные значения не учитывались.

Результаты и их обсуждение

Больные предъявляли жалобы на металлический привкус, жжение кончика или боковой поверхности языка, слабые боли дергающего характера в языке, в области резцового отверстия, слизистой щек, губ, ощущения покалывания, зуда, усиление болей в вечернее время и после приема кислой пищи.

Также больные отмечали изменение саливации (ощущение сухости или повышенное слюноотделение). Отмечалась неврологическая симптоматика – першение в горле, головные боли, раздражительность, бессонница, головокружение, боли невралгического характера в щеке, иррадиирующие в затылок, сердце [3, 9].

Больные, имеющие в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, отмечали боли в эпигастрии, тошноту, отрыжку.

При осмотре выявлено хроническое катаральное воспаление слизистой в виде гиперемии, эрозии, изъязвлений, атрофия или гипертрофия нитевидных сосочков языка, десневых сосочков.

В группе обследования при первичном осмотре у 24 пациентов (70%) значения БП в отдельных точках были выше 120 мВ (максимальное значение составило 133 мВ). Столь высокие значения БП свидетельствуют о явлении гальванизма в полости рта у данных пациентов. Возможно, причиной резкого повышения значений БП явилось наличие у пациентов не только разнородных металлов, но и хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести. У 8 обследуемых

были обнаружены разнородные металлы в полости рта с явлениями коррозии, у 11 пациентов – хронический пародонтит, в пяти случаях установить возможную причину гальванизма не удалось. Из всех обследованных больных с высокими БП только трое предъявляли жалобы на привкус металла во рту, ощущение “электрической батарейки” при дотрагивании до зубов металлическими предметами. В остальных случаях, такие высокие значения микротоков в полости рта больные не ощущали. До начала ортопедического лечения всем больным с явлениями гальванизма проводилась санация полости рта, включавшая в себя устранение из полости рта разнородных металлов и противовоспалительное лечение заболеваний пародонта. Однако устранение местных факторов не снижало значений БП у данных больных до физиологической нормы. После проведенного лечения значения БП снизились в среднем на 20%.

В контрольной группе, несмотря на наличие у некоторых пациентов факторов, способных вызвать гальванизм, значения БП всегда были ниже 120 мВ.

Изменения величины БП полости рта в процессе санации полости рта (устранение раздражающих и травмирующих факторов) в контрольной группе составили $57,85 \pm 7,13$ мВ до лечения, $31,45 \pm 1,98$ мВ ($p < 0,001$) после лечения. Таким образом, интервал значений БП (30-50 мВ), полученный после проведенной санации полости рта, у пациентов контрольной группы можно считать физиологической нормой для лиц данной возрастной группы и имеющих сопутствующую патологию.

В ходе обследования определен физиологический интервал значений БП полости рта для лиц старше 40 лет и имеющих сопутствующую соматическую патологию. Он составил от 30 до 50 мВ.

Выводы

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что у многих стоматологических больных значения биоэлектрического потенциала полости рта всегда оказываются выше физиологической нормы. Однако только у некоторых пациентов при сочетании общих и местных факторов наблюдаются явления гальванизма. Значения БП в электростабильных точках зависят не только от наличия металлических конструкций в полости рта, разнородных металлов, воспалительных заболеваний пародонта, но и от состояния вегетативной нервной системы и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Это наглядно показало, что у больных с явлениями гальванизма устранение только местных факторов не приводит к выраженному снижению значений БП.

В процессе лечения у всех больных и пациентов контрольной группы показатели БП достоверно уменьшались, что говорит о нормализации функциональных процессов в полости рта.

Для снижения риска возникновения гальванических токов врачу-стоматологу необходимо довести до минимума число разнородных металлических включений в полости рта, мотивировать пациентов проводить тщательную индивидуальную гигиену полости рта и следить за её состоянием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банченко, Г. В. Электромагнитная аллергия – гальваноз / Г. В. Банченко, Г. М. Флейшер, К. А. Суворов // Медицинский алфавит. Стоматология. – 2012. – № 2. – С. 42-51.
2. Неорганические генерализованные болевые синдромы: формирование, клиника, диагностика, лечение / В. А. Рыбак, Я. Х. Бабушкин, В. В. Мирошникова, Н. В. Матюхина. – Волгоград: Принт, 2006. – 128 с.
3. Радышевская Т. Н. Методы исследования типа вегетативной регуляции в клинике терапевтической стоматологии / Т. Н. Радышевская, Е. Е. Васенёв, И. Ф. Алеханова // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию стоматологического фак-та ВолГМУ. – Волгоград: ВолГМУ, 2011. – С. 167-171.
4. Лебедев, К. А. Значение наличия хронических воспалительных заболеваний в возникновении полиаллергонепереносимости протезных материалов / К. А. Лебедев [и др.] // Стоматология. – 2006. – № 3. – С. 19-27.
5. Дубова, Л. В. Биосовместимость стоматологических материалов – оценка безопасности по способности к гистаминолиберации // Л. В. Дубова, А. И. Воложин, А. А. Бабахин // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 4-8.
6. Выявление гальванических токов в полости рта / Н. Н. Саган [и др.] // Стоматолог. – 2006. – № 1. – С. 35-43.
7. Цимбалистов, А. В. Проблемы адаптации у пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов и протезных конструкций / А. В. Цимбалистов, Е. С. Михайлова // Пародонтология. – 2006. – Т. 38, №1. – С. 48-49.
8. Цитокиновые маркеры эффективности ортопедического лечения пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом / Е. И. Губанова, В.И. Шемонаев, И. А. Фастова, О. А. Кузнецова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 242-244.
9. Михайлова, Е. С. Состояние гигиены полости рта и заболевания пародонта у больных с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов / Е. С. Михайлова // Пародонтология. – 2006. – Т. 38, № 1. – С. 49-54.

ПОСТУПИЛА: 27.04.2016

УДК 616.125-009.3-037-073.97

Н.Т. Ватутин, И.Н. Кравченко

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
кафедра госпитальной терапии,

Украина, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16,

²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака,
Украина, 83045, г. Донецк, пр. Ленинский, 47.

Цель: изучить влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на электрофизиологические параметры миокарда предсердий и частоту эпизодов аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы: проведено проспективное когортное исследование с участием 89 пациентов с рецидивирующей неклапанной фибрилляцией предсердия и диастолической дисфункцией ЛЖ, имевших синусовый ритм на момент начала исследования. Больные разделены на две группы: пациенты первой группы (n=46) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во второй

(n=43) – дополнительно был назначен антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон в начальной дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут. Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам оценивали показатели P-волны стандартной электрокардиограммы (ЭКГ), параметры ЭКГ высокого разрешения (продолжительность фильтрованной P-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20)) и частоту регистрации поздних потенциалов предсердий (ППП). Первичной конечной точкой исследования были рецидивы ФП. Вторичными конечными точками являлись изменения электрофизиологических параметров миокарда предсердий.

Результаты: исходно существенных различий между группами не было. После 6 мес. лечения значимых улучшений временных параметров P-волны у пациентов первой группы не наблюдалось, в то время как во второй было отмечено достоверное уменьшение дисперсии P-волны. Показатель FiP улучшился в обеих группах, при этом более выражено – во второй, величина RMS-20 значимо возросла лишь во второй группе. Исходно ППП были обнаружены у 38 (82,6%) пациентов первой группы и у 36 (83,7%) 2-й ($\chi^2=0,02$; $p=0,887$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во второй группе снизилась и составила 56,1% ($\chi^2=6,4$, $p=0,011$ по сравнению с исходной), в первой оставалась высокой (76,0%, $\chi^2=0,27$; $p=0,6$). Рецидивы ФП были зарегистрированы у 33 (71,7%, 95% ДИ 57,6-84,0%) больных первой группы и у 21 (48,8%, 95% ДИ 33,7-64,0%) – второй ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 22,9% (95% ДИ 2,6-40,8%, $p=0,048$).

Заключение: применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в течение 6 мес. в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией ЛЖ приводит к достоверному улучшению электрофизиологических параметров миокарда предсердий и уменьшению частоты рецидивов аритмии.

Ключевые слова: спиронолактон, фибрилляция предсердий, риск рецидивов, электрическое ремоделирование, дисперсия P-волны, поздние потенциалы предсердий.

N.T. Vatutin, I.N. Kravchenko

THE EFFECT OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS ON THE ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS IN RECURRENCE ATRIAL FIBRILLATION AND LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION

¹M. Gorkiy Donetsk National Medical University,
16 Illicha ave., Donetsk, 83003, Ukraine,

²V.K. Husak Institute of urgent and recovery surgery,
47 Leninskiy ave., Donetsk, 83045, Ukraine.

Purpose: to investigate the effect of mineralocorticoid receptor antagonists on atrial electrophysiological parameters and frequency of AF episodes in recurrence AF and left ventricular diastolic dysfunction.

Material and methods: prospective cohort study included 89 patients with recurrence non-valvular AF and left ventricular diastolic dysfunction who had sinus rhythm at baseline. All patients received ACE inhibitors, β -blockers, statins, antithrombotic and antiarrhythmic drugs and were randomly assigned to either standard therapy only (Control group, 46 patients) or mineralocorticoid receptor antagonists spironolactone 25 mg titrated to 50 mg (SPRL group, 43 patients) added to standard treatment. At baseline and after 6 months of treatment P-wave duration and dispersion of standard electrocardiogram (ECG), P-wave signal-averaged ECG parameters (total filtered P-wave duration (FiP) and a root-mean-squared voltage of the terminal 20 ms (RMS-20) and atrial late potentials (ALP) were evaluated. The primary endpoint of the study was AF recurrence.

Results: at baseline there were no significant differences between groups. After 6 months of treatment significant reduction in P-wave dispersion were found in SPRL group. FiP improved significantly in both groups, but more in the SPRL group, RMS-20 increased only in the SPRL group. At baseline ALP was detected in 38 (82.6%) patients in Control group and in 36 (83.7%) of SPRL group ($\chi^2 = 0.02$, $p = 0.887$). After 6 months the ALP rate was significantly decreased in SPRL group (56.1%, $\chi^2 = 6.4$, $p = 0.011$ compared to baseline) but remained high in Control (76.0%, $\chi^2 = 0.27$, $p = 0.6$). AF recurrences were documented in 33 (71.7%, 95% CI 57.6-84.0%) patients in Control group and in 21 (48.8%, 95% CI 33.7-64.0%) in SPRL group ($\chi^2 = 3.97$, $p = 0.046$). Additional spironolactone intake was associated with 22.9% (95% CI 2.6-40.8%, $p = 0,048$) risk reduction of AF recurrence.

Summary: application of spironolactone for 6 months additionally to standard therapy in patients with recurrent AF and left ventricular diastolic dysfunction leads to significant improvement in the atrial electrophysiological parameters and decrease in AF recurrence.

Keywords: spironolactone, atrial fibrillation, risk of recurrence, electrical remodeling, the P-wave dispersion, atrial late potentials.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца. Ее распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет. Среди всего числа госпитализированных по поводу нарушений ритма сердца пациенты с ФП составляют около 40%, а основной причиной таких госпитализаций являются рецидивы аритмии [1].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, патогенез этой аритмии по-прежнему остается мало изученным. Доказано [2], что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в развитии структурного и электрического ремоделирования миокарда, лежащего в основе этой аритмии. Повышенная активность РААС способствует развитию воспаления, фиброза, оксидативного стресса в кардиомиоцитах. Исследования последних лет [2, 3] дают основания полагать, что большинство негативных эффектов, ранее объясняемых исключительно действием ангиотензина-2, отчасти могут быть обусловлены избыточной активностью альдостерона.

По данным экспериментальных работ [4], применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов способно предотвращать или замедлять процессы электрического ремоделирования миокарда предсердий. Тем не менее, влияние этих препаратов на электрофизиологические факторы возникновения аритмии в клинических условиях не изучено.

Цель исследования – анализ влияния антагонистов альдостерона на электрофизиологические параметры миокарда и частоту рецидивов аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование с участием 100 пациентов (44 мужчин и 56 женщин, средний возраст 62 (56; 69) года).

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) рецидивирующая ФП (≥ 2 задокументированных эпизодов аритмии за последние 6 месяцев) неклапанной этиологии;
- 3) симптомная ФП (II-III класс по EHRA);
- 4) наличие в анамнезе как минимум 1 эпизода ФП, развившегося на фоне приема антиаритмических препаратов III класса;
- 5) стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения I-III функционального класса (ФК) и/или инфаркт миокарда без зубца Q в анамнезе;
- 6) артериальная гипертензия (АГ) мягкой или умеренной степени;
- 7) доказанная диастолическая дисфункция ЛЖ;
- 8) адекватная медикаментозная терапия ФП, ИБС, АГ в соответствии с действующими стандартами в течение не менее 6 мес. (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, антитромботические

и антиаритмические препараты III класса) до включения в исследование;

- 9) подписанное информированное согласие.

Диагноз ИБС устанавливался на основании наличия у пациента в анамнезе стенокардии напряжения, что было подтверждено результатами проведения проб с дозированной физической нагрузкой, или инфаркта миокарда без зубца Q.

Состояние диастолической функции ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. При этом определялись следующие показатели: соотношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий (E/A) и соотношение скорости E к максимальной скорости диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (E/Em). Критерием диастолической дисфункции ЛЖ считали $E/Em > 15$. При промежуточных значениях E/Em (8-15) для подтверждения диастолической дисфункции ЛЖ использовали дополнительные критерии: $E/A < 0,5$; индекс массы миокарда ЛЖ $> 122 \text{ г/м}^2$ у женщин и $> 149 \text{ г/м}^2$ у мужчин.

Критериями исключения явились:

- 1) возраст старше 80 лет;
- 2) острый коронарный синдром;
- 3) стенокардия напряжения IV ФК;
- 4) инфаркт миокарда с зубцом Q в анамнезе;
- 5) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($< 50\%$);
- 6) ХСН IV ФК (NYHA);
- 7) декомпенсация ХСН;
- 8) неконтролируемая АГ (систолическое артериальное давление $\geq 160 \text{ мм рт. ст.}$);
- 9) объем левого предсердия (ЛП) $> 40 \text{ мл/м}^2$;
- 10) клапанные и септальные пороки сердца;
- 11) миокардиты, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии;
- 12) прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов, калийсберегающих диуретиков других групп (амилорид, триамтерен), препаратов калия, сочетанный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II;
- 13) первичный гиперальдостеронизм;
- 14) состояния, ассоциированные с развитием вторичного гиперальдостеронизма (портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе);
- 15) хроническая недостаточность коры надпочечников;
- 16) гиперкалиемия ($> 5,0 \text{ ммоль/л}$);
- 17) гипонатриемия ($< 135 \text{ ммоль/л}$);
- 18) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $< 60 \text{ мл/мин}$;
- 19) острая гиповолемия;
- 20) запланированное хирургическое вмешательство в ближайшие 3 мес;
- 21) дисфункция щитовидной железы;
- 22) сахарный диабет 1-го типа;
- 23) воспалительное или инфекционное заболевание в активной фазе;
- 24) аутоиммунные заболевания;

- 25) сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- 26) онкологические заболевания;
- 27) беременность;
- 28) алкогольная и наркотическая зависимость.
- 29) неспособность или нежелание соблюдать процедуры протокола исследования или подписать информированное согласие.

Случайным способом (методом конвертов) все больные были разделены на две группы: пациенты первой группы ($n=50$) в течение последующих 6 мес. получали только стандартную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, статины, антикоагулянты и антиаритмические препараты III класса), во второй ($n=50$) – дополнительно был назначен антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон в начальной дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования были рецидивы ФП. Вторичными конечными точками являлись изменения электрофизиологических параметров миокарда предсердий.

Исходно и через 6 мес. лечения всем пациентам регистрировали стандартную электрокардиограмму (ЭКГ) с оценкой минимальной ($R_{\min}$) и максимальной ($R_{\max}$) продолжительности Р-волны и ее дисперсии ($R_{\text{дисп}}$). Определение продолжительности Р-волны проводилось независимым экспертом по методу Szabó Z. [5]: измерение выполняли мануальным способом в усредненных комплексах ЭКГ всех 12 отведений, при этом начало и окончание зубца Р определяли с помощью кронциркуля после копирования ЭКГ-пленки на фотокопировальном аппарате с трёхкратным увеличением. Дисперсия Р-волны определялась как разница между $R_{\max}$ и $R_{\min}$.

Также выполняли ЭКГ высокого разрешения (ВР) с регистрацией поздних потенциалов предсердий (ППП) на аппарате «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Россия) с программным обеспечением «Result-2». Регистрировали сигналы трех ортогональных отведений по Франку с последующим их усилением, усреднением, фильтрацией и анализом в векторной суммарной величине. При этом оценивали продолжительность фильтрованной Р-волны (FiP) и среднеквадратичную амплитуду её последних 20 мс (RMS-20). Критериями патологической ЭКГ ВР считали $\text{FiP} > 120$ мс и $\text{RMS-20} < 3,5$ мВ. Присутствие обоих критериев свидетельствовало о наличии ППП.

В течение периода наблюдения все пациенты вели дневник приема препаратов, на основании которого проводилась оценка их приверженности к лечению (комплаенс). При комплаенсе $< 80\%$ по одному и более препаратов стандартной терапии либо спиронолактону (во второй группе) больные исключались из исследования.

После включения пациента в исследование проводились визиты наблюдения через 1, 3 и 6 месяцев. Во время каждого визита проводился общеклинический осмотр, оценка дневников комплаенса, запись ЭКГ, документировались все аритмические эпизоды. В течение всего периода исследования при необходимости пациенты контактировали с врачом по телефону.

С целью контроля безопасности терапии спиронолактоном пациентам второй группы проводили опре-

деление уровня калия и креатинина сыворотки крови: до начала лечения, через 1 неделю после него, а затем на визитах наблюдения (через 1, 3 и 6 месяцев). После каждого изменения дозы препараты начинали новый цикл мониторирования показателей. Расчет СКФ производили по формуле CKD-EPI. В случае, если при применении стартовых доз препарата отмечали увеличение концентрации креатинина > 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) для мужчин и > 177 мкмоль/л (2,0 мг/дл) для женщин или калия $> 5,5$ ммоль/л, дозу препарата уменьшали вдвое или рекомендовали принимать его через день, при этом продолжали мониторировать показатели безопасности. В случае развития серьезной гиперкалиемии ($\geq 6,0$ ммоль/л) или повышении креатинина > 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) применение спиронолактона немедленно прекращали.

За 6 мес. из исследования по различным причинам выбыли 11 пациентов. Причинами исключения в первой группе явились: низкий комплаенс лечения ($n=2$), смена постоянного места жительства ($n=1$), смерть ($n=1$). Во второй группе были исключены 7 пациентов: 6 – в связи с необходимостью отмены спиронолактона из-за развития гиперкалиемии ($n=4$) и ортостатической гипотензии ($n=2$), 1 – по причине смены постоянного места жительства. Таким образом, в статистический анализ вошли данные 89 пациентов: 46 – первой группы и 43 – второй.

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (протокол заседания № 11 от 23.09.2013).

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0». При планировании дизайна исследования с помощью номограммы Альтмана был рассчитан необходимый размер выборки: в исследование потребовалось включить, по меньшей мере, 90 пациентов (по 45 в каждую группу), чтобы при уровне значимости 0,05 обеспечить 80%-ную мощность обнаружения разницы по частоте наступления конечной точки (рецидива ФП) между группами. При этом на основании данных выполненного авторами предварительного пилотного исследования предполагалось, что частота развития конечной точки в группе стандартной терапии составит 72%, а в группе спиронолактона – 42%. Стандартизованная разница показателя составила 0,61. С учетом возможного исключения больных из исследования по различным причинам исходный объем выборки был увеличен до 100 больных.

Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана (первый и третий квартиль, Me (Q1–Q3)). Для сравнения средних двух выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух разных групп по количественным признакам проводилось по

U-критерию Манна-Уитни. Сравнение относительных величин осуществляли с помощью критерия χ^2 . Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии определяли с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимым при величине $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исходно существенных различий по клинко-демографической характеристике больных (табл. 1), показателям Р-волны и параметрам ЭКГ ВР (табл. 2, 3) между группами не было (все $p > 0,05$). Средняя доза спиронолактона у пациентов 2-й группы составила 37,5 (25; 50) мг/сут.

Таблица 1.

**Клинико-демографическая характеристика пациентов
($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))**

Параметр	1-я группа (n=46)	2-я группа (n=43)	Уровень значимости
Возраст, годы	62 (56; 69)	61 (55; 69)	$p=0,9$
Мужской пол, число больных (%)	20 (44)	19 (44)	$p=0,885$
АГ, число больных (%)	46 (100)	43 (100)	$p=1,0$
ФК I ХСН, число больных (%)	12 (26,1)	10 (23,3)	$p=0,95$
ФК II ХСН, число больных (%)	24 (52,2)	20 (46,5)	$p=0,749$
ФК III ХСН, число больных (%)	10 (21,7)	13 (30,2)	$p=0,5$
ФВ ЛЖ, %	$57,2 \pm 5,5$	$58,2 \pm 4,6$	$p=0,884$
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	28 (26; 31)	28 (25; 30)	$p=0,95$
Стенокардия напряжения, число больных (%)	26 (56,5)	25 (58,1)	$p=0,95$
Стенокардия напряжения II ФК, число больных (%)	16 (34,8)	14 (32,6)	$p=1,0$
Стенокардия напряжения III ФК, число больных (%)	10 (21,7)	11 (25,6)	$p=0,86$
ИМ в анамнезе, число больных (%)	32 (69,6)	32 (74,4)	$p=0,786$
Курение, число больных (%)	14 (30,4)	13 (30,2)	$p=0,835$
СД 2-го типа, число больных (%)	9 (19,6)	8 (18,6)	$p=0,878$
ИМТ, кг/м ²	$32,1 \pm 4,8$	$31,8 \pm 5,2$	$p=0,95$

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность. ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ППТ – площадь поверхности тела, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела.

После 6 мес. лечения показатель FiP существенно улучшился в обеих группах, при этом более выражено – во второй (табл. 2). В то же время величина RMS-20 в

первой группе существенно не изменилась, а значимо возросла лишь у пациентов, дополнительно получавших спиронолактон.

Таблица 2.

Динамика параметров Р-волны ЭКГ ВР за 6 месяцев лечения ($m \pm \sigma$)

Параметры	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=43)	
	Исходно	ч/з 6 мес	Исходно	ч/з 6 мес
FiP, мс	$126,2 \pm 3,6$	$118,7 \pm 3,51$	$128,6 \pm 3,7$	$111,3 \pm 2,61,2$
RMS-20, мВ	$2,9 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,61,2$

Примечание: FiP – продолжительность фильтрованной Р-волны, RMS-20 – среднеквадратичная амплитуда последних 20 мс фильтрованной Р-волны,

1 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями,

2 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с первой группой.

Исходно ППП были обнаружены у 38 (82,6%) пациентов первой группы и у 36 (83,7%) 2-й ($\chi^2=0,02$; $p=0,887$). После 6 месяцев лечения частота их регистрации во второй группе снизилась и составила 56,1% ($\chi^2=6,4$, $p=0,011$ по сравнению с исходной), в первой – существенно не изменилась (76,0%, $\chi^2=0,27$; $p=0,6$).

За период наблюдения значимых улучшений временных параметров Р-волны у пациентов первой группы не наблюдалось (табл. 2). Напротив, во второй группе отмечено достоверное уменьшение Рдисп за счет снижения продолжительности Рмакс.

Таблица 3.

Динамика временных параметров Р-волны стандартной ЭКГ за 6 месяцев лечения ($m \pm \sigma$)

Параметры	1-я группа (n=46)		2-я группа (n=43)	
	исходно	ч/з 6 мес	исходно	ч/з 6 мес
Р _{мин} , мс	74,8 ± 6,7	73,7 ± 8,4	73,6 ± 6,9	72,1 ± 7,4
Р _{макс} , мс	126,3 ± 6,4	122,6 ± 6,6	126,7 ± 9,2	110,5 ± 9,4 1,2
Р _{дисп} , мс	51,6 ± 5,6	49,4 ± 6,2	51,9 ± 8,3	39,4 ± 6,2 1,2

Примечание: Р_{мин} – минимальная продолжительность Р-волны, Р_{макс} – максимальная продолжительность Р-волны, Р_{дисп} – дисперсия Р-волны,

1 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями,

2 – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой.

Рецидивы ФП были зарегистрированы у 33 (71,7%, 95% ДИ 57,6-84,0%) больных первой группы и у 21 (48,8%, 95% ДИ 33,7-64,0%) – 2-й ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$). Всего за время наблюдения было задокументировано 128 рецидивов аритмии в первой группе и 67 – во второй. У пациентов, принимавших спиронолактон, достоверно ниже оказалась среднее количество эпизодов ФП (2 (1; 2) против 3 (2,5; 4), $p=0,02$) и время от начала исследования до развития первого рецидива (32 (21; 45) дней против 62 (45; 78) дней, $p=0,001$). Снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 22,9% (95% ДИ 2,6-40,8%, $p=0,048$).

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в течение 6 месяцев в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей ФП ассоциируется с существенным улучшением электрофизиологических параметров миокарда и уменьшением риска рецидивов аритмии.

За время лечения спиронолактоном достоверного нарушения функции почек не наблюдалось: средний уровень СКФ во второй группе составил исходно $82,6 \pm 4,4$ мл/мин/1,73 м², через 6 мес – $77,3 \pm 5,4$ мл/мин/1,73 м² ($p > 0,05$). Увеличение уровня калия в целом по второй группе также не достигло статистической значимости (исходно – $4,33 \pm 0,4$ ммоль/л, через 6 мес – $4,72 \pm 0,4$ ммоль/л, $p > 0,05$). Однако у четырех пациентов (8%, 95% ДИ 2,1-17,3%) на фоне лечения спиронолактоном была зарегистрирована гиперкалиемия, потребовавшая отмены препарата, что послужило поводом для прекращения их дальнейшего участия в исследовании. В трех случаях гиперкалиемия носила бессимптомный характер, в одном – проявилась частой суправентрикулярной экстрасистолой. 2 (4%, 95% ДИ 0,4-11,3%) пациента вынуждены были прекратить прием спиронолактона в связи с развитием утренней ортостатической гипотензии на фоне лечения. В последующем за указанными пациентами проводилось тщательное клиническое и лабораторное наблюдение, все побочные эффекты регрессировали после отмены препарата, при этом новых нежелательных явлений зафиксировано не было. В ходе исследования случаи гинекомастии и другие нежелательные явления на фоне приема спиронолактона не отмечались.

Известно [6], что электрическое ремоделирование играет ключевую роль в развитии ФП и представляет собой комплекс внутри- и внеклеточных изменений в миокарде, которые приводят к нарушению его электро-

физиологических свойств. Изменения функции ионных каналов, транспортеров и рецепторов ведут к нарушениям процессов деполяризации и постдеполяризации, развитию гетерогенности предсердной проводимости, и, как следствие, к возникновению волн re-entry, предрасполагающей тем самым к развитию и поддержанию ФП.

Механизм влияния антагонистов минералокортикоидных рецепторов на электрофизиологические процессы в миокарде предсердий до конца не ясен. Одним из объяснений подобного эффекта спиронолактона может являться его способность предотвращать негативные эффекты минералокортикоидов на сердечную мышцу. Известно [4, 7], что синтез альдостерона – главного минералокортикоидного гормона – осуществляется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге, а рецепторы к нему, помимо эпителия почек, обнаружены в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах. При этом показано, что гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, среди которых важнейшее место занимают процессы структурного и электрического ремоделирования миокарда.

Влияние альдостерона на структуру миокарда в первую очередь связано с его профибротическими эффектами [8]. Он обладает способностью увеличивать экспрессию генов фиброгенных факторов роста, стимулировать синтез коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. К другим негативным последствиям избыточной активности гормона относят индукцию гипертрофии, воспаления, апоптоза кардиомиоцитов.

В исследованиях показано [4, 7], что альдостерон является важнейшим медиатором электрического ремоделирования предсердий. Механизмы подобного влияния многообразны. Один из них реализуется через негеномный эффект гормона – индукцию окислительного стресса. Альдостерон напрямую стимулирует образование активных форм кислорода в миокарде, что ведет к деструкции компонентов мембран с образованием продуктов перекисного окисления липидов [7].

Другой путь заключается в стимуляции образования ядерного фактора (NF)- κ B [9]. Этот белок является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток. Он относится к семейству цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаясь в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками более чем 100 генов. NF- κ B играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, вос-

палительных и аутоиммунных реакциях, поскольку регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Одним из важных эффектов NF- κ B является его участие в регуляции функции ионных каналов. Избыточная продукция этого белка под влиянием альдостерона приводит к нарушению трансмембранных ионных потоков, вызывая тем самым изменение электрофизиологических свойств миокарда и развитие ФП.

Альдостерон-зависимое электрическое ремоделирование предсердий может быть опосредовано нарушениями кальциевого обмена в кардиомиоцитах. В исследовании Lalevée N. [10] альдостерон увеличивал поток кальция через ионные каналы Т-типа, не воздействуя при этом на L-тип кальциевых каналов. Это приводило к перегрузке клеток миокарда кальцием и индуцировало тем самым электрическое ремоделирование предсердий.

Таким образом, избыточная активность альдостерона запускает целый ряд патогенных процессов, играющих ключевую роль в развитии ФП. Конкурентно связываясь с минералокортикоидными рецепторами и блокируя активность альдостерона, спиронолактон, по-видимому, способен предотвращать или замедлять структурное и электрическое ремоделирование миокарда, лежащего в основе возникновения гетерогенности проведения и волн re-entry.

Удлинение FiP и уменьшение RMS-20, выявленные исходно в нашем исследовании в обеих группах, по-видимому, являются электрокардиографическим отображением замедленного прохождения возбуждения по предсердиям, вызванного их ремоделированием. Высокая дисперсия Р-волны, в свою очередь, служит маркером гетерогенности предсердного проведения. Улучшение этих параметров и уменьшение частоты регистрации ППП на фоне приема спиронолактона является подтверждением положительного влияния препарата на процессы электрофизиологического ремоделирования предсердий.

Несмотря на то, что у больных первой группы, принимавших только стандартную терапию, также наблюдалось изолированное улучшение показателя FiP, оно оказалось

недостаточным для достоверного влияния на частоту возникновения ППП. Такую положительную динамику параметров ЭКГ ВР у лиц, не принимавших спиронолактон, можно объяснить благоприятным влиянием стандартной терапии на электрофизиологические процессы в миокарде. Следует подчеркнуть, что почти все пациенты этой группы имели высокую приверженность к лечению, а частые визиты в клинику (согласно дизайну исследования) и дополнительные телефонные контакты способствовали поддержанию их комплаентности на протяжении всего периода наблюдения. По-видимому, это позволило в определенной мере реализовать положительные влияния стандартных антиаритмических средств и плейотропные эффекты препаратов так называемой upstream-терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины) на процессы электрического ремоделирования предсердий. Тем не менее, лишь добавление к терапии дополнительного upstream-препарата спиронолактона способствовало достоверному снижению частоты регистрации ППП, уменьшению дисперсии Р-волны, а вместе с тем – снижению риска рецидивов аритмии.

Выводы

Применение антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона в течение 6 мес в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей ФП и диастолической дисфункцией ЛЖ приводит к достоверному улучшению электрофизиологических параметров миокарда предсердий и уменьшению частоты рецидивов аритмии. У 12% (95% 4,4–22,6%) пациентов на фоне лечения спиронолактоном развиваются нежелательные явления (гиперкалиемия, ортостатическая гипотензия), требующие отмены препарата.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2012) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). – Приложение 3.
2. From changes in local RAAS to structural remodeling of the left atrium: A beautiful cycle in atrial fibrillation / Q. Yongjun, S. Huanzhang, Z. Wenxia et al. // Herz. – 2015. – Vol. 40(3). – P. 514–520.
3. Aldosterone promotes atrial fibrillation / J.C. Reil, M. Hohl, S. Selejan et al. // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33(16). – P. 2098–2108.
4. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs / S.S. Yang, W. Han, H.Y. Zhou et al. // Chin. Med. J. – 2008. – Vol. 121(1). – P. 38–42.
5. Effects of haemodialysis on maximum P wave duration and P wave dispersion / Z. Szabó, G. Kakuk, T. Fülöp et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 1634–1638.
6. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение и применение понятия в клинической практике / Г.Г. Иванов, А.С. Аксельрод, Б.А. Трегубов и др. // Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 320–325.
7. Mayyas, F. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling / F. Mayyas, K.H. Alzoubi, D.R. Van Wagoner // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168(6). – P. 5135–5142.
8. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation / D. Lavall, C. Selzer, P. Schuster et al. // J. Biol. Chem. – 2014. – Vol. 289(10). – P. 6656–6668.
9. Головач, И.Ю. Ядерный фактор κ B (NF- κ B) как важный патогенетический фактор и новая мишень в лечении ревматических заболеваний / И.Ю. Головач // Рациональная фармакотерапия. – 2012. – № 3. – С. 46–51.
10. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes / N. Lalevée, M.C. Rebsamen, S. Barrère-Lemaire et al. // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 67(2). – С. 216–224.

ПОСТУПИЛА: 28.04.2016

УДК 616.951.6:(470:61):002.5/6:614.4

А.С. Водопьянов¹, С.Ю. Водяницкая¹, Ф.В. Логвин², В.В. Баташев¹,
С.О. Водопьянов¹, И.П. Олейников¹, Л.В. Судьина¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИС-ТЕХНОЛОГИЙ НА ОСНОВЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО АНАЛИЗА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИКИ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ОПАСНОСТИ ТЕРРИТОРИЙ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
Россия, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: s_vodyanitskaya@mail.ru

²Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра эпидемиологии,
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: epidemiolog.rostgmu@rambler.ru

Цель: разработать методику риск-ориентированной оценки потенциальной опасности территории Ростовской области по сибирской язве на основе пространственного анализа, независимого от административного деления территории.

Материалы и методы: для разработки риск-ориентированной оценки потенциальной опасности территории по сибирской язве были использованы данные о регистрации случаев заболевания за 132 года. Построение картограмм риска проводили на основе квартичного (бивесового) распределения стационарно неблагоприятных по сибирской язве пунктов.

Результаты: средние значения индекса эпизоотичности и плотности стационарно неблагоприятных пунктов рассчитаны для 413 административных образований Ростовской области.

Заключение: выявление «зон риска» с помощью риск-ориентированной методики дает более точные результаты, чем районирование по административным территориям.

Ключевые слова: геоинформационные системы, сибирская язва, Ростовская область.

A.S. Vodopyanov¹, S.Yu. Vodyanitskaya¹, F.V. Logvin², V.V. Batashev¹,
S.O. Vodopyanov¹, I.P. Oleynikov¹, L.V. Sudina¹

USAGE OF GIS-TECHNOLOGIES BASED ON THE SPATIAL ANALYSIS FOR DEVELOPMENT OF THE RISK ASSESSMENT TECHNIQUES OF POTENTIAL HAZARD OF ROSTOV REGION'S TERRITORIES DUE TO ANTHRAX

¹Rostov- on-Don Anti- Plague Institute,
117/40 Gorky str., Rostov- on-Don, 344002, Russia. E-mail: s_vodyanitskaya@mail.ru

²Rostov State Medical University,
department of epidemiology,
29 Nahichevansky per., Rostov- on-Don, 344022, Russia. E-mail: epidemiolog.rostgmu@rambler.ru

Purpose: to develop the methodology for risk-assessment of the potential hazard of the Rostov region's territory due to anthrax based on the spatial analysis, independent of the administrative division.

Materials and Methods: for development the risk-based assessment of potential hazards of territory due to anthrax the registration data of cases for 132 years have been used. The construction of risk cartograms were carried out on the basis of biweight distribution of stationary unfavorable places due to anthrax.

Results: the average value of the epizootic index and density of stationary unfavorable places due to anthrax are calculated for 413 administrative units of the Rostov region.

Summary: the identification of «risk areas» by using risk-based methodology would provide the more accurate results than the zoning due to administrative territories.

Keywords: geoinformational system, anthrax, Rostov region.

Введение

Климатогеографические условия Российской Федерации обусловили формирование и длительное существование на территории стационарно неблагоприятных пунктов и почвенных очагов сибирской язвы [1]. На протяжении многих лет в стране осуществляется эпидемиологический надзор за сибирской язвой в целях совершенствования которого в последние годы применяются современные компьютерные технологии – геоинформационные системы (ГИС).

Как известно, ГИС совсем недавно стали доступными специалистам учреждений Роспотребнадзора, органов здравоохранения и других учреждений, занимающихся проблемами профилактики инфекционных болезней. Использование геоинформационного картографирования расширило возможности комплексного исследования закономерностей эпидемического процесса, анализа и познания факторов, влияющих на возникновение и распространение инфекционных болезней среди населения. ГИС технологии позволили автоматизировать процессы осуществления мониторинговых, прогнозных, оценочных и прочих видов работ, упростить выполнение следующих видов задач:

- отображение на картах разного масштаба (в зависимости от конкретных условий) медико-экологической обстановки, в частности, по природным и природно-техногенным рискам и опасностям, различным болезням;
- создание карт с определенным временным интервалом в зависимости от скорости изменения эпидемиологической и/или экологической обстановки, а также создание этих карт в сжатые сроки при непредвиденных и быстро меняющихся ситуациях;
- графическое сопоставление различных данных и создание карт для выяснения развития и возможных причин неблагоприятных ситуаций, а также для оперативного реагирования.

Ранее на основании сведений о наличии стационарно неблагоприятных пунктов (СНП) были определены административные районы Ростовской области, представляющие наибольшую угрозу [2]. Подобное исследование было проведено в Республике Дагестан, по результатам анализа эпизоотолого-эпидемиологической обстановки по сибирской язве с 1944 г. по 2010 г. были выделены три группы районов: с низким, умеренным и высоким эпизоотолого-эпидемиологическим потенциалом [3]. При ранжировании территорий по сибирской язве Антигунов С.Н. [4] и Жолдошов С.Т. с соавт. [5] использовали данные пространственно-временного распределения заболеваемости людей и животных. Это позволило им разделить исследуемые территории по степени риска эпидемиологической опасности на четыре типа.

В предыдущих исследованиях ранжирование проводилось на основе административного деления территории. По мнению Курепиной Н.Ю. [6], на начальном этапе медико-географической оценки территории возможно использование ландшафтного подхода, т.е. ландшафтные карты и карты административного деления территорий, которые отражают пространственное размещение природно-территориальных комплексов и основные закономерности их дифференциации. Однако такой подход не лишен недостатков. Так, населенные пункты, находящиеся на расстоянии 2-3 км друг от друга, могут формально находиться в разных районах. И наоборот – населенные пункты, удаленные друг от друга на значительные расстояния, могут входить в состав одного и того же административного образования. Это ставит под

сомнение обоснование использования административных границ при проведении эпидемиологического анализа и может привести к ошибкам при принятии управленческих решений.

Цель исследования – разработка методики риск-ориентированной оценки потенциальной опасности территорий на основе пространственного анализа, независимого от административного деления субъекта.

Материалы и методы

Пространственный анализ проводили с помощью созданной ГИС «Сибирская язва. Ростовская область» [7]. Материалами для работы служили источники литературы, архивные данные, материалы кандидатской диссертации Ю.Г. Киреева, а также информация, предоставленная специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» с 1990 г. по 2016 г.

Для оценки риска использовали обобщенные показатели – «индекс эпизоотичности» и плотность распределения СНП на единицу административной территории [8].

Для пространственного анализа риска заражения сибирской язвой были использованы сведения о регистрации случаев заболевания за 132 года (1882–2014 гг.). Все случаи были нанесены на электронную карту в виде отдельных точек.

Построение картограммы «риска» проводили на основе квартильного (бивесового) распределения плотности СНП, при этом значимость каждого СНП определялась по числу лет регистрации случаев болезни.

В результате этого были выявлены 152 «зоны высокого риска» по сибирской язве суммарной площадью 23 тыс. км², что составляет примерно 20 % территории Ростовской области.

Результаты и их обсуждение

В эпидемиологии инфекционных болезней понятие «территория риска» рассматривается как территория с высокими показателями заболеваемости и определяется факторами формирования эпидемического варианта возбудителя и (или) факторами его распространения.

Факторы риска – это элементы социальной и природной среды, особенности поведения людей и (или) состояния внутренних систем организма, которые увеличивают риск возникновения заболеваний; или условия, формирующие инфекционную заболеваемость и включающие риск становления эпидемического варианта возбудителя, риск распространения эпидемического варианта возбудителя, риск заражения, риск заболевания в случае заражения [9].

Вместе с тем, следует отметить, что в эпидемиологии применяются экспериментальные методы, т.е. методы, используемые для доказательства эпидемиологических гипотез и оценки эффективности противоэпидемических мероприятий [9]. Они основаны на искусственном вмешательстве в естественное развитие эпидемического процесса (контролируемый и неконтролируемый эксперимент), использовании результатов побочных (иногда стихийных) на него воздействий («естественный эксперимент») или искусственным воспроизведением модели эпидемического процесса («физическое моделирование»), результаты которых экстраполируют на эпидемический процесс.

Использование предлагаемого подхода позволяет с успехом решать данную проблему. При этом значимость единичного случая болезни будет рассчитываться в зависи-

мости от пространственного расположения других случаев регистрации сибирской язвы. Более того, при определении «зон риска» на карте ее размеры будут напрямую зависеть от взаиморасположения остальных случаев. Так, например, в Азовском районе есть СНП, которые позволили выделить несколько «зон риска» (Рис. 1). При этом площадь «зон ри-

ска» напрямую зависит от пространственного расположения зарегистрированных случаев болезни относительно друг друга. Некоторые СНП не привели к образованию «зон риска» ввиду их удаленности друг от друга и малого числа лет регистрации случаев болезни.

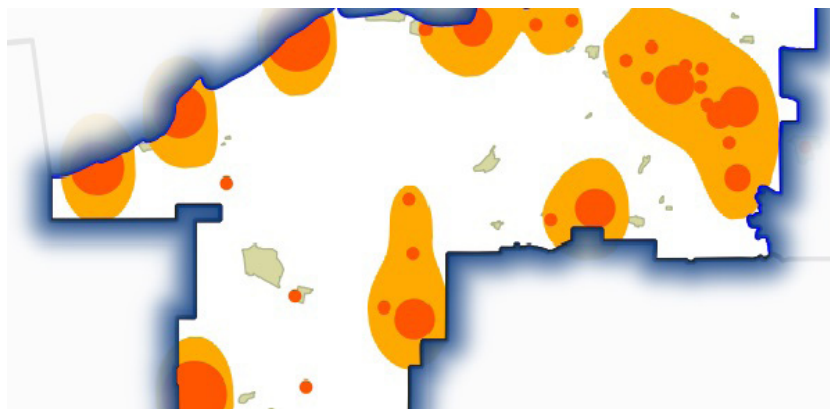


Рисунок 1. «Зоны риска» по сибирской язве (указаны оранжевым цветом) в Азовском районе Ростовской области. Красным цветом указаны СНП, причем размер кружка отражает число лет регистрации случаев болезни.

