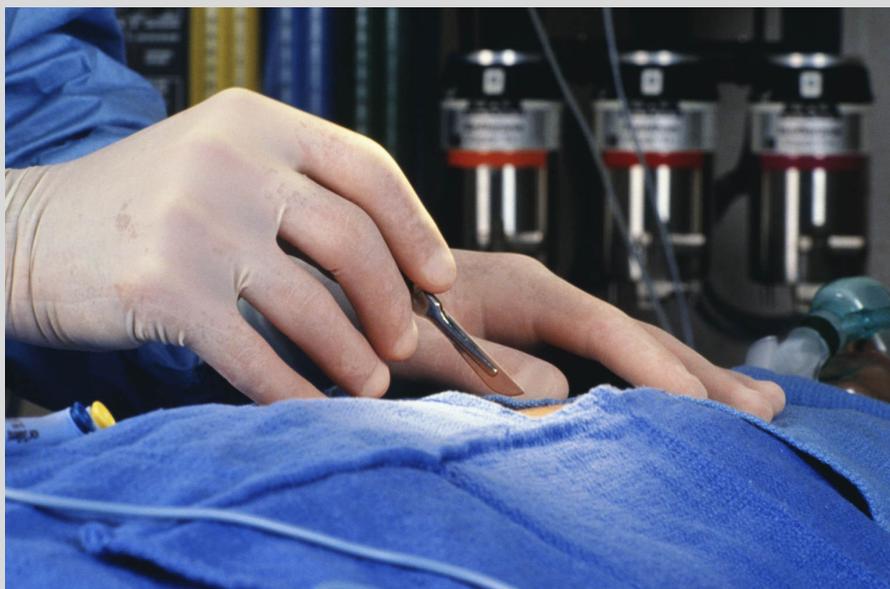




Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ



**ХОРОНЬКО Ю.В., ДМИТРИЕВ А.В., САРКИСОВ А.Э.,
МИКРЮКОВ В.А.**

Порто-системные шунтирующие операции в хирургии портальной гипертензии: от фистулы Экка до процедуры tips/tipnc (посвящается 100-летию операции мезентерико-кавального шунтирования, предложенной проф. Н.А.Богоразом)

СУШКИНА И.Ф., ДОРОФЕЕВА Н.П., ШЛЫК С.В.

Оценка качества жизни у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

ШОВКУН Л.А., РОМАНЦЕВА Н.Э., КАМПОС Е.Д.

Диагностика активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков с применением Диаскинтеста

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 1
2014

Главный редактор

заслуженный врач РФ, проф. Сависько А.А.

Члены редакционной коллегии:

Проф. Амбалов Ю.М.
Д.м.н. Беловолова Р.А.
Проф. Дерижанова И.С.
Д.м.н. Дударев И.В.
Д.м.н. Елисеев Д.Н.
Проф. Женило В.М.
Проф. Коган М.И.
Проф. Кондратенко Т.А.
Проф. Макляков Ю.С.
Проф. Микашинович З.И.
Проф. Овсянников В.Г.
Проф. Полевиченко Е.В.
Проф. Сизякина Л.П.
Проф. Терентьев В.П.
Проф. Харламов Е.В.
Проф. Хлопонин П.А.

Проф. Батюшин М.М. (зам. гл. редактора)
Проф. Волков А.Г.
Проф. Дроботя Н.В.
Доц. Епихин А.Н.
Проф. Кастанаян А.А.
Проф. Квасов А.Р.
Доц. Куцев С.И.
Д.м.н. Набока Ю.Л. (ответственный редактор)
Проф. Новгородский С.В.
Д.м.н. Рымашевский А.Н.
Проф. Сикилинда В.Д.
Проф. Хананашвили Я.А.
Д.м.н. Харсеева Г.Г.
Д.м.н. Чаплыгина Е.В.
Проф. Черкасов М.Ф.

Редакционный совет:

Академик РАЕН и РАМН, проф. Бондаренко В.М.
Проф. Галимзянов Х.М.
Академик РАМН, проф. Гинтер Е.К.
Проф. Долгих В.Т.
Академик НАМУ, проф. Запорожан В.М. (Украина)
Проф. Линде В.А.
Член-корр. РАМН, проф. Лоран О.Б.
Академик РАМН, проф. Мухин Н.А.
Проф. Поляев Б.А.
Проф. Радзинский В.Е.
Проф. Фомин В.В.
Проф. Галенко-Ярошевский П.А.