Особое значение это приобретает при наличии случаев заболевания только лишь на некоторой части района. При использовании традиционного подхода (анализа по районам) при регистрации случаев заболевания сибирской язвой неблагоприятным может быть признан весь район, в то время как при использовании предлагаемого нами метода границы «зон риска» будут рассчитаны, исходя из реального расположения случаев болезни. Для

иллюстрации этой гипотезы на рисунке 2 представлена картограмма Сальского района Ростовской области. Считается, что по числу СНП и количеству лет регистрации случаев заболеваний данный район является одним из самых неблагоприятных в области по сибирской язве. Однако, как видно из рисунка, «зона риска» имеется только в южной части района, в то время как в северной части района СНП отсутствуют.

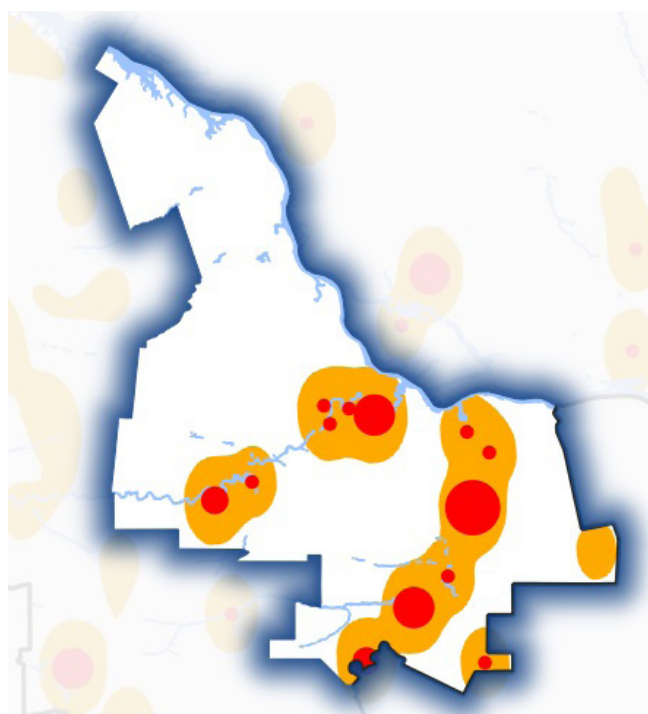


Рисунок 2. СНП и «зоны риска» Сальского района Ростовской области

Основным достоинством выявления «зон риска» на основе пространственного анализа является независимость выявленных зон от административных границ. Так, на рис. 3 отображена «зона риска», находящаяся на

границе Усть-Донецкого и Константиновского районов. При этом СНП, обуславливающие выделение указанной «зоны риска», находятся на территории Усть-Донецкого района.



Рисунок 3. Несовпадение границ «зон риска» и границ административного деления территории.

Одной из основных задач исследования явилось определение населенных пунктов, попадающих в «зоны риска». Всего в используемой ГИС «Сибирская язва. Ростовская область» содержится информация о 2308 населенных пунктах. С помощью пространственных запросов установлено, что в «зону риска» попадает 916. При этом в «перечень риска» попали населенные пункты, в которых никогда не регистрировались случаи сибирской язвы. Так, например, в «зону риска» попали населенные пункты Константиновского района (х. Почтовый, х. Базки, х. Хрящевский), причем за счет СНП соседнего района (Рис. 3). Этот пример доказывает преимущество определения «зон риска» на основе пространственного анализа вне зависимости от административного деления территории области.

Вместе с тем в доступной литературе для характеристики неблагополучия территории широко применяются формулы расчета «индекса эпизоотичности» и плотности СНП на единицу территории [8]. Это побудило провести сравнение этих показателей, рассчитанных как по административным территориям, так и по «зонам риска». При этом средние значения «индекса эпизоотичности» и плотности СНП, рассчитанные для 413 сельских поселений Ростовской области (табл. 1), были почти в 3-4 раза меньше, чем для «зон риска». Это подтверждает, что выявление «зон риска» с помощью риск-ориентированной методики дает более точные результаты, чем районирование по административным территориям.

Таблица 1.

Средние значения «индекса эпизоотичности» и плотности СНП, рассчитанные для районов и «зон риска»

Объекты исследования	Всего	«Индекс эпизоотичности»	Плотность СНП
Сельские поселения	413	0,0091	0,0084
«Зоны риска»	152	0,0350	0,0264

Заключение

Таким образом, современные ГИС обладают широкими функциональными возможностями для решения прикладных задач, связанных с эпидемиологическим анализом. Определенное значение имеет прогнозирование с помощью ГИС возможных «рисков» распространения инфекции на различные административные территории. Риск-ориентированная модель оценки потенциальной опасности территорий на основе пространственного анализа является инструментом эпидемиологического анализа, позволяющим оптимизировать планирование и осуществление санитарно-эпидемиологических (профилактических) и санитарно-ветеринарных мероприятий.

В дальнейшем предстоит уточнить и доработать предлагаемый алгоритм и дополнить разработанную ГИС актуальной информацией: данными о расположении сибиреязвенных скотомогильников на территории Ростовской

области, представленными специалистами областной ветеринарной службы, и данными о типах почв Ростовской области, представленными специалистами Министерства сельского хозяйства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика сибирской язвы» СП 3.1.7.2629 -10. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 23 с.
2. Водяницкая, С.Ю. О совершенствовании эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Ростовской области на основе новых компьютерных технологий / С.Ю. Водяницкая, А.С. Водопьянов, Ю.Г. Киреев и др. // Перспективы сотрудничества государств – членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней: Матер. международной научно-практ. конф. – М., 2015. - С.137 - 140.
3. Куличенко, А.Н. Сибирская язва в Республике Дагестан / А.Н. Куличенко, Н.П. Буравцева, С.Н. Антюганов и др. // Проблемы особо опасных инфекций. - 2013. - № 2. - С. 22-25.
4. Антюганов, С.Н. Совершенствование эпидемиологического надзора за сибирской язвой с использованием ГИС-технологий на административных территориях Северо-Кавказского федерального округа: автореф. дисс ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Антюганов Степан Николаевич; [Место защиты: Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт - ФКУЗ, www.snipchi.ru]. - Ставрополь, 2014. – 23 с.
5. Жолдошов, С.Т. Характеристика социально-экономической значимости и ранжирование территории южного региона Кыргызской Республики по сибирской язве / С.Т. Жолдошов, Р.М. Тойчуев, М.М. Мамытова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1 (7). – С. 1349 – 1353.
6. Курепина, Н.Ю. Использование ГИС с целью минимизации риска заражения населения Алтайского края природно-очаговыми болезнями // Ползуновский вестник. – 2011. - № 4. - С. 38 – 42.
7. ГИС «Сибирская язва. Ростовская область». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620562, РФ; 2015 / Водяницкая С.Ю., Водопьянов А.С., Киреев Ю.Г., Водопьянов С.О.
8. Черкасский, Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. - М.: Интерсэн, 2002. - 384 с.
9. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. - М.: Медицина, 1989. – 416 с.

ПОСТУПИЛА: 05.07.2016

УДК 616.12-009.72: 612.017.1

Е.К. Гордеева, А.Х. Каде

ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ II-III ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КЛАССОВ

*Кубанский государственный медицинский университет,
кафедра общей и клинической патофизиологии,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

Цель: оценить динамику уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в процессе стандартного лечения и при использовании ТЭС-терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Материалы и методы: в работе исследовали уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) у 60 больных со стенокардией напряжения II-III ФК на фоне стандартного лечения и при проведении ТЭС-терапии.

Результаты: в группе пациентов со стенокардией напряжения II-III функционального класса на 8-е сутки стандартной терапии не отмечено достоверных изменений содержания основных противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. При добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии уровень основных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) к 8-м суткам достоверно снизился.

Заключение: ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение. Поэтому целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Ключевые слова: стенокардия, ТЭС-терапия, цитокины.

E. K. Gordeeva, A. N. Kade

DYNAMICS OF THE LEVEL OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE TREATMENT OF STABLE ANGINA II-III FUNCTIONAL CLASSES

*Kuban State Medical University,
Department of General and clinical pathophysiology,
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: ekgordeeva@mail.ru*

Purpose: to assess the dynamics of the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in the process of the standard treatment and the use of TES-therapy in patients with stable angina II-III functional class.

Materials and Methods: the study investigated the level of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in 60 patients with angina pectoris II-III FC on the background of standard treatment and when carrying out TES-therapy.

Results: in the group of patients with angina pectoris II-III functional class on the 8 days of standard therapy were observed significant changes in the content of major anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10. When added to standard treatment with TES-therapy level of the main anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) for 8 days significantly decreased.

Summary: the results suggest that TES-therapy allows to reduce the degree of activity of systemic inflammatory response in significantly more strokes than the standard treatment. It is therefore advisable for the inclusion of TES-therapy in the standard treatment of patients stable angina II-III functional class.

Keywords: angina, TES-therapy, cytokines.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются значимой медико-социальной проблемой и вносят существенный вклад в показатели здоровья общества. В общей структуре смертности населения РФ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 56%, среди которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [1].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 28% случаев из всех ССЗ является причиной обращаемости в медицинские учреждения. По данным ГНИЦ профилактической медицины, в России 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них в виде стабильной стенокардии. Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность стенокардии среди населения увеличивается с возрастом. Ежегодно общая смертность у больных стенокардией составляет 1,2–2,4% [2].

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, являющегося патоморфологической основой ИБС, ключевую позицию занимает воспаление. Воспалительный процесс развивается как на местном, так и на системном уровнях – происходит системная воспалительная реакция (СВР). Системный воспалительная реакция чаще всего протекает субклинически и является главным фактором, лежащим в основе формирования атеросклеротической

бляшки, ее дестабилизации и разрыва [3]. Признаки локального и системного неспецифических воспалительных процессов наблюдаются уже на ранних стадиях поражения стенки кровеносных сосудов.

У больных ИБС воспаление не ограничивается зоной сосудистой стенки. Воспалительная реакция имеет системный характер, сопровождаясь повышением в крови уровня маркеров и медиаторов воспаления. Выраженность воспалительного ответа оценивается по уровню биомаркеров, которыми являются интерлейкины (ИЛ).

В зависимости от влияния на развитие воспалительного процесса цитокины условно подразделяются на: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-12) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β) [4].

Цитокины способны модулировать функции сердечно-сосудистой системы. Неблагоприятными эффектами провоспалительных цитокинов являются отрицательное инотропное действие, активация ремоделирования сердечной мышцы и запуск апоптоза кардиомиоцитов. Все это приводит к падению сердечного выброса и стимуляции экстрамиокардиальной продукции цитокинов [5].

Противовоспалительные цитокины, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов, ограничивают активность воспалительного ответа и уменьшают степень повреждения тканей.

В основе стратегии лечения стенокардии лежит улучшение прогноза и качества жизни больного за счет

уменьшение частоты приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда. Возможно выделение двух основных направлений лечения стенокардии: медикаментозная терапия согласно международным стандартам и коронарная реваскуляризация: транслюминальная коронарная ангиопластика (КАГ) со стентированием коронарных артерий и коронарное шунтирование (КШ). Однако на сегодняшний день все имеющиеся методы лечения недостаточно эффективны. Даже современная, качественно подобранная медикаментозная терапия не всегда позволяет достичь приемлемого качества жизни пациента. Кроме того, длительное применение лекарственных препаратов сопровождается развитием ряда побочных эффектов. Хирургические методы не всегда технически выполнимы, обладают целым рядом осложнений, имеют высокую частоту рецидивов болезни: у 32-40% пациентов после КАГ в течение 6 месяцев и у 20-25% больных после КШ в течение 8-10 лет возобновляются приступы стенокардии, что обусловлено прогрессированием коронаросклероза. В связи с этим, разработка новых подходов к терапии стабильной стенокардии является актуальной задачей.

При ИБС имеет место стрессовое повреждение органа с включением адаптационно-компенсаторных реакций. Избирательная активация защитных (антиноцицептивных) механизмов мозга имеет место при ТЭС-терапии. Это метод оказывает комплексное, системное, гомеостатическое влияние, увеличивая возможность адаптации организма к повреждению. В настоящее время известны ее противовоспалительный, антигипоксический, противоотечный и иммуномодулирующий эффекты. Кроме того, установлено влияние на синтез гипоталамических гормонов.

Предполагаемой мишенью для лечебного воздействия ТЭС-терапии при лечении стенокардии напряжения является влияние на цитокиновые сети, стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы.

Цель исследования – оценить динамику уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в процессе стандартного лечения и при использовании ТЭС-терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса.

Материалы и методы

Исследован уровень интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-10 у 60 пациентов со стенокардией напряжения II-III ФК, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ «ККБ №2» Минздрава Краснодарского края города Краснодара.

Критерии включения в исследование:

- Возраст 50-70 лет, коронарный анамнез не менее 2 лет;
- Наличие ИБС: стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса, верифицированной по характерному болевому синдрому, данным тредмил-теста (согласно рекомендациям ВНОК/ВОЗ 2004г., классификации Канадского общества сердечно-сосудистых заболеваний) – депрессия сегмента ST>1мм, продолжительностью > 0,08сек, КАГ – коронарный атеросклероз;
- Наличие правильного ритма;
- Наличие информированного согласия больного на проведение исследования.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст старше 70 лет;
- Наличие противопоказаний для ТЭС-терапии (эпилепсия, наличие кардиостимулятора, повреждение кожи в местах наложения электродов);
- Наличие сложных нарушений ритма сердца, ИМ в анамнезе, СД, после АКШ;
- Наличие у пациентов активных воспалительных процессов, онкологических и иммунопатологических заболеваний;
- Отсутствие информированного согласия больного на исследование.

Выделены группы пациентов: I группа – (n=30) пациенты со стенокардией, получавшие стандартное лечение согласно протоколу и II группа – (n=30) пациенты, которым наряду со стандартным лечением проводили ТЭС-терапию.

Биохимические исследования проводились в 1-е сутки и на 8-е сутки пребывания в стационаре. Забор крови у пациентов проводился строго натощак, в утренние часы. Кровь в объеме 4 мл набирали из кубитальной вены в пластиковые вакуумные пробирки «Vacuette» с пробкой, содержащей EDTA. Далее образцы центрифугировали на центрифуге ОП-12 (Россия) в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин. Надосадочную жидкость собирали пастеровской пипеткой и замораживали в криопробирках. Хранили в холодильнике при -70°C. Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили на базе ЦНИЛ, отдела клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. Количественное определение уровня интерлейкинов в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью набора для иммуноферментного определения интерлейкинов в сыворотке крови человека (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрической статистики с помощью программы «Statistica-6». Данные работы представлены в виде M (средних значений) и m (стандартного отклонения средних величин). Сравнение выборок проведено по непараметрическому критерию Вилкоксона, с установлением уровня значимости *p≤0,05 и **p≤0,01.

Результаты и их обсуждение

Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов при поступлении в стационар составляло 5,66±1,25 пг/мл (при норме 2,2±0,28 пг/мл), что достоверно (p≤0,05) выше нормы в 2,6 раза. На 8-е сутки стандартной терапии оно достоверно не изменилось и составило 5,13±1,40 пг/мл. Во II группе на 1-е сутки содержание ИЛ-4 составило 5,10±1,04 пг/мл, что было достоверно (p≤0,01) выше (в 2,3 раза) по отношению к контролю. К концу наблюдения за пациентами его уровень достоверно (p≤0,01) снизился (в 2,5 раза) по отношению к 1-м суткам и составил 2,07±0,50 пг/мл, т. е. снизился до контрольного значения.

У пациентов I группы уровень ИЛ-10 в сыворотке крови составил 5,02±1,25 пг/мл (при норме 1,5±0,28 пг/мл). Это было достоверно (p≤0,01) выше нормы в 3,3 раза. На 8-е сутки наблюдения за пациентами его содержание достоверно не изменилось и составило 4,10±1,10 пг/мл. Во II группе пациентов, где проводилась ТЭС-терапия, уровень ИЛ-10 в день госпитализации составил 4,26±0,91 пг/мл, что было достоверно (p≤0,01) выше (в 2,8 раза) по отношению к контролю. В той же группе на 8-е сутки на-

блюдения он достоверно ($p \leq 0,01$) снизился (в 1,9 раза): до $2,21 \pm 0,24$ пг/мл. Таким образом, применение ТЭС-терапии наряду со стандартной терапией способствовало достоверному снижению уровня ИЛ-10 почти в 2 раза по отношению к первым суткам этой группы.

Выявлена взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6) и тяжестью ИБС. ФК стенокардии нарастает по мере повышения уровня провоспалительных цитокинов. При этом содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 снижается [6]. Определенное соотношение между уровнем про- и противовоспалительными цитокинов определяет степень активности атеросклеротической бляшки и прогрессирование ИБС. При повышенной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляется активность воспаления в атероматозной бляшке, и стабилизируется течение стенокардии II ФК.

При развитии дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов из-за гиперпродукции ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 усиливается ишемия миокарда и существенно ускоряется течение стенокардии до формирования IV ФК. ИЛ-10 один из наиболее чувствительных маркеров активности воспаления при ССЗ. Он снижает секрецию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) и предупреждает развитие чрезмерного им-

мунного ответа [7]. Уровень ИЛ-10 отражает резервные возможности организма. При стабильной стенокардии IV ФК низкий уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 и высокий - провоспалительных цитокинов [6, 8]. Это свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ [9].

Заключение

При стандартном лечении пациентов I группы со стенокардией напряжения II-III функционального класса достоверных изменений уровней основных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) не получено.

Во II группе пациентов при добавлении к стандартному лечению ТЭС-терапии уровни основных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) были достоверно ($p \leq 0,01$) ниже. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ТЭС-терапия позволяет снизить степень активности системного воспалительного ответа при стенокардии более значительно, чем стандартное лечение, т. е. предупредить дальнейшее повреждающее действие провоспалительных цитокинов. Таким образом, целесообразно включение ТЭС-терапии в стандартное лечение больных со стенокардией напряжения II-III функционального класса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудникова Э.В. Персонализированный подход к лечению Оганов Р.Г. Сосудистая коморбидность: общие подходы к профилактике и лечению // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015; 11(1): 4-7.
2. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца // Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. № 1. С. 11-14.
3. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / Под редакцией академика Е. И. Чазова. - М.: Практика, 2014.
4. Ковальчук Л.В. и соавт., Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии, - ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 640с.
5. Гордеева Е.К., Каде А.Х. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения // Медицинский вестник Юга России. - 2016. - № 1. - С. 15-21.
6. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, А.Н. Закирова / Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - № 2. - С. 16-19.
7. Krishnamurthy P. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT-3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy, J. Rajasingh, E. Lambers et al / Circ Res. - 2009. - Vol. 104. - P. 9-18.
8. Kofler S., Nickel T., Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / Clinical Science. - 2005. - Vol. 108. - P. 205-213.
9. Нажева М.И., Демидов И.А. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский вестник Юга России. - 2015. - № 3. - С. 86-91.

ПОСТУПИЛА: 14.02.2016

УДК 616.342-002.44-007.271-089

В.М. Дурлештер¹, М.Т. Дидигов², С.В. Авакимян², Е.С. Бабенко²

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОГО РУБЦОВО-ЯЗВЕННОГО СТЕНОЗА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

*Кубанский государственный медицинский университет,**¹Кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС,**Краевая клиническая больница № 2,**Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6/2,**²Кафедра госпитальной хирургии,**Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи,**Россия, 350000, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы 14.*

Цель: сравнительная оценка методов хирургического лечения декомпенсированного рубцово-язвенного стеноза двенадцатиперстной кишки и обоснование выбора оптимальной тактики в комплексном лечении данной категории больных.

Материалы и методы: обобщен опыт комплексного лечения 112 больных с декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки. 82 пациентам выполнены радикальная дуоденопластика, направленная на восстановление моторно-эвакуаторной и секреторной функций желудка, селективная проксимальная ваготомия. 30 больным выполнена резекция 2/3 желудка в различных модификациях.

Результаты: наибольшее число осложнений в основной группе приходится на тех больных, у которых была одновременно выполнена дуоденопластика и СПВ. С переходом на двухэтапный метод хирургического лечения послеоперационные осложнения практически не встречались. Практически все патологические состояния в отдаленном периоде после оперативного лечения в большей степени выражены у пациентов, перенесших резекцию желудка.

Заключение: радикальная дуоденопластика позволяет продемонстрировать возможность полного восстановления функции желудка после радикального устранения патологического субстрата и сохранения привратника.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, декомпенсированный рубцово-язвенный стеноз двенадцатиперстной кишки, комплексное лечение.

V. M. Durleshter¹, M. T. Didigov², S. V. Avakimyan², E. S. Babenko²

COMPREHENSIVE TREATMENT DECOMPENSATED DUODENAL PEPTIC STENOSIS

*Kuban State Medical University,**¹Department of surgery № 1 of training and retraining of specialists**Regional clinical hospital № 2,**6/2 Krasnykh Partizan st., Krasnodar, 350012, Russia.**²Department of hospital surgery,**Krasnodar city clinical hospital of emergency medical aid,**14 40 years of Victory st., Krasnodar, 350000, Russia.*

Purpose: comparative evaluation of surgical methods of treatment of decompensated cicatricial-ulcerative stenosis of the duodenum and rationale for the choice of optimal tactics in complex treatment of these patients.

Materials and Methods: summarizes the experience of complex treatment of 112 patients with decompensated cicatricial-ulcerative stenosis of the duodenum. 82 patients underwent radical duodenoplasty, aimed at restoring the motor-evacuation and secretory functions of the stomach, selective proximal vagotomy. 30 patients underwent resection of 2/3 of the stomach in various modifications.

Results: The highest number of complications in the main group account for those patients who were simultaneously performed duodenoplasty and SPV. With the transition to a two-step method of surgical treatment - postoperative complications almost never met. Almost all the pathological conditions in the long-term period after surgery is more pronounced in patients who underwent resection of the stomach.

Summary: radical duodenoplasty allows to demonstrate the possibility of full recovery of gastric function after radical removal of pathological substrate and the preservation of the pylorus.

Keywords: duodenal ulcer, scar-decompensated ulcer duodenal stenosis, complex treatment.

Введение

В настоящее время язвенная болезнь (ЯБ) является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов. По данным мировой статистики, ее распространенность среди взрослого населения достигает 6-10% [1,2,3]. В общей структуре осложненных форм ЯБ двенадцатиперстной кишки (ДПК) частота стеноза варьируется от 10 до 63,5%, составляя, в среднем, 15-30%, а частота декомпенсированного рубцово-язвенного стеноза (ДРЯС) ДПК составляет от 5 до 15%. Среди других осложнений ЯБДПК стеноз является показанием к хирургическому лечению у 45-84% больных. Летальность при хирургическом лечении декомпенсированного стеноза в 1,5-2 раза выше, чем при неосложненной дуоденальной язве [4,5,6,7].

До настоящего времени нет единого подхода к хирургическому лечению ДРЯС ДПК. Все имеющиеся методы подразделяются на 2 группы: резекционные и органосохраняющие методики. Резекция желудка, которая сопровождается относительно высокими цифрами летальности (2-5%), значительным числом ранних послеоперационных осложнений (12-35%) и развитием различных постгастрорезекционных синдромов (25-60%) в отдаленном периоде, а также повышенным риском возникновения рака культи желудка (4-6%), по-прежнему занимает лидирующие позиции в хирургическом лечении ЯБ в целом и в особенности ДРЯС ДПК [8,9,10].

В течение последних 15-20 лет в лечении осложненных форм ЯБДПК, в том числе и ДРЯС, стали применяться органосохраняющие операции, преимуществами которых являются меньшая травматичность, минимальная летальность, низкая частота развития ранних послеоперационных осложнений и патологических синдромов в отдаленном периоде.

Цель исследования – явилась сравнительная оценка методов хирургического лечения ДРЯС ДПК и обоснование выбора оптимальной тактики в комплексном лечении данной категории больных.

Материал и методы

Обобщен опыт обследования и лечения 112 больных с ДРЯС ДПК. 82 пациента оперированы в условиях ГБУЗ ККБ № 2 в течение последних 10 лет. Всем больным выполнялась радикальная дуоденопластика (РДП) изолированная или с селективной проксимальной ваготомией (СПВ) в два этапа. Результаты обследования и лечения этих больных составили основную группу наблюдений. 30 пациентов оперированы в условиях трех хирургических отделений МБУЗ КГК БСМП в период 2002-2012гг. Всем больным произведена резекция желудка в различных модификациях. Данные пациенты составили контрольную группу наблюдений. Преобладали больные мужского пола (3:1) работоспособного возраста. Большинство больных (95%) имели длительный язвенный анамнез с типичными болями, изжогой, сезонными обострениями. 30 пациентов перенесли ранее операции по поводу осложнений ЯБДПК: ушивание перфоративной язвы было произведено 20 больным, 10 пациентов были оперированы ранее по поводу язвенного дуоденального кровотечения. Пятеро больных оперировались дважды: по поводу прободной язвы, а затем по поводу кровотечения.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование. Особое внимание уделяли водно-электролитному балансу, кислотно-щелочному равновесию, показателям азотистого обмена. Для подтверждения диагноза ДРЯС, определения степени декомпенсации всем больным выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), исследование секреции желудка, моторно-эвакуаторной функции, рентгеноконтрастное исследование желудка. ФГДС выполнялась эндоскопом фирмы «Olympus».

При рентгенографии определялось большое количество содержимого натошак, увеличенный и атоничный желудок (в виде «мешка»), опущенный в полость малого таза, отсутствие эвакуации от 24 до 72 часов (рис. 1).

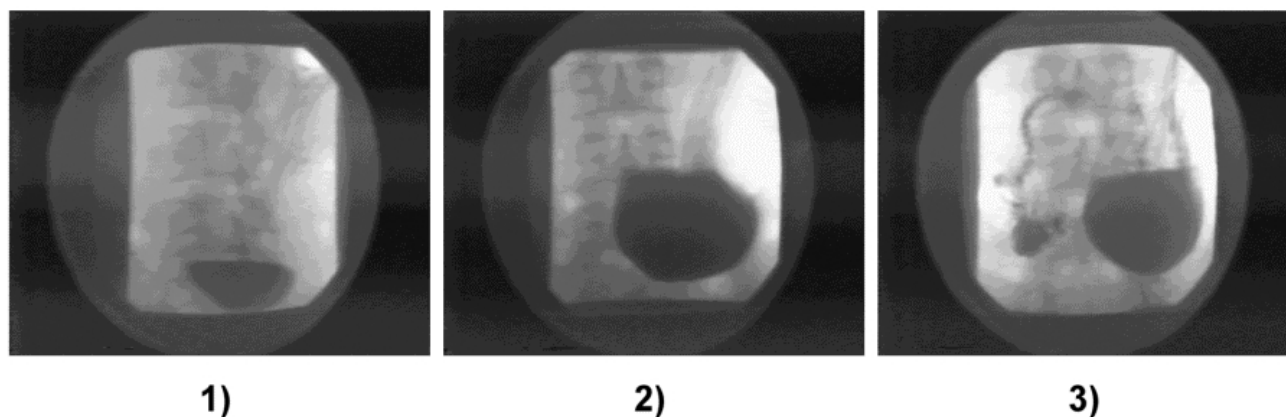


Рис 1. Рентгенография желудка. 1 - отсутствует депонирующая функция тела желудка; 2-3 - барий попадает в перерастянутый антральный отдел, где задерживается на долгое время.

Существуют клинические, анатомические и функциональные критерии для выделения различных степеней язвенного пилородуоденального стеноза. Предложено множество классификаций стеноза, причем некоторые из них

отличаются либо крайним схематизмом, либо излишней громоздкостью. В работе использовалась разработанная авторами классификация ДРЯС, основанная на клинических наблюдениях и данных биохимических и инструменталь-

ных исследований. С учетом этих данных о наличии или отсутствии признаков гастрогенной тетании и степени рефлюкс-эзофагита выделены три степени декомпенсации стеноза: первая, вторая и третья. В табл. 1 отражены критерии, на основании которых производилась группировка больных по степеням декомпенсации стеноза ДПК.

С первой степенью декомпенсации было 68 больных (60,7%), со второй степенью – 36 (32,2%), и с третьей – 8 больных (7,1%). Степенью декомпенсации стеноза опре-

делялась методика предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных. Как видно, преобладали больные с I степенью декомпенсации. Они, как правило, не имели выраженных биохимических нарушений, находились в удовлетворительном состоянии и не требовали длительной предоперационной подготовки. Им проводилось промывание желудка антисептическими и щелочными растворами. Больные этой группы оперировались через 1-2 суток с момента поступления.

Таблица 1.

Клиническая классификация декомпенсированного рубцово-язвенного дуоденального стеноза

Степень декомпенсации	Клинические проявления	Биохимические показатели	Гастрогенная тетания	Степень эзофагита
I	Самопроизвольная рвота, задержка эвакуации от 24 до 38 часов; объем голодного желудка от 0,8 до 1 л.	В пределах нормы	Отсутствует	0-I
II	Искусственная рвота, задержка эвакуации от 36 до 72 часов. Объем голодного желудка от 1,0 до 1,4 л.	Снижение показателей K, Na, Cl. Гипопротеинемия, анемия	Стертая форма (адинамия, вялость, сонливость, парестезии, гипертонус отдельных мышц)	II-III
III	Эвакуации нет. Объем голодного желудка от 1,4 до 2,1 л.	Гипохлоремический алкалоз, азотемия, гипокальциемия	Истинно тетаническая форма с нарушением сознания. Выраженный гипертонус мышц	III-IV

В послеоперационном периоде больным проводилась назогастральная декомпрессия. Зонд устанавливался во время операции анестезиологом и контролировался хирургом пальпаторно. У больных с I степенью декомпенсации зонд находился в желудке в течение 3 суток. За это время восстанавливалась удовлетворительная эвакуация из желудка в ДПК. Объем голодного желудка к концу 3-х суток составлял 150-200 мл. К этому же сроку отменялась инфузионная терапия, разрешался прием жидкостей. На 6-8 сутки больные принимали жидкую пищу. С 10-12-х суток их переводили на дробное питание (5-6 раз) по типу I стола Певзнера.

Для больных со II степенью декомпенсации было характерно, как уже указывалось, снижение показателей K⁺, Na⁺, Cl⁻, гипопротеинемия. Этой группе пациентов в обязательном порядке проводилась интенсивная предоперационная подготовка – инфузионно-трансфузионная терапия, направленная на восстановление белково-электролитного баланса (переливание полиризующей смеси с содержанием калия до 8-10 г, альбумин, протеин, растворы аминокислот и электролитов). Одновременно проводилось постоянное назогастральное дренирование, назначались гастротонические препараты (церукал, реглан). Предоперационная подготовка занимала, в среднем, 7±2 дня.

В послеоперационном периоде назогастральное дренирование продолжалось в течение 5 дней. К началу 6-х суток, если объем голодного желудка составлял не более 200±50 мл, зонд удалялся. С 6-7-х суток больным отменялась инфузионная терапия и они переходили на питьевой

режим. С 9-10-х суток разрешался прием жидкой пищи, а с 12-14-х суток – питание по столу № 1.

Больные с III степенью декомпенсации поступали в крайне тяжелом состоянии: без сознания, с выраженным гипертонусом мышц, проявлявшимся в виде мелких подергиваний, сведения пальцев рук, ног, челюстей, гипертонусом затылочных мышц. Больные данной группы госпитализировались в реанимационное отделение. Проводимые реанимационные мероприятия одновременно являлись и предоперационной подготовкой. Последняя у этих больных в среднем занимала 14±3 дня.

В послеоперационном периоде назогастральный зонд у больных находился 7±2 дня. К концу 7-х суток, после проведения суточной пробы на эвакуацию (объем голодного желудка составлял 300±50 мл), зонд удалялся. С 7-9 дня с момента операции разрешался питьевой режим, на 10-12 день – жидкая пища. Начиная с 14 дня, больные переходили на питание по I столу (малыми порциями, до 6-8 раз в сутки).

Результаты и их обсуждение

Всем больным основной группы на первом этапе хирургического вмешательства была выполнена РДП. В зависимости от интраоперационной ситуации использовались различные модификации операции, в том числе предложенные и авторами данной работы (Патенты РФ на изобретение от 20.10.2008г № 2336032 и от 27.02.2013 № 2476164). Главная роль в выборе оптимального способа пластической реконструкции луковицы ДПК отводится

морфологическим критериям, полученным при интраоперационном исследовании.

Интраоперационное исследование в дуоденогастральной зоне начинается с поэтапного выделения пораженного участка из рубцово-спаечных наслоений, возникших либо в результате длительного течения язвенного процесса, либо после ранее перенесенных операций на ДПК. После снятия рубцово-спаечных наложений открывается зона поражения, последняя может быть рубцовой, рубцово-язвенной или язвенно-инфильтративной.

В зависимости от характера рубцового поражения различают следующие формы стеноза: циркулярную, когда рубцовым процессом поражаются все стенки луковицы по типу кольца, поражения только передней или заднебоковых стенок по большой или малой кривизне ДПК, а также тубулярную форму, т.е. протяженный стеноз.

Следующий этап интраоперационной диагностики – нахождение привратника. Последний часто не удается определить обычной пальпацией пилородуоденальной зоны. Пилорус резко истончен, дилатирован, практически не сокращается, диаметр его соответствует расширенному антральному отделу желудка. Дилатированный привратник и антральный отдел сливаются с расширенной надстенотической частью луковицы ДПК, образуя единый “мешок”. Данная перестройка слизистой надстенотической части ДПК, слияние ее с привратником и антральным отделом получила название “антрализация луковицы ДПК”. Знание феномена “антрализации” луковицы у больных с декомпенсированным стенозом исключает ошибки с постановкой неправильного инструментального диагноза стеноза привратника.

Таким образом, после освобождения от воспалительной “мантии” и постязвенных рубцов луковицы ДПК, выведения ее из желудка, выполняется поперечная дуоденотомия. Выполнение дуоденотомии по линии стеноза позволяет выявить наличие язвенного поражения боковых или задней стенки луковицы ДПК, а пальпаторно через слизистую – привратник.

После нахождения привратника, большого дуоденального сосочка, приступаем к иссечению пораженных

рубцом или язвой стенок луковицы ДПК. Это делается предельно экономно, максимально сохраняя неповрежденную ткань кишки, особенно в зоне привратника. Операция выполняется только в зоне измененных тканей на пораженной кишке, т.к. смещение и расширение зоны иссечения может привести к повреждению элементов гепатодуоденальной связки, панкреатодуоденальной артерии, поджелудочной железы.

РДП является дренирующей операцией, позволяющей восстановить естественную эвакуацию желудочного содержимого в ДПК, не разрушая привратник. Вместе с тем, она не исключает рецидива язвенной болезни, так как не устраняет агрессивный кислотно-пептический фактор. В качестве антацидной операции в основной группе больных была использована СПВ. СПВ выполнялась вторым этапом в основном в первые 2-3 месяца после РДП после дополнительного детального обследования пациентов. Следует отметить, что в условиях появления новых высокоэффективных антацидных препаратов последних поколений, вопрос о выполнении СПВ должен решаться индивидуально. В последние годы мы не выполняем антацидную операцию у больных, находящихся на успешной (безрецидивной) медикаментозной ваготомии.

Больным контрольной группы была выполнена резекция 2/3 желудка. Резекция желудка по Бильрот-1 произведена у 9 больных, по Бильрот-2 в модификации Гофмейстера-Финстерера – 19 больным, 2 пациентам выполнена резекция желудка по Ру. 5 больных оперированы в неотложном порядке, 25 – в отсроченном. Данные о характере и частоте ранних послеоперационных осложнений в обеих группах больных приведены в табл. 2.

Как видно из таблицы, наибольшее число осложнений в основной группе приходится на тех больных, у которых была одновременно выполнена дуоденопластика и СПВ. С изменением хирургической тактики лечения больных с ДРЯС – переходом на двухэтапный метод – указанные выше послеоперационные осложнения практически не встречались. Летальных исходов в основной группе больных не было. В контрольной группе имел место один летальный исход (3,3%).

Таблица 2.

Характер и частота ранних послеоперационных осложнений

Осложнения	Вид операции			
	СПВ+РДП	РДП (1 этап)	СПВ (2 этап)	Резекция 2/3 желудка
Панкреатит	3 (3,6%)	-	-	2 (6,7%)
Гастростаз	6 (7,3%)	-	-	1 (3,3%)
Пневмония	2 (2,4%)	2 (2,4%)	-	3 (10%)
Флебит подключичной вены	-	1 (1,2%)	-	1 (3,3%)
Несостоятельность швов	-	-	-	2 (6,7%)
Внутрибрюшное кровотечение	-	-	-	1 (3,3%)
Абсцессы брюшной полости	-	-	-	1 (3,3%)
ВСЕГО	11 (13,4%)	3 (3,6%)	0	11 (36,6%)

Отдаленные результаты лечения ДРЯС прослежены у всех больных основной группы и 17 больных контрольной

группы. Эти данные отражены в табл. 3.

Таблица 3.

**Патологические состояния у больных с декомпенсированным рубцово-язвенным стенозом
в отдаленном периоде после операции**

Патологические состояния	Основная группа	Контрольная группа
Рецидив язвы	1 (1,2%)	1 (5,9%)
Гипоацидная хлоридрия	4 (4,8%)	2 (11,8%)
Демпинг-синдром	3 (3,6%)	3 (17,6%)
Дисфагия	2 (2,4%)	2 (11,8%)
Астеновегетативный синдром	3 (3,6%)	2 (11,8%)
Желудочный дискомфорт	16 (20%)	5 (29,4%)
Синдром приводящей петли	-	2 (11,8%)
Железодефицитная анемия	-	3 (17,6%)

Из таблицы видно, что практически все патологические состояния в отдаленном периоде после оперативного вмешательства в большей степени выражены у пациентов, перенесших резекцию желудка.

Выводы

1. У больных с ДРЯС ДПК возможно выполнение органосохраняющего вмешательства. Об этом свидетельствует восстановление моторно-эвакуаторной и секреторной

функции «декомпенсированного» желудка после устранения стеноза ДПК.

2. Радикальная дуоденопластика позволяет продемонстрировать возможность полного восстановления функции желудка после радикального устранения патологического субстрата и сохранения привратника.

3. Резекционные методы лечения ДРЯС ДПК сопровождаются большим количеством ранних и поздних послеоперационных осложнений, отдаленных патологических синдромов, более высоким процентом летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

- Батвинков Н.И., Иоскевич Н.Н. Органосохраняющая хирургия язвенной болезни. – Гродно: ГТМИ, 1995. – 172 с.
- Горбунов В.Н. Осложненные гигантские пилородуоденальные язвы: клиническая картина, диагностика, хирургическое лечение. Горбунов В.Н., Нагиев Э.Ш., Столярчук Е.В. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – №3 – С.63-69.
- Дегтярева И.И., Харченко Н.В. Язвенная болезнь. – Киев, 1995. – 333 с.
- Жанталинова Н.А. Выбор хирургической тактики при гигантских язвах желудка и ДПК. // Хирургия. – 2005. – № 12. – С. 30-32.
- Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В. Нарушения гастроинтестинальной моторики при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 1 (77) Часть 2. С. 64–67.
- Козлов И.З., Волков О.В., Алекперов С.Ф., Щетинин М.Г. Клапанная пилородуоденопластика в лечении осложненных пилородуоденальных язв. // Хирургия. – 2001. – № 4. – С. 27-30.
- Крылов Н.Н. Проблемы, которые не могут не волновать: утопии и реалии современного учения о язвенной болезни // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. – № 1. – С. 25-30.
- Оноприев В.И. Этюды функциональной хирургии язвенной болезни. – Краснодар, 1995. – 186 с.
- Чарышкин А.Л. Результаты хирургического лечения перфоративных гастродуоденальных язв с сочетанными ulcerогенными осложнениями // Вестник хирургической гастроэнтерологии. Приложение – 2012. – С. 29.
- Xing J., Brody F., Rosen M. et al. The effect of gastric electrical stimulation on canine gastric slow waves // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2003. V. 284. N 6. P. 956–962.

ПОСТУПИЛА: 25.05.2016

УДК 615.835:33:612.33

А.О. Иванов, Н.В. Кочубейник, Д.В. Шатов, В.Ю. Скокова, С.Э. Бугаян,
С.Г. Афендииков, С.М. Грошили

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ САНОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ЦИКЛИЧЕСКОГО ПРЕБЫВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА В НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ СРЕДЕ

Научно-исследовательский институт (кораблестроения и вооружения ВМФ)

ВУНЦ ВМФ «Военно-морская академия»,

Россия, 190013, Санкт-Петербург, ул. Чапаева, д. 30,

Ростовский государственный медицинский университет,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Цель: исследование приспособительных гемодинамических реакций, формирующихся у человека при циклическом (ежедневно, в течение 2 часов, всего 15 процедур) пребывании в условиях нормобарических гипоксических газовых сред с содержанием кислорода в азоте 15% (НГТС-15).

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 12 мужчин в возрасте 25-52 лет. В процессе циклического пребывания в НГТС-15 у испытуемых оценивались параметры системного и мозгового кровотока.

Результаты: на начальном этапе проведения процедур в ответ на пребывание в НГТС у обследованных лиц зафиксированы реакции системного кровообращения гиперкинетического типа а именно учащение ритма сердца, повышение системного артериального давления и сердечного выброса при снижении периферического сосудистого сопротивления. Параллельно выявлено увеличение притока крови в сосуды головного мозга и повышение тонуса магистральных мозговых сосудов. Дальнейшее проведение процедур пребывания в НГТС-15 сопровождалось статистически значимым снижением выраженности указанных реакций, что отражало постепенное снижение «стрессогенности» гипоксического воздействия за счет формирования в организме первичных адаптационных структурно-функциональных перестроек со стороны кислородтранспортных систем, регуляторных и пластических процессов. Выявлен также факт оптимизации параметров системной и регионарной гемодинамики, регистрируемых в нормальных условиях газовой среды, по мере проведения циклических гипоксических воздействий.

Заключение: при гипоксических воздействиях на организм имеет место централизация кровообращения, направленная на поддержание кислородного обеспечения жизненно важных органов. Результатом гипоксической тренировки является снижение выраженности данной реакции за счет повышения надежности функционирования системы гемодинамики и ее регуляторных механизмов.

Ключевые слова: нормобарическая гипоксическая среда, гемодинамические реакции.

A.O. Ivanov, N.V. Kochubeynik, D.V. Shatov, V.J. Skokova, S.E. Bugaian,
S.G. Afendikov, S.M. Groshilin

HEMODYNAMIC MECHANISMS OF CLINICAL EFFECTS OF CYCLIC STAY OF A HUMAN IN NORMOBARIC HYPOXIC ENVIRONMENT

CRI of shipbuilding and weapons of the Navy of the MTRC of the Navy «Naval Academy»,

30 Chapayeva st., St. Petersburg, 190013, Russia.

Rostov state medical university,

29 Nakhichevsky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Purpose: in order to assess the adaptive hemodynamic responses formed in humans during cyclic stay (daily, for 2 hours, 15 sessions in total) in normobaric hypoxic gaseous environment with oxygen content in nitrogen of 15% (NHGE-15).