Член-корр. РАМН, проф. Брико Н.И.
Проф. Гагагонова Т.М.
Проф. Горчев Гр. (Болгария)
Член-корр. НАМНУ, проф. Думанский Ю.В. (Украина)
Проф. Кит О.И.
Проф. Ломов Ю.М.
Проф. Муравьева В.Н.
Проф. Петров В.И.
Проф. Пфистер Г. (Германия)
Академик РАЕН, член-корр. РАМН, проф. Румянцев А.Г.
Проф. Царегородцев А.Д.
Академик РАН, РАМН, проф. Сидоренко Ю.С.

Технический редактор

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
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2014 г.

Подписано в печать 12.03.2014 г. Зак. 79.
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 ученой степени доктора и кандидата наук.

Содержание:

Обзоры

► **Быков А.Т., Шапошников А.В., Маляренко Т.Н.,
Маляренко Ю.Е.**

Эффективность безлекарственных методов в профилактике рака, лечении и реабилитации онкологических больных

**Bykov A.T., Shaposhnikov A.V., Malyarenko T.N.,
Malyarenko Yu.E.**

The Efficacy of Non-Medicamental Methods in Cancer Prevention, Treatment and Rehabilitation of Oncologic Patients.....5–14

► **Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С.**

Показатели количественной фармако-ЭЭГ при острой ишемии головного мозга и их динамика в условиях применения ноотропов

Gantsgorn E.V., Khloponin D.P., Maklyakov Yu.S.

Quantitative Pharmacology-EEG in Acute Cerebral Ischemia and its Dynamics in Nootropics' Application Conditions.....14–23

► **Добросельский М.В., Чепурной Г.И., Коган М.И.,
Сизонов В.В.**

Современные подходы к лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей (обзор литературы)

**Dobroselskiy M.V., Chepurnoy G.I., Kogan M.I.,
Sizonov V.V.**

Current Approaches to Treatment of Vesicoureteral Reflux in Children (Review)23–27

► **Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Саркисов А.Э.,
Микрюков В.А.**

Порто-системные шунтирующие операции в хирургии портальной гипертензии: от фистулы Экка до процедуры tips/типс (посвящается 100-летию юбилею операции мезентерико-кавального шунтирования, предложенной проф. Н.А. Богоразом)

**Khoronko Yu.V., Dmitriev A.V., Sarkisov A.E.,
Mikryukov V.A.**

Portosystemic Shunt Operations in the Surgery of Portal Hypertension: From Eck's Fistula to Tips Procedure (Dedicated to 100 Years' Jubilee of Mesentericocaval Shunt – Bogoraz's Operation).....28–34

► **Голубкина Е.В., Умерова А.Р., Камнева Н.В.,
Панов А.Н., Сорокин В.М.**

НПВП-гастропатия, ассоциированная с Helicobacter Pylori: генез и принципы лечения

**Golubkina E.V., Umerova A.R., Kamneva N.V.,
Panov A.N., Sorokin V.M.**

NSAI-Gastropathy Associated with Helicobacter Pylori: Origination and Basic Therapy35–38

Оригинальные статьи

► **Водяницкая С.Ю., Веркина Л.М., Куриленко М.Л.,
Бочкова Г.Д., Шуликова И.В., Гайбарян К.С.**

Сероэпидемиологические исследования и анализ некоторых эпидемиологических предпосылок к циркуляции вируса клещевого энцефалита на территории Ростовской области

**Vodyanitskaya S.Yu., Verkina L.M., Kurilenko M.L.,
Bochkova G.D., Shulikova I.V., Gaibaryan K.S.**

Seroepidemiological Research and Analysis of Some Epidemiological Pre-Conditions to Circulation of the Virus of Tick-Borne Encephalitis on the Territory of the Rostov Region39–42

► **Грошили В.С., Набока Ю.Л., Султанмурадов М.И.,
Харагезов А.Д.**

Методы профилактики несостоятельности колоректальных анастомозов при восстановлении непрерывности кишечника после обструктивных резекций