Materials and methods: a study has been conducted with participation of 12 male test subjects aged 25-52. In course of cyclic stay in NHGE-15, systemic and cerebral blood flow parameters were evaluated in the test subjects.

Results: in response to stay in NHGE, at the initial stage of the testing procedure, the test subjects showed hyperkinetic systematic circulation reactions: cardiac acceleration, increase in systemic blood pressure and cardiac output, with decrease in

peripheral vascular resistance. At the same time, an increase in blood flow to cerebral vessels and hypersthenia in major cerebral vessels were revealed. Further stay in NHGE-15 was accompanied by a statistically significant reduction in severity of the above responses reflecting a gradual decrease in «stressfulness» of hypoxic effect due to formation in the body of primary adaptational structural and functional alterations in oxygen transport systems, regulatory and plastic processes. The fact of systemic and regional hemodynamics parameter optimizing was also revealed, recorded under normal conditions of gaseous environment, in course of the cyclic hypoxic impact.

Summary: hypoxic exposure on the human body leads to centralization of the circulatory system, aimed at the maintenance of oxygen supply of vital organs. The result of hypoxic training is to reduce the severity of the reaction by increasing the reliability of functioning of the system of hemodynamics and its regulatory mechanisms.

Keywords: normobaric hypoxic gaseous environment, hemodynamic responses.

Введение

К настоящему времени накоплен большой фактический материал, касающийся использования в профилактической, клинической, реабилитационной, спортивной медицине метода нормобарической гипоксической терапии (НГТ) [1, 2, 3, 4]. Доказано, что использование НГТ позволяет мобилизовать собственные ресурсы организма здорового и больного человека, сопровождается оптимизацией механизмов нейрогуморальной регуляции, приводит к повышению общей резистентности [3, 5, 6]. Другими достоинствами данного метода является безопасность применения, возможность строгой дозировки тренирующего фактора, сочетаемость процедур гипоксического воздействия с другими медикаментозными и немедикаментозными средствами коррекции пограничных и патологических функциональных состояний [1, 7, 8].

В настоящее время для реализации метода НГТ разработаны инновационные технологические решения, позволяющие предположить возможности расширения использования данного метода в лечении и реабилитации больных, раненых и пострадавших. К таким решениям можно отнести недавнюю разработку нормобарических гипоксических комплексов (НГК), моделирующих формирование в герметизируемой помещении-камере нормобарической гипоксической газовой среды (НГГС) с понижением содержания кислорода в азоте до 9%. Комплексы позволяют автоматически поддерживать заданные параметры НГГС без изменения барометрического давления в камере (палате), в том числе при длительном пребывании человека в любом положении и без ограничения активности. Данное решение значительно расширяет диапазон применения НГТ в клинике, поскольку использование традиционных гипоксических устройств (гипоксикаторов) «масочного» типа имело существенные ограничения в связи с необходимостью дыхания пациента через маску. При таком варианте формирования НГГС отсутствует возможность использования режимов терапии с пролонгированием экспозиции гипоксического стимула более 30-40 мин (как это имеет место при масочных вариантах дыхания), что зачастую является необходимым для достижения желаемого лечебно-профилактического эффекта [9, 10]. Кроме крайне выраженного неудобства при масочном дыхании, у пациента (тренируемого) отсутствует возможность активного перемещения, выполнения параллельных назначаемых процедур (например, физической нагрузки, умственной работы, физиотерапевтических мероприятий). При использо-

вании традиционных гипоксикаторов зачастую имеет место нехватка объема газовой смеси при развитии у пациента компенсаторной гипервентиляции [6]. Кроме этого, пребывание в гипоксической среде, по сведениям ряда авторов, сопровождается дополнительным спектром саногенных эффектов гипоксического стимула, реализуемых через покровы тела [2]. Перечисленные и ряд других преимуществ реализации НГГС в условиях НГК инициируют проведение физиологических исследований по оценке саногенных эффектов данного варианта гипоксической терапии, позволяющих обоснованно назначать данный метод в профилактических или лечебных целях.

Цель исследования – оценка приспособительных гемодинамических реакций человека при пролонгированном до нескольких часов циклическом пребывании в условиях НГГС.

Материалы и методы

Тип исследования – проспективное когортное. К исследованиям были привлечены 12 добровольцев-мужчин в возрасте 25-52 лет, не имевших противопоказаний по состоянию здоровья к пребыванию в условиях НГГС. Все обследуемые лица подписали добровольное информированное согласие на участие в исследованиях и были застрахованы на случай нарушений здоровья.

Исследования проводилось с использованием НГК «Нурохисо» (США), в помещении которого создавались условия НГГС с содержанием кислорода 15% (около 15 кПа), азот – остальное (НГГС-15). Экспозиция ежедневного пребывания испытуемых в указанных условиях составляла 2 часа, общее число процедур – 15. Процедуры проводились, как правило, в послеобеденное время.

Для детальной оценки компенсаторно-приспособительных изменений со стороны системы кровообращения обследованных лиц был сформирован методический комплекс, позволивший проводить детальную оценку параметров системной и регионарной гемодинамики непосредственно в процессе пребывания испытуемых в НГГС.

Для измерения систолического (САД), диастолического (ДАД) артериальных давлений использовали стандартные или автоматизированные тонометры. Ряд параметров системного и регионарного кровообращения регистрировали при помощи многоцелевого полирегистратора (МПР) «КАРДиЗ/9» (РФ). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) фиксировали с использованием ритмокардиографического модуля МПР.

Ударный объем сердца и минутный объем кровообращения рассчитывали по показателям интегральной тетраполярной реограммы тела [11], которую записывали на реографическом модуле МПР. В качестве дополнительных гемодинамических критериев, характеризующих состояние и регуляцию системной гемодинамики, по специальным формулам [11] рассчитывали: ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), среднединамическое давление (СДД), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), вегетативный индекс Кердо (ВИК).

Реоэнцефалограмму (РЭГ) регистрировали в фронтально-мастоидальном отведении доминантного полушария, определяли стандартные параметры РЭГ [12]: ППср. – средний за 10-15 циклов пульсовой приток; КТНср. – средний коэффициент тонического напряжения сосудов; ДКИср. – средний дикротический индекс, МП – минутный приток крови в сосуды мозга.

Исследования кровообращения проводились перед входом обследованных в помещение с НГТС-15 и примерно за 10 мин. до окончания процедур. Регистрация по указанной схеме проводилась четырежды: в процессе проведения 1-й, 5-й, 10-й и 15-й процедур.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием п.п.п. «Statistica» v.10.0. Результаты представлялись в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Оценку значимости различий показателей на этапах наблюдения проводили при помощи непараметрических критериев (Вилкоксона, критерий знаков). Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Проведение исследований было организовано и проведено в соответствии с положениями и принципами действующих международных и российских законодательных актов, в частности, с Хельсинской декларацией 1975 г. и ее пересмотра 2013 г. Легитимность исследований подтверждена заключением независимого этического комитета при Северном ГМУ.

Результаты и их обсуждение

Все обследованные лица выполнили предписанную

программу по периодическому пребыванию в заданных НГТС-15. Случаев существенного ухудшения самочувствия, связанных с воздействием гипоксического стимула, недопустимых отклонений параметров кровообращения и других показателей функционального состояния не отмечено ни у одного из обследуемых лиц в течение всего периода наблюдения.

Результаты исследований параметров системной гемодинамики на контрольных этапах наблюдения представлены в табл. 1. Как следует из анализа данных первичного (нормоксического) обследования, у всех испытуемых регистрируемые показатели находились в пределах референтных значений, что явилось обязательным условием допуска испытуемых к исследованиям. В ответ на пребывание в НГТС-15 на начальном этапе проведения процедур у обследованных лиц зафиксированы реакции системного кровообращения гиперкинетического типа. В частности, имел место значимый прирост САД и ДАД (САД повышалось на 6-8 мм рт.ст., ДАД – на 5-6 мм рт.ст.), что закономерно сопровождалось увеличением СДД (примерно на 3-4 мм рт.ст.). Статистически значимым оказался также прирост ЧСС, составивший 6-8 уд./мин по сравнению с нормоксическими условиями. Перечисленные сдвиги привели к умеренному (на 10-18%) увеличению минутного объема кровообращения, чему способствовало, в том числе, снижение ОПСС (на 15-17%) в ответ на гипоксический стимул.

Все выявленные реакции были направлены на повышение кровоснабжения жизненно важных органов, сохранение газового гомеостаза при дефиците кислорода во вдыхаемом воздухе. При этом умеренная выраженность этих сдвигов (при отсутствии, как указывалось выше, субъективных симптомов кислородной недостаточности) свидетельствовала, в целом, о компенсации гипоксического воздействия выбранной интенсивности. С другой стороны, такие реакции отражали достаточную интенсивность выбранных гипоксических воздействий, необходимую для формирования в организме адаптационного «структурно-функционального следа», который является основой саногенных эффектов тренирующе-адаптирующих лечебных факторов [13].

Таблица 1.

Динамика показателей системного кровообращения испытуемых (n=12) при циклическом пребывании в НГТС-15 [Me (Q₂₅; Q₇₅)]

Показатель, ед. изм.	Порядковый номер процедуры Период измерения							
	1		5		10		15	
	Нормоксия	НГТС	Нормоксия	НГТС	Нормоксия	НГТС	Нормоксия	НГТС
1	2	3	4	5	6	7	8	9
САД, мм рт. ст.	122 (113; 129)	128 (120; 135) p=0,043	118 (113; 126)	122 (113; 130) P=0,050	117 (109; 125)	122 (115; 130)	116 (104; 125) P=0,044	118 (110; 127) P=0,044
ДАД, мм рт. ст.	75 (74; 83)	82 (77; 88) p=0,043	71 (65; 79)	75 (68; 83) p=0,049 P=0,047	73 (68; 81)	75 (70; 80)	71 (69; 78) P=0,047	73 (69; 82) P=0,049

1	2	3	4	5	6	7	8	9
СДД, мм рт. ст.	91,5 (84,2; 96,7)	93,9 (86,7; 99,0) p=0,034	89,5 (81,5; 97,2)	90,7 (83,0; 99,3) p=0,050 P=0,039	87,0 (81,3; 94,3)	88,9 (84,0; 97,9) P=0,039	84,8 (78,0; 91,7) P=0,044	87,3 (82,3; 93,7) P=0,039
ЧСС, уд./мин	71 (66; 75)	79 (72; 86) p=0,032	75 (65; 80)	80 (71; 86) p=0,044	68 (63; 74)	72 (66; 77) P=0,044	65 (62; 73) P=0,048	69 (62; 75) P=0,042
УИ, мл/м ²	36,6 (35,1; 39,3)	38,8 (37,0; 39,5)	38,5 (37,5; 40,3)	38,5 (35,3; 41,7)	37,3 (35,1; 40,3)	38,3 (35,6; 40,2)	38,2 (36,7; 39,8)	37,3 (35,7; 40,1)
СИ, л/(мин*м ²)	2,58 (2,49; 2,73)	3,20 (2,76; 3,36) p=0,027	2,82 (2,65; 3,07)	3,02 (2,91; 3,14) p=0,047	2,51 (2,35; 2,76)	2,61 (2,54; 2,96)	2,50 (2,40; 2,62)	2,51 (2,20; 3,05) P=0,040
ОПСС, дин/(с*см ²)	1636 (1517; 1807)	1407 (1239; 1729) p=0,022	1551 (1515; 1685)	1356 (1201; 1529) p=0,038	1548 (1412; 1807)	1420 (1173; 1577) p=0,047	1625 (1432; 1823)	1579 (1361; 1714)
ВИК, у.е.	-0,6 (-6,6; 1,4)	8,8 (0,1; 19,9) p=0,045	2,0 (-6,4; 16,7)	4,2 (-1,8; 18,8)	-2,8 (-4,0; 8,2)	2,0 (-1,0; 12,5)	-3,0 (-12,7; 6,8) P=0,048	-1,4 (-10,9; 8,5) P=0,047

Примечание. Уровень значимости различий по сравнению с нормоксическими условиями - p; с данными, зарегистрированными во время первой процедуры - P.

Детальный анализ полученной информации показал, что выраженность указанных гемодинамических реакций характеризовалась значительной индивидуальной вариабельностью, зависела от исходного уровня гипоксической резистентности испытуемых и имела тенденцию к снижению по мере продолжения цикла гипоксических воздействий. Так, уже ко второму этапу наблюдения максимально выраженный прирост СДД и ЧСС при пребывании в НГГС-15 не превышал 2 мм рт. ст. и 6 уд./мин от нормоксического уровня соответственно (p=0,044-0,050). Относительное увеличение СИ составляло 8-10% (p=0,047), изменения ОПСС не выходили за пределы -12% (p=0,038). Изменения остальных гемодинамических параметров оказались незначительными.

По мере продолжения цикла гипоксических воздействий реактивность параметров системной гемодинамики в ответ на пребывание в НГГС-15 снижалась у всех испытуемых, что привело к отсутствию значимых различий практически по всем регистрируемым показателям по сравнению с нормоксией уже после 10-й процедуры НГТ.

По всей видимости, подобная динамика реактивности параметров кровообращения отражала постепенное снижение «стрессогенности» заданного гипоксического воздействия за счет формирования в организме первичных адаптационных структурно-функциональных перестроек со стороны кислородообеспечивающих систем, регуляторных и пластических процессов. Кроме этого, важным аргументом в пользу данного предположения может служить факт оптимизации параметров системной гемодинамики, регистрируемых в нормальных условиях газовой среды, у всех испытуемых по мере проведения циклических гипоксических воздействий. К окончанию наблюдения отмечено статистически значимое снижение (по сравнению с первичным обследованием) таких показателей, как САД, ДАД, СДД, ЧСС, ВИК (p=0,044-0,049), что также свидетельствовало о повышении надежности

функционирования организма, расширении его функциональных возможностей. По нашему мнению, снижение гиперкинетических тенденций в состоянии и регуляции системной гемодинамики можно считать одним из ключевых саногенных эффектов рассматриваемого метода.

Результаты реоэнцефалографических исследований выявили наличие значимого влияния циклического пребывания человека в НГГС-15 также и на состояние мозгового кровотока (табл. 2). Анализ исходных величин показателей, характеризующих пульсовую и минутный приток крови к доминантному полушарию головного мозга, а также тонус магистральных и резистивных мозговых сосудов, выявил, что у большинства обследованных лиц имели место тенденции к умеренной централизации кровообращения, что, по мнению Н.И. Саповой и соавт. [14], может свидетельствовать о функциональных отклонениях в состоянии мозгового кровотока, обусловленных воздействием комплекса стрессогенных факторов внешней среды, хроническим утомлением, нервно-эмоциональным напряжением и др.

Изменения параметров РЭГ всех испытуемых при пребывании в НГГС-15 заключались в тенденциях к увеличению кровоснабжения головного мозга (пульсового и минутного притока) при повышении тонуса магистральных сосудов и реципрокном снижении сопротивления резистивных сосудов. Данные сдвиги, по всей видимости, направлены на компенсаторную централизацию кровообращения в ответ на гипоксию. Степень указанных реакций обратно пропорциональна гипоксической резистентности организма. Об этом, в частности, свидетельствовал тот факт, что максимально выраженная реактивность параметров РЭГ отмечена при проведении первой процедуры НГТ, когда ПП повышался на 16-20% по сравнению с нормоксией, МП – на 18-22%, КТН – на 25-30% (p<0,001), а относительное снижение ДКИ составило 12-15% (p=0,023).

Таблица 2.

**Динамика показателей РЭГ обследованных лиц (n=12) при циклическом пребывании
в НГТС-15 [Ме (Q₂₅; Q₇₅)]**

Показатель, единицы измерения	Порядковый номер процедуры Период измерения							
	1		5		10		15	
	Нормоксия	НГТС	Нормоксия	НГТС	Нормоксия	НГТС	Нормоксия	НГТС
ППср., Ом-1	1,72 (1,63; 1,88)	1,92 (1,80; 1,99) p<0,001	1,66 (1,59; 1,80)	1,84 (1,77; 1,93) p=0,012	1,60 (1,52; 1,70) P=0,044	1,70 (1,60; 1,79) p=0,025 P=0,045	1,52 (1,44; 1,67) P=0,034	1,62 (1,52; 1,75) p=0,047 P=0,025
МП, у.е.	11,3 (10,7; 12,0)	13,8 (12,8; 14,2) p<0,001	10,4 (10,0; 11,7)	11,9 (11,1; 12,4) p=0,022 P=0,047	10,7 (10,3; 11,2) P=0,049	12,7 (12,3; 13,5) p=0,020	10,2 (9,4; 11,0) P=0,024	10,8 (9,9; 11,6) p=0,047 P=0,022
КТНср., %	13,5 (12,5; 14,8)	17,2 (13,9; 18,4) p<0,001	13,2 (12,3; 13,8)	16,9 (16,0; 17,7) p<0,001	13,0 (12,2; 13,7)	16,2 (15,0; 17,1) p=0,024	12,7 (11,8; 13,2) P=0,044	13,0 (12,3; 13,4) P=0,01
ДКИср., %	62,6 (58,9; 65,1)	60,2 (55,4; 62,7) p=0,023	61,2 (58,6; 64,2)	58,0 (56,2; 62,0) p=0,034	61,0 (57,1; 63,4) P=0,048	55,6 (53,0; 60,9) p=0,038 P=0,044	59,7 (55,8; 62,5) P=0,048	53,5 (51,7; 61,0) p=0,040 P=0,005

Примечание. Уровень значимости различий по сравнению с нормоксическими условиями - p; с данными, зарегистрированными во время первой процедуры - P.

При дальнейшем наблюдении определялась устойчивая тенденция к уменьшению реактивности исследуемых показателей РЭГ у всех испытуемых в ответ на гипоксический стимул. Результаты заключительного обследования показали, во-первых, что изменения РЭГ при пребывании в НГТС-15 оказались наименьшими за весь период наблюдения: прирост ПП, МП и КТН у всех испытуемых не превышал 10% от нормоксического уровня (p=0,047-0,049), редукция ДКИ составляла 4-6% (p=0,040). Во-вторых, зафиксированы статистически значимые (p=0,005-0,025) изменения исследуемых параметров РЭГ, определяемых в нормоксических условиях, по сравнению с первичным обследованием. Данный феномен свидетельствовал о выраженном снижении избыточной централизации кровообращения испытуемых, у которых подобные тенденции имели место перед началом НГТ. Полученные данные также были рассмотрены как благоприятный кумулятивный эффект метода, основанного на применении циклических гипоксических

воздействий, использование которого перспективно при коррекции функциональных и органических нарушений регионарного кровотока.

Таким образом, проведенные исследования показали, что циклические гипоксические воздействия в апробированном нами режиме сопровождались характерными изменениями системной и регионарной гемодинамики, направленными на поддержание кислородного баланса организма. В результате курса НГТ в разработанном режиме в организме всех испытуемых отмечено формирование ранних адаптационных сдвигов, позволяющих компенсировать повторяющиеся воздействия адаптогенного фактора с меньшими «физиологическими затратами». Другими словами, имел место «переход» функционирования системного кровообращения на более экономичный и надежный уровень, что можно считать одним из ведущих саногенных эффектов разрабатываемого метода НГТ.

Авторы не имеют конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия / Под ред. А.З. Колчинской. – Киев: Елта, 2011. – 159 с.
2. Кулешов В.И. Выбор метода баротерапии - периодической гипобарической или гипербарической оксигенации / В.И. Кулешов, И.В. Левшин. – СПб., 2002. – 208 с.

3. Павлов Б.Н. Основы барофизиологии, водолазной медицины, баротерапии и лечения инертными газами / Б.Н. Павлов, В.В. Смолин, В.М. Баранов и др. / Под ред. акад. А.И. Григорьева. – М.: Грант Полиграф. – 2008. – 496 с.
4. Павловская Л.И. Интервальная нормобарическая гипокситерапия в комплексном санаторном лечении больных с хронической вертебрально-базиллярной недостаточностью: автореф. дисс... канд. мед. наук / Л.И. Павловская. – Томск, 2006. – 22 с.
5. Быковская Т.Ю. Влияние искусственной адаптации человека к условиям периодической нормобарической гипоксии на показатели эритроцитарного звена циркулирующей крови / Т.Ю. Быковская, Д.В. Шатов, А.О. Иванов и др. // Медицинский вестник Юга России. – № 4. – 2014. – С. 31-34.
6. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов. – СПб: ООО «ОЛБИ-СПб», 2003. – 536 с.
7. Борукаева И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков / И.Х. Борукаева // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – Том 86, № 4. – 2007. – С. 29-35.
8. Шатов Д.В. Восстановление функциональных возможностей организма специалистов опасных профессий путём использования гипоксических газовых сред / Д.В. Шатов, С.М. Грошин, А.О. Иванов и др. // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 2. – С. 108-112.
9. Иванов А.О. Влияние циклического пребывания в условиях искусственных нормобарических гипоксических сред на максимальную аэробную производительность человека / А.О. Иванов, В.Ф. Беляев, В.А. Михеев и др. // Материалы Межотраслевой науч.-практ. конф. «Кораблестроение в XXI веке: состояние проблемы, перспективы» (ВОКОР-14). – СПб., 2014. – С. 28-30.
10. Шатов Д.В. Коррекция отклонений психофизиологического статуса лиц опасных профессий путём использования гипоксических газоздушных сред / Д.В. Шатов, В.С. Грошин, Ю.Е. Барачевский и др. // Экология человека. – 2014. – № 9. – С. 3-7.
11. Загрядский В.П., Сулимо-Самуйлло З.К. Методы исследования в физиологии военного труда / В.П. Загрядский, З.К. Сулимо-Самуйлло. – Л.: Б.и., 1991. – 112 с.
12. Яруллин Х.Х. Клиническая реоэнцефалография / Х.Х. Яруллин. – М.: Медицина, 1983. – 271 с.
13. Медведев В.И. Адаптация человека / В.И. Медведев. – СПб.: Институт мозга человека РАН, 2003. – 584 с.
14. Сапова Н.И. Центральная и периферическая гемодинамика при гипоксической тренировке у больных нейродиректорной дистонией / Н.И. Сапова, Н.Н. Сметанина // Морской медицинский журн. – 2000. – № 1. – С. 21-26.

ПОСТУПИЛА: 01.06.2016

УДК 616.34/35-006.66-033.2:616.36]-089.8:616-036.8

В.Е. Колесников

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63. E-mail: kolaksay@yandex.ru

Цель: изучить результаты применения малоинвазивных технологий в комбинированном лечении колоректального рака с метастазами в печень.

Материалы и методы: проанализированы результаты лечения 55 больных колоректальным раком с метастазами в печень T2-3N0-1M1. Первую (основную) группу составили 25 больных, которым выполнено лапароскопическое вмешательство на толстой кишке с атипичной резекцией печени или радиочастотной термоаблацией метастазов в печени с внутритканевой химиотерапией и лапароскопической катетеризацией пупочной вены. Вторую (контрольную) группу составили 30 больных, которым выполнена открытая операция. Больным обеих группы проводилась многокурсовая полихимиотерапия (в основной группе через пупочную вену, в контрольной группе – через периферическую).

Результаты: лапароскопический доступ способствовал достоверному снижению частоты послеоперационных осложнений и улучшению показателя качества жизни больных в послеоперационном периоде ($p < 0,05$).

Выводы: малоинвазивное комбинированное лечение позволило уменьшить частоту прогрессирования на 32% и увеличить период до прогрессирования на 7 месяцев ($p < 0,05$) у больных основной группы.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, малоинвазивные технологии.

V.E. Kolesnikov

MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF COLORECTAL CANCER WITH LIVER METASTASES

*Rostov Scientific-Research Institute of oncology,
63 14 line st., Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: kolaksay@yandex.ru*

Purpose: to explore the results of application of minimally invasive technologies in treatment of colorectal cancer with liver metastases.

Materials and methods: results of treatment of 55 patients with colorectal cancer with liver metastases (T2-3N0-1M1) were analyzed. 25 patients, who underwent laparoscopic procedures on the colon with atypical liver resection or radiofrequency thermal ablation of liver metastases with interstitial chemotherapy and laparoscopic catheterization umbilical vein, formed the study group. 30 patients, who underwent open surgery, formed the control group. Chemotherapy was performed for both groups of patients (drugs was injected through the umbilical vein in the study group and through a peripheral vein in the control group).

Results: laparoscopic approach led to reliable decrease of postoperative complications and improvement in the life quality of patients during the postoperative period ($p < 0,05$).

Summary: minimally invasive combination treatment reduced the rate of progression by 32% and increase the time to disease progression for 7 months ($p < 0,05$) in the study group.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, minimally invasive technologies.

Введение

На протяжении нескольких десятилетий колоректальный рак продолжает оставаться актуальной проблемой онкологии [1]. Для лечения колоректального рака в последние десятилетия разработано большое число инноваций. В их числе можно отметить трансанальную эндоскопическую резекцию прямой кишки [2], исследование мутации гена KRAS и таргетную терапию [3], лучевую терапию при раке прямой кишки [4], лапароскопические оперативные вмешательства [5], в том числе и комбинированные лапароскопические вмешательства при распространенных формах колоректального рака [6]. В настоящее время лечение метастатического колоректального рака с поражением печени представляет собой сложную многофакторную терапию, включающую, помимо резекции печени, применение противоопухолевых химиопрепаратов. В последние десятилетия успешно развивается применение малоинвазивной техники в хирургии колоректального рака [7].

Несмотря на совершенствование методов лечения, у большинства больных после лечения метастазов в печень возникает рецидив заболевания. Пятилетней выживаемости больных с метастазами в печень колоректального рака удается достичь в 30-40% [8]. Это делает актуальной разработку новых подходов к лечению метастатического колоректального рака.

Предположительно, использование методов резекции и локальной деструкции метастазов в печени в сочетании с подведением цитостатиков в ложе опухоли, при-

менение регионарной химиотерапии через пупочную вену, выполнение парааортальной лимфодиссекции позволят предупредить прогрессирование метастатического поражения и тем самым улучшить результаты лечения метастазов в печень колоректального рака. Развитие малоинвазивных методов лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень позволит улучшить показатель качества жизни больных, являющегося вторым по важности показателем эффективности лечения злокачественных опухолей после выживаемости больных [9].

Цель исследования – изучить результаты применения малоинвазивных технологий в комбинированном лечении колоректального рака с метастазами в печень.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 55 больных колоректальным раком с метастазами в печень T2-3N0-1M1 (27 женщин, 28 мужчин). 19 больных находились в возрасте от 43 до 50 лет, 36 больных – в возрасте от 51 до 69 лет. По локализации опухоли в толстой кишке больные распределились следующим образом: рак сигмовидной кишки – 20 больных, рак прямой кишки – 35 больных. Распределение по стадиям: T2-3N0M1 – 13 больных, T2-3N1M1 – 42 больных. Гистологически у всех больных была установлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. В исследование включены больные с размерами метастазов в печени до 5 см, с числом метастазов – до 5. Больные были распределены на 2 сопоставимые группы. Первую (основную)

группу составили 25 больных, которым выполнена лапароскопическая операция в объеме резекции толстой кишки с формированием аппаратного анастомоза, с парааортальной лимфодиссекцией, атипичной резекцией печени (17 больных) или радиочастотной термоаблацией метастазов в печени с внутритканевой химиотерапией (8 больных). Всем больным выполнена лапароскопическая катетеризация пупочной вены для проведения регионарной полихимиотерапии. Через 3 недели после оперативных вмешательств больным основной группы проводилась многокурсовая регионарная полихимиотерапия по схеме FOLFOX через пупочную вену.

Вторую (контрольную) группу составили 30 больных, которым выполнены лапаротомия, резекция толстой кишки с формированием аппаратного (12 больных) или ручного анастомоза (18 больных), с парааортальной лимфодиссекцией, атипичной резекцией печени (24 больных) или радиочастотной термоаблацией метастазов в печени (6 больных). Через 3 недели после оперативных вмешательств больным контрольной группы проводилась многокурсовая системная полихимиотерапия по схеме FOLFOX.

Методики оперативных вмешательств

У больных обеих групп оперативное вмешательство на толстой кишке заключалось в передне-верхней резекции прямой кишки (27 больных), резекции сигмовидной кишки (20 больных) с наложением толсто-толстокишечного анастомоза «конец в конец» или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (8 больных). Группы больных отличались доступом (лапароскопический у больных основной группы, лапаротомный у больных контрольной группы) и характером вмешательства на печени и парааортальных лимфоузлах. У больных основной группы производились атипичная резекция или радиочастотная термоаблация метастазов в печень с инфильтрацией ложа резецированного метастаза или введением в зону некроза после радиочастотной термоаблации метастазов в печень 5-фторурацила в дозе 500 мг на каждый метастаз. Больным основной группы выполнена лапароскопическая катетеризация пупочной вены для проведения регионарной полихимиотерапии по разработанной методике (подана заявка на изобретение). Для визуализации регионарных лимфатических узлов и обеспечения выполнения парааортальной лимфодиссекции в полном объеме у больных основной группы разработана методика лапароскопического контрастирования лимфатических узлов (подана заявка на изобретение). Регионарная полихимиотерапия больным основной группы проводилась через пупочную вену по схеме FOLFOX препаратами: оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1 день, лейковарин 200 мг/м² 2-часовая инфузия в 1 и 2 день, 5-фторурацил 400 мг/м² струйно, затем 600 мг/м² 22-часовая инфузия в 1 и 2 день. Интервалы между курсами – 2 недели.

У больных контрольной группы проводилась стандартная атипичная резекция печени или радиочастотная термоаблация метастазов в печень без внутритканевой химиотерапии. Парааортальная лим-

фодиссекция также выполнялась по стандартной методике. Полихимиотерапия больным контрольной группы проводилась через периферическую вену по схеме FOLFOX оксалиплатином 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1 день, лейковарином 200 мг/м² 2-часовая инфузия в 1 и 2 день, 5-фторурацилом 400 мг/м² струйно, затем 600 мг/м² 22-часовая инфузия в 1 и 2 день. Интервалы между курсами – 2 недели.

Для изучения непосредственных результатов применения малоинвазивных технологий в лечении метастатического колоректального рака оценивали частоту и характер послеоперационных осложнений, режим и характер применения обезболивающих препаратов, качество жизни (опросник исследования качества жизни онкологических больных – FACT-G), частоту и сроки развития метастазов и рецидивов рака.

Результаты и их обсуждение

Послеоперационные осложнения развились у 1 больного в основной группе и у 3 больных контрольной группы. У больных основной группы послеоперационные осложнения проявились в несостоятельности толстокишечного анастомоза у 1 больного (4%), которые купированы консервативно. У больных контрольной группы послеоперационные осложнения проявились в несостоятельности толстокишечного анастомоза – 1 больной (3,3%), нагноение послеоперационной раны – 2 больных (6,6%). Всего послеоперационные осложнения развились у 4% больных основной группы и 9,9% контрольной группы.

Применение обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде у больных основной группы было ниже на 55% по сравнению с контрольной группой больных. При этом ниже была и частота применения обезболивающих препаратов. Активность больных основной группы восстанавливалась на 2-3 суток быстрее, чем у больных контрольной группы.

Показатель уровня качества жизни изменился от «неудовлетворительного» до операции и в раннем послеоперационном периоде в обеих группах больных, до «удовлетворительного» в ближайшие и в отдаленные сроки после операции (90% больных в основной группе и 50% больных в контрольной группе, $p < 0,05$).

Больные обеих групп находятся под наблюдением от 6 до 14 месяцев. За время наблюдения в основной группе не выявлено местных рецидивов опухоли, прогрессирование метастатического поражения в печени выявлено у 2 больных (8%) через 12 месяцев после операции. В контрольной группе у 12 больных (40%) за период наблюдения обнаружено прогрессирование метастатического процесса в печени ($p < 0,05$). Период до прогрессирования у больных контрольной группы составил 5 месяцев ($p < 0,05$).

Таким образом, применение лапароскопических вмешательств в комбинированном лечении позволило улучшить результаты лечения колоректального рака с метастазами в печень.

Результаты исследования показали, что все изученные показатели были достоверно лучше у больных ос-

новой группы, при этом уменьшилась частота прогрессирования заболевания и увеличился период до прогрессирования. Важной представляется возможность улучшения периода реабилитации больных при применении лапароскопических вмешательств, улучшение показателя качества жизни больных. Эти данные свидетельствуют о преимуществе и необходимости выполнения лапароскопических вмешательств в комбинированном лечении, что позволяет проводить комбинированное и комплексное лечение онкологическим больным в сжатые сроки с соблюдением необходимых интервалов. Это позволило улучшить результаты лечения колоректального рака с метастазами в печень.

Выводы

Лапароскопический доступ оперативного вмешательства у больных основной группы способствовал достоверному снижению частоты послеоперационных осложнений и улучшению показателя качества жизни больных в послеоперационном периоде ($p < 0,05$).

Применение лапароскопических вмешательств с внутритканевой химиотерапией, регионарной полихимиотерапией у больных колоректальным раком с метастазами в печень позволили уменьшить частоту прогрессирования на 32% и увеличить период до прогрессирования на 7 месяцев ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gevorgyan Y., Kit O., Soldatkina N., Kolesnikov V., Haragezov D., Dashkov A. Possibilities of minimal invasive technologies combined with target therapy management of hepatic metastases of colorectal cancer. ASCO – 2014. e14620.
2. Геворкян Ю.А., Кит О.И., Солдаткина Н.В. Трансанальная эндоскопическая хирургия в лечении опухолей прямой кишки // Евразийский онкологический журнал. №3 (03). 2014. С.465-466. Материалы VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 16-18 сентября, Казань.
3. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Водолажский Д.И., Шуликов П.Б., Донцов В.А., Джандигова Ф.Р., Ильченко С.А. Особенности мутаций гена KRAS при колоректальном раке на Юге России // Тюменский медицинский журнал. №3. Т.17. 2015. С.20-22.
4. Геворкян Ю.А., Кит О.И., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Гусарева М.А., Харагезов Д.А. Клинико-морфологические эффекты предоперационной лучевой терапии при раке прямой кишки // Петербургский онкологический форум (1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием) «Белые Ночи – 2015». 8-10 июня 2015 г, Санкт-Петербург. Сборник тезисов. СПб, 2015. С.139-140.
5. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е., Солдаткина Н.В., Харагезов Д.А. Лапароскопические вмешательства в хирургии колоректального рака // Евразийский онкологический журнал. №3 (03). 2014. С.482-483.
6. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRCCLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005 May 14-20; 365(9472):1718-26.
7. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е., Солдаткина Н.В. Малоинвазивный доступ комбинированных оперативных вмешательств при метастатическом колоректальном раке // Тезисы XII Съезд хирургов России, Ростов-на-Дону, 7-9 октября 2015 г. Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. 2015. №2. С.811-812.
8. Gevorgyan Y., Kit O., Soldatkina N., Kolesnikov V., Haragezov D., Dashkov A. Possibilities of minimal invasive technologies combined with target therapy management of hepatic metastases of colorectal cancer. ASCO – 2014. e14620.
9. Gevorgyan Y.A., Kit O.I., Novikova I.A., Soldatkina N.V., Bakhtin A.V., Shulikov P.B., Milakin A.G., Kolesnikov V.E., Ilchenko S.A. Effect of circulating tumor cells (CTCs) on metastatic progression in colorectal cancer. ASCO – 2015. Abstr. e22026.

ПОСТУПИЛА: 26.02.2016

УДК 61:57.086

А.Ф. Садриддинов¹, Е.Н. Гузачева², Г.О. Хидирова¹

СРАВНИТЕЛЬНОЕ СВЕТООПТИЧЕСКОЕ И ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ГИБЕЛИ ПЕЧЕНОЧНЫХ КЛЕТОК

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра гистологии,²Ташкентская городская семейная поликлиника № 53,

Узбекистан, 100140, г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Богишамол, 223.

E-mail: asom_sad_23@mail.ru.

Цель: светооптическими и электронно-микроскопическими методами изучены динамика естественной гибели гепатоцитов некоторых лабораторных животных.

Материал и методы: материалом стала печень половозрелых кроликов (n=16) и белых беспородных крыс (n=18) обоего пола, забитых под легким эфирным наркозом. Кусочки ткани печени обрабатывались общепринятыми морфологическими и электронно-микроскопическими методами.

Результаты: в динамике течения апоптоза выделены два его типа. При первом типе апоптоза в начале цитоплазме гепатоцита появляются вакуоли (у крыс), которые затем преобразуются в мелкие светлые пузырьки, обозначенные как «бурлящая цитоплазма». В последующем увеличивается объем клетки и округляется её форма, затем наступает прогрессирующее сморщивание ядра. При втором типе апоптоза на фоне менее измененной цитоплазмы глубоким дезорганизацией подвергается ядро, которое распадается на крупные фрагменты, происходит кариорексис, обозначенный как «ядерная катастрофа».

Выводы: такое течение апоптоза наблюдается у обоих животных, с некоторым преобладанием второго типа у кроликов. На конечной стадии обоих типов апоптоза клетки отрываются от печеночной пластинки, разрывается клеточная мембрана и содержимое клетки вымывается в просвет синусоида.

Ключевые слова: печень, морфология, апоптоз, экструзия гепатоцитов

A.F. Sadriddinov¹, H.N. Guzacheva², G.O. Hidirova¹

COMPARATIVE LIGHT OPTICAL AND ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF DYNAMICS FOR NATURAL DEATH OF HEPATIC CELLS

¹Histology department of Tashkent pediatric medical Institute,²Tashkent city family polyclinic № 53,

223, Bogishamol str., Yunusabad region, Tashkent, 100140, Uzbekistan. E-mail: asom_sad_23@mail.ru

Purpose: the dynamics of natural death for hepatocytes was examined with light optical and electron microscopic methods.

Material and Methods: material was the liver of mature rabbits (n=12) and white rats (n=15), that, after common morphological treatment was analyzed under light N 4800 M (x100 immersion) and electron microscope JEM-100S.

Results: there were two kinds of apoptosis in the liver of experimental animals. At the first type of apoptosis the large vacuoles occurs in hepatocytes' cytoplasm at rats, that are changed with small foamy structures (stormy cytoplasm), observing in both animals. At the second type of apoptosis the hepatocyte' nucleus is decomposed into large fragments, the karyorrhexis (nuclear catastrophe) occurs.

Summary: except for apoptosis, the extrusion phenomenon of terminally located hepatocytes was found out in the liver.

Keywords: liver, morphology, apoptosis, extrusion hepatocytes.

Введение

Многие патологии печени сопровождаются не только некрозом, но также и естественной гибелью печеночных клеток [1,2]. В печени, как и во многих других органах эпителиального происхождения, выделяют порто-венозный градиент, в пределах которого поддерживается постоянство её клеточного состава [3,4,5,6]. Градиент представляет собой радиально ориентированные печеночные пластинки, находящиеся между портальным трактом и центральной веной. В градиенте гепатоциты одной стороной прилегают к синусоидам, другой - к желчным канальцам. Предполагается, что в перипортальных зонах порто-венозного градиента происходит митотическое деление гепатоцитов, а в промежуточной зоне клетки, дифференцируясь, приспосабливаются к выполнению сложных функций, после чего в перивенозных зонах подвергаются естественной гибели [7,8,9,10]. Однако данных о топографической локализации и способах естественной гибели клеток в пределах градиента малоисследованы, что, по-видимому, обусловлено сложностью их идентификации на светооптическом уровне. В связи с этим, для определения апоптоза предложен иммуноцитохимический метод, но он требует значительных затрат, поэтому не всегда возможен.

Цель исследования - сравнительное светооптическое и электронно-микроскопическое изучение динамики естественной гибели печеночных клеток подопытных кроликов и белых беспородных крыс.

Материал и методы

Материалом служила печень половозрелых кроликов (n=16) и белых беспородных крыс (n=18) обоего пола, содержащихся в обычных условиях вивария. Животные с соблюдением этических норм забивались под легким эфирным наркозом путем декапитации. Кусочки ткани печени после соответствующей обработки заливали в парафин, а окрашенные срезы гематоксилин - эозином, просматривали под иммерсионным объективом (x100) микроскопа N 4800M. Часть кусочков ткани печени обрабатывали для электронно-микроскопических исследований, полученные срезы просматривали под микроскопом JEM-100S.

Результаты и их обсуждение

Печень кроликов и белых крыс состоит из многочисленных долек, нечетко ограниченных друг от друга. В центре дольки, как обычно, локализована центральная вена, от которой радиально расходятся печеночные пластинки и синусоидные гемокапилляры. На периферии, в области углов дольки находятся портальные тракты, содержащие триаду печени. Основным клеточным элементом печени (гепатоциты) образуют печеночные пластинки, расположенные между портальным трактом и центральной веной, которые и формируют порто-венозный градиент. При анализе клеточных элементов градиента установлено, что митотическое деление гепатоцитов встречается крайне редко (1:2500 клеток) и, в основном, выявляется в перипортальных участках. В противоположность этому апоптоз часто обнаруживается в перивенозных, изредка в промежуточных гепатоцитах порто-венозного гра-

диента. Как правило, апоптозу подвержены единичные гепатоциты в паренхиме печени. Они легко отличаются от окружающих резким просветлением цитоплазмы или изменением структуры ядра. Как показали исследования, в печени подопытных кроликов и крыс в зависимости от преобладания глубины изменения цитоплазмы или ядра гепатоцитов целесообразно различать два типа апоптоза, соответственно обозначенные как «бурлящая цитоплазма» (апоптоз первого типа-АПТ) и «ядерная катастрофа» (апоптоз второго типа-АВТ). Чаще встречалось АПТ, когда глубоким изменениям подвергалась цитоплазма гепатоцита, в отличие от ядра, как у кроликов, так и крыс. Апоптоз данного типа начинается с появления в цитоплазме печеночной клетки 2-3-х вакуолей, содержащих переливающуюся жидкость. Причем вакуоли очень хорошо заметны только у крыс. Вначале они занимают только небольшую часть цитоплазмы, остальная часть окрашена оксифильно и имеет обычное строение (рис. 1а). Ядра гепатоцита локализованы в центре цитоплазмы, имеют округлую форму и не обнаруживают существенных изменений. На следующем этапе в связи с увеличением числа вакуолей в цитоплазме, объем апоптотической клетки увеличивается, а сама клетка округляется, однако межклеточные связи с окружающими клетками еще не нарушены. Вслед за вакуолизацией цитоплазмы наступают изменения элементов ядра, изменяются ядрышки, количество которых уменьшается. Они либо исчезают, либо сливаются с глыбками хроматина, в связи с чем бывает трудно их идентифицировать. На следующем этапе в результате полного замещения цитоплазмы вакуолями клетка выглядит набухшей, приобретает строгую округлую форму и светлый вид (рис. 1б). Следует заметить, что крупно вакуолярная стадия апоптоза, в основном, характерна для крыс. Затем, очевидно, вследствие распада этих вакуолей на более мелкие пузырьки или везикулы цитоплазма приобретает пенистый характер (клетка как бы «кипит»), поэтому такое состояние обозначено как «бурлящая цитоплазма». На фоне ярко окрашенных окружающих клеток пенистые клетки отчетливо выделяются как у кроликов, так и у белых крыс (рис. 1в). С этого момента развития апоптоза изменения в ядре гепатоцита становятся более заметны, ядерная оболочка становится извилистой, хроматин уплотняется, ядрышки, как отмечалось выше, не всегда идентифицируются и все это завершается пикнозом ядра. Наряду с апоптозом единичных клеток в редких случаях обнаруживалась очаговая гибель 2-3 гепатоцитов (они выявлены только у крыс), цитоплазма и ядро которых изменены вышеописанным образом и выглядят как «целующиеся» апоптозы (рис. 1г). Затем при данном типе апоптоза, изменения ядерных элементов углубляются, пикнотизированное ядро перемещается на периферию цитоплазмы и, уменьшаясь еще больше в объеме, растворяется или же целиком исчезает (рис. 2а). Таким образом, в результате АПТ объем клетки увеличивается в 2-3 раза, цитоплазма заполняется пенистыми «апоптотическими» телами, ядро резко уменьшается в объеме. Такая клетка приобретает сферическую форму и несколько увеличивается в просвет синусоида, причем эти изменения одинаково протекают у обоих видов животных. В случаях, когда апоптозу подвергается двуядерная клетка, содержимые обоих ядер сливаются, образуя более крупные конгломераты, и в конечном итоге, они также исчезают или растворяются.

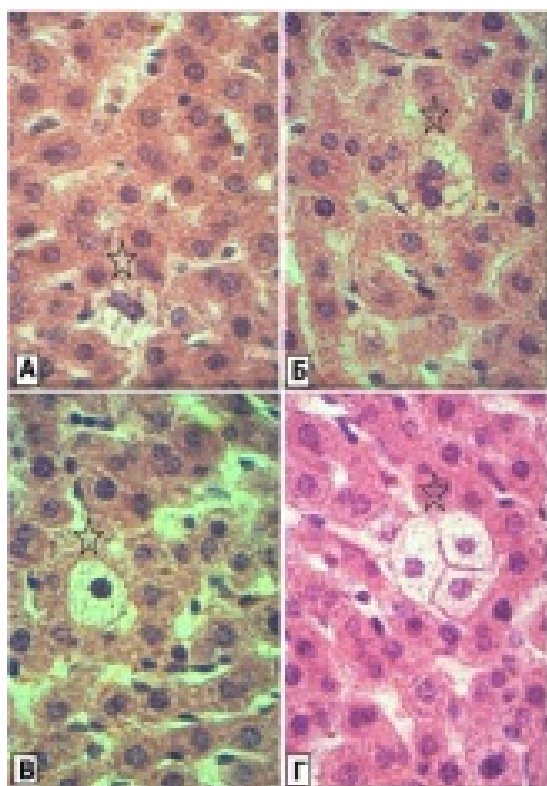


Рис.1. Печень крысы. Здесь и далее окраска гематоксилин-эозином. Ок.15. Об.100 (иммерсия).

А-Г – динамика первого типа апоптоза.

А – начало апоптоза, появление вакуолей в цитоплазме гепатоцита.

Б – замещение цитоплазмы гепатоцита вакуолями.

В – преобразование цитоплазмы гепатоцита в пенистую структуру.

Г – морфологическая картина «целующегося» апоптоза.

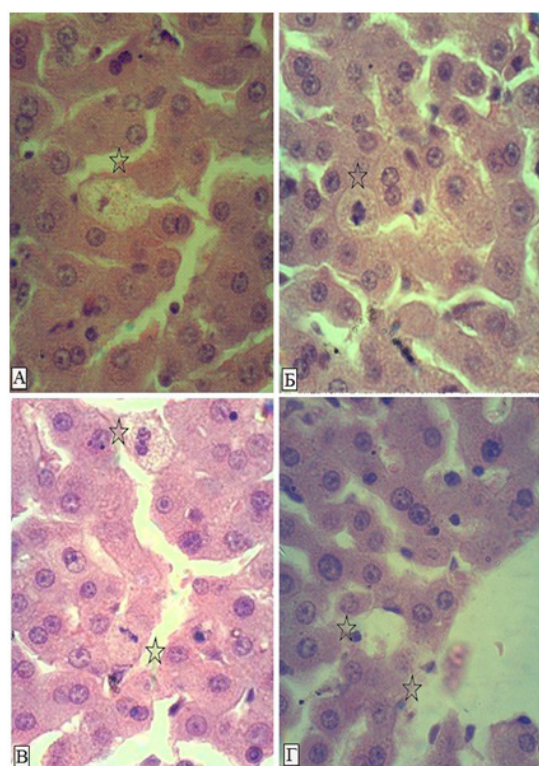


Рис. 2. Печень кролика.

А – конечная стадия первого типа апоптоза.

Этап разрыва клеточной оболочки.

Б – второй тип апоптоза, распад ядра -«ядерная катастрофа»

В – цитологическая картина первого и второго типа апоптоза. В верхней части рисунка «бурлящая цитоплазма», а в нижней – «ядерная катастрофа».

Г – экстрюзия гепатоцитов в перивенозных зонах печеночной дольки. Видна отделившаяся печеночная клетка от пластинки (нижняя стрелка), границы клетки расплывчаты, ядро отчетливо не выявляется (верхняя стрелка).

Завершается апоптоз первого и второго типа тем, что клеточная мембрана клетки разрывается, а содержимое цитоплазмы вытекает в просвет синусоида (рис. 2а). При АВТ серьезные изменения претерпевает ядро клетки. Содержимое его сразу распадается на крупные фрагменты, происходит кариорексис. В связи с этим, уже в самом начале апоптоза структурные элементы ядра не диффе-

ренцируются, и, в целом, они выявляются в виде темных бесформенных образований, поэтому обозначены как «ядерная катастрофа» (рис. 2б). В отличие от АПТ, в данном случае цитоплазма гепатоцита приобретает тонкозернистую гомогенную структуру, а сама клетка также округляется и отчетливо вырисовывается её оболочка(рис. 2б). Следует подчеркнуть, что при данном типе апоптоза

увеличение объема клетки не столь выражено, как при первом типе апоптоза, и данный вид чаще встречался у кроликов, чем у крыс. Существование двух типов апоптоза и его цитологическое различие наглядно продемонстрированы на небольшом участке паренхимы печени (рис. 2в). В верхней части рисунка виден гепатоцит со светлой цитоплазмой – «бурлящий тип апоптоза» (АПТ), а в нижней, гепатоцит с распадающимся ядром – «ядерная катастрофа» (АВТ). Таким образом, в результате полной дезорганизации цитоплазмы и особенно ядра, в клетке формируется темные глыбки хроматина в центре, которые постепенно разрыхляются, на фоне тонкозернистой структуры цитоплазмы (рис. 2в, нижняя часть рисунка). В заключительном этапе естественной гибели клеток при обоих типах апоптоза клеточные оболочки деградирующих клеток отделяются от соседних, цитоплазма разрыхляется и становится мелкозернистой. Затем следует разрыв окружающей мембраны, вследствие чего содержимое клеток вымывается в просвет синусоида, а соседние клетки, смещаясь, восстанавливают нормальную структуру печеночной пластинки. Светооптическая картина апоптоза подтверждаются ультраструктурными исследованиями. Оптической «бурлящей цитоплазме» электронно-микроскопически соответствует выявление вакуолярных или везикулярных образований, окруженных мембраной. Более того, ультраструктурные исследования существенно дополняют светооптические данные степени дезорганизации субклеточных структур как цитоплазмы, так и ядерного материала. Хорошо различимые апоптотические тела окружены одинарной мембраной, имеют округлую форму и содержат остатки разрушенных митохондрий, зернистой цитоплазматической сети или других органелл. Кроме того, между апоптотическими телами, наряду с глыбками дезорганизованного хроматина, также выявляются проникшие эритроциты (рис. 3а). Характерный для АВТ гомогенизированный тонкозернистый материал цитоплазмы при электронно-микроскопическом исследовании оказался распавшимися субклеточными элементами – клеточным детритом. Среди этих элементов, как при первом типе апоптоза, обнаруживаются фрагменты ядра, окруженные мембраной, а также вклинившиеся эритроциты. Кроме естественной гибели клеток в печени выявлено иной способ гибели гепатоцитов, когда терминально расположенные клетки (контактирующие с центральной веной) еще с нормальной структурой целиком отделяются от печеночных пластинок, подвергаясь «вынужденной» экстрюзии. При светооптическом исследовании такие гепатоциты отчетливо отделены от соседних, свободно располагаются в печеночном градиенте или в просвете синусоидных капилляров, цитоплазма окрашена в светло розовый цвет, а ядро выявляется в виде тени (рис. 2г). При электронно-микроскопическом исследовании экструзированный гепатоцит обнаруживается в просвете синусоида, о чем свидетельствует расположенные вокруг эритроциты. Однако в отличие от апоптоза в данной клетке хорошо сохранена её форма и отчетливо различаются билиарные и синусоидные полюсы, а также все мембранные структуры (рис. 3б). Синусоидный полюс содержит большое число коротких микроворсинок, а билиарный – секреторные гранулы (очевидно, компоненты желчи), комплекс Гольджи, а также остатки желчных канальцев. Заслуживает внимания выявляемые остатки межклеточных связей – плотных контактов и десмосом на мембранах гепатоцита (рис. 3б). Важно упомянуть

хорошую сохранность внутриклеточных органелл и элементов ядра, за исключением незначительного изменения ядрышка (клетка двуядерная, в каждом ядре содержится однотипные ядрышки). В ядрышках вместо обычных фибриллярно-гранулярных компонентов обнаруживаются уплотненные нитчатые структуры, однако, скопления гетерохроматина (ядрышковые организаторы) вокруг нитей отсутствуют. Можно предположить, что экструзированная клетка также уносится током крови, где разрушаются или фагоцитируются микро- или макрофагами крови.

Цитологический анализ структуры порто-венозного градиента кроликов и белых беспородных крыс позволил выявить единичные фигуры митотического деления гепатоцитов, в основном, в перипортальных зонах печеночной дольки. Эти результаты совпадают с исследованиями [9,11], которые при введении НЗ-тимидина показали, что предшественники гепатоцитов находятся в радиусе 200 мкм от портальных трактов. Следовательно, можно предположить, что в этой зоне находится диферон, клетки которых, дифференцируясь, перемещаются в сторону центральной вены.

Анализ локализации апоптотических клеток в печени кроликов и белых крыс позволил выявить единично разбросанных, и редко в виде 2-3-х гепатоцитов, локализованных в основном, в промежуточных или центральных зонах дольки. Полученные данные совпадают с исследованиями [3,4,5], которые описали естественную гибель крайних 2-3-х рядов клеток вокруг терминальных печеночных венул, а изредка между 3-5 рядами. По цитологическому признаку апоптоза у обоих видов животных обнаружены два типа его течения. При АПТ существенно изменяется цитоплазма, которая заполняется сначала вакуолями (только у крыс), а затем везикулами, как у кроликов, так и крыс («бурлящая цитоплазма»). Во втором типе на фоне менее измененной цитоплазмы происходит полная фрагментация и распад ядра («ядерная катастрофа»), чаще встречающиеся у кроликов. На молекулярном уровне в течении апоптоза различают 3 стадии: сигнальную, эффекторную и деградационную [3,7,9,12]. Данное исследование, по-видимому, отражает только последние две стадии. Цитологическая вакуолизация и последующая везикуляция цитоплазмы, очевидно, связаны с протеолитической активностью каспазы [10,12], а также деполимеризацией микротрубочек [5,12]. Вследствие указанных явлений, а, возможно, и полного разрушения цитоскелета клетка приобретает сферическую форму, а содержимое цитоплазмы превращается в пенистые пузырьки, что послужило основанием для обозначения их как «кипение» или «бурлящая цитоплазма». Большинство исследователи отмечают, что для апоптоза характерно сморщивание клетки [5,6,13], в настоящем исследовании пикноз больше свойственен только ядру в конечной стадии первого типа апоптоза. В то же время формирование отчетливо различных апоптотических тел как светооптически, так и ультраструктурно отмечено при АПТ. Естественная гибель гепатоцитов, вероятно начинается с изменения ядрышка, что подтверждается хорошей сохранностью всех внутриклеточных органелл, а также элементов ядра, за исключением структуры ядрышка при экстрюзии гепатоцита. Другим не менее важным цитологическим признаком апоптоза является кариорексис, т.е. фрагментация ядра. Согласно литературным данным [3,6,9], кариорексис – не всегда обязательный признак

апоптоза, так как он может протекать и без фрагментации ядра, что согласуется с результатами исследований (апоптоз первого типа). В некоторых работах уплотнение цитоплазмы связывают не апоптозом, а некрозом клеток [5,7,11]. Однако в настоящем исследовании характерные признаки некроза (лизис клеточной мембраны и миграцию фагоцитирующих клеток) не отмечаются, в связи с этим они обозначены как апоптоз второго типа. Просветление цитоплазмы гепатоцита с формированием многочисленных вакуолей, вероятно, обусловлено нарушением осмотического давления внутри клетки, вследствие изменения концентраций ионов кальция [7,9,10]. Согласно фундаментальным исследованиям [13], главными признаками апоптоза являются везикуляция цитоплазмы (АПТ) и фрагментация ядра (АВТ), которым в объединенном виде соответствуют обнаруженные при светооптическом и ультраструктурном исследовании. Большинство исследователи указывают, что продукты распада апоптотических клеток, в конечном итоге, захватываются макрофагами [3,8,9,14,15]. В данном исследовании активация клеток Купфера или появление их вблизи апоптотически измененных клеток нами не отмечены. Комплексное исследование динамики естественной гибели гепатоцитов показали, что после естественной гибели клетки разрывается клеточная мембрана и содержимое цитоплазмы элиминировается в просвет синусоида. В печени кроликов и крыс, наряду с апоптозом, подобно покровному эпителию других органов, обнаружено явление экстррузии, когда клетка целиком отделяется из печеночной пластинки. В связи с тем что в таких клетках субклеточные

структуры хорошо сохранены, можно предположить, что такая клетка является своего рода «долгожителем», которая, не подвергаясь апоптозу, вынужденно отрывается от порто-венозного градиента путем экстррузии и элиминируется в ток крови. Таким образом, результаты проведенных исследований предполагают существование порто-венозного градиента [4,5,11], в пределах которого происходит новообразование молодых, и гибель старых гепатоцитов. При этом гепатоциты вместе с стромальными элементами перемещаются из перипортальных зон в перивенозные, достигнув конечной цели, а именно терминальных печеночных венул, подвергаются экстррузии или запрограммированной гибели путем первого или второго типа апоптоза. Согласно данным [3,4,5,6,11], гепатоциты из перипортальной зоны в направлении центральной перемещаются со средней скоростью 1,44 мкм/в сутки. По данным этих же исследователей, цикл развития клеток печени составляет от 200 дней до 1 года [4,5,11]. Если взять за основу среднее количество клеток, образующих порто-венозный градиент, то оно равно 16-18 клеткам, а общая длина градиента составит $(18 \times 22 =) 396$ мкм. (22 – средний диаметр гепатоцита). Если ежесуточное перемещение клеток составит 1,44 мкм/сутки, то полное обновление комплекса или градиента ($396 \text{ мкм} : 1,44 \text{ мкм/сут} = 275$ суткам) осуществляется примерно за 6-9 месяцев. На этом основании можно заключить, что печень, по сравнению с другими органами эпителиального происхождения (кожа, желудок, кишечник и т.д.), относится к категории медленно обновляющихся органов, а её клетки – сравнительно «долгожителями».

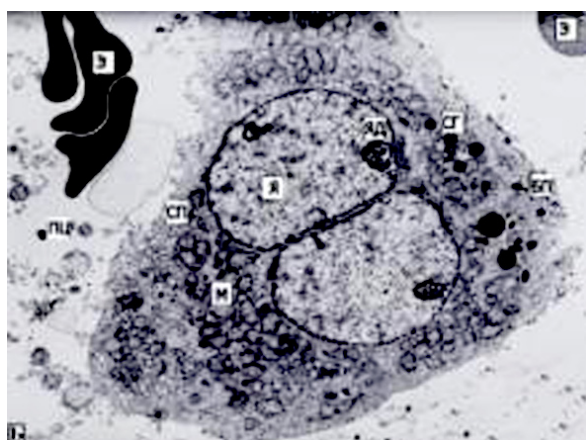
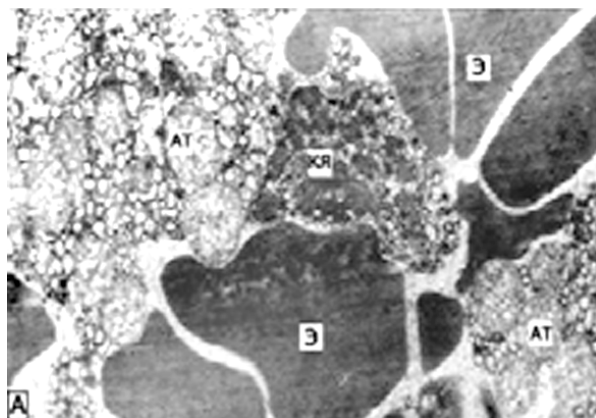


Рис. 3. Электронно-микроскопическое исследование печени крысы (Я – ядро; АП – апоптотические тела; Э – эритроциты; КЯ – конгломераты ядра; СГ – секреторные гранулы; ПЦ – просвет центральной вены; М – митохондрии; БП – билиарный полюс; СП – синусоидальный полюс).
А – апоптоз первого типа. Апоптотические тела, фрагменты ядра и вклинившиеся эритроциты. Ув. 10000.
Б – экструдированный гепатоцит и контактирующие с ним эритроциты (объяснение – в тексте).

Выводы

В печени существует порто-венозный градиент, где клетки от момента рождения до смерти функционируют, затем на этом пути подвергаются гибели или экстрюзии. В течение апоптоза печеночных клеток цитологически различается два типа: с преобладанием деструкции цитоплазмы (АПТ) над ядром («бурлящая цитоплазма») и преобладанием ядерных изменений (кариорексис (АВТ) над цитоплазмой, «ядерная катастрофа»), в обоих случаях

после полного распада клетки элиминируются в просвет синусоида. В печени, наряду с апоптотической гибелью, обнаружены явления экстрюзии «клеток-долгожителей» с хорошо сохранными субклеточными структурами, вынужденно отторгнутых в просвет кровеносного русла. Течение цитологической картины апоптоза в клетках печени кроликов и белых беспородных крыс почти однотипны, за исключением формирования вакуолей в начале апоптоза у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В., Некрасова Т.П. Регенерация цирротической печени в эксперименте // Медицинский журнал Юга России. - 2015. № 2. - С. 48-53
2. Татьяначенко В.К., Овсянников А.В., Шабаршин С.А. О тактике лечения больных с дивертикулёзом толстой кишки и сочетанной патологией печени // Медицинский журнал Юга России. - 2012. № 1. - С. 58-62
3. Пальцев М.А. Введение в молекулярную медицину. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004, 496 с.
4. Садриддинов А.Ф., Исаева Н.З. / Порто-венозный градиент - функциональный элемент печени. / В сб. мат-ов: Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: Вопросы медицины». Москва, 2013, С.57-66
5. Benedetti A., Jezugel A.M., Oriondi F. Preferential distribution of apoptotic bodies in acinar zone 3 of normal human and rat liver // J. Hepatol. - 1988. - Vol. 7. - P. 319-324.
6. Colombono A., Ledda-Columbano G.M., Com G. Occurrence of cell death (apoptosis) during the involution of liver hyperplasia // Lab. Invest. - 1985. - Vol. 51. - P. 670-675.
7. Белушкина И.И. Молекулярные основы патологии апоптоза. // Арх. пат. - 2001. - т.63. - №. 1. - С. 51-60.
8. Грязин А.Е., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. и др. Апоптоз мононуклеаров периферической крови при хроническом гепатите С и вирусно-алкогольном гепатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Т.15, № 4. - С.35-40
9. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Том 15. № 5. - С. 13-17.
10. Серов В.В., Мухин Н.А. Иммунопатология хронических вирусных заболеваний печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2000. - № 11. - С.44 - 47
11. Arber N., Zajicek G., Arncl J. The streaming liver // Liver. - 1988. - Vol.8. - P. 80-87.
12. Cande C., Cecconi F., Dessen P. Apoptosis-inducing factor: key to the conserved caspase-independent pathways of cell death? // Cell Sci. 2002. - Vol.115. - P. 4727-4734.
13. Kerr J.F.R., Willie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications tissue kinetics // Brit. J. Cancer. - 1972. - Vol. 26. - P. 239-257.
14. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - Том 8. № 2. - С. 6-11.
15. Виноградов А.А. Влияние доксирубина на процессы апоптоза в клетках печени в эксперименте // Укр. жур. exper. мед. - 2008. - Том 9. № 4. - С. 59-61.

ПОСТУПИЛА: 29.01.2016

УДК 618.15-002-008.9-08:615.356

О.Г. Саркисян

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АТРОФИЧЕСКОГО КОЛЬПИТА У ЖЕНЩИН КОМПЛЕКСОМ ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ

Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru

Цель: проанализировать жирнокислотный состав влагалищной ткани и выяснить возможности корректирующего влияния витаминов и антиоксидантов на выраженность атрофических изменений у женщин, больных атрофическим кольпитом.

Материалы и методы: обследована ткань влагалища 35 женщин (возраст $51 \pm 2,8$ лет), имеющих объективные признаки умеренной атрофии. Группа сравнения – 35 женщин (возраст $48 \pm 3,6$ лет) без патологической урогенитальной симптоматики. Исследован жирнокислотный состав ткани влагалища методом газо-жидкостной хроматографии.

Результаты: жирнокислотный состав ткани влагалища при атрофическом кольпите имеет достоверные отличия, касающиеся некоторых жирных кислот (миристиновой, миристинолленовой, пентадекановой, пальмитиновой, гептадекановой, гептадекаеновой, линолевой, линоленовой и арахиновой).

Выводы: у женщин клинической группы происходит изменение соотношения жирнокислотного состава влагалищной ткани в сторону увеличения количества ненасыщенных жирных кислот. Предложен альтернативный способ лечения атрофического кольпита. Для этого назначался препарат «Триовит» с целью исключения гормональной терапии.

Ключевые слова: жирные кислоты, атрофический кольпит, «Триовит».

O.G. Sarkisjan

METABOLIC THERAPY OF AN ATROPHIC COLPITIS WITH A MIXTURE OF ANTIOXIDANT VITAMINS AT WOMEN

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru

Purpose: analysis of fatty acids composition of the vaginal tissue and determining of a possibility of vitamins and antioxidants correcting influence on expressiveness of atrophic changes in women with atrophic colpitis.

Materials and Methods: vaginal tissue of 35 women (age 51 ± 2.8 years) having objective signs of a moderate atrophy was investigated. Group of comparison - 35 women (age 48 ± 3.6 years) without pathologic urogenital symptoms. Fatty acids composition of vaginal tissue was investigated by method of a gas-liquid chromatography.

Results: fatty acids composition of vaginal tissue had the statistical difference in relation to such fatty acids as myristic, myristoleic, pentadecanoic, palmitic, heptadecanoic, heptadecaenic, linoleic, linolenic and arachic.

Summary: women in clinical group had modification in proportion of fatty acids of vaginal tissue upwards of unsaturated fatty acids quantity. An alternative treatment modality of atrophy colpitis was proposed. A medicine «Triovit» was prescribed. In the purpose of exclude of hormone therapy.

Keywords: fatty acids, atrophic colpitis, «Triovit».

Введение

Важным показателем биологического возраста и здоровья женщин является состояние мочеполовой системы. Урогенитальные расстройства в эстроген-зависимых тканях включают комплекс осложнений, связанных с развитием атрофических процессов во влагалищной ткани. Патогенез атрофического кольпита (АК) чаще всего связывают с эстрогенным дефицитом [1], который сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня ишемии различной степени. Попытки терапии с использованием гормональных препаратов не всегда дают положительные результаты, что обуславливает необходимость поиска альтернативных подходов.

Ранее было установлено нарушение баланса про- и антиоксидантных процессов в ткани влагалища при АК [2]. В то же время известно, что обеспеченность организма витаминами предотвращает или снижает интенсивность перекисного окисления липидов, что сохраняет состав структурных липидов и целостность клеточной мембраны [3]. Надо полагать, что нутрицеологический подход, направленный на поддержание витаминно-антиоксидантного статуса при обогащении рациона питания женщин с атрофическими явлениями, позволит оптимизировать внутриклеточный жирнокислотный состав, необходимый для сохранения полноценности эстрогенных рецепторов.

Цель работы – анализ жирнокислотного состава влагалищной ткани и выяснение возможности корректирующего влияния витаминов и антиоксидантов на выраженность атрофических изменений у женщин, больных атрофическим кольпитом.

Материалы и методы

Клиническую группу составили 35 пациенток (средний возраст $51 \pm 2,8$ лет), страдающих урогенитальными расстройствами и имеющих объективные признаки умеренной атрофии слизистой влагалища.

Группа сравнения (контрольная группа) представлена 35 пациентками (средний возраст $48 \pm 3,6$ лет) без патологической урогенитальной симптоматики и признаков атрофии, проходивших оперативное лечение в гинекологической клинике. Из обследования методом ультразвукового сканирования были исключены пациентки с органической патологией (эндометриоз, киста яичника и др.). Все исследования проводились у пациенток в пострепродуктивном периоде с их информационного согласия.

Перед операцией пациентки проходили общеклинические, лабораторные, специальные гинекологические исследования.

Основными методами диагностики вагинальной атрофии явились определение кариопикнотического индекса, определение pH вагинального содержимого и гистологических срезов, окрашенных рутинным способом и импрегнация серебром.

Изучение спектра жирных кислот липидов проводили по методике, описанной Вигдергауз М.С. [4].

Для изучения спектра жирных кислот липидов исследуемые пробы (1 г ткани) помещали в водный раствор 2N KOH, нагревали при 100°C в течение 5-10 мин. Затем подкисляли 5N раствором соляной кислоты до $\text{pH} = 1$. Свободные жирные кислоты и нейтральные соединения экстрагировали гексаном, который затем выпаривали в токе сухого азота и свободные жирные кислоты метилировали 0,7N раствором

серной кислоты в метаноле при температуре 78°C в течение 30-50 мин. После окончания реакции смесь подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и эфиры кислот экстрагировали гексаном. Для работы использовали хроматограф «Цвет-800». Идентификацию жирных кислот осуществляли с использованием внутренних стандартов и меток-свидетелей. Полученные результаты выражали в процентном соотношении отдельных жирных кислот к их общему количеству [5]. При этом за величину относительного содержания жирных кислот принимали произведение высоты пика на удерживаемый объем – отрезок от точки ввода пробы до вершины пика, соответствующего жирной кислоте.

Для лечения атрофического кольпита применялся препарат «Триовит», с целью исключения гормональной терапии. Препарат назначался перорально по 2 капсулы 4 раза в день после еды через 2,5-3 часа в течение 1 месяца. Длительность лечения зависела от степени клинической выраженности заболевания. В процессе лечения контролировались показатели кариопикнотического индекса (КПИ), pH вагинального содержимого, проводилась кольпоскопия, а также учитывались показатели, отражающие объективное состояние больной (жалобы на зуд, диспареунию).

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [6].

Результаты и их обсуждение

Учитывая, что жирнокислотный состав определяет структурную основу мембран и влияет на их свойства и функции, а также на метаболическую реализацию гормонального сигнала, представлялось целесообразным идентифицировать состав жирных кислот во влагалище у здоровых женщин, а также проанализировать их роль в формировании патогенеза атрофии.

В ткани влагалища здоровых женщин были определены 18 высших жирных кислот: лауриновая (12:0), миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пентадекаеновая (15:1), пальмитиновая (16:0), пальмитолеиновая (16:1), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1), стеариновая (18:0), олеиновая (18:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахидовая (20:0), эйкозаеновая (20:1), эйкозодиеновая (20:3), эйкозатриеновая (20:3), арахидоновая (20:4) (табл. 1)

Обращает на себя внимание то, что жирнокислотный состав ткани влагалища при атрофическом кольпите имеет достоверные отличия, касающиеся следующих жирных кислот: миристиновой (14:0), миристинолленовой (14:1), пентадекановой (15:0), пальмитиновой (16:0), гептадекановой (17:0), гептадекаеновой (17:1), линолевой (18:2), линоленовой (18:3), арахидовой (20:0). Как видно из рис. 1, количество миристиновой (14:0), миристинолленовой (14:1), пентадекановой (15:0), пальмитиновой (16:0), гептадекановой (17:0), гептадекаеновой (17:1), линоленовой (18:3), арахидовой (20:0) достоверно увеличивается соответственно на 43%, 22%, 239%, 27%, 456%, 203%, 486% и 131% в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом. При этом снижается количество пентадекаеновой (15:1) и линолевой (18:2) жирных кислот соответственно на 47% и 30% (рис. 1).

Таблица 1.

Состав жирных кислот ткани влагалища при атрофическом кольпите и в группе сравнения

Жирные кислоты (%)	Группа сравнения M±m	Атрофия M±m	P (значимость различий)
Лауриновая (12:0)	0,228±0,0	0,331±0,0	P <0.5
Миристиновая (14:0)	1,179±0,2	1,686±0,2	P <0.01
Миристинолленовая (14:1)	0,694±0,4	2,278±1,2	P <0.01
Пентадекановая (15:0)	0,503±0,0	1,707±0,7	P <0.01
Пентадекаеновая (15:1)	1,537±1,2	0,821±0,2	P <0.001
Пальмитиновая (16:0)	20,941±2,	26,575±2,	P <0.01
Пальмитолеиновая (16:1)	3,531±0,3	5,250±1,2	P <0.5
Гептадекановая (17:0)	0,494±0,0	2,747±0,7	P <0.001
Гептадекаеновая (17:1)	0,469±0,0	1,429±0,5	P <0.001
Стеариновая (18:0)	10,734±1,	9,719±0,7	P <0.5
Олеиновая (18:1)	29,455±2,	25,304±1,	P <0.5
Линолевая (18:2)	22,488±1,	15,672±1,	P <0.001
Общая линоленовая (18:3)	0,304±0,0	1,780±0,2	P <0.001
Арахидовая (20:0)	0,715±0,0	1,654±0,2	P <0.001
Эйкозаеновая (20:1)	1,150±0,2	2,322±0,7	P <0.5
Эйкозодиеновая (20:2)	1,020±0,2	2,980	P <0.5
Эйкозатриеновая (20:3)	1,564±0,3	1,815±0,3	P <0.5
Арахидоновая (20:4)	9,953±3,1	6,533±1,6	P <0.5

Примечания: P <0.5 статистически незначимые различия; P <0.01 статистически высокозначимые различия; P <0.001 статистически высокозначимые различия.

Изменение состава жирных кислот в атрофичной ткани, очевидно, приводит к изменению физико-химических характеристик клеточных, ядерных, митохондриальных и других мембран. Это может сопровождаться, прежде всего, нарушением работы сигнальных систем, изменени-

ем соотношения оттока и притока среди продуктов клеточного метаболизма, изменением работы транспортных систем. Такие нарушения на молекулярном уровне могут являться одним из предикторов формированию атрофических изменений во влагалищной ткани.

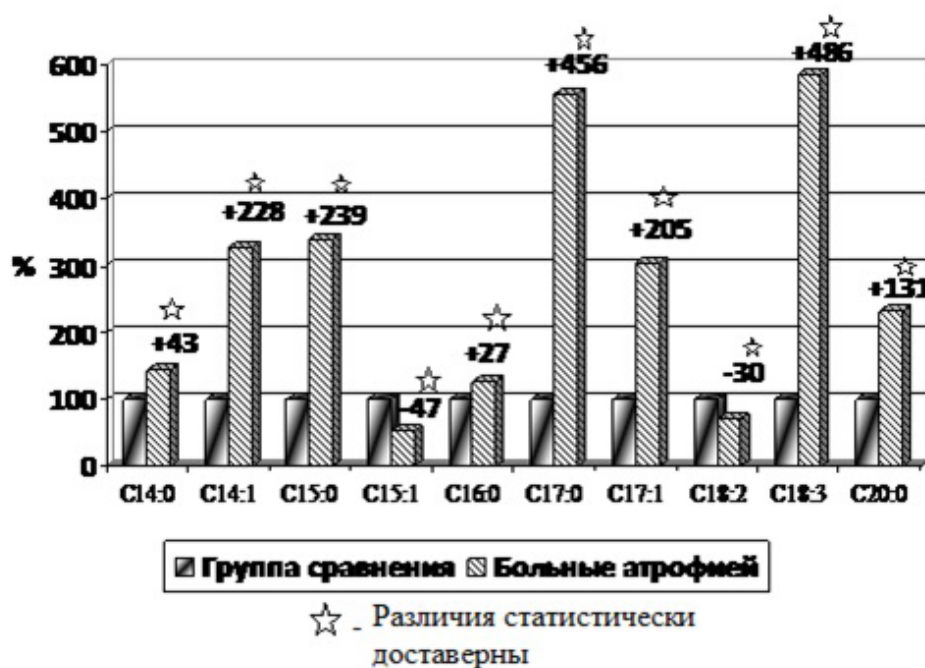


Рисунок 1. Изменение жирнокислотного состава ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом.

Выявленное увеличение концентрации общей линоленовой кислоты (18:3) в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом, по сравнению с группой сравнения (контрольной группой) на 486% и снижение на ее фоне линолевой кислоты (18:2) на 30% свидетельствует о ее метаболическом превращении в γ -линоленовую кислоту (входит в состав общей линоленовой кислоты, которая складывается из суммы α -линоленовой и γ -линоленовой кислот). Линолевая и линоленовая кислоты (α и γ) являются эссенциальными компонентами. Количество этих кислот изменяет физико-химическое состояние биологических мембран.

Изменений концентрации β -эйкозатриеновой жирной кислоты (ω -9), из которой образуются ω -9 лейкотриены, которые выражено активируют воспаление [7], не обнаружено. Происходит уменьшение жирных кислот ω -6 ряда, из которого образуются ω -6 лейкотриены, обладающие меньшим воспалительным действием, по сравнению с ω -9 лейкотриенами, можно констатировать, что на данном этапе атрофии воспалительные реакции не являются ведущими.

Следовательно, отсутствие дефицита эссенциальных ω -9 жирных кислот формирует низкий потенциал воспаления, подтвержденный клинически в сравнении с высокой патогенетической ролью гипоксических сдвигов [2].

Известно, что жирные кислоты входят в состав фосфолипидов биологических мембран и влияют на их микровязкость. С одной стороны, повышение уровня ПНЖК на фоне повышения шиффовых оснований (ШО) на 60,86% [8] позволяет думать о том, что клетка адаптивно «пытается» сохранить текучесть биологической мембраны для облегчения работы транспортных систем и рецепторного аппарата. Однако наличие большого количества ПНЖК может приводить к изменению структуры мембраны и даже формы клетки, а также служить субстратом для протекания перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3]. С другой стороны изменение жирнокислотного состава приводит к нарушению транспортной и сигнальной функции клеточных мембран. Известно, что один из этапов механизма передачи гормонального сигнала в клетку происходит при участии гормонсвязывающего гликопротеина крови – транскортина и альбумина специализированными участками клеточной мембраны [9,10]. Можно предположить, что такой комплекс альбумин-транскортин-стероидный гормон содержит оптимальное для клетки соотношение гормонов и его биологическое значение заключается в обеспечении дублирующего механизма доставки гормонов за счет клеточных рецепторов к транспортным белкам. Очевидно, такие изменения в структуре мембран приводят к нарушению осуществления отбора регуляторных молекул из крови, в частности, эстрогенов. В этой ситуации процесс атрофии влагалищной ткани может не зависеть от складывающегося гормонального фона.

Полученные результаты дают возможность предполагать что, изменение состава жирных кислот в ткани приводит к возникновению нарушений в механизмах работы сигнальных систем, что приводит к созданию неадекватных условий для протекания трансмембранных процессов. Полученные данные явились патогенетическим обоснованием для поиска средств, восстанавливающих биологическую полноценность мембран клеток.

Был разработан способ лечения атрофического кольпита (Патент на изобретение «Способ лечения атрофического кольпита» №2300370 от 14 февраля 2006 г.).

Для этого используется препарат с целью исключения гормональной терапии. Препарат назначался перорально по 2 капсулы 4 раза в день после еды через 2,5-3 часа в течение 1-2 месяцев. Длительность лечения зависела от степени клинической выраженности заболевания. В процессе лечения контролировались показатель кариопикнотического индекса, pH вагинального содержимого, проводилась кольпоскопия, а также учитывались показатели, отражающие объективное состояние больной (жалобы на зуд, диспареунию).

«Триовит» (регистрационный номер 011595/01-1999,22.12.1999) является антиоксидантным препаратом. В состав одной капсулы «Триовита» входят витамины-антиоксиданты: С, Еи β -каротин, который в организме превращается в витамин А, а также селен. Три витамина, входящие в состав «Триовита», восстанавливают и защищают клетку от поражающего действия свободных радикалов, которые действуют на мембрану клетки, а селен входит в активный центр фермента глутатион- S- трансферазы, которая является мембранным ферментом антиоксидантной защиты клетки, способный инактивировать свободные радикалы и предотвращать повреждения мембран.

Через месяц после проведенного лечения больным назначался контрольный осмотр, который включал в себя кольпоцитологический и бактериологический методы исследования. Полученные результаты свидетельствовали о приближении КПИ к физиологической норме и исчезновению субэпителиальной сосудистой сети.

Способ может быть использован в клинической практике для лечения атрофического кольпита в случаях, когда гормонотерапия противопоказана.

Заключение

Изменение соотношения и состава жирных кислот в значительной степени отражает нарушение функционального состояния клеток и может являться одной из причин нарушения работы клеточных сигнальных систем, которые приводят к атрофическим изменениям в ткани влагалища. Введение в рацион питания женщин комплекса витаминов и антиоксидантов (препарат «Триовит») может служить альтернативой применению гормональных препаратов или дополнительным методом коррекции атрофических процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П. и соавт. Медицина климактерия. Ярославль: ООО «Изд. Литера». - 2006. - 848 с.
2. Микашинович З.И., Саркисян О.Г., Масленникова Т.С., Кулаковская Н.С., Личаева Е.И. Состояние антиоксидантной защиты ткани влагалища при атрофическом кольпите у жен-

- щин в пострепродуктивном периоде/ XI международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» «Научные и прикладные аспекты здоровья и здорового образа жизни», 9-12 декабря 2010. - Москва. 2010. - С. 276.
3. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и

- антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – М.: Фирма «Слово». – 2006. – 556 с.
4. Вигдергауз М.С., Кириш С.И., Кабанов Н.Т. Хроматография в системе газ - коллоид. Нижний Новгород. - 1991. - С. 126 - 130.
 5. Арутюнян, Н.С. Лабораторный практикум по химии жиров / Н.С. Арутюнян, Е.П. Корнена, Е.В. Мартовщук [и др.]; под ред. проф. Н.С. Арутюняна, проф. Е.П. Корненой. - 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ГИОРД. 2004. – 264 с.
 6. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. - 2012. - 312 с.
 7. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов, липопротеинов / В.Н. Титов. – М. – Тверь: ООО Издательство «Триада». - 2008. – 272 с.
 8. Микашинович З.И., Ковалева Э.А., Бабаева М.Л., Саркисян О.Г. Особенности микровязкости мембран ткани влажной при атрофическом кольпите. / «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии» Матер.науч.-практ. конф., посвящ. Памяти и 60-летию со дня рожд. д.м.н, проф. Н.В.Рымашевского/ Ростов-на-Дону. - 2004. - С.46.
 9. Аввакумов Г.В., Сурвило Л.И., Стрельченко О.А., Взаимодействие сексостероидсвязывающего глобулина крови с мембранами клеток децидуального эндометрия человека. Биохимия. 1989. - № 7. – С. 1155 - 1161.
 10. Елисеева, О.С. Исследование природы взаимодействий инсулина с поверхностью эритроцитов и состава гормонтранспортирующего комплекса плазмы крови человека. / Ю.Е. Елисеева, Н.А. Киреева, А.С. Пешина, О.Л. Буторина, С.М. Бикбулатова, М.И. Гарипова // Вестник ОГУ. – 2009. - № 6. – С. 476-478.

ПОСТУПИЛА: 02.02.2016

УДК 616.124-089

А.А. Симонян¹, В.Н. Колесников¹, Л.И. Виленский¹, Ю.С. Кривошеев¹,
Д.И. Башта¹, М.Ю. Гатилов¹, К.В. Модников¹, А.Б. Романов²

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СЕРДЕЧНЫМ РИТМОМ И СИМПТОМАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ И АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОМОНИТОРОВ

¹Краевой клинический кардиологический диспансер,
Россия, 355026, г. Ставрополь, ул. Пригородная, 224а. E-mail: kardio@stv.runnet.ru,
²Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
им. академика Е. Н. Мешалкина,
Россия, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

Цель: выявление корреляции между симптомами и сердечным ритмом, а также оценка частоты встречаемости симптомных и бессимптомных пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с пароксизмальной формой ФП после катетерной аблации ФП и антиаритмической терапии (ААТ) в ходе длительного наблюдения по данным анализа имплантируемых кардиомониторов (ИКМ).

Материалы и методы: 92 пациента с пароксизмальной формой ФП были рандомизированы на две группы: 1) катетерная аблация ФП + имплантация ИКМ (группа I; n=46); 2) ААТ + имплантация ИКМ (группа II; n=46). Данные, записанные устройством, сопоставляли с дневниками симптомов, которые вели все пациенты.

Результаты: в течение периода наблюдения, составившего 24 месяца, у 17 (40%) пациентов из группы катетерной абляции и у 33 (71,8%) пациентов из группы ААТ отмечались рецидивы ФП, из которых у 4 (23,5%) пациентов из группы катетерной абляции и у 1 (3%) пациента из группы ААТ пароксизмы носили бессимптомный характер. Только 30% зарегистрированных ИКМ эпизодов в группе катетерной абляции ФП + ИКМ и 78% эпизодов у пациентов, получающих ААТ+ИКМ, соответствовали истинным пароксизмам ФП.

Заключение: состояние ритма не соответствует симптомам пациента в отношении фибрилляции предсердий, что проявляется у 70% пациентов после катетерной абляции и 22% после ААТ. Бессимптомная ФП чаще встречается у пациентов в группе катетерной абляции (23,5%) по сравнению с группой пациентов, получающих ААТ (3%). Субъективная оценка симптомов пациентами в отношении аритмии не соответствует истинному состоянию ритма сердца и не может быть использована для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: пароксизмальная фибрилляция предсердий, имплантируемые кардиомониторы, катетерная абляция, антиаритмическая терапия, симптомная и бессимптомная фибрилляция предсердий.