**Groshilin V.S., Naboka YU.L., Sultanmuradov M.I.,
Haragezov A.D.**

Methods for the Prevention of Insolvency of Colorectal Anastomosis at Restoring Continuity Obstructive Bowel after Resection43–46

► **Зенкина З.В., Некрасова М.Г., Линде В.А.,
Друккер Н.А.**

Роль изменённой продукции внутриклеточных регуляторов в патогенезе преждевременных родов

**Zenkina Z.V., Nekrasova M.G., Lindye V.A.,
Drukker N.A.**

The Role of the Changed Production of Intracellular Regulators in Pathogenesis of Preterm Delivery.....46–49

► **Кальчук Р.О.**

Стресспротекторы в лекарственной помощи при экспериментальном пародонтите

Kalchuk R.O.

Stress-Protectors in Medicamentous Aid in Experimental Parodontitis.....50–53

► **Кательницкий Иг.И.**

Факторы риска, влияющие на отдаленные результаты оперативного лечения больных облитерирующим атеросклерозом при критической ишемии нижних конечностей

Katelnitskiy I.I.

Risk Factors Affecting on Late Results of Surgical Treatment of Patients with Atherosclerosis Obliterans in Critical Limb Ischemia.....54–60

- **Лебеденко Е.Ю., Милованов А.П., Михельсон А.Ф., Розенберг И.М.**
Роль принципов составления заключительного клинического диагноза в формировании структуры материнской смертности
Lebedenko E.Yu., Milovanov A.P., Michelson A.F., Rozenberg I.M.
The Role of Principles of a Final Clinical Diagnosis in Formation the Structure of Maternal Mortality.....60–65
- **Махарин О.А., Макляков Ю.С., Женило В.М.**
Фармакодинамический анализ влияния полиморфизма гена μ -опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии
Maharin O.A., Maklyakov Y.S., Genilo V.M.
Research of Influence of Polymorphism μ -opioid Receptor Gene on the Total Intravenous Anaesthesia.....65–70
- **Михельсон А.А., Макаренко Ю.М., Михельсон А.Ф., Лебеденко Е.Ю., Волошин В.В., Розенберг И.М.**
Клинико-морфологическое обоснование реабилитации едва не погибших больных (near miss) от внематочной беременности
Mikhelson A.A., Makarenko Y.M., Mikhelson A.F., Lebedenko E.Y., Voloshin V.V., Rozenberg I.M.
Clinicomorphological Substantiation of Rehabilitation Therapy after Ectopic Pregnancy.....70–75
- **Мороз П.В., Проходная В.А., Ломова А.С.**
Особенности динамики состояния пародонта у пациентов с эндодонтовыми очагами инфекции при комбинированном лечении
Moroz P.V., Prohodnaja V.A., Lomova A.S.
Dynamics Features Parodontal Disease in Patients with Endodontal Pockets of Infection in the Combined Treatment.....75–79
- **Подольский И.Н., Штрыголь С.Ю., Zubkov В.А., Гриценко И.С.**
Взаимодействие перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она с веществами, возбуждающими и угнетающими ЦНС
Podolsky I.N., Shtrygol' S.Yu., Zubkov V.A., Gritsenko I.S.
Interaction of Perspective Antidepressant with Nootropic Properties 2-Methyl-3-Phenylaminomethylquinolin-4-One with CNS Stimulants and Depressants.....80–84
- **Сельский Н.Е., Мусина Л.А., Ефремова Е.С., Фан А.**
Гистоморфологические особенности регенерации кости и слизистой оболочки дефекта дна верхнечелюстной пазухи при направленной тканевой регенерации с помощью аллотрансплантатов из твердой мозговой оболочки и костной ткани
Sel'skij N.E., Musina L.A., Efremova E.S., Fan A.
Gistomorfologic Features of the Regeneration of Bone and Mucous Membrane of the Maxillary Sinus Floor Defect with Directional Tissue Regeneration Using Firm Brain Envelope-Bearing Cells and Allografts.....85–89
- **Сушкина И.Ф., Дорофеева Н.П., Шлык С.В.**
Оценка качества жизни у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа
Sushkina I.F., Dorofeeva N.P., Shlyk S.V.
Quality of Life Assessment in Patients with Acute Coronary Syndrome in Combination with Type 2 Diabetes.....90–93
- **Ходаченко В.В., Сизякина Л.П., Сидоренко О.А.**
Клинико-иммунологическая характеристика пациентов в динамике эстетической ботулинотерапии
Khodachenko V.V., Sizyakina L.P., Sidorenko O.A.
Clinical and Immunological Characteristics of Patients Treating with Botulotoxin a in Dynamics.....94–97
- **Цаболова З.Т.**
Признаки дисфункции иммунной системы у школьников с дисмикрэлементозами в РСО-Алания
Tsabolova Z.T.
Signs of Immune System's Dysfunction among Schoolchildren with Dismicroelementose in Republic North-Ossetia Alania.....97–101
- **Чеботарева Ю.Ю., Сависко А.А., Костоева З.А.**
Особенности гормонального статуса при вульвовагинитах у часто болеющих детей
Chebotareva Ju.Ju., Savisko A.A., Kostoeva Z.A.
Some Particularities of the Hormonal Status of the Vulvovaginites in Frequently Sick Children.....102–105
- **Чепурной М.Г.**
Упрощенный способ антирефлюксной защиты трансплантата при эзофагопластике у детей с атрезией пищевода
Chepurnoy M.G.
Simplified Method of Antireflux Protection of the Graft after Esophagoplasty in Children with Esophageal Atresia.....106–109