A.A. Simonyan¹, V.N. Kolesnikov¹, L.I. Vilensky¹, Yu.S. Krivosheev¹, D.I. Bashta¹,
M.Yu. Gatilo¹, K.V. Modnikov¹, A.B. Romanov²

CORRELATION BETWEEN HEART RHYTHM AND SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AFTER CATHETER ABLATION AND ANTIARRHYTHMIC THERAPY BASED ON DATA OBTAINED FROM IMPLANTABLE CARDIAC MONITORS

¹Regional clinical cardiological dispensary,

224a Prigorodnaya st., Stavropol, 355026, Russia. E-mail: kardio@stv.runnet.ru,

²Novosibirsk research institute of blood-circulation pathology n.a. Acad. E. N. Meshalkin,
15 Rechkunovskaya st., Novosibirsk, 630055, Russia.

Purpose: to reveal a correlation between the symptoms and heart rhythm as well as to evaluate the incidence of symptomatic and asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation (AF) in patients with paroxysmal AF after catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy (AAD) through long-term observation based on data from implantable cardiac heart monitors (ICM).

Materials and Methods: 92 patients with paroxysmal AF were randomly broken into two groups: 1) AF catheter ablation + ICM (Group I; n=46); 2) AAD + ICM (Group II; n=46). The data recorded by the device were matched against the symptoms diaries kept by the patients.

Results: through the follow-up period (24 months), 17 (40%) patients of the catheter ablation Group and another 33 (71.8%) patients belonging to the AAD Group had AF relapse, whereas in 4 (23.5%) patients of the catheter ablation group and in 1 (3%) patients of the AAD group the paroxysms were asymptomatic. Only 30% of episodes recorded by the ICM in the AF catheter ablation + ICM Group and 78% of episodes in patients receiving AAD + ICM were found to be true AF paroxysms.

Summary: the rhythm status did not match the patients' symptoms in terms of AF, which was observed in 70% of the cases after catheter ablation and in 22% of cases in the AAD group. Asymptomatic AF was more common among the patients belonging to the catheter ablation group (23.5%) if compared to those who underwent AAD (3%). The subjective evaluation of the symptoms done by the patients regarding their arrhythmia did not reflect the true state of things related to the heart rhythm, which makes such evaluation not reliable if employed to judge the treatment efficiency.

Keywords: paroxysmal atrial fibrillation; implantable cardiac monitors; catheter ablation; antiarrhythmic drug therapy; symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) приобрела характер эпидемии в XXI веке и считается одной из самых распространенных аритмий в мире [1]. Лечение ФП является сложной задачей. Многолетние усилия, направленные на разработку новых методов лечения с целью контроля ФП, обусловлены серьезностью клинических проявлений ФП, таких как гемодинамические нарушения, повышенный риск тромбоэмболических событий и симптомы, беспокоящие пациента [2]. Эффективность медикаментозной консервативной терапии составляет не более 30-50% в течение первого года наблюдения, а зачастую она и вовсе оказывается неэффективной либо ассоциирована с побочными эффектами [3]. В последние годы катетерная абляция стала самым перспективным методом лечения ФП [4]. Цели, которые преследует катетерная абляция ФП, – устранение симптомов, улучшение качества жизни, снижение риска тромбоэмболий, потенциальное увеличение выживаемости. По данным проведенных исследований, процент сохранения синусового ритма достоверно выше у пациентов после катетерной абляции по сравнению с антиаритмической терапией (ААТ) и составляет 63% и 28,3% соответственно [5]. Средняя эффективность операции по данным ряда авторов составляет от 45 до 75% [4,5].

Результативность оперативного и медикаментозного лечения ФП традиционно оценивается по жалобам пациента, то есть фактически у пациентов с симптомами формами. Обычно ФП ассоциируется с такими симптомами, как приступы учащенного аритмичного сердцебиения, «перебои» в работе сердца, одышка, боли в области сердца, пресинкопальные и синкопальные состояния. Однако, по данным различных авторов [6], почти у трети пациентов отмечается бессимптомное течение ФП, что в свою очередь, может быть как связано с постоянным приемом антиаритмических препаратов, так и являться последствием проведенного оперативного лечения, которое стирает симптоматику и приводит к трансформации симптомной ФП в бессимптомную [7,8,9]. Это наблюдение основывается на нескольких исследованиях, которые показали, что бессимптомные эпизоды чрезвычайно часто встречаются у пациентов с симптоматическими эпизодами ФП, особенно после катетерной абляции [6,10,11]. Необходимо также отметить, что у пациентов без рецидивов ФП могут возникать симптомы, указывающие на возможную аритмию [12]. В трех проведенных исследованиях, в которых сравнивали результаты катетерной абляции ФП, полученные на основе широко используемого критерия «свобода от рецидивирующих эпизодов симптоматической ФП», с более объективной оценкой сердечного ритма независимо от симптомов, оказалось, что если конечные точки исследования основываются на симптоматике, то истинные показатели успеха катетерной абляции ФП оказываются значительно завышенными [11,13,14]. В исследованиях, где были приняты во внимание документально зафиксированные бессимптомные рецидивы ФП, показатель успеха катетерной абляции ФП снизился с 70% до 50% [15]. Подобные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований [11,13,14], где использовались «прерывистые» методы мониторинга ЭКГ, выявившие обрат-

ную зависимость между продолжительностью и интенсивностью мониторинга ЭКГ и успехом катетерной абляции ФП. Callans [16] в своей аналитической статье отметил по этому поводу, что более интенсивный мониторинг почти наверняка продемонстрировал бы более высокую частоту рецидивов бессимптомной ФП.

На сегодняшний день одной из серьезных проблем, стоящих перед исследователями в этой области, является значительная вариабельность в определении «успеха» процедуры. Хотя большинство исследователей определяют успех как свободу от симптоматических эпизодов ФП в отсутствие ААТ, в нескольких исследованиях было однозначно показано, что бессимптомные эпизоды ФП у пациентов с симптоматической ФП встречаются весьма часто [15]. Вторая серьезная проблема связана с большим числом методов, используемых для оценки наличия бессимптомных эпизодов ФП, а также, в случае, если пациент сообщает о «симптоматической ФП», – с определением того, действительно ли связаны возникшие ощущения с истинными пароксизмами ФП. И, наконец, еще одна проблема связана с тем, что результат абляции ФП нельзя представить просто как «успех» или «отсутствие успеха», поскольку есть разница между «клиническим успехом» и полной элиминацией ФП.

Именно по этим причинам большое значение на сегодняшний день придается разработке объективного метода для определения бремени ФП. Используемые в настоящее время различные методы мониторинга, такие как амбулаторное 24-часовое холтеровское мониторирование, транс-телефонная передача ЭКГ, 7-дневная холтеровская запись и 30-дневная запись событий продемонстрировали чувствительность в плане обнаружения рецидивов ФП после катетерной абляции в диапазоне от 31% до 71%, а отрицательную прогностическую значимость – от 21% до 65% [17]. Исследования показали, что благодаря внедрению устройств непрерывного мониторирования ЭКГ в клиническую практику открылись возможности объективной оценки рецидивов ФП, оценки процента возникновения ФП даже у асимптомных пациентов. Что, в свою очередь, определяет своевременный правильный выбор тактики ведения пациента в отношении продолжительности приема антикоагулянтной терапии, подбора эффективной ААТ, решения вопроса о проведении первичной/повторной катетерной абляции.

Цель исследования – дать сравнительную характеристику симптомам пациентов и состоянию ритма, проанализировать взаимосвязь между симптомами и рецидивами ФП после катетерной абляции и ААТ, выявить частоту встречаемости симптомной и бессимптомной ФП, а также оценить потенциальное клиническое применение непрерывного подкожного мониторинга в ходе долгосрочного наблюдения у пациентов, которые подверглись катетерной абляции ФП, и пациентов, получающих ААТ.

Материалы и методы

В период с апреля 2010 года по декабрь 2014 были обследованы 220 пациентов с различными формами ФП. У 116 пациентов были выявлены персистирующая или длительно-персистирующая ФП, либо несоответствие критериям включения/исключения. 12 пациен-

тов отказались от участия в исследовании. В итоге, 92 пациента были согласны на участие в исследовании. У всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: пациенты с пароксизмальной формой ФП, которым возможно проведение катетерной абляции и ААТ;

Критерии исключения: персистирующая или длительно-персистирующая ФП; фракция выброса левого желудочка < 35%; наличие тромба в полости левого предсердия; невозможность приема антикоагулянтных препаратов; неэффективность 2-х и более ААП; предполагаемая продолжительности жизни менее 3 лет.

После установления соответствия критериям включения/исключения 92 пациента были рандомизированы на 2 группы: 1) ААТ+ установка имплантируемого кардиомонитора (ИКМ) (группа I; n=46); 2) катетерная абляция ФП + имплантация ИКМ (группа II; n=46). Схема дизайна исследования представлена на рис. 1. Период наблюдения составил 24 месяца, контроль за пациентами осуществлялся через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца после включения в исследование путем анализа данных

ИКМ. Данные из устройств загружали через каждые 3 месяца на протяжении 24 месяцев и сопоставляли с записями о симптомах в дневниках пациентов. Пациентов также обучили использовать активатор «Ассистент пациента» – инструмент, который позволяет каждому пациенту сохранять ЭКГ во время появления симптомов с целью анализа сердечного ритма в течение симптоматических событий.

В табл. 1 представлены дооперационные характеристики пациентов обеих групп.

Первичная конечная точка: провести корреляцию между сердечным ритмом и симптомами у пациентов с пароксизмальной формой ФП, оценить частоту встречаемости симптомных и бессимптомных форм ФП после катетерной абляции ФП и ААТ путем анализа данных ИКМ.

Гипотеза исследования заключалась в том, что частота встречаемости бессимптомных форм ФП после катетерной абляции выше, чем после ААТ, а состояние ритма не соответствует симптомам пациентов, что также в большей степени проявляется после катетерной абляции.



Рисунок 1. Схема дизайна исследования

Таблица 1.

Сравнительная характеристика пациентов обеих групп

	Все пациенты (n=92)	ААТ+ИКМ (n=46)	Катетерная абляция ФП+ ИКМ (n=46)	P*
1	2	3	4	5
Возраст	59±10	59±11	58±9	0,6
Пол (М/Ж)	70/22	36/10	34/12	0,51
АГ, n (%)	40 (43)	19 (41)	21 (46)	0,44

1	2	3	4	5
СД 2 типа, n (%)	9 (10)	5 (11)	4 (9)	0,67
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (5)	3 (7)	2 (4)	0,3
Курильщики, n (%)	47 (51)	24(52)	23 (50)	0,71
Продолжительность ФП в годах	4,5±2,5	4,4±2,2	4,6±2,7	0,4
ФВЛЖ, %	60±5	59±6	61±5	0,62
ЛП, мм	47±6	46±5	47±7	0,71
CHA2DS2VASc, баллы	0,9±0,7	0,9±0,7	0,8±0,6	0,76
HATCH, баллы	0,6±0,5	0,7±0,5	0,5±0,4	0,58
Антиаритмические препараты, n (%)				
Пропанорм, n (%)	64 (70)	35 (76)	29 (63)	0,14
Бета-блокаторы, n (%)	11 (12)	5 (11)	6 (13)	0,55
Соталол, n (%)	7 (8)	2 (4)	5 (11)	0,32
Кордарон, n (%)	10 (11)	4 (9)	6 (13)	0,44

Примечание: ААТ – антиаритмическая терапия; ИКМ – имплантируемый кардиомонитор; ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; *р – сравнение между группами

Катетерная абляция и антиаритмическая терапия

Процедура катетерной абляции ФП была подробно описана в предыдущих исследованиях [8]. В группе катетерной абляции и ААТ медикаментозная терапия проводилась согласно современным рекомендациям по лечению ФП [5]. К моменту включения в исследование один ААП был неэффективен. Пациентам назначались препараты I, II или III класса, а именно пропанорм, соталол, бета-блокаторы, кордарон. Дозировка ААП не превышала среднетерапевтические значения (таблица 1).

Имплантируемый кардиомонитор

Reveal XT – это беспроводное устройство, которое имплантируется подкожно в области груди слева и способно осуществлять непрерывный мониторинг сердечного ритма путем анализа вариативности сердечных циклов от удара к удару на двухминутной ленте ЭКГ [10]. Кроме того, устройство записывает количество часов, в течение которых имела место ФП в день (суточная нагрузка), что может быть проанализировано с помощью программного обеспечения Cardiac Compass, а также суммирует данные, записанные в течение последних 14 месяцев. Эпизоды аритмии, при которых двухминутный анализ интервала R–R показал полностью нерегулярный ритм, были классифицированы как ФП. [2] Хранящиеся записи ЭКГ эпизодов, распознанных устройством, были разделены на блоки и классифицированы слепым методом как минимум двумя врачами от каждого из учреждений-участников. Процедура имплантации ИКМ была подробно описана в предыдущих исследованиях [8].

Контрольное наблюдение

Данные, полученные от ИКМ, анализировались через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца после включения пациентов в исследование. Относительное бремя ФП определяли как процент времени наблюдения, в течение которого имела место ФП. Пациенты с процентом ФП>0,5% считались не ответившими на терапию (нереспондеры). Определение

респондеров и нереспондеров по данным ИКМ было подробно описано ранее [8]. Данные из устройств загружали через каждые 3 месяца и сопоставляли с записями о симптомах в дневниках пациентов. Эпизоды ФП были визуально проанализированы двумя кардиологами.

Во время контрольного обследования при необходимости проводилась коррекция ААТ или осуществлялось решение вопроса о выполнении первичной/вторичной катетерной абляции.

Статистический анализ

Объем выборки составили 92 пациента (46 для каждой группы) с потерей пациентов во время периода наблюдения в 5% при мощности 80% и альфа 0,05, вероятности рисков 0,36 и процентом отсутствия прогрессирования в группе медикаментозной терапии и катетерной абляции 45 и 75% соответственно (log-rank test, Freedman method).

Описательные результаты анализа данных представлены в виде значений и процентов для категориальных переменных. Непрерывные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения или медианы и 25–75-го процентилей в случае необходимости после определения нормальности методом Колмогорова-Смирнова. Положительная прогностическая значимость диагностического алгоритма данного устройства рассчитывалась исходя из процента истинных эпизодов ФП от числа всех обнаруженных эпизодов. Различия в прогрессировании ФП по данным ИКМ оценивались с помощью лог-рангового теста. Отсутствие ФП (респондеры) также оценивались с помощью лог-рангового теста. Анализ по методу Kaplan-Meier был использован для представления эффективности оперативного вмешательства и был оценен как процент отсутствия ФП. Чувствительность симптомов, о которых сообщили пациенты, рассчитывали исходя из доли пациентов с симптоматическими рецидивами ФП по отношению к общему числу пациентов с рецидивами ФП. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения STATA (версия 8.0, College Station, TX, США).

Результаты и их обсуждение

Эффективность оперативного вмешательства и антиаритмической терапии (респондеры и нереспондеры) с оценкой количества симптомных и бессимптомных пароксизмов

В течение периода наблюдения, составившего 24 месяца, у 33 (71,8%) пациентов из группы ААТ и у 17 (40%) пациентов из группы катетерной аблации отмечались рецидивы ФП (нереспондеры), из которых у 1 (3%) пациента из группы ААТ и у 4 (23,5%) пациентов из группы катетерной аблации пароксизмы носили бессимптомный характер (рис. 2). В группе ААТ средний процент

ФП по данным ИКМ составил $22,7 \pm 17,4\%$ по сравнению с $5,9 \pm 5,2\%$ в группе катетерной аблации ($P=0,001$). У 13 (28,3%) пациентов в группе ААТ развилась персистирующая форма ФП по сравнению с 2 (4,3%) пациентами в группе катетерной аблации ($P=0,002$). В течение периода наблюдения 22 (48%) пациентам с пароксизмами ФП из группы ААТ была выполнена катетерная аблация вследствие неэффективности двух и более ААП. Троем (18%) из 17 пациентов из группы катетерной аблации была выполнена повторная аблация. Таким образом, общее количество пациентов, перешедших из одной группы лечения в другую (cross-over), составило 22 из группы ААТ и 14 из группы катетерной аблации ($p=0,067$).

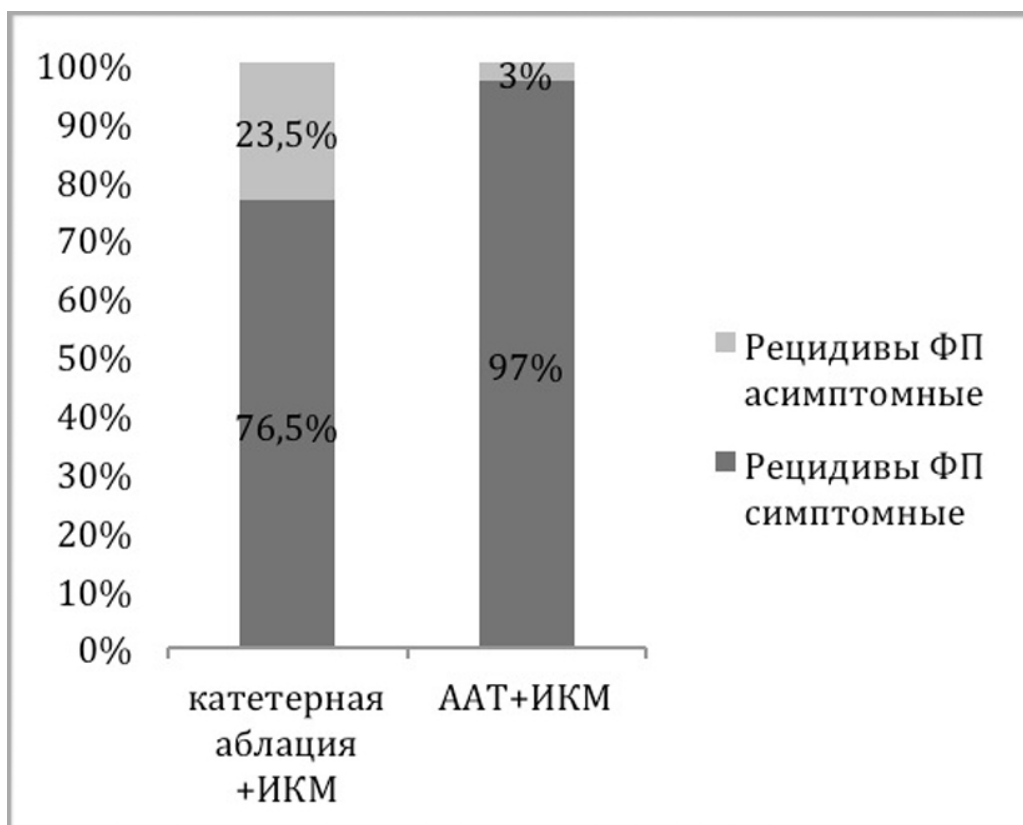


Рисунок 2. Рецидивы симптомных и асимптомных ФП у нереспондеров в группе катетерная аблация + ИКМ и группе ААТ + ИКМ; ААТ – антиаритмическая терапия; ИКМ – имплантируемый кардиомонитор; ФП – фибрилляция предсердий.

Запись анализа ритма

Пациентам предоставили специальные активаторы, которые сохраняют ЭКГ при возникновении симптомов, после чего проводили анализ данных ИКМ и устанавливали соответствие между симптомами и истинными рецидивами ФП, записанными на ЭКГ. Пациенты в группе катетерной аблации + ИКМ сделали записи 2200 эпизодов во время всего периода исследования: 1540 (70 %) эпизодов не были подтверждены как эпизоды ФП при визуальном (врачебном) анализе соответствующей ЭКГ (924 [42%] – синусовый ритм; 308 [14%] – ПЭС; 88 [10%] – синусовая тахикардия, 35 [4%] – синусовая брадикардия). ФП была подтверждена только в

30% симптоматических эпизодов (рис. 3). При анализе записей эпизодов, сделанных пациентами в группе ААТ + ИКМ, из 2520 эпизодов во время всего периода исследования 554 (22%) эпизодов не были подтверждены как эпизоды ФП при визуальном (врачебном) анализе соответствующей ЭКГ (50 [2%] – синусовый ритм; 277 [11%] – ПЭС; 176 [7%] – синусовая тахикардия, 51 [2%] – синусовая брадикардия). ФП была подтверждена только в 78% симптоматических эпизодов (рис. 4). Кроме того, наши данные показывают, что 8 (27%) из 29 пациентов без рецидивов ФП после катетерной аблации и 2 (15%) пациента из 13 пациентов без рецидивов ФП, получающих ААТ, продолжали испытывать симптомы без рецидивов ФП.

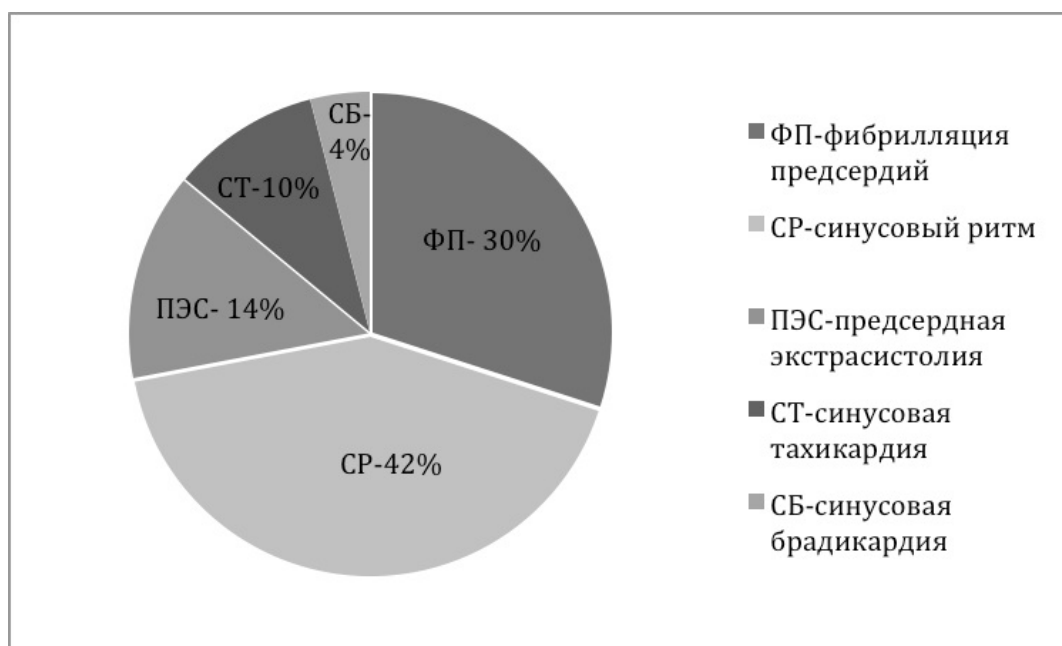


Рисунок 3. Структура сердечного ритма во время симптомной активации у пациентов после катетерной абляции ФП + ИКМ. 30% эпизодов соответствуют истинным эпизодам ФП, в то время как большинство эпизодов (70%) соответствуют синусовому ритму или предсердной экстрасистолии. Это означает, что ориентация на симптомы пациента является ненадежным подходом в оценке эффекта операции.

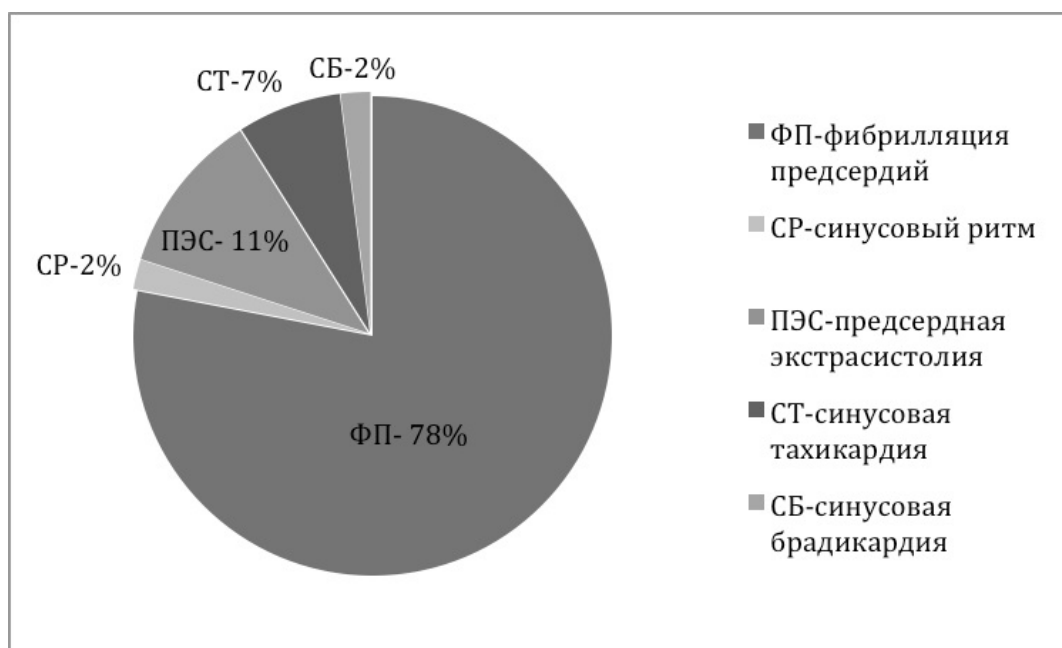


Рисунок 4. Структура сердечного ритма во время симптомной активации у пациентов после ААТ + ИКМ. 78% эпизодов соответствуют истинным эпизодам ФП, в то время как 22% эпизодов соответствуют синусовому ритму или предсердной экстрасистолии.

Во многих исследованиях была отмечена слабая корреляция между симптомами и эпизодами ФП не только потому, что рецидивы могут быть бессимптомными, но и потому, что симптомы не всегда связаны с эпизодами аритмии. Отсутствие симптомов не исключает риск развития осложнений, а напротив, повышает риск смер-

ности от тромбозов и инсультов в 2,5 раза по сравнению с симптомными формами [2]. Этот вывод может оказаться клинически значимым в плане применения антиаритмических препаратов и лечения антикоагулянтами, особенно после катетерной абляции. Современные руководства указывают на то, что ведение пациента в по-

стабильном периоде должно включать мониторинг ритма, а не основываться на симптоматике, поскольку наличие симптомов не является показателем в оценке эффективности процедуры в отношении рецидивов ФП [5,8,18].

Ситуации, когда пациенты самостоятельно заявляют о возникновении симптомов, не всегда соответствуют рецидивам ФП [19], и последние исследования показали, что ведение периода наблюдения с опорой на сведения о симптомах, предоставляемые самими пациентами, должно быть пересмотрено и заменено на длительное мониторирование ЭКГ с целью установки рецидивов ФП с большей достоверностью [8]. Существующие на сегодняшний день «прерывистые» методы мониторирования ЭКГ имеют значительные ограничения в долгосрочной оценке ритма в связи с их низкой чувствительностью, которая прямо пропорциональна частоте возникающих приступов [7], а бессимптомные рецидивы ФП и вовсе зачастую остаются недооцененными [19].

Большинство проведенных ранее исследований, нацеленных на изучение эффективности аблации по поводу ФП, основываются на собственных оценках пациентов, сообщавших о симптоматических рецидивах. Степень соответствия симптомов действительно имеющейся ФП до настоящего времени оставалась неизвестной. Результаты проведенных исследований показали, что устройства длительного мониторирования ЭКГ обладают более высокой чувствительностью в отношении выявления пароксизмов ФП и надежны в плане подтверждения отсутствия пароксизмов ФП [8,18,20].

В данном исследовании впервые была проведена сравнительная характеристика соответствия симптомов, предоставляемых пациентами, состоянию ритма у пациентов после катетерной аблации и ААТ путем анализа данных ИКМ. Выявлено, что менее половины всех симптоматических событий у пациентов после катетерной аблации были обусловлены ФП. Частота встречаемости бессимптомных форм ФП после катетерной аблации выше по сравнению с ААТ. Таким образом, можно констатировать, что стратегия последующего наблюдения после аблации, основанная лишь на наличии или отсутствии симптомов,

вероятно, должна быть признана неудовлетворительной, поскольку не является показателем эффективности процедуры в отношении рецидивов ФП, а также не может обеспечить принятия надлежащих решений по некоторым важным вопросам, таким как лечение антикоагулянтами у пациентов, проходящих процедуру катетерной аблации. Также полученные результаты позволяют предположить, что успешность одной процедуры аблации может оказаться ниже, чем ожидалось, при использовании системы непрерывного мониторинга аритмии для послеоперационного наблюдения.

Имплантация кардиомониторов может считаться эффективным способом долгосрочного наблюдения за пациентами с ФП, в особенности после катетерной аблации, позволяющим объективно изучить соотношение между симптомами и действительно аритмическими событиями, что, в свою очередь, позволяет выработать правильную тактику ведения пациента.

Заключение

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что бессимптомная форма ФП встречается у пациентов после катетерной аблации ФП чаще, чем у пациентов, получающих ААТ. Результаты проведенного анализа выявили, что состояние ритма не соответствует симптомам, что в большей степени наблюдается у пациентов после катетерной аблации. Таким образом, ориентация на симптомы пациентов после катетерной аблации и ААТ могут привести к заметной недооценке бремени ФП, а также не являются надежным средством для определения стратегии пероральной антикоагулянтной и антиаритмической терапии и выбора верной тактики ведения пациента, в особенности после катетерной аблации ФП. Непрерывный мониторинг ЭКГ является ценным инструментом для долгосрочного наблюдения после катетерной аблации ФП, поскольку способствует надежной оценке симптоматических и бессимптомных эпизодов ФП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов для данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chugh S.S., Blackshear J.L., Shen W.K., et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 371–378.
2. Botto G.L., Padeletti L., Santini M., et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: Crucial implications for the risk of thromboembolic events. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:241–248.
3. Pappone C., Augello G., Sala S., et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340–2347.
4. Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation. Two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349–361.
5. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R., et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012 Apr;14(4):528–606. doi: 10.1093/eurpace/eus027.
6. Jacob Pontoppidan, M.D., Jens Cosedis Nielsen, M.D., D.M.Sc., Steen Hvitfeldt Poulsen, M.D., D.M.Sc., et al. Symptomatic and Asymptomatic Atrial Fibrillation after Pulmonary Vein Ablation and the Impact on Quality of Life (*PACE* 2009; 32:717–726).
7. Hanke T., Charitos E.I., Stierle U. et al. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: Up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation* 2009;120:S177–84.
8. Evgeny Pokushalov, M.D., Ph.D., Alexander Romanov, M.D., Giorgio Corbucci, Ph.D., Sergey Artyomenko, M.D., et al. Ablation of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: 1-Year Follow-Up Through Continuous Subcutaneous Monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 22, pp. 369–375, April 2011.
9. Pokushalov E., Romanov A., Cherniavsky A., et al. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: 12 months' follow up through implantable loop recorder. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:405–411.

10. Hindricks G., Piorkowski C., Tanner H., et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: Relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112:307-313.
11. Senatore G., Stabile G., Bertaglia E., et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-876.
12. Quirino G., Giammaria M., Corbucci G., et al. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: Relationship to symptoms and other variables. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:91-98.
13. Kottkamp H., Tanner H., Kobza R., et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions. Trigger elimination or substrate modification: Early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:869-877.
14. Oral H., Veerareddy S., Good E., et al. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1-5.
15. Israel C.W., Gronefeld G., Erhlich J.R., et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:47-52.
16. Callans D. Asymptomatic atrial fibrillation in symptomatic patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:925-926.
17. Hanke T., Charitos E.I., Stierle U., et al. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: Up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation* 2009;120:S177-84.
18. Evgeny Pokushalov, MD, Alexander Romanov, MD, Giorgio Corbucci, PhD, et al. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm*, Vol 9, No 9, September 2012.
19. Vasamreddy C.R., Dalal D., Dong J., et al. Symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation in patients undergoing radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:134-139.
20. Pokushalov E., Romanov A., Cherniavsky A., et al. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: 12 months' follow up through implantable loop recorder. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:405-411.

ПОСТУПИЛА: 30.05.2016

УДК 616.34-006.6; 616.34-007.272

З.В. Тотиков, В.З. Тотиков, М.В. Калицова, В.В. Медоев

НОВЫЙ СПОСОБ ДЕКОМПРЕССИИ ПРИ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

Северо-Осетинская государственная медицинская академия,

кафедра хирургических болезней №2,

Россия, 362019, РСО-Алания, г.Владикавказ, ул.Пушкинская 40. E-mail: z-totikov@mail.ru

Цель: улучшить непосредственные результаты лечения больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза за счет применения нового способа декомпрессии толстой кишки.

Материалы и методы: в исследование включены 35 больных, которые были разделены на 2 группы. В контрольную группу вошли 9 больных, которым формировались двустольные илеостомы из минидоступа без удаления содержимого толстого кишечника и санации его просвета. Основную группу составили 26 больных, которым после наложения двустольной петлевой илеостомы через минидоступ для удаления кишечного содержимого использовался новый способ декомпрессии толстой кишки.

Результаты: в основной группе отмечена более быстрая нормализация основных клинических и лабораторных показателей, а также показателей внутрибрюшного давления. В основной группе осложнения выявлены у 1 (3,8%) больного, в контрольной группе – у 3 (33,3%) пациентов.

Заключение: использование предложенного способа декомпрессии толстой кишки позволяет снизить количество осложнений, приводит к более быстрой нормализации основных клинических и лабораторных показателей, а также показателей внутрибрюшного давления.

Ключевые слова: илеостома, толстокишечная непроходимость, рак толстой кишки.

Z.V. Totikov, V.Z. Totikov, M.V.Kalitsova, V.V. Medoev

A NEW METHOD OF DECOMPRESSION BY MALIGNANT LARGE BOWEL OBSTRUCTION

*North-Ossetian State Medical Academy,**Surgical Disease Department №2,**40 Pushkinskaya st., Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362019, Russia. E-mail: z-totikov@mail.ru*

Purpose: improve the immediate results of treatment of patients with acute colonic obstruction of tumor genesis through the use of a new method of colon decompression.

Materials and methods: the study included 35 patients who were divided into 2 groups. The control group consisted of 9 patients who were formed from a double-barreled colostomy minimal access without removing the contents of the large intestine and the rehabilitation of its lumen. The main group consisted of 26 patients, which after the application of double-barreled loop ileostomy through minimal access for the removal of intestinal contents was used a new method of colon decompression.

Results: in the main group was noted more rapid normalization of basic clinical and laboratory parameters, as well as indicators of abdominal pressure. Complications were found in the main group in 1 (3.8%) patient, in the control group in 3 (33.3%) patients.

Summary: a new method reduces the number of complications and deaths compared with conventional double-barreled ileostomy, due to forced removal of colon content and readjustment of its lumen, leading to a more rapid normalization of the major clinical and laboratory parameters as well as parameters of intraabdominal pressure.

Keywords: ileostomy, large bowel obstruction, colon cancer.

Введение

Лечение больных раком толстой кишки, осложненным острой обтурационной непроходимостью, остается одним из сложных вопросов современной хирургии [1,2,5,8,9,10,11]. Выбор метода и объема операции у больных с опухолевой непроходимостью толстой кишки до настоящего времени остается предметом дискуссии [3,4,6,7,9,10]. Многие хирурги предпочитают выполнять на первом этапе минимальные по объему операции разгрузочного типа, что позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и летальных исходов как на первом этапе, так и на последующих этапах лечения. Частота разгрузочных стом, наложенных в качестве первого этапа лечения при раке толстой кишки, осложненном непроходимостью, колеблется в пределах 30-70% [9,10]. Сторонники подобных операций считают, что большинство больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью поступают в тяжелом состоянии, и на первом этапе необходимо произвести минимальное по объему и травматичности оперативное вмешательство, ликвидировать непроходимость, интоксикацию и воспалительные явления, провести коррекцию метаболических и сердечно-сосудистых нарушений и уже на втором этапе удалять опухоль [3,5,6,10]. В последние годы появились сообщения о многоэтапных операциях, первым этапом которых является декомпрессия толстой кишки с применением различных малоинвазивных технологий [3,5,7,9].

Цель исследования – улучшить непосредственные результаты лечения больных с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза за счет применения нового способа декомпрессии толстой кишки.

Материалы и методы

В исследование включены 35 больных, госпитализированных в экстренном порядке с клиникой острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза.

В контрольную группу включены 9 больных, в данной группе с целью ликвидации непроходимости формировались двустольные илеостомы из минидоступа в правой подвздошной области без удаления содержимого толстого кишечника и санации его просвета.

Основную группу составили 26 больных, которым после наложения двустольной петлевой илеостомы через минидоступ для удаления кишечного содержимого использовался новый способ декомпрессии толстой кишки.

Больные в обеих группах были сопоставимы по всем основным показателям. Средний возраст пациентов в обеих группах составлял 68,53,9 лет. В основную группу включены 14 мужчин и 12 женщин, в контрольную – 5 мужчин и 4 женщины. Степень тяжести физического состояния госпитализированных больных оценивали по шкале ASA. В обеих группах преобладали больные со

второй и третьей степенями тяжести физического состояния.

У 14 больных основной группы и 4 пациентов контрольной группы оперативные вмешательства были выполнены под эпидуральной анестезией, у 3 больных основной и у 2 пациентов контрольной – под местной, у 9 пациентов основной и 3 больных контрольной группы – под общим обезболиванием.

У 1 (3,8%) больного основной группы и у 1 (11,1%) больного контрольной опухоли располагались в правых отделах ободочной кишки, у 1 (3,8%) больного основной и 1 (11,1%) больного контрольной группы – в поперечной ободочной кишке. В левых отделах ободочной кишки опухоль локализовалась у 14 (53,9%) пациентов основной группы и у 5 (55,6%) контрольной, в прямой кишке у 10 (38,5%) и 2 (22,2%) больных соответственно (табл.1).

Таблица 1.

Локализация опухоли в основной и контрольной группах

Локализация опухоли	Основная группа (n-26)	Контрольная группа (n-9)
Правые отделы ободочной кишки	1 (3,8%)	1 (11,1%)
Поперечная ободочная кишка	1 (3,8%)	1 (11,1%)
Левые отделы ободочной кишки	14(53,9%)	5 (55,6%)
Прямая кишка	10 (38,5%)	2 (22,2%)
Итого	26 (100%)	9 (100%)

Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести физического состоя-

ния, локализации опухоли.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с использованием общепринятых методов статистического анализа. Различия считались значимыми при доверительной вероятности 95% ($p \leq 0,05$). Сравнение двух групп по количественным признакам проводили с вычислением двустороннего t-коэффициента Стьюдента. Сравнение двух групп по качественному признаку при наличии в таблице сопряженности значений меньше 5, проводили с применением двустороннего варианта точного критерия Фишера.

В клинике разработан способ декомпрессии толстой кишки при острой obturationalной толстокишечной непроходимости (патент №2549489), который был использован у пациентов основной группы. Способ осуществляется под общей, местной или эпидуральной анестезией: производится минилапаротомия на уровне проекции слепой кишки, в рану выводится петля подвздошной кишки на расстоянии 15-20 см от баугиниевой заслонки. На противобрыжечный край выведенной подвздошной кишки накладывается кисетный шов, в центре которого делается разрез и вводится металлическая или пластмассовая втулка. На вводимом в просвет кишки конце втулки имеется общий просвет, противоположный конец представлен в виде двух трубок (рис.1). На одной из них прикреплен полиэтиленовый рукав, на другой имеется клапан. После введения в просвет кишки втулки, кисетный шов вокруг нее затягивается герметично. В просвет восходящей кишки через клапан на втулке вводится дву- или однопросветный зонд и поэтапно путем введения в просвет под небольшим давлением жидкости удаляется содержимое (рис.2). После опорожнения просвета кишки до чистой воды зонд оставляется в просвете и формируется илеостома.

Таким образом, выполняется декомпрессия толстой кишки при obturationalной непроходимости.

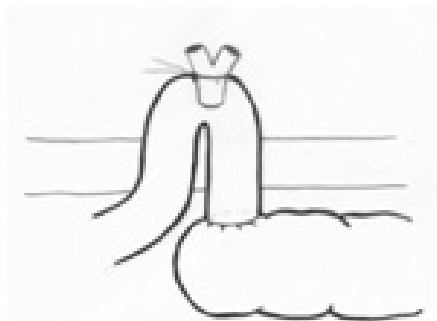


Рисунок 1. Выведенная через минидоступ петля подвздошной кишки с установленной в ее просвет специальной втулкой.



Рисунок 2. Удаление содержимого толстой кишки с помощью зонда, введенного через клапан на втулке.

Результаты и их обсуждение

Илеостомы начала функционировать в течение 9 часов

у всех больных. Приблизительно в это же время начали прослушиваться и кишечные шумы (табл. 2)

Таблица 2.

Динамика основных клинических показателей в основной и контрольной группах после наложения проксимальных двустольных илеостом через минидоступ

Показатель			Перед операцией		Через 6 часов		Через 12 часов		Через 24 часа	
			п	%	п	%		%		%
Боль*	1	15	57,7	2	7,7	-	-	-	-	
	2	5	55,6	2	22,2	-	-			
Тошнота*	1	7	26,9	-	-	-	-	-	-	
	2	3	33,3	1	11,1					
Рвота*	1	3	11,5	-	-	-	-	-	-	
	2	1	11,1							
Вздутие живота*	1	21	80,8	5	19,2	3	11,5	-	-	
	2	8	88,9	6	66,7	5	55,5	1	11,1	
Сухость во рту*	1	6	23,1	1	3,8	-	-	-	-	
	2	2	22,2	1	11,1	-	-	-	-	
Отхождение стула и газов*	1	12	46,2	26	100	26	100	26	100	
	2	4	44,4	9	100	9	100	9	100	
ЧСС	до 80 ударов в минуту*	1	6	23,1	15	57,7	21	80,8	26	100
		2	2	22,2	3	33,3	5	55,6	7	77,8
	80 - 100 ударов в минуту*	1	16	61,5	11	42,3	5	19,2	-	-
		2	6	66,7	6	66,7	4	44,4	2	22,2
	более 100 ударов в минуту*	1	4	15,4	-	-	-	-	-	-
		2	1	11,1	-	-	-	-	-	-
Высокий тимпанит* 1 2		1	16	61,5	2	7,7	-	-	-	-
		2	6	66,7	2	22,2				
Перистальтика кишечника	Ослабленная*	1	2	7,7	-	-	-	-	-	
		2	1	11,1	-	-				
	Усиленная или норма	1	24	92,3	26	100	26	100	26	100
		2	8	88,9	9	100	9	100	9	100

Примечание: * - $p < 0,05$ (достоверные отличия); 1 – больные основной группы; 2 – больные контрольной группы.

Контрольное рентгенологическое исследование после наложения двустольной петлевой илеостомы через 12 часов было выполнено у 8 больных с сохраняющимся вздутием живота. В том числе у 3 больных основной группы и у 5 пациентов контрольной группы. Только у 2 больных контрольной группы сохранялись единичные уровни жидкости и газа, но значительно меньших размеров. У пациентов основной группы рентгенологических признаков кишечной непроходимости не выявлено.