► **Чепурной М.Г., Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б., Матвеев О.Л., Саламаха А.П.**

Всегда ли исследование по Вангенстину отражает истинную картину атрезии прямой кишки?

► **Чернов В.Н., Ефанов С.Ю., Сапралиев А.Р.**

Роль интрапортальных инфузий в комплексной коррекции макрофагальной печёночной недостаточности и эндотоксикоза при распространённом перитоните

► **Чубаров В.Е., Черкасов М.Ф.**

Результаты применения методики протяженной эндартерэктомии из артерий бедренно-подколенного сегмента

► **Шкребец Г.В., Овсянников В.Г.**

Состояние гликолиза и антиоксидантной системы в слезной жидкости у лиц с глаукомой при близорукости высокой степени

► **Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д.**

Диагностика активной и латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков с применением Диаскинтеста

Chepurnoy M.G., Chepurnoy G.I., Katsupееv V.B., Matveev O.L., Salamaha A.P.

Does the Wangenstein X-ray Examination Always Reveal Us All the Signs of Rectal Atresia?.....110–112

Chernov V.N., Efanov S.Y., Sapraliev A.R .

Role of Intraportal Infusions in Complex Correction of a Macrophage Liver Failure and Endotoxemia at Widespread Peritonitis.....113–115

Chubarov V.E., Cherkasov M.F.

The Results of Applying the Methodology Extended Endarterectomy of the Femoropopliteal Artery Segment.....115–120

Shkrebets G.V., Ovsinnikov V.G.

State of Glycolysis and Antioxidant System in Tear Fluid in Patients with Glaucoma with High Myopia.....120–123

Shovkun L.A., Romantseva N.E., Kampos E.D.

Diagnostics of the Active and Latent Tubercular Infection Among Children and Teenagers Using Diaskintest Preparation.....124–129

Клинический случай

► **Анисимова Л.А., Сидоренко О.А., Старостенко В.В.**

Порокератоз поверхностный диссеминированный актинический: клинический случай

Anisimova L.A., Sidorenko O.A., Starostenko V.V.

Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis: a Clinical Case Report.....130–133



А.Т. Быков¹, А.В. Шапошников², Т.Н. Маляренко¹, Ю.Е. Маляренко¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗЛЕКАРСТВЕННЫХ МЕТОДОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА, ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Кубанский государственный медицинский университет
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

²Ростовский научно-исследовательский онкологический институт.
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63.

Рассмотрены современные представления о безлекарственных методах превентивной онкологии. Приведены рекомендации по использованию программ с физическими нагрузками и рациональным питанием для первичной, вторичной и третичной профилактики онкологических заболеваний и реабилитации больных с раком различной локализации. Обсужден также вопрос борьбы со слабостью, вызванной заболеванием и проводимой радио- и химиотерапией.

Ключевые слова: превентивная онкология, факторы риска, физические нагрузки, диета.