Ультразвуковое исследование через 12 часов после наложения илеостомы выполнено у 19 больных, в том числе у 14 больных основной группы и у 5 больных контрольной. При УЗИ исследовании перистальтика кишечника зарегистрирована у всех 19 больных. Размеры кишечника уменьшились до нормы у 11 больных основной группы и у 2 больных контрольной. У 3 больных основной и у 3 пациентов контрольной группы размеры кишки оставались увеличенными, снеки отечными, толщиной до 3-4 мм. Следует отметить, что у этих больных при клиническом осмотре сохранялось вздутие живота. В последующем уже через 24 часа у этих больных при контрольном УЗИ исследовании явления кишечной непроходимости не были выявлены.

Внутрибрюшное давление как перед, так и после формирования двустольной петлевой илеостомы через минидоступ было измерено у 20 больных обеих групп, в том числе у 15 пациентов основной группы и у 5 контрольной. У 6 из 15 больных основной группы перед оперативным вмешательством выявлена интраабдоминальная гипертензия (ИАГ) 1 степени, средний уровень внутрибрюшного давления составил $13,8 \pm 0,52$ мм рт.ст. У 5 пациентов выявлена ИАГ 2 степени, средний уровень ВБД составил $18,3 \pm 0,29$ мм рт.ст. У 2 больных ИАГ была 3 степени, у одного из них внутрибрюшное давление (ВБД) составило 22 мм рт.ст., у другого 23 мм рт.ст. И у 2 больных имела место 4 степень ИАГ, у одного 27 мм рт.ст., у другого 29 мм рт.ст.

Из 5 больных контрольной группы перед формированием стомы у 2 больных выявлена ИАГ 1 степени, в обоих случаях ВБД было 12 мм рт.ст., еще у двоих выявлена ИАГ 2 степени, у одного из них ВБД составило 17 мм рт.ст., у другого 18 мм рт.ст. И у одного больного имела место 3 степень ИАГ, ВБД составило 21 мм рт.ст.

После наложения двустольной петлевой илеостомы наиболее быстрый эффект был получен у пациентов основной группы. Через 6 часов у всех больных с первой

и второй степенью ИАГ, кроме одного со второй степенью, ВБД снизилось ниже 12 мм рт.ст. У этого больного на рентгенограмме и УЗИ выполненном при поступлении выявлено расширение правых отделов толстой кишки до 15-16 см без вовлечения в процесс тонкой кишки. При выполнении радикального этапа через 8 дней выявлен некроз слизистой в слепой кишке.

У одного больного с 3 степенью ИАГ ВБД снизилось на 9 мм рт.ст., у другого на 11 мм рт.ст. У больных с 4 степенью ИАГ в одном случае отмечено снижение ВБД на 8 мм рт.ст., в другом на 14 мм рт.ст.

Через 12 часов ВБД нормализовалось у остальных кроме одного с 4 степенью ИАГ, хотя показатели у этого больного так же снизились на 6 мм рт.ст., но стали ниже 12 мм рт.ст. после контрольного исследования через 24 часа.

Из 5 больных контрольной группы, которым не было произведено принудительное удаление кишечного содержимого при наложении двустольной петлевой илеостомы через минидоступ, через 6 часов только у одного из пациентов с 1 степенью ИАГ ВБД снизилось ниже 12 мм рт.ст. У второго больного с 1 степенью ИАГ, показатели нормализовались через 12 часов. Со 2 степенью ИАГ через 6 часов внутрибрюшное давление снизилось на 3 мм рт.ст. у одного больного, у второго оно снизилось на 5 мм рт.ст. У обоих пациентов эти показатели оказались в пределах нормы уже к 24 часам. У больного с 3 степенью ИАГ ВБД через 6 часов снизилось только на 3 мм рт.ст., к 12 часам еще на 3 мм рт.ст., к 24 часам еще на 3 мм рт.ст. и только на вторые сутки на фоне активного функционирования стомы давление в брюшной полости снизилось до 6 мм рт.ст.

При исследовании уровня токсемии у больных обеих групп практически во всех случаях отмечено уменьшение уровня интоксикации, но наиболее выраженный эффект получен в основной группе (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика основных лабораторных показателей у больных основной и контрольной групп

Показатель	При поступлении	На 2-е сутки
1	2	3
ЛИИ, расч.ед.		
1	3,73±0,21	2,64±0,17
2	3,56±0,19	2,97±0,21
p	<0,05	<0,05
МСМ, усл.ед.		
1	0,31±0,015	0,21±0,011
2	0,31±0,19	0,27±0,17
p	<0,02	<0,05
Общий белок, г/л		
1	74,56±3,48	75,47±2,73
2	75,23±4,27	75,28±3,78
p	>0,1	>0,1
Альбумин, г/л		
1	37,84±1,76	32,19±2,14
2	38,36±1,87	33,42±2,43
p	<0,05	<0,05
Мочевина, ммоль/л		
1	7,68±0,44	6,32±0,46
2	7,71±0,28	7,21±0,44
p	<0,05	<0,05

1	2	3
Креатинин, мкмоль/л		
1	93,55±6,18	70,46±5,62
2	91,46±5,22	87,38±4,88
p	<0,02	<0,03
Калий, ммоль/л		
1	3,92±0,17	4,54±0,23
2	3,860±,21	4,14±0,32
p	<0,05	<0,05
Натрий, ммоль/л		
1	141,92±1,16	146,56±1,32
2	143,87±1,43	142,42±1,46
p	<0,05	<0,05
Гемоглобин, г/л		
1	135,36±1,88	127,43±1,68
2	136,43±2,18	127,32±1,76
p	<0,001	<0,001
Эритроциты, 10 ¹² /л		
1	4,22±0,35	4,25±0,27
2	4,36±0,34	4,22±0,31
p	>0,1	>0,1
Моноциты, *10 ⁹ /л		
1	56,82±4,74	58,47±3,88
2	55,77±3,97	57,65±3,67
p	>0,1	>0,1

Примечание: p < 0,05 - достоверные отличия; 1 – больные основной группы; 2 – больные контрольной группы.

У 18 больных основной группы лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и другие лабораторные показатели нормализовались уже через 48 часов, у остальных 7 больных – на 3-4 сутки. У 1 больного основной группы ЛИИ нормализовался только к 7 суткам, у данного больного послеоперационное течение осложнилось развитием воспалительного инфильтрата вокруг стомы, который в последующем рассосался на фоне консервативного лечения. У больных контрольной группы признаки интоксикации сохранялись более длительное время. Через 48 часов только у 3 больных из 9 при исследовании ЛИИ, отмечена нормализация этих показателей. Во всех случаях имела место маловыраженная клинко-рентгенологическая картина кишечной непроходимости. Еще у 3 больных нормализация всех лабораторных показателей отмечена к 5 суткам, и у оставшихся 3 больных только к 7 суткам. В последующем у этих 3 больных развились воспалительные осложнения.

Летальных исходов в обеих группах не было. В основной группе осложнения выявлены у 1 (3,8%) больного в виде воспалительного парастомального инфильтрата. В контрольной группе у 3 (33,3%) больных развились осложнения в виде нагноения раны.

Выводы

Использование предложенного способа декомпрессии толстой кишки при острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза позволяет снизить количество осложнений за счет принудительного удаления содержимого толстого кишечника и санации его просвета, что приводит к более быстрой нормализации основных клинических и лабораторных показателей, а также показателей внутрибрюшного давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агавелян А.М., Энфенджян А.К. Обтурационная кишечная непроходимость при колоректальном раке. - Международный хирургический конгресс "Актуальные проблемы современной хирургии": Тез.докл. - Москва. - 2003. - С. 121.
2. Воробьев Г.И., Тотиков В.З. Хирургическая тактика при обтурационном нарушении проходимости ободочной кишки. - Хирургия. - 1993. - № 4. - С. 47-52.
3. Григорьев Е.Г., Цмаило В.М., Нестеров И.В. Этапное хирургическое лечение опухолевой непроходимости толстой кишки. - Второй съезд колопроктологов России: Тез.докл. - Уфа. - 2007. - С. 255-256.
4. Минакин Н.И., Шелехов А.В., Белоногов А.В., Расулов Р.И., Дворниченко В.В. Алгоритм лечения осложненного рака толстой кишки. - Первый съезд колопроктологов России: Тез.докл. - Самара. - 2003 - С. 252-253.
5. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость. - Москва. - 2005. - 223 с.
6. Слесаренко А.С., Золотко А.Е., Турбанова Е.А. Малоинвазивные видеоассистированные операции при острой кишечной непроходимости у больных пожилого и старческого возраста. - Второй съезд колопроктологов России: Тез.докл. - Уфа. - 2007. - С. 384-386.
7. Тиммербулатов М.В., Ибатуллин А.А., Гайнутдинов Ф.М., Куляпин А.В., Арсланов Р.М. Современные подходы к лечению острой толстокишечной непроходимости. - I съезд колопроктологов СНГ: Матер. съезда. - Ташкент. - 2009. - С. 204-205.
8. Тотиков В.З., Тотиков З.В. Рак прямой кишки, осложненный острой обтурационной толстокишечной непроходимостью. - Владикавказ: Изд-во ГБОУ ВПО СОГМА Минздравсоцразвития России. - 2011. - 150 с.
9. Тотиков З.В., Тотиков В.З. Наиболее частые интраоперационные факторы, влияющие на результаты лечения при раке толстой кишки, осложненном непроходимостью. - Анналы хирургии. - 2014. - №2. - С.33-37.
10. Тотиков З.В., Тотиков В.З., Талапова И.М., Тотиков М.З., Асланов А.Д. Способ формирования двустольной петлевой колостомы при толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. - Колопроктология. - 2013. - №1 (43). - С.39-43.
11. Platt V. Malignant bowel obstruction: so much more than symptom control. - Int J PalliatNurs. - 2001. - Vol. 7. - P.547-554.

ПОСТУПИЛА: 21.03.2016

УДК 618.15-007.44:616-018.2

М.Л. Ханзадян¹, В.Е. Радзинский², Т.А. Демура³, А.Е. Донников⁴

МАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОЛАПСЕ ГЕНИТАЛИЙ

¹Российский университет дружбы народов,
кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР,
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8,

²Российский университет дружбы народов,
кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии,
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
Кафедра патологической анатомии им академика А.И. Струкова,
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2,

⁴ООО «НПФ ДНК-Технология»,
Россия, 117587, Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6, кв. 5.

Цель: расширить представления о молекулярно-биохимических изменениях при пролапсе гениталий (ПГ) на основании изучения иммуногистохимических и морфологических особенностей в соединительнотканых структурах связочного аппарата тазового дна и их обусловленность генетическими полиморфизмами ММР/ТМР.

Материалы и методы: обследованы 178 женщин в возрасте от 35 до 65 лет, 134 из них – с рецидивами ПГ (после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища) рандомизированы по группам: I – с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (11,7

баллов в среднем) ($n=86$); II – без признаков ДСТ ($n=48$). Контрольную III группу составили здоровые женщины без признаков ПГ (у 15 проведена гистерэктомия абдоминальным доступом по поводу гиперпластических процессов матки) ($n=44$). Использованы морфологический метод исследования, иммуногистохимический (метод оценки биоптатов тканей крестцово-маточных и круглых связок матки), экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП), генотипирование методом полимеразной цепной реакции полиморфизмов ММП/ТИМП.

Результаты: при морфологическом исследовании связочного аппарата женщин с ПГ выявлены значительное фибрирование, более грубые коллагеновые септы между пучками гладкомышечных волокон и дистрофические изменения отдельных гладкомышечных клеток. В группе с ПГ и признаками ДСТ в 65% образцов выявлена диффузная атрофия, гиалиновая или муцинозная дегенерация гладкомышечной ткани и выраженный отек внеклеточного матрикса. Патобиохимию нарушений при тазовой десценции определяли дисбаланс содержания коллагенов I и III типа с преобладанием последнего, менее прочного; снижение уровня эластина на фоне его значительной фрагментации. Наибольшую выраженность тканевой дегенерации отмечали у женщин с ПГ и проявлениями ДСТ за счет повышенных уровней ММП-1 и -2; содержание ТИМП-1 в группе было наименьшим. Ассоциативные связи с развитием ПГ были установлены у женщин с признаками ДСТ для генетических полиморфизмов: rs3918242C/T гена ММП9 (0,54) ($p=0,007$; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6), rs17576AG гена ММП9 (0,62 против 0,32, $p=0,01$; OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0); rs3025058 5A/6A гена ММП3 (0,52 против 0,45, $p=0,009$; OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1); rs2285053 (rs2285052) C/T гена ММП2 (0,44 против 0,27, $p=0,007$; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5). Статистическая значимость для групп сохранялась после введения поправки на множественные сравнения.

Заключение: полученные данные позволяют раскрыть патогенетические аспекты ПГ – превалирование процессов дегенерации внеклеточного матрикса в условиях диспластического морфогенеза. Установлены генетические предикторы ремоделирования тазового дна с формированием его несостоятельности, позволяющие расширить спектр диагностических возможностей прогрессирования заболевания на начальных стадиях или определить риск его рецидивирования после оперативного лечения. Персонализация ведения женщин групп риска предусматривает исключение или модификацию всех предрасполагающих к развитию заболевания факторов, проведение своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: пролапс гениталий, дисплазия соединительной ткани, коллаген, эластин, внеклеточный матрикс, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, генетические полиморфизмы.

M.L. Khanzadyan¹, V.E. Radzinskiy², T.A. Demura³, A.E. Donnikov⁴

MARKERS OF CONNECTIVE TISSUE REMODELING IN GENITAL PROLAPSE

¹Peoples' Friendship University of Russia,

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive of medicine of Faculty of increase qualification,
8 Miklukho-Maklaia str., Moscow, 117198, Russia,

²Peoples' Friendship University of Russia,

Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology,
6 Miklukho-Maklaia str., Moscow, 117198, Russia,

³Sechenov First Moscow State Medical University,

Anatomic Pathology department,
8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia,

⁴Company DNA-Technology LLC,

fl. 5, Bld. 6, 125Zh, Varshavskoeshosse (high-way), Moscow, 117587, Russia

Purpose: to expand the conception of molecular and biochemical changes in genital prolapse (GP) based on the study of morphological and immunohistochemical features in connective tissue structures of the ligamentous apparatus of the pelvic floor and their dependence on genetic polymorphisms MMP / TIMP.

Materials and Methods: the study involved 178 women aged 35 to 65, 134 of them with GP relapses (after hysterectomy by vaginal access because of a total and partial uterus and vaginal walls prolapse). Patients were randomized into the following groups: I – with manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD) (11.7 points on average) ($n = 86$); II – with no CTD signs ($n = 48$). Control group III consisted of healthy women without any GP signs (among 15 patients abdominal hysterectomy was performed in connection with uterus hyperplastic processes) ($n = 44$). Used: morphological method of studies, immunohistochemical (to assess tissue biopsies of sacrum-uterine and round uterine ligaments), the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs), genotyping by polymerase chain reaction of MMP / TIMP polymorphisms.

Results: the morphological study of women's ligamentous apparatus in cases with GP revealed significant fibrosis, coarser collagen septa among bundles of smooth muscle fibers and degenerative changes in individual smooth muscle cells. The group

with GP and CTD features showed diffuse atrophy, hyaline or mucinous degeneration of smooth muscle tissue and evident edema of extracellular matrix in 65% of samples. Pathobiochemical disorders in cases of pelvic descencia were determined by an imbalance in collagen type I and III content, with the predominance of the latter, less durable; a decrease in elastin levels and its considerable fragmentation. The greatest expression of tissue degradation was observed among women with GP and CTD manifestations on account of increased MMP-1 and -2 levels; TIMP-1 content was lowest in the group. Associations with GP development have been established among women with CTD signs for genetic polymorphisms: rs3918242 CT gene MMP9 (0,54) ($p = 0,007$; OR = 3,2; 95% CI 1,3-7,6), rs17576 AG gene MMP9 (0.62 vs. 0,32, $p = 0,01$; OR = 2,9; 95% CI 1,2-7,0); rs3025058 5A6A gene MMP3 (0.52 vs. 0.45, $p = 0.009$; OR = 3.7; 95% CI 1,3-10,1); rs2285053 (rs2285052) CT gene MMP2 (0.44 vs. 0.27, $p = 0,007$; OR = 3,2; 95% CI 1,3-7,5). Statistical significance for the groups was preserved after the correction for multiple comparisons.

Summary: the data obtained reveal pathogenetic aspects of genital prolapse – the prevalence of extracellular matrix degradation in a dysplastic morphogenesis. Genetic predictors of pelvic floor remodeling including the formation of its insolvency were established, allowing to extend the range of diagnostic possibilities of the disease progression at early stages or detection the risk of recurrence after surgical treatment. Personification of high-risk groups conducting provides for the exclusion or modification of all the factors predisposing to the development of the disease and performing timely treatment and preventive measures.

Keywords: pelvic organ prolapse, dysplasia of connective tissue collagen, elastin, extracellular matrix, matrix metalloproteinase (MMP), tissue inhibitors matrix metalloproteinase (TIMP), genetic polymorphisms

Введение

Проблема пролапса гениталий (ПГ) в связи с превалированием среди пациентов сегмента женщин старших возрастных групп, ростом заболеваемости и тяжелой дисфункцией органов малого таза представляет не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему [1,2].

По прогнозам, в ближайшие 30 лет количество оперативных вмешательств по поводу несостоятельности тазового дна у пожилых женщин увеличится на 45% [3], принимая масштабы «скрытой эпидемии». Вызывает беспокойство констатация заболевания практически у трети женщин репродуктивного возраста [4]. Дисфункция тазовых органов, сочетанная с неполным опорожнением мочевого пузыря и кишечника, симптоматикой чувства тяжести и инородного тела в нижних отделах живота, расстройством мочеиспускания и диспареунией причиняет пациенткам значительные физические и психические страдания.

Сложность ведения больных с ПГ предопределяет ряд нюансов. С одной стороны, ввиду редкой обращаемости объективные признаки заболевания выявляют только у 40% женщин 45-85 лет, с другой – отсутствие клинических проявлений, состояние «ложного благополучия» констатируют практически у двух третей рожавших пациенток с анатомическими признаками тазовой десценции [5]. Итог неутешителен – отсроченность хирургических вмешательств с целью восстановления архитектоники тазового дна при заведомо низком индексе качества жизни. Прогноз для таких пациенток обусловлен не только степенью выраженности структурно-функциональных поражений тазового дна и клинических проявлений заболевания, но и качеством исполнения выбранной технологии оперативного лечения. Стратегическая значимость «хирургического этапа» в разрешении проблемы бесспорна, однако сопряжена с рядом аспектов: при множестве существующих технологий ни одна не может считаться устойчиво эффективной. Вероятность развития рецидива несостоятельности тазового дна в течение 1-3 лет после операции составляет 33-61,3%, что сопряжено с последу-

ющей чередой пластических вмешательств и частичной или полной нетрудоспособности пациенток [6].

Изучение механизмов прогрессирования ПГ – приоритетная научная задача во всем мире, решаемая только при углубленном анализе этиологии и патогенеза заболевания, большинство аспектов которого остаются дискуссионными.

Выявление факторов своевременной оценки риска заболевания, его рецидивов после хирургического лечения будет способствовать повышению эффективности ведения контингента с ПГ и решению практических вопросов улучшения качества их жизни.

Эволюция представлений о генезе заболевания за последнее десятилетие более чем наглядна: изначально его развитие связывали с влиянием факторов, приводящих к резкому повышению внутрибрюшного давления: болезней кишечника и легких, сопровождающихся хроническими запорами и кашлем; тяжелым физическим трудом, менопаузой, гипоестрогенией, неврогенными дисфункциями тазового дна и метаболическим синдромом [3]. Непосредственную передачу внутрибрюшного давления на стенки влагалища с возрастом механической нагрузки и растяжением его тканей во время вагинальных родов ранее рассматривали как основной аспект ПГ, как и денервацию или травму m.levatorani в родах [3,7].

Эпидемиология последних лет указывает на старение, увеличение индекса массы тела и вагинальные роды как на основные предикторы заболевания [2], однако более дискутабельна вероятность развития ПГ в отсутствие повреждения опорных мышечно-фасциальных структур тазового дна в родах через естественные родовые пути, предпосылок к хроническому повышению внутрибрюшного давления при адекватном гормональном фоне.

Ярким примером необходимости векторизации научного поиска в молекулярно-патобиохимию тазовой десценции и анализа потенциальной роли фиброзно-мышечной и соединительной тканей является развитие заболевания у нерожавших женщин, без «традиционных» факторов риска.

Фундаментальные исследования последних лет актуализировали тему теории дисплазии соединительной

ткани (ДСТ) – состояния с различными клиническими проявлениями, определенными висцеромоторными поражениями, возникающими эмбрионально и постнатально, прогрессирующим течением и рядом дисфункциональных проявлений, что позволило приблизиться к пониманию патогенетических основ ПГ на тканевом, органном и организменном уровнях [8]. В срезе особенностей проявлений ДСТ на полиорганном уровне перспективен анализ нарушений метаболизма белков, дефектов синтеза или деградации компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) и дисрегуляции морфогенеза, иммуногистохимии тканей больных с ПГ.

Многообразие функций СТ, определяющих активное участие ее элементов в непрерывном обновлении и перестройке в ответ на нагрузку и повреждение, регулируется наследственными, гормональными и обменными факторами [8].

По итогам исследований отечественных и зарубежных авторов, биологическая несостоятельность СТ при ПГ формируется в результате качественных преобразований, связанных с нарушением метаболизма белков и усилением их литической активности, снижением прочности тканей на разрыв, возрастанием их растяжимости наряду с изменением соотношения коллагенов [14]. Повреждению коллагенового каркаса в поддерживающем связочном аппарате матки и нарушению регулирующих их синтез ферментов, отводится особое внимание, учитывая их роль в ослаблении и перерастяжении СТ и, как следствие, развитии ее несостоятельности [9].

Вариабельность дефектов генов, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, который обеспечивает прочность и целостность тканей и эластина (эластичность и упругость соответственно) как и других компонентов межклеточного вещества и их многообразные сочетания определяет выраженную гетерогенность и полиморфизм ДСТ.

Существенная неоднородность результатов исследований в области патобиохимии ПГ обусловлена, очевидно, различием методик для измерения содержания коллагена и эластина, мест забора биопсийных образцов тазового дна (стенка влагалища, arcustendineous fasciae pelvis, паруретральные ткани, параметрий и крестцово-маточные связки) и выборки пациентов [4].

Ремоделирование ВКМ СТ путем деградации или протеолиза коллагеновых волокон осуществляется посредством матриксных металлопротеиназ (ММП) – семейства внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, сигнальных молекул программируемой гибели клеток, стимулирующих выброс лигандов апоптоза и способных разрушать все типы белков ВКМ. Их участие в ремоделировании тканей, регуляции гомеостаза ВКМ, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей регулируется на нескольких уровнях (ядерный, клеточный, тканевой) [7].

Представителями групп ММП являются интерстициальные коллагеназы (ММП-1, -2, -3), расщепляющие фибриллярный коллаген соответствующих типов; желатиназы (ММП -2 и -9), действующие на аморфный коллаген и фибронектин; стромелизины (ММП-3, -10 и -11), влияющие на различные компоненты межклеточного матрикса), в том числе, на протеогликаны, ламинин, фибронектин и аморфные коллагены.

ММП-1 синтезируется фибробластами СТ и моноцитами и участвует в катаболизме фибриллярных и не-

фибриллярных коллагенов, преимущественно в поддерживающем аппарате органов малого таза. Матриксная металлопротеиназа 2 (ММП2, желатиназа А) – одна из протеиназ ВКМ человека, кодируемая геном ММП2 на 16-й хромосоме. ММП2 специфически активна в отношении коллагена IV, основного компонента базальных мембран, гидролиз которого позволяет усиливать процессы синтеза коллагенов I и III. Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9; желатиназа В) – один из ферментов, участвующих в ремоделировании структур ВКМ. Повышение активности ММП9 приводит к замедлению синтеза белков в СТ, прогрессивной деградации ВКМ за счет более быстрого разрушения структурного остова ткани в сравнении с синтезом [14]. Сообщается, что деградация ВКМ с участием ММП играет большую роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, как и в активном ремоделировании соединительнотканых структур органов малого таза, поддерживающих связок матки и стенок влагалища [4].

Приоритетность в диагностике причин соединительнотканной недостаточности морфологических и иммуногистохимических исследований неоспорима, однако их немногочисленность и противоречивость склоняют к комплексному анализу проблем перинеологии. Остаются неуточненными как биохимические изменения тканей тазового дна женщин с ПГ, так и их генетическая детерминированность.

Представления о генетической составляющей мультифакториальных заболеваний, к которым можно отнести и ПГ, базируются на фактах об ассоциативности вариантного генотипа с риском, превышающим среднепопуляционный [8]. Дисрегуляция морфогенеза СТ инициируется генетическими «поломками», приводящими к нарушению формирования первичной структуры белков и компонентов ВКМ, в дальнейшем – к дестабилизации органно-тканевой архитектоники, составляющей суть дисплазии [9].

С учетом данных о молекулярно-генетической основе ПГ, формирование комплексных представлений патофизиологии заболевания невозможно вне изучения генетических предикторов патобиохимических изменений в соединительнотканых структурах тазового дна. Вклад ММП в возрастание коллагенолиза может быть обусловлен особенностями генетических полиморфизмов и их мутантными формами, определяющими сложное молекулярно-биохимическое взаимодействие в СТ остове структур тазового дна при его несостоятельности. Неоднозначные факты возможной причастности к развитию ПГ полиморфизмов ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП) может объясняться генетической разнородностью популяций в тех зарубежных исследованиях, где рандомизация по этносу не соблюдалась.

Изучение функциональной активности факторов, принимающих участие в биотрансформации компонентов ВКМ, ферментов, детерминирующих внутри- и внеклеточное созревание коллагена и фибриллогенез, будет способствовать объяснению механизмов пато- и морфогенеза, с выделением иммуногистохимических и молекулярно-генетических предикторов развития ПГ, возможностью оценки степени тяжести тазовой дисценции и вероятности послеоперационного рецидивирования.

Цель исследования – расширить представления о молекулярно-биохимических изменениях при ПГ на основании изучения иммуногистохимических и морфологических особенностей в соединительнотканых структурах

связочного аппарата тазового дна и их обусловленность генетическими полиморфизмами MMP/TIMP.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базах кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ проф. В.Е. Радзинский) и патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой – проф. В.С. Пауков).

В исследование включены 178 женщин, обратившихся для обследования в гинекологическое отделение ГКБ №64, из которых 134 – с рецидивами ПГ в возрасте от 35 до 65 лет (76 – после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища). После обследования на предмет наличия признаков ДСТ их рандомизировали по группам: I – с проявлениями недифференцированной ДСТ (малые и большие – 1 и 2 балла соответственно; суммарная градация – до 9 баллов и 10-16 соответственно) (n=86); II группа – без признаков ДСТ (n=48). Контрольную III группу составили здоровые женщины в возрасте от 35 до 52 лет без признаков ПГ (у 15 женщин проведена гистерэктомия абдоминальным доступом по поводу гиперпластических процессов матки – миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия) (n=44).

Критерии включения: наличие несостоятельности тазового дна, признаков недифференцированной ДСТ по критериям Т.И. Кадуриной (2009) для соответствующей группы [10].

Критерии исключения: злокачественные и аутоиммунные заболевания.

Степень выраженности ПГ оценивали по классификации POP-Q (pelvic organ prolaps equantification), предложенной Международным обществом по удержанию мочи (ICS) (1996). Все женщины основной и контрольной группы имели сопоставимое количество родов в анамнезе. Изучен анамнез жизни пациенток, включая перенесенные соматические заболевания. Особое внимание уделено заболеваниям, входящим в симптомокомплекс ДСТ.

В I группе по одному и два малых признака недифференцированной ДСТ констатировали у 39 женщин (45,0% за счет вегетососудистых дисфункций, астенического типа телосложения, легкого образования гематом при незначительных ударах, плоскостопия, миопии, склонности к мышечной астении по данным кистевой манометрии). Большие признаки ДСТ включали наличие патологий скелета, грыж переднебрюшной стенки (паховые и пупочные), склонность к аллергическим реакциям, заболеваниям бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, высокую частоту варикозной болезни, пролапс митрального клапана. Суммарная балльная оценка составила 11,7 баллов в среднем.

В контрольной группе пролапс митрального клапана обнаружили у четырех женщин, у двух – варикозное расширение вен.

С целью гистологического исследования у 54 женщин из групп с ПГ и 15 – здоровых в результате гистерэктомии влагалищным методом было получено по 4 образца ткани: правая и левая крестцово-маточная связка (КМС),

правая и левая круглая связка (КС) матки. Биоптаты фиксировали в нейтральном формалине (10%) и заливали в парафин, после чего изготавливали парафиновые срезы толщиной 4 мкм (ThermoScientificMicromHM355S). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и фукселином по Вейгерту. Изготавливали дополнительные срезы на предметных стеклах MenzelSuperFrostUltraPlus, покрытых адгезивом, и проводили иммуногистохимические реакции (иммунопероксидазные) по стандартной методике с термической демаскировкой антигенов (DakoProtocols) и использованием первичных антител к MMP-1 и -2 (LabVision, readytouse), TIMP-1 (LabVision, 1:50).

Результаты иммуногистохимических реакций оценивали полуколичественным методом по шестибалльной шкале по проценту окрашенных клеток или окрашенного ВКМ и интенсивности окраски: 2 балла – менее 20 % окрашенного ВКМ/клеток, 4 балла – от 20 до 40 %, 6 баллов – более 40 % (n=54 – с ПГ и n=15 – здоровые женщины).

Выполнен анализ полиморфизмов генов MMP и TIMP (n=178): MMP2 rs2285053 (rs2285052)(735 C>T); MMP3 rs3025058 (1171 del>T [5A>6A]); MMP9 rs3918242 (1562 C>T); MMP9 rs17576 (836 (855) A>G (Gln279Arg)); TIMP2 rs2277698 (303 C>T (Ser101Ser)). Генотипы определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом кривых плавления модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacentprobes, kissingprobes) с помощью коммерческих тест-систем (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). ДНК для генотипирования выделяли из образцов периферической крови взятой с ЭДТА в качестве антикоагулянта с помощью комплекта реагентов «Проба-ГС-генетика». Определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программного обеспечения SPSS 13 for Windows.

Для определения статистической значимости различий частот генотипов в группах больных применяли критерий χ^2 . Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. При статистическом анализе результатов рассчитывали частоту встречаемости генотипов, отношение шансов (OR) и его 95%-ный доверительный интервал (OR 95% CI). При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок и достоверности выявленной корреляции рассчитывалась вероятность ошибки p (значимость при $p \leq 0,05$) с учетом введения поправки Бонферрони.

Результаты и их обсуждение

При морфологическом исследовании состава КМС и КС матки выводы сводились к отсутствию различий в строении обеих структурных единиц (правой и левой) и констатации преобладания в их составе фиброзно-эластической ткани с включениями гладкомышечной и сосудистой при ПГ.

Отличительной особенностью образцов связочного аппарата женщин с тазовой десценцией оказалось значительное фиброзирование СТ, наличие более грубых коллагеновых септ между пучками гладкомышечных волокон и дистрофических изменений отдельных гладкомышечных

клеток. В группе с ПГ и признаками ДСТ в 65% образцов было выявлено набухание соединительной ткани (коллагеновых волокон) по типу дезорганизации и выраженный периваскулярный отек.

Вариабельность отклонений от физиологической нормы в образцах тканей связочного аппарата женщин с ПГ сводилась к наибольшей деструкции в группе с клиническими проявлениями ДСТ.

Разрыхление СТ наряду с уменьшением ее эластичности, растяжимости и прочности сопровождалось дегградацией волокон и повышенным распадом коллагена, определяя патобиохимию нарушений при тазовой дисфункции.

Здоровых женщин отличал высокий индекс соотношения коричнево окрашенных глыбокколлагена I/III типов во ВКМ КМСи КСматки. При ПГ соотношение было обратным за счет превалирования в группе содержания коллагена III типа – высокого в КМС и умеренного – в КС матки, определяющего снижение механической прочности тканей тазового дна. Низкий уровень экспрессии коллагенов I типа (3,2 и 2,7 баллов соотв.) в группе с ПГ в КМС и КС матки значительно уступал значениям здоровых женщин (5,5 и 4,2 баллов соотв.). Клинически подобные параллели реализовались в наличии в группах с ПГ женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей, недержанием мочи на фоне снижения гипермобильности шейки мочевого пузыря и другими проявлениями ДСТ.

Особенностью распределения эластичного компонента в связках здоровых женщин следует считать равномерность и «монокитность» вдоль коллагеновых волокон, во ВКМ и фибробластах СТ, стенках артериол КМС и КС матки в виде коричнево окрашенных тяжей. В КС матки экспрессия эластина несколько превосходила таковую в КМС.

При исследовании степени развития эластических волокон в связочном аппарате матки с помощью окрашивания фукселином по Вейгерту у женщин с ПГ выявлено снижение их количества на фоне значительной фрагментации и визуализации «глыбок».

Экспрессию MMP-1 и -2 определяли как коричневое окрашивание ВКМ, гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов, причем количественная оценка маркеров при несостоятельности тазового дна превосходила показатели здоровых женщин.

Связочный аппарат пациенток с ПГ характеризовался повышенным уровнем металлопротеиназной активности

в сравнении с показателями в контроле. Количественная оценка среднего уровня экспрессии MMP-1 при наличии в группе женщин с ПГ признаков ДСТ оказалась значительно больше, чем в контроле ($4 \pm 1,2$ балла и $2 \pm 0,8$ балла, $p < 0,05$) (табл.1).

Таблица 1.

Содержание ММП и TIMP, M $\pm$ m

Группы	n	MMP-1	MMP-2	TIMP-1
Больные с пролапсом гениталий и ДСТ	38	$4,0 \pm 1,2^*$	$6,0 \pm 0,3^*$	$1,5 \pm 0,5^*$
Больные с пролапсом гениталий без ДСТ	16	$3,6 \pm 0,6^*$	$5,4 \pm 0,5^*$	$2,8 \pm 0,6^*$
Контроль	15	$2,0 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,7$

* - достоверность отличий ($p < 0,05$) – от здоровых женщин

Уровень экспрессии MMP-2 при ПГ составил $6 \pm 0,3$ балла, что в полтора раза превышало показатель накопления фермента у здоровых женщин ($4 \pm 0,5$ балла, $p < 0,05$). Показатель содержания MMP-2 при ПГ ($6 \pm 0,3$ балла) значимо превышал уровень накопления фермента в контрольной группе ($4 \pm 0,5$ балла, $p < 0,05$). Уровень маркеров тканевой дегградации при несостоятельности тазового дна в отсутствие признаков ДСТ также превосходил показатели здоровых женщин, однако в меньшей степени. Содержание уровней MMP-1 и MMP-2 в среднем составило $3,6 \pm 0,6$ и $5,4 \pm 0,5$ баллов соответственно, что указывало на превалирование процессов дегградации ВКМ в условиях диспластического морфогенеза.

Содержание маркера TIMP-1, окрашиваемого цитоплазме фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных клеток и во ВКМ в группе здоровых женщин в коричневый цвет, оказалось умеренным ($4 \pm 0,7$ баллов). Показатель экспрессии TIMP-1, при ПГ у женщин с ДСТ был значимо снижен ($1,5 \pm 0,5$ балла, $p < 0,05$) в сравнении с показателем в контроле ($4,0 \pm 0,7$), в группе без проявлений ДСТ составил $2,8 \pm 0,7$ баллов ($p < 0,05$).

Анализ распределения частот генотипов (табл. 2) локуса 1562 гена MMP9 больных с ПГ показал значимые различия в зависимости от наличия в группах признаков ДСТ.

Таблица 2.

Частота генетических полиморфизмов MMP и TIMP2

№	Группы			N	Пролапсгениталий	Контроль	P(<0,0167)	OR	CI
1	2			3	4	5	6	7	8
Без ДСТ	MMP9 1562 C>T	CC	абс.	66	41	25	0,32 доминантная модель	1,4	0,7-3,0
			%		0,48	0,57			
		CT	абс.	50	37	13			
			%		0,43	0,29			
		TT	абс.	14	8	6			
			%		0,09	0,14			

1	2			3	4	5	6	7	8
С ДСТ	MMP9 1562 C>T	CC	абс.	39	14	25	0,007 доминантная модель	3,2	1,3-7,6
			%		0,29	0,57			
		CT	абс.	39	26*	13			
			%		0,54	0,29			
		TT	абс.	14	8	6			
			%		0,17	0,14			
Без ДСТ	MMP9 836 (855) A>G	AA	абс.	72	49	23	0,37 доминантная модель	1,6	0,6-4,7
			%		0,57	0,52			
		AG	абс.	42	28	14			
			%		0,33	0,32			
		GG	абс.	16	9	7			
			%		0,1	0,16			
С ДСТ	MMP9 836 (855) A>G	AA	абс.	36	13	23	0,01 доминантная модель	2,9	1,2-7,0
			%		0,27	0,52			
		AG	абс.	44	30*	14			
			%		0,62	0,32			
		GG	абс.	12	5	7			
			%		0,1	0,16			
Без ДСТ	MMP3 1171 Del>T 5A>6A	5A5A	абс.	27	20	7	0,02 доминантная модель	2,6	1,1-5,7
			%		0,23	0,16			
		5A6A	абс.	69	49	20			
			%		0,57	0,45			
		6A6A	абс.	34	17	17			
			%		0,19	0,39			
С ДСТ	MMP3 1171 Del>T 5A>6A	5A5A	абс.	23	16	7	0,009 доминантная модель	3,7	1,3-10,1
			%		0,33	0,16			
		5A6A	абс.	45	25*	20			
			%		0,52	0,45			
		6A6A	абс.	24	7	17			
			%		0,15	0,39			
Без ДСТ	MMP2 735 C>T	CC	абс.	62	35	27	0,03 доминантная модель	2,3	1,1-4,9
			%		0,47	0,61			
		CA	абс.	55	43	12			
			%		0,32	0,27			
		AA	абс.	13	8	5			
			%		0,2	0,11			
С ДСТ	MMP2 735 C>T	CC	абс.	46	19	27	0,007 доминантная модель	3,2	1,3-7,5
			%		0,39	0,61			
		CA	абс.	33	21*	12			
			%		0,44	0,27			
		AA	абс.	13	8	5			
			%		0,17	0,11			
Без ДСТ	TIMP2 G>A 101 S	GG	абс.	56	33	23	0,13 доминантная модель	1,8	0,8-3,7
			%		0,38	0,52			
		GA	абс.	61	47	14			
			%		0,55	0,32			
		AA	абс.	13	6	7			
			%		0,07	0,16			
С ДСТ	TIMP 2 G>A 101 S	GG	абс.	46	23	23	0,43 доминантная модель	1,6	0,5-5,6
			%		0,4	0,52			
		GA	абс.	34	20	14			
			%		0,42	0,32			
		AA	абс.	12	5	7			
			%		0,1	0,16			

У здоровых женщин частота исследуемых генетических полиморфизмов соответствовала ожидаемым показателям.

Частота полиморфизма rs3918242 гена MMP9 в обеих группах с ПГ превосходила показатель здоровых женщин (0,29), однако чаще – при наличии проявлений ДСТ (0,54) ($p=0,007$; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6). Несмотря на тенденцию к превалированию аллеля СТ у больных с ПГ без признаков ДСТ в сравнении со здоровыми (0,43 против 0,29), его частота оказалась соотносима с носительством «протективного» аллеля СС (0,48).

Распределение аллельного варианта AGrS17576 (836 (855) гена MMP9 у больных с несостоятельностью тазового дна без признаков ДСТ и здоровых не отличалось (0,33 и 0,32). В группах с клиническими проявлениями ДСТ частота генотипа AG достоверно преобладала (0,62 против 0,32, $p=0,01$; OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0), указывая на ассоциативную связь полиморфизма с ПГ.

Гомозиготный аллель 5A5A гена MMP3 вследствие экспрессии гена связывают с высокой функциональной активностью, что позволяет рассматривать его как один из ключевых медиаторов в развитии несостоятельности тазового дна. Повышенный удельный вес полиморфизма 5A6A достоверно чаще присутствовал в генотипе пациенток с ПГ, однако после введения поправки Бонферрони ассоциации в группе женщин без ДСТ оказались незначимы.

При наличии проявлений ДСТ для полиморфизма rs3025058 (1171 del>T [5A>6A]) гена MMP3 была доказана связь с ПГ (0,52 против 0,45, $p=0,009$; OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1), что давало основание считать его фактором избыточной дегенерации ВМК и ремоделирования структур тазового дна. Носительство аллеля 6A ассоциировалось с низкой функциональной активностью и, соответственно, сниженной экспрессией белка в структурах связочного аппарата тазового дна в сравнении с представительницами с генотипом 5A5A.

Частота варианта rs2285053 (rs2285052) СТ гена MMP2 (0,32 против 0,27) у больных ПГ без проявлений ДСТ встречалась несколько чаще, чем в контрольной группе, однако после введения поправки Бонферрони статистически значимых отличий выявлено не было. В группах с клиническими признаками ДСТ у носительниц полиморфизма СТ была установлена взаимосвязь с развитием тазовой десценции даже после поправки на множественные сравнения (0,44 против 0,27, $p=0,007$; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5).

Распределение полиморфных вариантов гена TIMP2 rs2277698 между группами женщин с ПГ без проявлений ДСТ и контролем значимо не отличалось, несмотря на некоторое преобладание аллеля GA (0,42 и 0,32). Генотип GA в группе женщин с клиническими признаками ДСТ составил 0,5 ($p=0,007$; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5), в группе сравнения встречался достоверно реже (0,27).

Результаты исследований показывают, что независимо от приобретенных факторов риска женщины с ПГ отличаются морфологическими особенностями связочного аппарата тазового дна. Выраженная дезорганизация тканевой архитектоники (диффузная атрофия, гиалиновая или муцинозная дегенерация ткани и отек ВМК) отличала отдельных пациенток с проявлением ДСТ. Деваскуляризация тканей в образцах связочного аппарата присутствовала в группе с ПГ и признаками ДСТ в большем количестве образцов тканей как подтверждение хронической локальной ишемии, детерминированной молекулярно-биохимическими сбоями.

Выявленный дисбаланс коллагенов I и III типов в патологических образцах связочного аппарата женщин с ПГ

подтвержден зарубежными исследователями, причем в отсутствие какой-либо зависимости между возрастом менопаузы и паритетом [11]. Преобладание при несостоятельности тазового дна синтеза коллагена III типа, относящегося к эмбриональным белкам с низкой прочностью коррелирует с системным снижением уровня коллагена, определяющего целостность соединительнотканного остова на примерах оценки его экспрессии в передней стенке влагалища, тазовой фасции, круглых связках матки [12]. Существенной при тазовой десценции представляется не только диспропорция коллагенов с преобладанием волокон III типа, но и их качественные преобразования – больший диаметр фибрилл и значительные промежутки между ними [13]. Полученные результаты соответствуют данным, что основой несостоятельности тазового дна выступают изменения в коллагеновом каркасе связочного аппарата матки, снижение синтеза общего коллагена и преобладание его незрелой фракции при дефиците компонентов ВКМ, определяющих ослабление и перерастяжение СТ и, как следствие, несостоятельность тазового дна.