A.T. Bykov¹, A.V. Shaposhnikov², T.N. Malyarenko¹, Yu.E. Malyarenko¹

THE EFFICACY OF NON-MEDICAMENTAL METHODS IN CANCER PREVENTION, TREATMENT, AND REHABILITATION OF ONCOLOGIC PATIENTS

¹Kuban State Medical University
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia.

²Rostov Research Oncology Institute
63 14-th Line, Rostov-on-Don, 344037, Russia

There are considered the contemporary views on the non-drugs methods of preventive oncology, and some recommendations on working out and use the programs with exercises and diet for primary and secondary prevention of oncologic diseases and for rehabilitation of patients with various types of cancer. It were discussed also some facilities to reduce disease- and treatment-induced fatigue.

Key words: preventive oncology, risk factors, exercises, diet.

Данная работа стимулирована появлением в 2013 году важного документа – «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». В нем, в частности, констатируется, что на долю онкологических заболеваний приходится около 15% всех смертей от хронических неинфекционных болезней. В развивающихся странах рак становится причиной смерти в два раза чаще, чем в развитых. По данным ВОЗ число онкологических больных к 2030 году может возрасти почти вдвое, и далее эта статистика будет ещё более удручающей. Увеличение продолжительности жизни, когда у большинства старых людей значительно ослабевают механизмы саногенеза, также вносит вклад в нарастание распространённости онкопатологии.

Среди приоритетных научных направлений, выделенных в «Стратегии...», онкология находится на втором месте, и при этом подчёркивается, что профилактическая платформа для отечественной медицины является

ключевой. Это справедливо и для здравоохранения других стран. Онкопревенция включает непосредственный скрининг условно здоровых людей и выявление групп риска по онкологическим заболеваниям, а также три уровня дальнейшей их профилактики – от элиминации факторов риска (ФР) до профилактики рецидивов среди излечившихся на ранней стадии. Выделяют и разные уровни онкопревенции. Первый уровень мероприятий осуществляется государством, второй – структурами здравоохранения, третий – в основном самим человеком. Именно третьему уровню, связанному с индивидуумом, отводится главная роль (60-70%) в предупреждении столь серьёзной патологии [1- 4].

Хорошо аргументированные популяционные исследования последних 2-3 лет показали, что с увеличением уровня физической активности число инцидентов рака значительно снижается [5]. Так, например, эпидемиологические данные по 73 исследованиям, проведенных во всём мире, указывают на 25-процентное снижение риска



рака молочной железы среди физически активных женщин по сравнению с малоактивными [6]. Проведенный недавно мета-анализ результатов 19 исследований выявил обратную зависимость между риском рака почек и физической активностью [7]. Не менее обнадеживающие данные получены и при рациональном питании. Вместе с тем, по ряду причин внедрение немедикаментозных методов в практику превентивной онкологии представляется совершенно недостаточным.

Ставилось целью обратить внимание организаторов здравоохранения и практиков в области превентивной онкологии на зарубежный опыт последних лет по проблеме индивидуальной и популяционной профилактики онкологических заболеваний, что может способствовать кардинальному их снижению и улучшению реабилитации таких больных.

Факторы риска

Лидирующую роль среди всех причин, вызывающих злокачественные новообразования, играет неправильное питание (от 10% до 70%), второе место принадлежит курению (25-40%). Малоподвижный образ жизни обуславливает 5% онкологических заболеваний. Риск, например, колоректального рака увеличивается, когда работа на компьютере превышает 4 часа в день. Это относится и ко всем офисным служащим, работающим сидя более 4 час в день. Отягощенная наследственность является ФР рака в 3-4% случаев, хотя по другим данным – в 15%. Нельзя не учитывать и экологический фактор (1-5%). Однако в любом случае истоки заболевания коренятся на генном уровне, к которому негативные факторы пробиваются через ряд внешних и внутренних защитных барьеров организма, на что уходит определённое время, и, следовательно, это даёт возможность проводить не только первичную, но и вторичную профилактику онкологических заболеваний. Кроме того, успехи в медицине приводят к переходу онкологических заболеваний в разряд хронических, и пациент после постановки диагноза имеет возможность лечиться и жить, поддерживая своё здоровье в удовлетворительном состоянии. Это открывает хорошую перспективу для мероприятий третичной онкопрофилактики.