Признаки аномального метаболизма эластина при ПГ доказаны в экспериментальных исследованиях, отмечены в тазовой фасции и передней стенке влагалища наряду с наблюдениями их меньшей ширины в сравнении с группой контроля (0,9 мкМ против 1,8 мкМ) [14]. Ослабление эластического каркаса и нарушение в распределении и строении этих волокон обуславливает избыточную растяжимость КС и КМС, что наряду с ухудшением микроциркуляции и ишемией тазовых структур отрицательно сказывается на развитии сосудистого русла.

Активное ремоделирование СТ поддерживающих связок матки и стенок влагалища, свойственное тазовой десценции, реализовалось в нарушении экспрессии MMP, определяющих сбалансированность протеолиза компонентов ВКМ. Возрастание уровня MMP-1 и MMP-2 в КМС и КС матки соответствовало данным об их избыточной активности в вагинальных тканях [12]. Совокупность молекулярных патобиохимических изменений при ПГ – дефицит коллагена I типа в КМС и возрастание уровня MMP-1 отмечали также зарубежные авторы [5].

Представления о генетической детерминированности ПГ сформировались на основании исследований, посвященных поиску генов-кандидатов, контролирующих аномальный метаболизм белков ВКМ в структурах тазового дна, с формированием дисбаланса между активностью MMP и их ингибиторов. Выявление генетических биомаркеров ПГ может быть использовано для стратификации групп риска развития заболевания.

Дегенерация ВКМ многих компонентов СТ, катализируемая MMP, выступает одним из ключевых звеньев патогенеза ПГ. Полученные результаты позволяют подтвердить многофункциональность MMP – как маркеров не только активности патологических процессов (сердечно-сосудистых процессов, ревматоидного артрита, обструктивной болезни легких, некоторых видов онкологических заболеваний), но и тканевого ремоделирования, составляющего патофизиологическую основу ПГ [16,17].

Избыточная биодеградирующая способность MMP-3, стромелизина-1, на компоненты ВКМ – протеоглики, коллаген II, IV, IX и XI типов, ламинин и фибронектин оказалась предопределена преобладанием полиморфизма rs3025058 гена MMP3 (1171 del>T [5A>6A]).

Установленная ассоциация связи полиморфизма 5A6A с развитием тазовой десценции только в группе с проявлени-

ями ДСТ позволяет утверждать о ПГ как частном органном поражении, точечной реализации генетической предрасположенности. Данное заключение разнится с результатами мета-анализа о причастности полиморфизма гена ММР3 к развитию тазовой десценции в двух выборках европейских женщин и побуждает к дальнейшим исследованиям в области анализа генетических предикторов заболевания [18].

Роль экспрессии протеазы ММР-9, кодируемой одноименным геном, как кофактора избыточной деградации коллагена и эластина во ВКМ в структурах тазового дна и вагинальной ткани женщин с ПГ ранее обсуждалась, подтверждая значимость выводов [2,3].

Chen и соавт., изучавшие частоту встречаемости трех одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) ММР9 (rs3918242, rs17576, и rs2250889) в популяции тайваньских женщин (92 со II-IV стадиями ПГ и 152 здоровых) с помощью метода многофакторной логистической регрессии установили существенное различие в распределении полиморфизма rs17576 между группами [19]. Установлена взаимосвязь генотипов AG и GG с ПГ.

Несмотря на данные о возрастании при ПГ активности ММР9 в соединительнотканых структурах тазового дна, по результатам мета-анализа в четырех выборках итальянских женщин, тайваньской и белых американок, значительных различий в частоте варианта rs17576 установлено не было [18]. Совокупный эффект встречаемости полиморфизма rs3918242 гена ММР9 в мета-анализе двух выборок был незначителен, тогда как ассоциативные связи с ПГ для других полиморфных локусов оказались наиболее выраженными: 1) rs3918253 (OR-0,64, 95% CI 0.41-1.0, $p = 0,05$); и 2) rs3918256 (OR-0,64, 95% CI 0.41-1.01, $p = 0,05$) [20]. Преобладание генотипов СТ (полиморфизм rs3918242) и AG (rs17576) гена ММР9 обнаруживали у женщин с проявлениями ДСТ.

Тенденция к превалированию полиморфного варианта rs2277698 гена ТИМР2 при ПГ позволяет говорить о генетической детерминированности к развитию заболевания и возможности выявления предрасполагающих комбинаций

с формированием групп риска. Преобладающее количество ассоциативных моделей у женщин с ПГ и признаками ДСТ позволяют сделать вывод о молекулярной идентичности коллагенопатий и нарушений, реализующихся в различных органных проявлениях - варикозном расширении вен, гипермобильности суставов и несостоятельности тазового дна.

Установленные различия в количестве, характере распределения и локализации коллагеновых и эластических волокон наряду с нарушением экспрессии кодирующих белки генов, в частности, семейства ММР и ТИМР, определяют многоуровневость изменений микроархитектоники тазового дна при ПГ. Основой структурно-функциональных дефектов тазового дна выступают патобиохимические реакции с наибольшей выраженностью дисметаболических превращений при сочетании ПГ с проявлениями ДСТ. Очевидно, что результативность таргетного лечебного воздействия возможна лишь на ранних стадиях заболевания, до пиковых значений аномального метаболизма в СТ компонентах тазового дна.

Персонификация тактики ведения женщин группы риска предусматривает исключение или модификацию всех предрасполагающих к развитию заболевания факторов, проведение лечебно-профилактических мероприятий для предупреждения прогрессирования или снижения клинических проявлений болезни, сокращения частоты послеоперационных рецидивов.

Реализация аномального ремоделирования тазового дна при наличии генетической предрасположенности и прочих проявлений ДСТ доказуема, однако инвазивным морфологическим и иммуногистохимическим методам исследования альтернативно генетическое типирование, проводить которое следует при наличии наследственной отягощенности или начальных клинических проявлениях заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов и интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е. Перинеология. – Москва, 2010. – 372 с.
2. Budatha M, Roshanravan S, Zheng Q, et al. Extracellular matrix proteases contribute to progression of pelvic organ prolapse in mice and humans. *J Clin Invest*. 2011 May;121(5):2048-59.
3. Zong W, Stein SE, Starcher B, et al. Alteration of vaginal elastin metabolism in women with pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2010 May;115(5):953-61.
4. De Landsheere L, Munaut C, Nussgens B, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: a literature review. *IntUrogynecol J*. 2013 Dec;24(12):2011-20.
5. Sliker-ten Hove MC, Pool-Goudzwaard AL, Eijkemans MJ, et al. Prediction model and prognostic index to estimate clinically relevant pelvic organ prolapse in a general female population. *IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009 Sep;20(9):1013-21.
6. Yu HY, Yang X, Li GH. Prospective study of the impact on lower urinary tract symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi*. 2011 Aug;46(8):570-3.
7. Malemud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci*. 2006 May 1;11:1696-701.
8. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). – СПб.: Невский диалект, 2000. – 271 с.
9. Chen B, Yeh J. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1768-72.
10. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани». Руководство для врачей. – ЭЛБИ, СПб, 2009. – 704 с.
11. Yucel N, Usta A, Guzin K, et al. Immunohistochemical analysis of connective tissue in patients with pelvic organ prolapse. *J MolHistol*. 2013 Feb;44(1):97-102.
12. Gabriel B, Watermann D, Hancke K, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 2 in uterosacral ligaments is associated with pelvic organ prolapse. *IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Sep;17(5):478-82.
13. Abramowitch SD, Feola A, Jallah Z, et al. Tissue mechanics, animal models, and pelvic organ prolapse: a review. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2009 May;144Suppl 1:S146-58.
14. Karam JA, Vazquez DV, Lin VK, et al. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. *BJU Int*. 2007 Aug;100(2):346-50.
15. Vulic M, Strinic T, Tomic S, et al. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2011 Apr;155(2):225-8.
16. Chen L, Wang T, Liu L, et al. Matrix metalloproteinase-9 -1562C/T promoter polymorphism confers risk for COPD: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e60523.
17. Li M, Shi J, Fu L, et al. Genetic polymorphism of MMP family and coronary disease susceptibility: a meta-analysis. *Gene*. 2012 Mar 1;495(1):36-41.

18. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb;212(2):199.e1-24.
19. Chen HY, Lin WY, Chen YH, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Apr;149(2):222-4.
20. Wu JM, Visco AG, Grass EA, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic polymorphisms and the risk for advanced pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2012 Sep;120(3):587-93.

ПОСТУПИЛА: 15.07.2016

УДК 616.149-008.341.1-005.1-89

Ю.В. Хоронько, С.И. Дударев, К.А. Глебов

АДАПТИРУЮЩАЯ ПОРТАЛЬНАЯ ДЕКОМПРЕССИЯ И ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОРТОСИСТЕМНЫХ ШУНТИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии,
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: khoronko507@gmail.com*

Цель: улучшить результаты портосистемных шунтирующих вмешательств при осложненной портальной гипертензии применением на этапе предоперационной подготовки адаптирующей медикаментозной портальной декомпрессии.

Материал и методы: проанализированы результаты операции TIPS/ТИПС у 113 больных, у 60 из которых на дооперационном этапе применена методика адаптирующей портальной декомпрессии селективным вазоконстриктором октреотидом в сочетании с неселективными бета-адреноблокаторами.

Результаты: установлено более гладкое течение послеоперационного периода и восстановление клинко-лабораторных показателей в группе пациентов, у которых операции TIPS/ТИПС предшествовало проведение адаптирующей портальной декомпрессии.

Заключение: для профилактики усугубления печеночной недостаточности у больных с осложненной портальной гипертензией, подвергающихся портосистемным шунтирующим пособиям, целесообразно проведение дооперационной адаптирующей портальной декомпрессии

Ключевые слова: портальная гипертензия, операция TIPS/ТИПС, печеночная недостаточность, селективные вазоконстрикторы.

Yu.V. Khoronko, S.I. Dudarev, K.A. Glebov

ADAPTING PORTAL DECOMPRESSION FOR ELEVATION OF EFFICACY OF PORTOSYSTEMIC SHUNTING OPERATIONS IN PORTAL HYPERTENSION

*Rostov State Medical University,
Department of operative surgery and topographic anatomy,
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: khoronko507@gmail.com*

Purpose: to improve the results of portosystemic shunting surgical interventions using of procedures of adapting portal decompression during preoperation period.

Materials and Methods: the results of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS procedure) in 113 patients were analyzed. In 60 cases the procedure of adapting portal decompression during a period 3-5 weeks using selective vasoconstrictor octreotide in complex with non-selective beta-blockers.

Results: during the follow-up postoperative period in group of patients who were undergone for adapting portal decompression the restitution of clinical and laboratory data was noticed and does not increase occurrence of hepatic insufficiency in comparison with control group.

Summary: using of adapting portal decompression in preoperative period before TIPS procedure in patients with complicated portal hypertension is effective for prophylaxis of making worse of hepatic insufficiency.

Keywords: portal hypertension, TIPS procedure, hepatic insufficiency, selective vasoconstrictors

Введение

Значительное снижение портальной перфузии, возникающее при выполнении портосистемного шунтирующего вмешательства, может способствовать прогрессированию печеночной недостаточности (Пен) или усугублению гепаторенального синдрома (ГРС) [1,2]. Развитие подобной ситуации у пациента с осложненной портальной гипертензией (ПГ) цирротического генеза нередко приводит к фатальным последствиям. Этот факт стал одной из причин почти полного отказа от создания прямых порто-кавальных соустьев и внедрения в хирургическую практику более прогрессивного дистального сплено-рентального анастомоза и иных, так называемых, парциальных шунтов [3,4]. К сожалению, достоинства данных оперативных методик в значительной степени нивелируются их существенным недостатком, а именно трансабдоминальным характером вмешательства, которое может стать непереносимым пациентами, находящимися в суб- и декомпенсированной стадиях Пен. Миниинвазивной альтернативой является трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS/ТИПС), вполне удовлетворительно переносимое больными, имеющими выраженную Пен (классы В и С по Child-Pugh), даже усугубленную варикозным пищеводно-желудочным кровотечением (ВПЖК) [5,6,7]. Следует, однако, признать, что шунтирующая процедура TIPS/ТИПС, имеющая доказанную эффективность, в ряде случаев может спровоцировать усугубление Пен, вызванное хирургической портальной декомпрессией [8,9]. Несмотря на то что достигаемое созданием шунта уменьшение градиента печеночного венозного давления (ГПВД) благоприятно сказывается на течении заболевания и создает условия для снижения риска развития таких серьезных осложнений, как рецидивы ВПЖК, прогрессирование асцита или ГРС, у некоторых больных после операции TIPS/ТИПС состояние ухудшается [10,11].

Вышеизложенное стало поводом для изучения влияния рукотворного шунтирования на портальный кровоток и разработки таких мероприятий, которые позволили бы адаптировать печень, пораженную циррозом, к выраженной портальной декомпрессии, возникающей в результате проведения портосистемного шунтирующего пособия и, в частности, операции TIPS/ТИПС. Хорошо известна роль селективных бета-адреноблокаторов, используемых в качестве средств, обеспечивающих снижение давления в системе воротной вены (ВВ), однако результат их применения незначителен [12,13]. Более эффективно, чем бета-адреноблокаторы, портальное да-

вление снижают селективные вазоконстрикторы из групп синтетических аналогов соматостатина и вазопрессина [14,15]. Проведение пролонгированной медикаментозной портальной декомпрессии на этапе подготовки пациента к операции TIPS/ТИПС может быть использовано для адаптации системы ВВ и обеспечения приспособления печеночной паренхимы к новым условиям портальной перфузии после шунтирования.

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов, подвергающихся портосистемным шунтирующим вмешательствам при осложненной ПГ, применением на этапе предоперационной подготовки адаптирующей портальной декомпрессии октреотидом в сочетании с неселективными бета-адреноблокаторами.

Материал и методы

Из общего количества 198 пациентов, подвергшихся с 2007 по 2016 гг. в хирургической клинике ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ операции TIPS/ТИПС по поводу осложненной ПГ, обусловленной циррозом печени, методом случайной выборки отобраны 113 больных. Они были разделены на две группы наблюдений, сопоставимых по основным клинико-диагностическим показателям. В первую (контрольную) группу включены 53 пациента, прошедшие общепринятую предоперационную подготовку. Вторую группу составили 60 больных, которым, в дополнение к стандартным подготовительным мероприятиям, проводилась адаптирующая портальная декомпрессия. Она заключалась в том, что на протяжении 3-5 недель, предшествующих шунтирующему вмешательству, больные получали октреотид в дозировке 100-200 мкг подкожно через каждые 8-12 часов и пропранолол 20 мг per os ежедневно. Необходимость выполнения операции TIPS/ТИПС была продиктована наличием осложнений ПГ. У 81 больного это были состоявшиеся в недавнем анамнезе ВПЖК и еще у 32 – асцит, рефрактерный к медикаментозным мероприятиям, причем в 7 случаях имели место клинико-лабораторные признаки ГРС 2 типа. Включение в группы исследования пациентов, которым шунтирующее вмешательство выполнялось, казалось бы, по двум различным показаниям, было обусловлено следующей причиной: и варикозная геморрагия, и асцит имеют единый патогенетический механизм, базирующийся на повышении давления в системе ВВ, устранение которого и является целью шунтирующей операции. Кроме того, во всех случаях ПГ имела цирротический генез. У больных нередко отмечалось наличие сразу нескольких признаков,

за развитие которых патогенетическую ответственность несет ПГ. Так, пищеводно-желудочный варикоз имел место не только у каждого из 81 пациента с ВПЖК, но и у 30 из 32 больных, оперированных по поводу рефрактерного асцита. Аналогично этому факту, асцит, как симптом ПГ, в ряде случаев присутствовал у тех пациентов, которые поступали с пищеводно-желудочными геморрагиями. Из 37 больных I группы асцит был у 14, а из 44 больных II группы – у 15. Таким образом, объединение по критерию показаний к операции этих двух подгрупп в каждой группе клинических исследований целесообразно, исходя из задач, решаемых настоящим исследованием.

Преобладали лица мужского пола: в I (контрольной) группе – 33 (62,3%), во II – 40 (66,7%). Средний возраст $44,9 \pm 4,8$ и $45,2 \pm 4,3$ лет, соответственно. Отмечены равнозначные пропорции этиологических факторов, приведших к развитию цирроза. Наиболее частой причиной ЦП были вирусные гепатиты: в I (контрольной) группе – 30 человек (56,6%), во II – 35 (58,4%), преимущественно за счет гепатита С. Алкогольное поражение отмечено у 34,0% в I (контрольной) и у 33,3% – во второй. Выраженность хронической ПечН по классам A/B/C, классифицированной в соответствии с критериями Child-Pugh, в I (контрольной) группе имела распределение 1/27/25, а во второй – 3/32/25, что свидетельствует о преобладании больных с суб- и декомпенсированными стадиями процесса.

Для прогнозирования риска портосистемного шунтирующего вмешательства использовали шкалу MELD (Model for End-Stage Liver Disease), рассчитанную по формуле: $R = 9,6 \times \log_e(\text{креатинин mg/dL}) + 3,8 \times \log_e(\text{билирубин общий mg/dL}) + 11,2 \times \log_e(\text{МНО}) + 6,4 \times (0 - \text{при алкогольном циррозе или холестатических поражениях печени}; 1 - \text{при вирус-ассоциированных циррозах});$ расчет креатинина – $\text{mg/dL creat} = \text{ммоль/л} \times 0,088$, расчет билирубина – $\text{mg/dL bil} = \text{ммоль/л} \times 0,058$. Максимально возможная сумма баллов составляет 40, интерпретация по баллам: <11 – низкая степень риска (1 больной в I группе и 3 – во II-й); 11–17 – умеренная (40 – в I группе и 44 – во II-й); 18–24 – высокая (по 10 в каждой группе); >24 (2 пациентов в I-й и 3 во II-й). Из приведенных цифр следует, что в обеих группах риск предстоящего вмешательства оценен, как умеренный (75% и 73%, соответственно группам клинических наблюдений).

Техника операции TIPS/ТИПС в нашем исполнении не отличалась от общепринятой. Процедуру проводили под местной анестезией, дополненной внутривенным введением 2%-ного раствора сибазона (4 мл). В процессе вмешательства проводили измерение давления прямой манометрией: в правой печеночной вене (до и после формирования внутрипеченочного шунта), в ВВ (на этапе её пункции непосредственно перед выполнением прямой портографии и на заключительном этапе операции, после шунтирования), а также расчет ГПВД до и после создания шунта. Анализировали осложнения и летальность. В I группе из 53 оперированных в 15 случаях (28,3%) объем вмешательства ограничился выполнением монопроцедуры TIPS/ТИПС. У остальных 38 пациентов (71,7%) операция TIPS/ТИПС была дополнена селективной эмболизацией левой или задней желудочной вен (ЛЖВ/ЗЖВ). Как правило, поводами для применения комбинированной методики являлись указания на один или более эпизодов кровотечения в анамнезе, наличие варикоза 3 степени, исходные риски геморрагических осложнений. Во II группе пациентов лишь в 20 случаях из 60 больных (33,3%)

было выполнено оперативное вмешательство в объеме монопроцедуры TIPS/ТИПС. Еще 40 пациентам (66,7%) операция TIPS/ТИПС была дополнена селективной эмболизацией ЛЖВ/ЗЖВ. Следует акцентировать внимание на том, что в подгруппах пациентов, у которых показанием к операции TIPS/ТИПС было ВПЖК, необходимость в дополнительной процедуре селективной эмболизации ЛЖВ/ЗЖВ была практически у всех (81), но технически она оказалась осуществима у 75 пациентов. В то же время в подгруппах пациентов с рефрактерным асцитом (по 16 в каждой группе, всего 32) необходимость в выполнении селективной эмболизации в дополнение к операции TIPS/ТИПС была лишь в тех случаях, когда при ФЭГДС визуализировались маркеры возможного разрыва варикозов. Они были выявлены лишь у 3 пациентов. Течение послеоперационного периода оценивали по совокупности клинических, лабораторных данных (общий анализ крови, биохимический профиль, показатели коагулограммы) и результатов инструментальных исследований.

Результаты и их обсуждение

У всех 113 пациентов операцией TIPS/ТИПС была достигнута эффективная портальная декомпрессия, выразившаяся в редукции пищеводно-желудочного варикоза, спленомегалии и гиперспленизма, и тенденции к уменьшению асцита. Достижение декомпрессии в системе ВВ регистрировалось манометрией. В данных наблюдениях давление в ВВ до операции составляло $22,1 - 36,0$ мм рт.ст ($29,6 \pm 2,5$), после – $12,6 - 26,3$ мм рт.ст ($20,3 \pm 1,1$), $p < 0,05$; давление в печеночной вене $11,7 \pm 0,6$ до операции и $13,2 \pm 0,4$ после TIPS/ТИПС. Рассчитан ГПВД, составивший до операции $18,8 \pm 2,1$ и после вмешательства $7,2 \pm 0,6$ ($p < 0,05$). Как известно, адекватной портальной декомпрессией считается снижение данного показателя не менее, чем на 50% от исходного.

Анализ результатов сравнения давления в печеночной и воротной венах, а также ГПВД позволил установить отличие, выразившееся в более низком исходном портальном давлении в группе больных, которым проводили адаптирующую медикаментозную декомпрессию. Так, если в I (контрольной) группе непосредственно перед шунтированием давление в воротной вене составило $32,4 \pm 2,4$ мм рт.ст, то во II группе аналогичный показатель оказался равным $26,5 \pm 1,8$ ($p < 0,05$). При этом существенной разницы результатов манометрии в печеночных венах отмечено не было: $12,0 \pm 0,9$ мм рт.ст в I-й и $11,6 \pm 0,3$ во II-й ($p > 0,05$) до операции и $13,2 \pm 0,7$ в I-й и $13,2 \pm 0,5$ во II-й после вмешательства.

Оценка течения послеоперационного периода выявила более быстрое восстановление общеклинических признаков и лабораторных параметров во II группе. Наиболее показательна выглядела динамика нормализации лейкоцитоза в среднем через $3,1 \pm 0,2$ суток, снижения активности аланинаминотрансферазы (АлТ) также в более ранние сроки (через $13,7 \pm 1,4$ суток), по сравнению с аналогичными результатами у больных I группы: через $7,0 \pm 1,1$ и $18,4 \pm 2,0$ суток, соответственно. У больных II группы в более ранние сроки обрела тенденцию к восстановлению белковосинтетическая функция печени (динамика общего белка, фракции альбумина, фибриногена).

И еще об одном важном аспекте предоперационной подготовки наиболее тяжелой категории пациентов. У 25 пациентов (22,1% от общего количества) была уста-

новлена степень риска шунтирующего вмешательства, классифицированная по шкале MELD, как «высокая» (баллы от 18 до 24, по 10 больных в каждой группе) и «очень высокая» (более 24 баллов, двое из первой и трое из второй групп). Неблагоприятный прогноз явился основанием для проведения интенсивных дооперационных медикаментозных мероприятий. Отказ от выполнения операции мог бы стать фатальным для пациентов из-за осложнений, послуживших поводом к проведению шунтирования. Комплексная терапия, основу которой составили гепатопротекторы, 10%-й или лучше, 20%-й, раствор альбумина, у 13 больных II группы была дополнена октреотидом из расчета 30 мкг/кг в сутки при длительности до двух-трех недель с целью обеспечения медикаментозной портальной декомпрессии. Благодаря проведению вышеописанных мероприятий удалось добиться не только улучшения клинического состояния больных обеих групп, но и биохимических показателей, лежащих в основе подсчета баллов MELD (билирубин, креатинин, МНО). Примечательно, что по результатам двух-трехнедельной интенсивной терапии из 10 больных I (контрольной) группы со степенью риска «высокая» четверо были переведены в категорию «умеренная». В этой же группе, из 2-х пациентов, имевших очень высокую степень риска, один переместился на менее тревожный уровень. Во II группе (дополнительное введение октреотида) все трое со степенью «очень высокая» перешли в категорию «высокая», а

из 10, у которых была «высокая», шестеро переместились в «умеренную».

30-дневная летальность в I (контрольной) группе составила 1,9% (умер 1 больной при явлениях усугубления ГРС). Во II группе за такой же период летальных исходов зарегистрировано не было.

Выводы

1. Портосистемные шунтирующие операции и, в том числе, мининвазивная процедура TIPS/ТИПС, эффективно снижая портальную гипертензию, в ряде случаев создают условия для прогрессирования печеночной и почечной недостаточности из-за значительного уменьшения портальной перфузии.
2. На этапе подготовки пациента к операции TIPS/ТИПС целесообразно проведение адаптирующей медикаментозной портальной декомпрессии с использованием селективного вазоконстриктора октреотида в сочетании с неселективными бета-адреноблокаторами.
3. Для уменьшения высокого риска планируемого шунтирования, рассчитанного по шкале MELD, целесообразно в комплекс предоперационных инфузионных мероприятий (гепатопротекторы, альбумин) у наиболее тяжелых пациентов включать средства, обеспечивающие медикаментозную портальную декомпрессию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Лечение осложнений цирроза печени: методические рекомендации для врачей / В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская. – М.: Литтерра. – 2011. – 64 с. (Серия «Практические руководства»).
2. Orloff M.J. Fifty-three years' experience with randomized clinical trials of emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in Cirrhosis: 1958-2011 // JAMA Surg. – 2014. – Vol.149, N.2. – P.155-169.
3. Борисов А.Е. Цирроз печени и портальная гипертензия / А.Е.Борисов, В.А.Кашенко. – СПб., 2009. – 112 с.
4. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Лебезев В.М., Манукьян Г.В., Киценко Е.А. Современное состояние проблемы хирургического лечения больных портальной гипертензией // Хирургия им.Н.И.Пирогова. – 2013. – №2. – С.30-34.
5. Garcia-Tsao G., Bosch J., Groszmann R.J. Portal hypertension and variceal bleeding- Unresolved issues. Summary of an American association for the study of liver diseases and European association for the study of liver single-topic conference // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P.1764-1772.
6. Gines P., Fernandez J., Durand F., Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients // J Hepatol. – 2012. – Vol.56, Suppl.1. – P.13-24.
7. Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Шитиков И.В., Ерошенко О.Л., Микрюков В.А. Воротная вена как объект трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS/ТИПС) при портальной гипертензии, вызванной циррозом // Фундаментальные исследования. – 2013. – №11 (часть 1). – С.95-99.
8. Ripoll C., Groszmann R., Garcia-Tsao G. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – P.481-488.
9. Silkauskaitė V., Pranculis A., Motraite D. Hepatic venous pressure gradient measurement in patients with liver cirrhosis: a correlation with disease severity and variceal bleeding // Medicina (Kaunas). – 2009. – Vol.45, N.1. – P.8-13.
10. Loffroy R., Estivalet L., Cherblanc V. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of acute variceal hemorrhage // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol.19, N.37. – P.6131-6143.
11. Siramolpivat S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications / S. Siramolpivat // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol.20, N.45. – P.6996-7010.
12. Villanueva C., Aracil C., Colomo A. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137. – P.119-128.
13. Giannelli V., Lattanzi B., Thalheimer U., Merli M. Beta-blockers in liver cirrhosis // Ann Gastroenterol. – 2014. – Vol.27. – P.20-26.
14. Wells M., Change N., Adams P., Beaton M., Levstik M., Boyce E. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds // Aliment Pharmacol Ther. – 2012. – Vol.35, N.11. – P.1267-1278.
15. Vuachet D., Cervoni J.P., Vuitton L., Weil D., Dritsas S., Dussaucy A., Koch S., Di Martino V. Improved survival of cirrhotic patients with variceal bleeding over the decade 2000-2010 // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2015. – Vol.39, N.1. – P.59-67.

ПОСТУПИЛА: 03.06.2016

УДК 616.25-002-089

М.Ф. Черкасов, Ю.П. Кротов, С.С. Саенко

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГАЗОВЫХ ОЗОНОВОЗДУШНЫХ СМЕСЕЙ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней ФПК и ППС,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29,
Специализированная туберкулезная больница,
Россия, 344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Орская 24. E-mail: ypk@mail.ru*

Цель: повышение эффективности лечения больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Материалы и методы: проанализирован 91 результат лечения больных умеренно распространенным деструктивным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких в различных вариациях терапии, из которых в 30 случаях применялось местное озонирование.

Результаты: полученные данные констатируют положительное влияние на лечение туберкулеза легких озоноздушных смесей, вводимой в плевральную полость систематически в предлагаемой концентрации, а также отсутствие существенных побочных эффектов.

Выводы: экономичность и эффективность методики позволяет рекомендовать ее использование в комплексном лечении туберкулеза легких, вызванной множественной лекарственно-устойчивой формой.

Ключевые слова: МЛУ, пневмоторакс, туберкулез, озонотерапия.

M.F. Cherkasov, Y.P. Krotov, S.S. Saenko

THE PERSPECTIVES OF APPLICATION OF ARTIFICIAL PNEUMOTHORAX WITH GASEOUS MIXES INCLUSIVE OZONE IN TREATMENT MULTI-DRUG RESISTANCE TUBERCULOSIS

*Rostov State Medical University,
Department of training and retraining of specialists,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia,
Rostov regional specialized tubercular hospital,
24 Orskaya st., Rostov-on-Don, 344065, Russia. E-mail: ypk@mail.ru*

Purpose: improving efficiency of treatment patients with multi-resistant tuberculosis.

Materials and methods: the results of treatment of 91 patients with multi-drug resistance tuberculosis have been analyzed. Support of artificial pneumothorax with gaseous mix inclusive ozone was used in 30 cases.

Results: the strict keeping of procedure allows to have expressed local and systemic activity with absence of side effects.

Summary: application of ozonated solutions is effective and economic method of treatment patients with multi-drug resistance tuberculosis without strong fibrosis alterations in lungs. So, ozone therapy can be recommended in medical care of such contingent of patients.

Keywords: pneumothorax, multi-drug resistance, tuberculosis, ozone therapy.

Введение

В настоящее время во фтизиатрии и фтизиохирургии вновь актуальным представляется исследование проблем лечения больных с лекарственной устойчивостью туберкулеза легких. В условиях снижающейся эффективности медикаментозных методов воздействия отмечается неуклонный рост коллапсотерапии. Методика наложения искусственного пневмоторакса (ИП) становится все более распространенной, в связи с тем что лечебный эффект достигается временным и легко контролируемым коллабированием легкого, в том числе селективным в пределах необходимой зоны. [1] Дополнительными положительными сторонами гипотензивного ИП являются: 1) достижение относительного функционального покоя при сохранении функции здоровых отделов легкого за счет разрыва молекулярной связи листов плевры; 2) усиление тканевого дыхания, стимуляция окислительно-восстановительных процессов и разрушение туберкулезных бактерий, снижение уровня токсинов и продуктов тканевого распада за счет довольно быстрого перераспределения кровотока по резервному капиллярному руслу; 3) преобладание продуктивной фазы воспаления; 4) воздействие на рефлекторные нейротрофические и защитные механизмы организма; 5) отсутствие позднего косметического дефекта, характерных для торакопластик. [2]

Серьезными осложнениями продолжают оставаться воздушная эмболия, возникающая в 0,1% случаев «слепого» наложения ИП; спонтанный и напряженный пневмоторакс, наблюдающийся при разрыве спаек либо при пункции легкого в зоне деструктивного процесса; а также наиболее часто развивающийся пневмоплеврит с возможным переходом его в эмпиему плевры. Последнее осложнение развивается чаще после 3-го месяца поддержания ИП и частота его возникновения, по данным авторов, составляет до 30% наблюдений.

Первые два осложнения максимально нивелируются посредством первоначального наложения пневмоторакса во время торакоскопической торакокаустики. [3] Пневмоплеврит развивается на фоне введения относительно низкотемпературного и не всегда стерильного воздуха в плевральные полости, а также избыточного внутриплеврального давления. Данное осложнение грозно формированием ригидного легкого и даже эмпиемы плевры, что и привело к практически полному выведению ИП из арсенала фтизиатрической службы на фоне разработки новых антибактериальных препаратов во второй половине XX века. [4]

Ранее отмечалось положительное многогранное влияние газовых смесей, содержащих озон с концентрацией 1500-2500 мкг/л, на лечение эмпием плевры. Данный факт доказан на клинических примерах, бактериологическими исследованиями, а также гистологическим исследованием посмертных препаратов плевры больного, погибшего по причинам, не связанным с заболеванием. Гистологическое заключение препарата больного, ранее выписанного с диагнозом: туберкулезная эмпиема плевры, сочетанная с *ps.aeguginosa* в стадии обратного развития – в плевре неравномерный фиброз и ангиоматоз (старые грануляции) в исходе хронического воспаления [5].

Применения озонсодержащих газовых смесей для поддержания ИП по предлагаемой методике в литературе не найдено.

Цель исследования – повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Задачи:

- Оценить эффективность применения озонозодушных газовых смесей (ОГС) для поддержания ИП;
- Определить современные показания, ограничения и противопоказания к использованию ОГС для поддержания ИП;
- Разработать алгоритм ведения больных после видеоторакоскопической торакокаустики. Определить оптимальные сроки лечения методом ИП с ОГС и частоту поддерживающих инфузий.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов 91 случая лечения больных МЛУ-туберкулезом легких. В выборку вошли пациенты с сохраняющимися бацилловыделением, легочными деструкциями и подтвержденной широкой или МЛУ, получающих лечение от 1 месяца до 1,5 лет, что связано с отсутствием формирования грубых фиброзных изменений легочной паренхимы. Распространенность поражения варьировалась от одной доли до тотальной диссеминации обоих легких. Пациенты распределены поровну согласно возрасту, полу и объему поражения в три группы. Значимых сопутствующих патологий у больных не отмечалось. Все пациенты получали противотуберкулезную терапию по IV режиму в интенсивной фазе, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2003г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

В первую группу (основную, ОГ), включены 30 пациентов (32,9%), которым методом видеоторакокаустики был наложен ИП, для поддержания которого применялись ОГС. Средний возраст больных составил $38,4 \pm 0,5$ лет, соотношение мужчин и женщин – 12 (13,18%) и 18 (19,78%) соответственно. Во вторую, контрольную группу (КГ) вошли 34 (37,36%) пациента, которым также накладывался ИП, однако его поддержание осуществлялось стерильным воздухом. Средний возраст в данной группе составил $35,9 \pm 0,3$ года, соотношение мужчин к женщинам – 18 (19,78%) и 16 (17,58%). В третью группу (сравнения, ГС), включены 27 (29,67%) больных, получавших исключительно противотуберкулезные препараты без коллапсотерапевтического воздействия. Средний возраст составил $37,8 \pm 0,4$ лет, мужчин 19 (20,8%), женщин 8 (8,79%).

Все больные получали лечение, включающее не менее 4-х препаратов с учетом чувствительности. Исключение составили 4 пациента (4,39%) с экстремальной лекарственной устойчивостью и 1 пациентка (1,09%) с непереносимостью всего спектра противотуберкулезных препаратов, которые вошли в ОГ и получали от 1 до 3 лекарственных средств. Инсуфляция ОГС в плевральные полости осуществлялись аппаратом для поддержания ИП собственной разработки (патент на полезную модель №150210). ОГС получали при помощи аппарата УОТА-60-01 «Медозон» методом смешивания стерильного воздуха с озоном, концентрация которого в смеси составила 1000-1500 мкг/л. [6,7] В баллонах ОГС немедленно до-

ставлялась в процедурный кабинет, где и производилось поддувание. Во второй группе использовался той же конструкции аппарат и стандартный АПП-400-01 для пневмоперитонеума и искусственного пневмоторакса, однако озон в воздушную смесь не добавлялся.

Контроль легочного коллапса осуществлялся рентгеноскопическим и манометрическим методами. Рассечение спаек производилось электрохирургическим и лазерным методами с удовлетворительным гемостазом. Первое «эффективное» введение газа в плевральную полость осуществлялось через 1 час после видеоторакокаустики и полного удаления воздуха и жидкости из плевральной полости. В ОГ и КГ вводилось от 250 до 780 мл газа до достижения состояния уравниваемости давления в плевральной полости с атмосферным. Опасения, связанные с возможностью кровотечений при первичном введении ОГС сразу после операции, оказались неоправданными. Озон в малой концентрации в ОГС до 1 мг/л оказывает гемостатическое действие. Различий между ОГ и КГ в данном разрезе не отмечалось. Следующий контроль осуществлялся утром следующего дня. Дополнительных инсуффляций в последующие сутки в ОГ не требовалось, в КГ – производились у 3 больных. Поддержание ИП в ОГ начиналось с 2-5 суток после торакокаустики, при этом вводилось 50-90% от объема вводимого первично. Данный показатель в КГ составил 75-105% в те же сроки. Третье введение ОГС с содержанием 1,5 мг/л озона вы-

полнялось спустя 7-10 дней после рентгенологического и манометрического контроля. В среднем, динамика расправления легкого в первые две недели составила 1/2 объема газа при рентгенологическом контроле и -15-18 мм водного столба. Больным в КГ возникала необходимость более раннего введения газа, так как аналогичные показатели расправления легкого составили: рассасывание 3/4-7/8 объема газа и -20-25 мм водного столба. В связи с этим третье введение воздуха производилось спустя 3-8 суток после предыдущего. В дальнейшем частота поддуваний относительно выравнивалась и была достаточно проведение одной процедуры в 10-14 дней для пациентов ОГ и 7-10 дней для КГ.

Результаты и их обсуждение

Эффективность лечебного воздействия во всех трех группах оценивалась по общепринятым критериям – согласно абациллированию (МБТ-) и закрытию полостей распада (CV-). Дополнительно регистрировались сроки наступления этих событий, что определялось бактериологическим методом ежемесячно для контроля бактериовыделения и спиральной компьютерной томографией после расправления легкого каждые 2 месяца – для динамического наблюдения за легочными деструкциями.

Динамика абациллирования и закрытия полостей распада по группам обозначена в табл. 1.

Таблица 1.

Эффективность лечения

Показатель	1 месяц			2 месяц			3 месяц		
	ОГ	КГ	ГС	ОГ	КГ	ГС	ОГ	КГ	ГС
МБТ(-)	11 36,7%	7 20,5%	2 7,4%	23* 76,7%	18 52,9%	7 25,9%	29 96,7%	28 82,4%	16 59,3%
CV (-)	-	-	-	7 23,3%	7 20,5%	0 0%	-	-	-
	4 месяц			5 месяц			6 месяц		
МБТ (-)	30 100%	33 97,1%	20 74,1%	-	34 100%	25 92,6%	-	-	26* 96,3%
CV (-)	26 86,7%	27 79,4%	5 18,5%	-	-	-	29 96,7%	31 91,2%	16* 59,3%

* - $p < 0,05$

Исходя из перечисленных данных, отмечается более существенная динамика по обоим критериям эффективности лечения ОГ по сравнению с КГ. К 4-му месяцу лечения у больных с ИП, дополненным введением ОГС, отмечается практически полное абациллирование и закрытие полостей распада в 86,7%. В группе больных с ИП без ОГС абациллирование зарегистрировано на 5-м месяце лечения, а закрытие полостей распада к этому сроку составило 79,4%. К отметке в 6 месяцев лечения закрытие полостей распада отмечено у 96,7% больных ОГ и у 91,2% больных КГ. В группе больных, лечащихся без ИП, очевидно более вялая динамика лечения по обоим критериям. Так, абациллирование к 6 месяцу лечения наступило не у всех больных (96,3%), а закрытие полостей распада – у 59,3%, что существенно ниже, чем в ОГ и КГ ($p < 0,05$).

Учет осложнений, а именно экссудативного плеврита и ригидного легкого, велся ежемесячно и контролировался как лабораторно, так и рентгеноскопически. Обращает на себя внимание, что в ОГ уровней жидкости и явных отрицательных изменений гемограммы не отмечалось. У 1 больного ОГ в связи с выраженной возбудимостью и психической лабильностью поддержание ИП пришлось приостановить на 3 неделе в связи с самовольным уходом. В остальных случаях у больных ОГ и КГ отмечены положительные тенденции к снижению интоксикации, улучшение аппетита и общего самочувствия. В КГ невыраженная экссудация отмечена у 2 пациентов (5,8%) на 3 и 4 месяце поддержания ИП, однако к этому моменту у больных зарегистрированы бактериологически подтвержденное абациллирование, в связи, с чем легкое расправлено, и

дальнейшее ведение больных осуществлялось консервативно. Одному пациенту из КГ с зарегистрированным абациллированием по причине непреодолимых обстоятельств пришлось покинуть клинику и отследить его дальнейшую судьбу не представилось возможным.

Аллергических реакций или плохой переносимости на введение в плевральную полость ОГС в данной выборке не зарегистрировано. Таким образом, противопоказания к ИП с ОГС сходны с обычным вариантом коллапсотерапии [2,8].

Длительность поддержания ИП определялась индивидуально по формуле: дата компьютерной томографии с зарегистрированным закрытием полостей распада +2 месяца. Существенных затруднений в ликвидации ИП не возникло ни у кого. В КГ у 4 больных констатировано замедленное расправление, которое было разрешено без каких-либо вмешательств.

Выводы

Сравнительный анализ показал более выраженную динамику лечения больных МЛУ туберкулезом легких, получающих IV режим химиотерапии в интенсивной фазе, дополненного ИП, поддерживаемого газовыми смесями содержащими озон в концентрации 1000-1500 мкг/л.

Предлагаемая методика позволяет безопасно наложить ИП под контролем эндовидеосистемы. Дальнейшее поддержание гипотензивного коллапса легкого осуществляется с применением ОГС, что позволяет сократить сроки абациллирования на 1 месяц. Закрытие полостей распада констатировано в более ранние сроки и у 5,4% больных больше, чем с обычным вариантом ИП. При обоих вариантах поддержания ИП отмечается значительно более раннее снижение симптомов интоксикации, улучшение показателей гемограммы, общего самочувствия в сравнении с больными, получающими исключительно медикаментозную терапию. Лечебное воздействие в груп-

пе консервативного лечения значительно уступает группе больных, которую ведут с применением ИП с ОГС. К 4-м месяцам лечения абациллирование достигнуто, соответственно, в 74,0% случаев против 100% группе с ИП с ОГС ($p<0,05$). Закрытие полостей распада к 6 месяцам: 59,2% против 96,6% с ИП с ОГС ($p<0,05$).

Ведение больных с ИП не обременительно, поскольку первое введение ОГС с концентрацией не более 1 мг/л осуществляется через 1 час после торакокаустики, а затем частота поддерживающих инсуффляций устанавливается, в среднем, 1 раз в 10-12 дней. Каждые 2 месяца перед рентгенологическим контролем производится микродренирование плевральной полости, расправление легкого, а после контроля при необходимости восстановление коллапса легкого. После закрытия полости распада ИП поддерживается еще 2 месяца. При этом частота плевральных осложнений по сравнению с обычным вариантом ИП значительно ниже: 0% против 5,8%.

Вышеперечисленное позволяет рекомендовать данную методику для лечения больных МЛУ-туберкулезом легких с ограниченными и диссеминированными процессами в группах IA, IB и частично IIA диспансерного учета, не приобретшими свойства фиброзного туберкулеза. Использование предлагаемого метода лечения выгодно сокращает сроки абациллирования и пребывания на стационарном этапе пациентов, что существенно улучшает эпидемиологическую и экономическую ситуацию. Также для пациентов немаловажным вопросом остается эстетическая составляющая лечения. При данном методе существенных деформаций и значительных рубцовых изменений на коже не остается.

Противопоказания к ИП с ОГС – общие с обычным вариантом ИП, а также аллергические реакции на применяемые газовые смеси, что нами отмечено не было.

При хронических фиброзных процессах целесообразнее применять резекционную хирургию либо коллапсочирургические методы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панова Л.В. и др. Искусственный пневмоторакс в лечении деструктивного туберкулеза легких у подростков. // Туберкулез и болезни легких. 2011г. №1 т.88. С.53-58.
2. Гельберг И.С. и др. Искусственный пневмоторакс в комплексном лечении больных туберкулезом легких. // Медицинские новости. г.Минск, 2012г. - №7. С.43-45.
3. Кротов Ю.П. Роль ультразвуковой диагностики в прогнозировании плеврального спаечного процесса. // Кубанский научный медицинский вестник, 2011г. - №3, С. 81-86.
4. Черкасов М.Ф., и др. Применение лазерного пневмолитиза в коллапсотерапии туберкулеза легких. // Научный вестник международного гуманитарного университета, Украина, г.Одесса, №6, 2014г.
5. А.В. Гранкин, и др. Роль местной озонотерапии в лечении туберкулезных эмпием плевры, сочетанных с *Ps.aeruginosa*. // Медицинский вестник Юга России, 2013г. - №1, С. 20-23.
6. Гречко В.Н. Фото-озонотерапия в хирургии. – Н.Новгорода: пламя, 2008. – 168 с.
7. Добкин В.Г. и др. Местная озонотерапия в комплексном хирургическом лечении больных туберкулезом легких и плевры //Проблемы туберкулеза. - 2001.- №7.- С. 18-21.
8. International ozone association. 17-th world congress. Strasbourg, France, August 22 - 25, 2005.

ПОСТУПИЛА: 08.02.2016

УДК 616.833.15-009.7-07

Е.В. Балязина, Т.А. Исаханова

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИОФАСЦИАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ЛИЦА С КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом мануальной терапии и рефлексотерапии,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: t1123911i@yandex.ru*

Приведён клинический случай миофасциального болевого синдрома лица у женщины 54 лет. Описаны критерии диагностики, включающие клинко-неврологическое обследование, компьютерную томографию головного мозга, костей лицевого черепа и височно-нижнечелюстных суставов, диагностическую блокаду. Обсуждаются вопросы лечения.

Ключевые слова: классическая невралгия тройничного нерва, миофасциальный синдром, миофасциальный болевой синдром лица, жевательные мышцы.

E.V. Balyazina, T.A. Isahanova

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF FACE MYOFASCIAL PAIN SYNDROME WITH TYPICAL TRIGEMINAL NEURALGIA (A CLINICAL CASE REPORT)

*Rostov State Medical University,
Department of Neurology and Neurosurgery with Manual and Reflex Therapy,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: t1123911i@yandex.ru*

A case of face myofascial pain syndrome of female patient 54 years old is discussed. The diagnostics criteria, including clinical and neurological examination, computerized tomography of brain, facial bones and temporomandibular joints, diagnostic blockade are described. Treatment issues are discussed.

Keywords: typical trigeminal neuralgia, myofascial syndrome, face myofascial pain syndrome, masticatory muscles.

Невралгия тройничного нерва (НТН) характеризуется тяжелыми ланцирующими болевыми пароксизмами типа удара электрическим током, обычно односторонними, чаще в зоне иннервации второй и третьей ветвей и – очень редко – первой. Боль возникает спонтанно или в результате раздражения триггерных зон неболевыми раздражителями кожи или слизистой оболочки полости рта, зубов или языка. Приступ длится от нескольких секунд до нескольких минут, повторяясь через короткие интервалы, провоцируемый не только чувствительными раздражителями, но и движением языка, челюсти, разговором, жеванием и пр. Заболевание характеризуется ремитирующим течением, причем продолжительность ремиссий с возрастом сокращается [1].

Этиология НТН многофакторна. Различают две формы невралгии – первичную и вторичную [2]. Причиной классической (первичной) НТН является сдавление корешка нерва аномальным удлинённым сосудом, чаще всего верхней мозжечковой артерией [3].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные различным аспектам невралгии тройничного нерва, в данной проблеме имеется ещё много дискуссионных и нерешенных вопросов относящихся, прежде всего к основным ее разделам – этиологии, патогенезу и принципам терапии [4].

Как следствие недостаточной изученности, часто имеет место низкая эффективность проводимого лечения, поэтому для невралгии тройничного нерва характерно формирование хронических, резистентных форм заболевания [5].

Миофасциальный синдром – одна из самых частых причин хронических болей, в основе которого лежит формирование в мышцах триггерных точек, раздражение которых вызывает не только локальную, но и отражённую (в удалённой от этой точки зоне) боль [6].

Миофасциальный болевой синдром лица (МФБСЛ) возникает в результате формирования в жевательных мышцах (собственно жевательная, височная, латеральная и медиальная крыловидные мышцы, а также мышцы дна полости рта) болезненных мышечных уплотнений (миофасциальные триггерные пункты – МТП). МТП представляет собой локальное уплотнение мышцы, которое может иметь различные размеры, конфигурацию, протяженность, консистенцию. Различают латентный триггерный пункт – участок уплотнения мышцы, при котором отсутствует спонтанная боль, симптом «прыжка» при пальпации. Под активным триггерным пунктом понимают участок уплотнения мышцы, который характеризуется спонтанной и отраженной болезненностью, локальным судорожным ответом, изменением координационных соотношений в виде активации синергической деятельности и нарушении реципрокных отношений [7, 8].

Для МФБСЛ характерно наличие отличительных особенностей в клинической картине [9].

Боль при МФБСЛ является постоянной, монотонной и носит ноющий, сжимающий, тянущий, ломящий, распирающий характер. Локализуется в околоушно-жевательной, височной, лобной, заушной областях и иррадирует в различные отделы головы, лица, в орбиту, в полость рта, в зубы, в ухо, в шею. Уровень болей, переносимых больными, варьируется от умеренной, раздражающей до истощающей. У всех пациентов интенсивность боли увеличивается при жевании. У некоторых пациентов отмечается приступообразное усиление боли, когда на фоне тупой, монотонной боли возникает интенсивная боль стягивающего, сжимающего, стискивающего характера. Продолжительность приступа, в среднем, составляет 20-30 минут, а частота – до 3-4 раз в неделю. У многих пациентов боль усугубляется ночью. Максимально комфортным является положение на боку, на поражённой стороне, прижав щеку [9].

Одним из облигатных проявлений МФБСЛ, наряду с болью, является ограничение подвижности нижней челю-

сти, щелкающие звуки в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС) при движениях нижней челюстью [9].

Сопровождающими симптомами являются эмоциональные расстройства (чувство тревоги, страха, ощущение безысходности, раздражительности), нарушения сна (сложность засыпания, прерывистый, беспокойный сон, частые пробуждения, тревожные сновидения) [9].

Выделяют предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие факторы, необходимые для формирования МФБСЛ [10].

К предрасполагающим факторам, прежде всего, относятся явления избыточной активности и повышенной утомляемости жевательных и мимических мышц. Как правило, это пациенты с бруксизмом, которые сжимают зубы в течение дня бесчисленное количество раз, а также «скрипят» или «стискивают» зубы ночью, во время сна. Из-за избыточной нагрузки и утомляемости жевательных мышц пациенты с бруксизмом часто ощущают скованность в мышцах лица по утрам, ограничение открывания рта; пациенты с оромандибулярной дистонией в форме дистонического тризма. Как известно, при дистоническом тризме отмечаются непроизвольные движения жевательных мышц, в результате чего мышцы также находятся в избыточном напряжении [10].

Среди провоцирующих факторов отчетливо выявлены предшествующие стоматологические манипуляции с воздействием на нервные окончания и сопровождающиеся длительным пребыванием с широко открытым ртом [10].

К поддерживающим патологический процесс факторам относятся вторичные изменения в ВНЧС и мышцах лица, усугубление психовегетативного синдрома [10].

При объективном исследовании пациентов с МФБСЛ особое внимание отводится пальпации жевательных мышц (снаружи и через ротовую полость), а также исследованию мимических и перикраниальных мышц. Пальпацию необходимо проводить как на стороне локализации боли, так и на здоровой стороне [10].

Необходимо отметить, что жевательные мышцы делятся на две группы:

1. Мышцы, поднимающие нижнюю челюсть (височная, жевательная, медиальная и латеральная крыловидные мышцы) (рис. 1, 2) [9, 11].

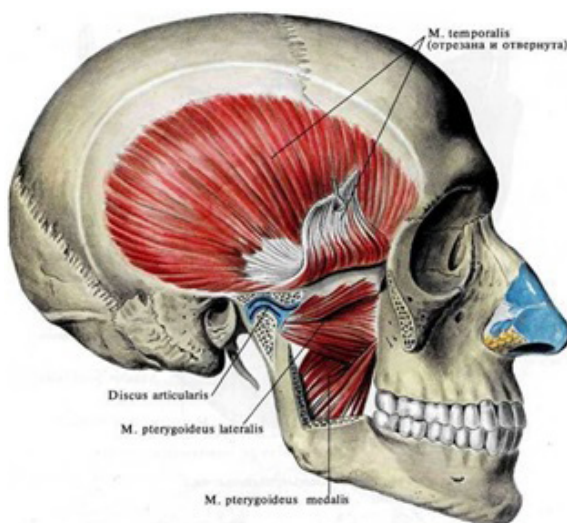


Рисунок 1. Височная (m. temporalis), медиальная (m. pterygoideus medialis), и латеральная (m. pterygoideus lateralis) крыловидные мышцы.

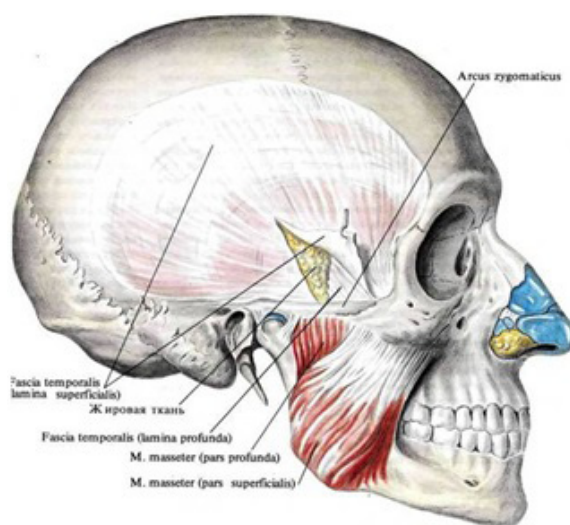


Рисунок 2. Жевательная мышца (m. masseter).

2. Мышцы, опускающие нижнюю челюсть (челюстно-подъязычная, подбородочно-подъязычная и дву-

брюшная мышцы) (рис. 3) [9].

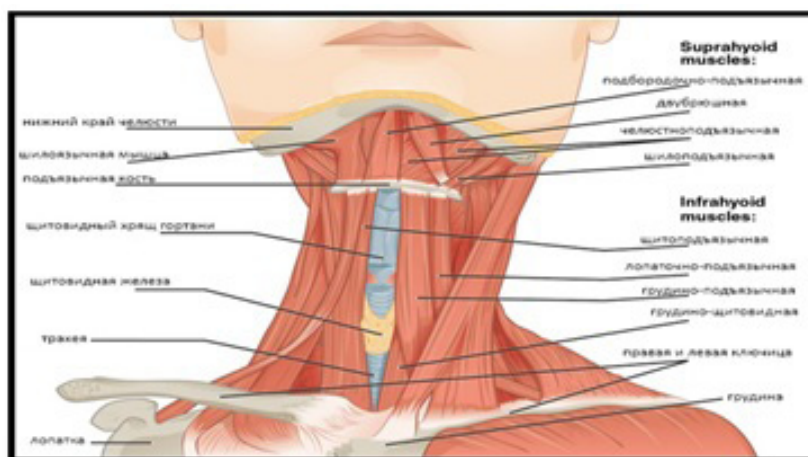


Рис. 3. Челюстно-подъязычная, подбородочно-подъязычная и двубрюшная мышцы

При исследовании выявляются болезненные участки спазмированной мышцы или болезненные мышечные уплотнения (БМУ). Именно эти БМУ обозначаются, как триггерная точка (ТТ) или миофасциальный триггерный пункт (МТП). Каждый МТП имеет свой болевой паттерн, т.е. характерную зону распространения отраженных болей, повышенную болевую чувствительность при давлении на уплотненную точку или зону. При пальпации мышц на стороне боли характерно наличие плотной консистенции и напряжения мышц, особенно жевательных и мимических, а также выраженной болезненности. В этих мышцах пальпируются множество активных МТП, раздражение которых воспроизводит боли, на которые жалуются пациенты с МФБСЛ. Характерной особенностью является то, что пальпация мышц, опускающих нижнюю челюсть (челюстно-подъязычная, подбородочно-подъязычная и двубрюшная мышцы), менее болезненна [10].

Часто у пациентов с МФБСЛ отмечается ограничение открывания рта, хруст и щелканье в ВНЧС, симптом S-образного движения нижней челюсти. Обнаруживаются изменения в Rg-ческой картине ВНЧС в виде хронического вывиха головки нижней челюсти с подвывихом суставного диска либо вторичного остеоартроза. Данный комплекс симптомов, характерный для дисфункции ВНЧС как анатомо-функционального понятия, не является облигатным. Это свидетельствует о том, что болевой феномен у больных с МФБСЛ обусловлен, главным образом, поражением жевательных мышц, а вовлеченность сустава является вторичной. Исходя из этого, выделяют 2 клинические формы МФБСЛ: с дисфункцией ВНЧС и без признаков дисфункции сустава, что имеет значение в терапевтических подходах. [10].

МФБСЛ необходимо дифференцировать с другими видами прозопагий и, в первую очередь, с НТН.

Приводим клинический случай, имевший место в неврологическом отделении клиники РостГМУ.

Больная О., 54 года, поступила в неврологическое отделение клиники РостГМУ с жалобами на интенсивные постоянные боли распирающего характера в области верхней челюсти справа с иррадиацией вправый глаз, в правую височную область, в правое ухо, в верхнюю губу, незначительно в нижнюю губу справа; раздражительность, нарушение сна.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 2012 г. Среди провоцирующих факторов выявлены предшествующие стоматологические манипуляции, сопровождающиеся длительным пребыванием с широко открытым ртом. В начале заболевания боль носила непостоянный характер, интенсивность ее могла изменяться в течение дня. Впоследствии боли становились ежедневными, постоянными, изнуряющими. Боли усиливались при жевании, в ночное время. Пациентка изначально обратилась к стоматологу. Были удалены два здоровых зуба. С иррадиацией болей в ухо больная обращалась к отоларингологам. Патологии ЛОР-органов при этом не обнаруживалось. Неоднократно обращалась к неврологам. Была диагностирована невралгия тройничного нерва локализацией боли в зоне иннервации второй ветви тройничного нерва справа. Проходила курсы амбулаторного лечения без значительного положительного эффекта.

Анамнез жизни

Росла и развивалась согласно возрасту и полу. Заболевания детства не помнит. Травм, оперативных вмешательств, гемотрансфузий не было. Образование среднее специальное. В настоящий момент не работает. Социально-бытовые условия удовлетворительные. Вредные привычки отрицает.

Фармакологический анамнез

На момент поступления пациентка принимала Финлепсинретард 200 мг по 1 таблетке 2 раза в день.

Аллергологический, наследственный анамнез не отягощён.

Гинекологический анамнез: М- с 14 лет, Б-5, Р-2, Аб-3, Мнп-с 50 лет.

Соматический статус

Общее состояние больной – удовлетворительное, телосложение гиперстеническое (рост – 168 см, масса тела – 82 кг), состояние питания – удовлетворительное.

Кожа и видимые слизистые оболочки: кожные покровы обычной окраски, чистые; видимые слизистые бледно-розовые, влажные; язык розовый, влажный; доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены, мягко-эластической консистенции, безболезненные, не спаяны между собой и окружающими тканями, кожа над ними не изменена; Т тела=36,6°С.

Костно-суставная система: целостность костей не нарушена, болезненность при пальпации и перкуссии отсутствует, суставы внешне не изменены, подвижность позвоночника и суставов в полном объёме, мышечная система развита удовлетворительно, пальпация мышц

безболезненна, мышечный тонус не изменён, гипотрофий нет.

Дыхательная система: грудная клетка правильной формы, симметричная, дыхание самостоятельное без участия вспомогательной мускулатуры, тип дыхания – грудной; над лёгкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет; перкуторно определяется ясный легочный звук. ЧДД=17'.

Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ритмичные, ЧСС=72', Ps=72' ритмичный; при перкуссии границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см от левого края грудины и на 0,5 см вправо от правого края; АД_д=130/80 мм.рт.ст., АД_с=130/80 мм.рт.ст.

Пищеварительная система: живот обычных размеров, правильной формы, симметричный, равномерно участвует в акте дыхания; живот при пальпации мягкий безболезненный, печень у края рёберной дуги, при перкуссии живота определяется тимпанический звук, перистальтика выслушивается; стул самостоятельный, регулярный, оформленный, коричневого цвета.

Мочевыделительная система: почки не пальпируются, с. «поколачивания» по поясничной области отрицателен с обеих сторон, мочеиспускание самостоятельное, регулярное, диурез адекватный, периферических отёков нет.

Неврологический статус

Уровень сознания – ясное, контактна, адекватна, ориентирована в пространстве, времени и собственной личности; моторная, сенсорная, амнестическая афазия, дизартрия не выявлены; гипосмия, anosmia не выявлена с двух сторон; глазные щели D=S, зрачки D=S правильной формы, фотореакция прямая и содружественная сохранена, нистагма, страбизма, пареза взора (глазодвижение в полном объёме) нет; при проверке контрольным методом сужения полей зрения выявить не удалось, корневые рефлексы сохранены с двух сторон, мимическая мускулатура симметрична, гипоакузия, гиперакузия контрольным методом не выявлена с обеих сторон, девиации языка нет, его атрофий и фибриллярных подёргиваний нет, гипогевзия, агевзия, паравевзия не выявлены с двух сторон, глоточные рефлексы живые D=S, глотание не нарушено; мягкое нёбо симметрично, экскурсия достаточная, фонация не нарушена, отрицательные с. орального автоматизма (хоботковый, Маринеску-Радовичи с двух сторон), контуры и функция грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц не нарушены с обеих сторон; сухожильные и периостальные рефлексы оживлены без расширения рефлексогенных зон D=S, объём движений в конечностях с двух сторон полный, сила и темп в проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей справа – 5 баллов, в проксимальных и дистальных отделах верхней и нижней конечностей слева – 5 баллов, походка не изменена, брюшные рефлексы сохранены с двух сторон, мышечный тонус в конечностях с двух сторон не изменён; в позе Ромберга шаткость без определённой сторонности, ПНП и КПП выполняет точно D=S, убедительных нарушений поверхностной, глубокой и сложных видов чувствительности не выявлено, на момент осмотра менингеальных симптомов и эпилептикоподобных нет; пальпация остистых отростков и в паравerteбральных точках шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника безболезненна, мышечно-тонического синдрома нет, с. натяжения отрицательны, функции тазовых органов не нарушены.

При объективном исследовании особое внимание обращала на себя пальпация жевательных мышц (снаружи и через ротовую полость), определяющая наличие плотной консистенции, напряжения, выраженной болезненности мышц, а именно в собственно жевательной, височной, в медиальной и латеральной крыловидных мышцах справа, в которых пальпировалось множество активных МТП, раздражение которых воспроизводило боли, на которые жаловалась пациентка. Боль иррадиировала в верхнюю, нижнюю челюсти, в глазницу, в ухо, в область ВНЧС справа. Пальпация мышц, опускающих нижнюю челюсть, а именно челюстно-подъязычной, двубрюшной мышц, была менее болезненна. Кроме того, при движениях нижней челюсти возникал хруст в ВНЧС справа.

Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале составила 10 баллов.

Сумма баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии составила 18 баллов, что является показателем умеренной депрессии.

Сумма баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии Зигмунда составила 16 баллов, что указывает на клинически значимые проявления тревоги и депрессии.

Сумма баллов по опроснику DN4 составила 3 балла, что указывает на боли соматического происхождения.

В общем анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме, общем анализе мочи без отклонений. ЭКГ без патологии. Компьютерная томография (КТ) головного мозга: органические изменения головного мозга, костей основания черепа и свода черепа отсутствуют. КТ костей лицевого черепа и височно-нижнечелюстных суставов: КТ-признаки нестабильности височно-нижнечелюстных суставов, деформации *canalis pterygoideus* справа, кисты правой верхне-челюстной пазухи, искривления перегородки носа.

Пациентке была проведена диагностическая блокада двигательных ветвей тройничного нерва у подвисочного гребня по способу Егорова, которая снимает мышечный спазм, вследствие чего прекращается боль. Положительный эффект длился до 6 часов.

На основании жалоб больной, анамнеза заболевания, данных клинико-неврологического обследования, КТ головного мозга, КТ костей лицевого черепа и височно-нижнечелюстных суставов, положительного эффекта от диагностической блокады, диагностирована вторичная лицевая боль; миофасциальный болевой синдром лица.

Больной проведена комплексная терапия, включающая постизометрическую релаксацию жевательных мышц, назначение антидепрессанта из группы ингибиторов обратного захвата серотонина. Кроме того, даны рекомендации по наблюдению за реакцией жевательных мышц в момент эмоционального напряжения, сознательно расслаблять мышцы лица, опускать нижнюю челюсть и фиксировать на этом внимание, этим самым, воздействуя на давний двигательный стереотип «стискивать» зубы при волнении. Дальнейшее лечение и коррекция зубочелюстной системы (оценка состояния прикуса, целостности зубного ряда) включает совместное наблюдение невролога и стоматолога.

Таким образом, клиническая картина миофасциального болевого синдрома лица имитировала НТН. В основе МФБСЛ лежит напряжение и болезненный спазм жевательных мышц, поднимающих и опускающих нижнюю челюсть, с формированием в них болезненных мышечных уплотнений (миофасциальных триггерных пунктов), раздражение которых вызывает боли, на которые жалуются пациенты с МФБСЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балязина Е.В. Особенности нейроваскулярного конфликта, предрасполагающие к развитию невралгического статуса // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 278.
2. Мурзалиев А.М. Клиническая неврология. Учебное пособие. Бишкек 2008. -151с.
3. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практ. врача. – 8-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпрессинформ, 2012. – С. 580.
4. Гречко В. Е., Степанченко А. В., Шаров М. Н. К вопросу о патогенезе истинной трigemинальной невралгии // Неврологический вестник: Журнал им. В. М. Бехтерева. 2001. Т. XXX III, вып. 1 / 2. С. 56–59.
5. Лузин М.Н. Лицевая боль. Москва. 1992. – 305 с.
6. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практ. врача. – 8-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпрессинформ, 2012. – С. 72 - 73.
7. Иваничев Г.А. Болезненные мышечные уплотнения. Казань: Изд-во Казанского ун-та. 1990; с. 18-24.
8. Тревелл Дж. Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли // Медицина. 1989; т. 1: с. 225.
9. Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Вейн А.М. Миофасциальный болевой синдром лица: новые аспекты клиники, патогенеза и лечения. // Новое в стоматологии. – 2003 г. - № 1. – С. 1 – 5.
10. Орлова О.Р., Мингазова Л.Р., Вейн А.М. Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение с применением ботулинического токсина типа А (Лантокс®). // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2010 г. - № 1. – С. 36 – 40.
11. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека: Учеб. Пособие. – 2-е изд., стереотипное. – В 4 томах. Т. 1. – М.: Медицина, 1996. – 344 с.: ил. – (Учеб.лит. для студ. мед. вузов). – ISBN 5-225-02721-0.

ПОСТУПИЛА: 21.04.2016

УДК 614.2:378.661(470.61-25)

Т.Ю. Быковская, И.В. Богомолова, О.В. Дмитриева

ОПТИМИЗАЦИЯ ВНУТРЕННЕГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В КЛИНИКЕ ГБОУ ВПО РостГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
отдел контроля качества медицинской помощи управления клинико-экспертной работы
и организации платных медицинских услуг,
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: bogomolova_iv@rostgmu.ru*

В статье представлены результаты анализа функционирования четырехуровневой системы внутреннего контроля качества медицинской помощи в Ростовском государственном медицинском университете. В клинике создана единая электронная база контроля качества медицинской помощи. Анализ результатов проводимого контроля качества медицинской помощи позволяет разрабатывать мероприятия, направленные на устранение и предупреждение нарушений. В отчетных периодах электронная система рассчитывает бальную оценку лечения каждого пациента, бальную оценку работы каждого врача и средний балл оценки работы всех отделений. Бальная оценка представляется перспективным направлением для повышения меры личной ответственности персонала и желания достижения коллективных результатов труда; при необходимости может быть использована как подтверждение меры ответственности в процессе работы персонала.

Ключевые слова: внутренний контроль качества медицинской помощи.

T.Y. Bykovskaya, I.V. Bogomolova, O.V. Dmitrieva

OPTIMIZATION OF INTERNAL QUALITY'S CONTROL OF MEDICAL HELP IN ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY

*Rostov State Medical University,
quality's control department of medical help,
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: bogomolova_iv@rostgmu.ru*

The article presents the results of analysis of the four-level's system of internal quality's control in Rostov State Medical University. There is a unified electronic database of quality's control in the University's clinic. Analysis of the results of quality's control allows us to made the elimination and prevention of irregularities. During the reporting periods the electronic system calculates a mark of the medical help for each patient, a mark of the work of each doctor, a mark of the work of all departments. The marks of the electronic system seems to us as possibility to improve measures of personal responsibility of staff and to achieve collective results of work.

Keywords: internal quality's control of medical help.

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.04.2014г. №294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» на территории Российской Федерации реализуется подпрограмма «Экспертиза и контрольно-надзорные функции в сфере охраны здоровья» (далее – Подпрограмма) [1].

В задачи Подпрограммы входит создание системы контроля качества и безопасности медицинской деятельности, а также эффективной системы управления качеством в здравоохранении. Реализация Подпрограммы планируется в срок до 2020 г.

Одним из основных мероприятий Подпрограммы является повышение качества и безопасности оказания медицинской помощи населению, которое будет реализовываться, в том числе, посредством проведения проверок организации и осуществления ведомственного и внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, проверок соблюдения медицинскими организациями порядков оказания и стандартов медицинской помощи, порядков проведения медицинских экспертиз, требований по безопасному применению и эксплуатации медицинских изделий и их утилизации.

В «Положении о лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»)», утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 16.04.12г. №291, установлено осуществление внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности одним из обязательных к исполнению лицензионных требований и условий [2].

В соответствии со ст. 90 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» №323-ФЗ от 21.11.2011г. «внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности осуществляется органами, организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения в порядке, установленном руководителями указанных органов, организаций» [3]. Таким образом, руководитель утверждает порядок проведения внутреннего контроля. Нормативные документы, которые определяли бы методику осуществления внутреннего контроля качества медицинской помощи, на сегодняшний день отсутствуют.

Исходя из числа обозначенных составляющих контроля качества и безопасности медицинской деятельности в ст. 87 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ, относящихся к внутреннему контролю, в порядке проведения внутреннего контроля, утверждаемом руководителем медицинской организации, должны быть рекомендованы следующие направления и показатели: соблюдение требований к осуществлению медицинской деятельности, установленных законодательством Российской Федерации; определение показателей качества деятельности медицинской организации; соблюдение объема, сроков и условий оказания медицинской помощи, создание системы оценки деятельности медицинских работников, участвующих в оказании медицинских услуг.

В целом, руководитель должен утвердить организационную модель, определить конкретные исполнители на всех уровнях контроля, их обязанности и порядок взаимодействия.

В данной статье представлена модель организации

внутреннего контроля качества медицинской помощи в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министрства здравоохранения Российской Федерации (далее – РостГМУ). Информация о модели представляется востребованной, учитывая положения Федерального закона от 21.11.2011г. №323-ФЗ, а также задачи, поставленные Подпрограммой перед участниками, представляющими непосредственно услуги по оказанию медицинской помощи. Представление построения моделей системы контроля качества медицинской помощи в разных ведущих медицинских организациях позволит участникам владеть опорной информацией для введения соответствующих систем в своих медицинских организациях, провести сравнительный анализ структурных компонентов модели.

Внутренний контроль качества оказания медицинской помощи в РостГМУ осуществляется на основании приказа ректора. Обеспечение внутреннего контроля реализуется на основании положения «О системе внутреннего контроля качества медицинской помощи в ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России» [4] и приказа о структуре клиники [5].

Организация внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в РостГМУ направлена на обеспечение прав пациента на получение медицинской помощи необходимого объема и надлежащего качества. К задачам обеспечения внутреннего контроля качества медицинской помощи клиники относится оценка соблюдения установленных порядков оказания и стандартов медицинской помощи. Оценивается своевременность, эффективность и безопасность оказания медицинской помощи (оптимальность выбора медицинских технологий с учетом минимизации риска их применения, принятие адекватных мер профилактики ятрогенных осложнений, соблюдение правил хранения и применения лекарственных препаратов, расходных материалов), качество ведения медицинской документации. Выявляются дефекты в организации лечебно-диагностического процесса, факторы, повлекшие за собой снижение качества оказания медицинской помощи, и установление причин их возникновения. Проводится выбор оптимальных управленческих решений и проведение мероприятий, направленных на предупреждение возникновения дефектов в организации и оказании медицинской помощи, повышение эффективности использования ресурсов медицинской организации. К задачам также относятся предупреждение, выявление и пресечение нарушений требований безопасности условий труда, требований по безопасному применению и эксплуатации медицинских изделий и их утилизации. Проводится контроль обеспечения прав пациентов на получение безопасной и качественной медицинской помощи, оценка качества консультативно-диагностического и лечебного процесса, совершенствование технологических процессов и оптимизации использования кадровых и материально-технических ресурсов.

Отделом контроля качества медицинской помощи (далее – ОККМП) организовано функционирование системы внутреннего контроля качества. Система функционирует с представлением всей информации в электронном виде.

Структура системы контроля качества медицинской помощи в РостГМУ включает внутренний и внешний блоки системы оценки.

Самоконтроль осуществляется всеми медицинскими работниками самостоятельно и ежедневно в соответствии с утвержденными должностными инструкциями.

Внутренний блок системы оценки представляет собой поэтапный четырехуровневый контроль качества медицинской помощи (далее – ККМП).

Первый уровень внутреннего блока системы контроля качества осуществляется заведующими структурными подразделениями клиники.

Заведующие стационарными отделениями анализируют исполнение утвержденных стандартов, порядков, клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи, рациональ-

ное расходование ресурсов (технических, материальных, кадровых, лекарственных). Заведующие контролируют ведение в режиме реального времени во вверенном отделении всей регламентированной федеральным законодательством, ведомственными нормативными документами, внутренними приказами и распоряжениями по учреждению медицинской документации.

Текущий контроль ведения всех пациентов и экспертиза медицинских карт стационарных больных проводятся в 100% законченных случаев за отчетный период.

Заполняются электронные формы карт экспертной оценки качества оказания медицинской помощи пациентам (табл. 1).

Таблица 1.

Форма карты экспертного контроля качества медицинской помощи в стационаре

п/п	Показатель качества медицинской помощи	Ответственный за оценку показателя качества медицинской помощи	Оценка в баллах
1.	Оценка сбора жалоб, анамнеза, описания статуса (ОСЖАС)	зав. отделением врач-эксперт	
2.	Оценка диагноза, соответствие МКБ (ОД)	зав. отделением врач-эксперт	
3.	Оценка проведения диагностических процедур (обоснованность, соответствие стандартам, клиническим рекомендациям) (ОДП)	зав. отделением врач-эксперт	
4.	Оценка консультаций специалистов (обоснованность, соответствие стандартам, клиническим рекомендациям) (ОКС)	зав. отделением врач-эксперт	
5.	Оценка лечебных мероприятий (соответствие стандартам, клиническим рекомендациям) (ОЛМ)	зав. отделением врач-эксперт	
6.	Оценка достигнутого результата (ОР)	зав. отделением врач-эксперт	
	Уровень качества лечения пациента (УКЛ _п); УКЛ _п = (ОСЖАС + ОД + ОДП + ОКС + ОЛМ + ОР) / 6:	зав. отделением врач-эксперт	

Также заведующими стационарными отделениями заполняются в электронном виде и предоставляются в отдел контроля качества медицинской помощи данные о результатах внутреннего контроля качества медицинской помощи первого уровня в виде краткой аналитической записки, содержащей информацию о количестве пролеченных больных в отделении за месяц, о количестве проверенных медицинских карт, о количестве медицинских карт, в которых по результатам контроля первого уровня выявлены недостатки, о количестве основных видов выявленных дефектов, а также об установленных по итогам проверки заведующими отделениями и врачами-экспертами уровнях качества лечения пациентов (УКЛ_п), качества лечения каждым врачом (УКЛ_{вр}) и качества лечения в отделении (УКЛ_{отд}).

Соответствующие формулы:

Уровень качества лечения всех пролеченных пациентов (УКЛ_{всех п}) = сумма УКЛ_п, где УКЛ_п - уровень качества лечения каждого пациента, рассчитанный по экспертным картам.

Уровень качества лечения каждым врачом (УКЛ_{вр}) = УКЛ всех п / кол-во пациентов, пролеченных врачом.

Уровень качества лечения по отделению (УКЛ_{отд}) = сумма УКЛ_{вр} / кол-во врачей в отделении.

Заполнение карт экспертной оценки проводится в электронном виде. Расчет оценок по представленным формулам, а также свод в отчет проводится автоматически и не требует дополнительного времени от заведующих. Для этих целей разрабатывалось специальное техническое задание, реализованное отделом информационно-технического обеспечения управленческой деятельности РостГМУ.

Заведующие параклиническими отделениями контролируют соответствие проводимых исследований порядкам, стандартам, клиническим рекомендациям (протоколам лечения) оказания медицинской помощи в части своих полномочий; исполнение утвержденных протоколов проведения исследований и оформления заключений диагностических исследований; рациональное расхо-

вание ресурсов (технических, материальных, кадровых, медикаментов и расходных материалов).

Также заведующие диагностическими отделениями проводят выборочный ККМП, присутствуя при выполнении диагностических исследований, проводимых сотрудниками вверенного отделения, организуя выборочную проверку протоколов заключений проведенных исследований; анализируют характер направления пациентов на исследования; при необходимости или в сложных случаях диагностики проводят контрольные исследования, привлекают профильных специалистов для консультаций.

Заведующие параклиническими отделениями по итогам экспертной работы оформляют в online-режиме и представляют в отдел контроля качества данные о результатах внутреннего контроля первого уровня в виде аналитической записки, содержащей данные о количестве обследованных в структурном подразделении за отчетный период пациентов, количестве дефектов при оформлении заключений медицинских исследований (причем, статистические показатели работы отделения формируются в реальном времени в электронной системе экспертного контроля автоматически).

Второй уровень внутреннего блока системы контроля качества обеспечивается заместителями главного врача и экспертами отдела контроля качества медицинской помощи.

Заместители главного врача проводят выборочный текущий и ретроспективный контроль качества медицинской помощи, оказываемой в структурных подразделениях клиники.

При необходимости в экспертной работе принимают участие сотрудники клинических кафедр (профессорско-преподавательский состав).

Врачи-эксперты отдела контроля качества медицинской помощи, проводя экспертизу путем оценки конкретного случая оказания медицинской помощи по данным первичной медицинской документации, решают следующие задачи:

- осуществляют выборочный текущий и ретроспективный контроль качества медицинской помощи, оказываемой в структурных подразделениях клиники, включая реэкспертизу;

- оценивают использование стандартов, протоколов ведения пациентов; полноту описания осмотров при поступлении и наблюдении, сбора жалоб и анамнеза; полноту и своевременность диагностических мероприятий; адекватность выбора, обоснованность назначения, соблюдение лечебных и профилактических мероприятий; формулировку и точность постановки диагнозов; достижение целей госпитализации; оформление рекомендаций пациентам; соответствие нормам клинико-статистических групп; соблюдение преемственности этапов оказания медицинской помощи; иные положения исходя из особенностей заболевания (состояния);

- выявляют и анализируют дефекты, оформляют справку в электронном виде по результатам проведенной экспертизы с рекомендациями по устранению выявленных недостатков;

- заполняют экспертные карты качества ведения пациентов с бальной оценкой выявленных дефектов;

- оформляют ежемесячно результаты контроля качества оказания медицинской помощи в форме аналитической записки с отражением: перечня проверенных отделений; количества проверенных медицинских карт

стационарных больных; количества медицинских карт стационарных больных, в которых были выявлены недостатки; количества медицинских карт, подвергнутых реэкспертизе (в том числе после проверки первого уровня), выводов и предложений по каждому отделению;

- оказывают консультативную помощь руководителям структурных подразделений и врачам клиники университета по вопросам контроля качества медицинской помощи (в рамках своих полномочий).

Оформление карт экспертной оценки врачами-экспертами также проводится в электронном виде. Свод информации о проведенных проверках осуществляется автоматизировано и не требует дополнительного времени экспертов.

Третий уровень внутреннего блока системы контроля качества осуществляется в рамках работы врачебной комиссии (далее — ВК) и подкомиссий ВК: 1) по оценке качества, обоснованности и эффективности лечебно-диагностических мероприятий (качества медицинской помощи) и экспертизе временной утраты трудоспособности; 2) по рациональному назначению лекарственных средств.

В рамках работы подкомиссии ВК по оценке качества, обоснованности и эффективности лечебно-диагностических мероприятий и экспертизе временной утраты трудоспособности проводится внутренний контроль наиболее сложных ситуаций, требующих комиссионного рассмотрения, вырабатывается и принимается решение по дальнейшей тактике ведения пациента.

В рамках подкомиссии ВК по рациональному назначению лекарственных средств проводится экспертная оценка качества фармакотерапии, в том числе обоснованность назначения антибактериальных, психотропных и сильнодействующих лекарственных средств, а также осложненной лекарственной терапии.

Четвёртый уровень внутреннего блока системы контроля качества проводится проректором по лечебной работе, главным врачом клиники, начальником управления контроля качества медицинской помощи и организации платных медицинских услуг. Внешний блок системы оценки включает анализ результатов анкетирования удовлетворенности пациентов качеством полученной медицинской помощи.

Система внутреннего контроля качества медицинской помощи функционирует описанной форме в клинике РостГМУ с начала 2015 г. При этом полное электронное функционирование системы стало возможным с начала второго полугодия. В процессе апробации электронной системы контроля качества были внесены некоторые изменения. В настоящее время ведется накопление результатов, коллектив клиники привыкает к работе по контролю качества оказываемой медицинской помощи на всех уровнях в реальном режиме времени. Эффективность ее функционирования ежемесячно анализируется, контролируется исполнительность участников на всех уровнях контроля, проводится работа по повышению личной ответственности участвующих лиц в первую очередь, в порядке самоконтроля и «работы над ошибками». Система будет совершенствоваться по мере получения новой теоретической и практической информации. Оперативно вносятся обновления в систему при изменении законодательной базы.

В настоящий момент по итогам анализа построения и путей оптимизации проведения внутреннего контроля качества медицинской помощи в клинике РостГМУ можно сделать следующие выводы:

1. Система контроля качества оказания медицинской помощи в клинике разработана в соответствии с федеральными нормативными документами и реализует исполнение одной из задач и мероприятий подпрограммы «Экспертиза и контрольно-надзорные функции в сфере охраны здоровья» государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

2. Организация внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в РостГМУ направлена на обеспечение прав пациента на получение необходимого объема и надлежащего качества медицинской помощи в соответствии с установленными порядками оказания, стандартами медицинской помощи, клиническими рекомендациями.

3. Система внутреннего контроля качества позволяет проводить оценку каждого случая медицинской помощи, при необходимости осуществлять рассмотрение на следующих этапах, включая все уровни, достигая наиболее оптимального решения, дает возможность «работы над ошибками» и реэкспертизы в реальном времени.

4. Фиксирование рассмотренных случаев оказания медицинской помощи в электронном виде в реальном времени позволило создать единую базу контроля качества медицинской помощи в клинике РостГМУ.

5. По результатам отчетных периодов электронная система позволяет объединять информацию о проводимом контроле на всех уровнях автоматизированно, не требуя дополнительных затрат времени задействованных в контроле лиц.

6. Анализ результатов проводимого контроля качества медицинской помощи на всех уровнях позволяет разрабатывать мероприятия, направленные на устранение и предупреждение нарушений, выявленных в ходе внутреннего контроля качества медицинской помощи.

7. По результатам отчетных периодов электронная система рассчитывает бальную оценку по ведению каждого пациента, бальную оценку по работе каждого врача и балл по работе всех отделений. Бальная оценка представляется перспективным направлением, имеющего шансы на повышение меры личной ответственности персонала, желание достижения коллективных результатов труда; при необходимости может быть использована как подтверждение меры ответственности в процессе работы персонала.

9. Функционирование системы внутреннего контроля качества в клинике университета отвечает современным взглядам на управление качеством медицинской помощи в медицинской организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»: постановление Правительства РФ от 15.04.2014 г. № 294. – М., 2014. – Доступ из справ.-правовой системы «Консультант Плюс».
2. О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»): постановление Правительства РФ от 16.04.2012 г. № 291 (ред. от 15.04.2013 г.). – М., 2014. – Доступ из справ.-правовой системы «Консультант Плюс».
3. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ. – М., 2014. – Доступ из справ.-правовой системы «Консультант Плюс».
4. О совершенствовании организации внутреннего контроля качества медицинской помощи в ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России: приказ ректора ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России от 5.02.2014 г. № 106.
5. О клинике ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России: положение № 011.007-кл, принятое на заседании учёного Совета ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, протокол № 4 от 22.04.2014 г.

ПОСТУПИЛА: 14.03.2016

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание на то, что с мая 2016 года приём статей в журнал «Медицинский вестник Юга России» осуществляется только посредством сайта (адрес – **www.medicalherald.ru**). Чтобы начать работу с изданием через сайт, необходимо пройти несложную процедуру регистрации.

**Всю необходимую информацию вы теперь можете
найти на сайте журнала.**