В свете современных данных канцерогенез представляет собой многоуровневый процесс, в котором многочисленные экзо-эндогенные и наследственные факторы, являясь носителями прямых и косвенных канцерогенов и / или их индукторами, изначально влияют на все клетки, ткани, органы и системы организма, приводя к мутациям молекулярно-генетического аппарата клетки и её последующей злокачественной трансформации. Наиболее обширной является первая, экзогенная, весьма разнородная группа ФР, в которую входят как риски геофизического, нередко неотвратимого, характера, так и, несомненно, антропогенные. Появилась и новая форма раковой угрозы – ятрогенная. Так, многократно возросшая во всём мире частота диагностических рентгенологических обследований в настоящее время уже рассматривается как реальная причина возникновения рака различных локализаций. В частности, компьютерная томография, по сравнению с обычным исследованием, повышает дозу рентгеновского облучения в 50 раз.

Ко второй группе ФР следует отнести дефекты процессов компенсации и защиты организма, снижение его толерантности к канцерогенным влияниям, как внешним, так

и эндогенным, в том числе многим хроническим инфекционным, дегенеративным и коморбидным процессам и заболеваниям. Свой вклад вносят возрастные, метаболические, гормональные сдвиги, негативные эффекты алкоголя и никотина, оксидантный стресс, хронизация системных заболеваний, распространение ВИЧ-инфекции, иммуносупрессия различного генеза и другие.

Третью группу ФР составляют локальные процессы и заболевания, «взламывающие» систему защиты организма и ведущие к изменениям органов, тканей, их клеточных структур, подвергающихся диспластической предраковой перестройке. Следует учитывать также и негативные процессы в микроокружении этих клеток. Предопухольные процессы могут поражать самые разные ткани и органы и на протяжении жизни человека подвергаться малигнизации в 2-100% случаев.

Становится всё более очевидной и роль в канцерогенезе «спящих» стволовых клеток, превращающихся в раковые под влиянием указанных выше и ещё неизвестных факторов.

Необходимо подчеркнуть, что предикторы риска редко проявляются в одиночку, и длительное комплексное воздействие неблагоприятных факторов ведёт к повышению канцерогенного риска и дальнейшему росту заболеваемости и смертности.

Усилия медицинской науки и практики сконцентрированы на разработке методов эффективной профилактики канцерогенного воздействия известных ФР, а также на выявлении пока ещё неизвестных факторов, которые могут вызвать развитие опухолевых процессов. Однако никакие организационные мероприятия и научные исследования не увенчаются успехом, если человек не знает о своих личных рисках, не понимает значения внешних и внутренних канцер-угроз и не умеет их избежать. Поэтому важно разрабатывать индивидуализированные программы профилактики онкологических заболеваний, в которые следует включать для пациентов образовательный / обучающий компонент, а также учитывать поведенческие особенности человека – образ жизни, двигательную активность, вредные привычки, характер питания.

Большой интерес вызывают исследования не только по лекарственной профилактике опухолей различной локализации с использованием аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов и других для предупреждения колоректального рака, а также по, условно говоря, фармакологической превенции рака предстательной железы с применением витамина Е и бета-каротинов, антиэстрогенов при раке молочной железы. Однако многолетнее применение поливитаминов и микронутриентов может оказаться вредным. Выяснено, что витамин Е и бета-каротины увеличивают риск рака лёгких у курильщиков на 18-20% и не снижают уровень заболеваемости раком предстательной железы. Витамин А стимулирует ангиогенез при раке молочной железы, а фолиевая кислота способствует развитию колоректального рака. Пока вне подозрений остаются кальций и витамин D, рекомендуемые в профилактике и лечении аденоматозных полипов толстой кишки, но стих ажиотаж по использованию гипердоз витамина С.

Превентивное влияние физических нагрузок в отношении онкологических заболеваний

Установлено, что физические нагрузки, в частности ходьба умеренной интенсивности на выносливость, сни-



жают риск онкологических заболеваний и метастазирование опухолей; например, риск развития рака толстого кишечника снижался до 50%. Позитивный эффект мышечных нагрузок выявлен не только для рака толстой кишки, но и лёгких, а также молочной железы [8]. В Нидерландах в 2006 году обследовали 62573 женщины 55-69 лет. Установлено, что регулярные занятия дозированной ходьбой или езда на велосипеде в период менопаузы снижают риск развития рака яичников. Некоторые авторы указывают на то, что более интенсивные мышечные нагрузки более эффективны, чем умеренные. Ещё одно важное наблюдение. На основании проведенного в Швеции и Норвегии обследования нескольких десятков человек 30-49 лет сделан вывод, что занятия спортом в детстве и юности отчётливо снижают риск онкозаболеваний в будущем. Указанные эффекты связаны с улучшением иммунологических показателей, усилением секреции простагландинов серии F, изменением гормонального баланса под влиянием физических тренировок. В отношении мышечных нагрузок умеренной интенсивности сложилось мнение, что они способны изменять активность макрофагов, натуральных клеток-киллеров, нейтрофилов и регуляторных цитокинов.

Опухоли пищевода. По данным австралийских исследователей [9] в течение последних 30 лет случаи аденокарциномы пищевода участились более чем на 300% у женщин и на 500% у мужчин. Такой прирост оказался более выраженным, чем для других видов рака, не только в Австралии, но и в Западной Европе и Америке. Увеличилось и распространение заболеваний-предвестников аденокарциномы пищевода. Прогноз для пациентов с аденокарциномой пищевода неблагоприятен: в течение 5 лет после диагностики не погибает только 10-11% пациентов.

Хронический рефлюкс содержимого желудка в нижнюю часть пищевода признан главной причиной развития метаплазии, дисплазии слизистого эпителия пищевода и, в итоге, аденокарциномы пищевода [8]. Одной из детерминант желудочно-пищеводного рефлюкса является избыточная масса тела, когда индекс массы тела (ИМТ) превышает 30 кг/м². Ожирение вдвое увеличивает риск метаплазии Барретта и в 3 раза повышает риск аденокарциномы пищевода [10], а сочетание ожирения с частым рефлюксом увеличивает риск метаплазии Барретта более чем в 30 раз [11]. На этот процесс влияет также распределение жира в организме. При окружности талии более 80 см риск метаплазии Барретта возрастает вдвое, независимо от индекса массы тела (ИМТ) и наличия желудочно-пищеводного рефлюкса.

Жировую ткань нередко называют эндокринным органом. Установлено, что вырабатываемый ею лептин играет большую роль в развитии воспаления пищевода и метаплазии. У мужчин с пищеводом Барретта уровень лептина значительно выше, чем в контрольной группе пациентов с повышенным ИМТ. Жировая ткань является важным источником таких провоспалительных цитокинов, как фактор TNFα и IL-6. Увеличение их уровня при ожирении приводит к хроническому воспалению, в частности, пищевода. Эти цитокины могут способствовать усугублению метаплазии Барретта и развитию аденокарциномы пищевода. Повышенная концентрация лептина и провоспалительных цитокинов характерна для состояния устойчивости к инсулину, а гиперинсулинемия усиливает пролиферативные и метапластические изменения в слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Содержание лептина значительно снижается в результате физических тренировок независимо от изменения массы тела. Через 4 недели регулярных физических нагрузок наблюдается также повышение уровня адипонектина [12], что подчёркивает превентивную роль физической активности по отношению к раку на фоне ожирения. Физические нагрузки, уменьшая запасы жира в организме, вносят тем самым вклад в снижение риска развития аденокарциномы пищевода.

В последние годы было проведено несколько эпидемиологических исследований, в которых доказано, что физические нагрузки могут снижать риск рака пищевода. Так, ≥100 мин. физической активности в неделю, по сравнению с её отсутствием, приводит к понижению риска развития аденокарциномы пищевода в среднем на 32% [13]. А высокий уровень физической активности людей на производстве до достижения ими 65-летнего возраста также ассоциируется со снижением этого риска (на 39%). В.М. Winzer с соавторами [9] в слепом рандомизированном контролируемом исследовании эффективности первичной и вторичной профилактики рака пищевода использовали программу физических тренировок умеренной интенсивности, в которую включались физически пассивные мужчины с избыточной массой тела, ожирением или с пищеводом Барретта. Участие только мужчин в этой клинической серии на базе 3 крупных клиник Австралии было обусловлено тем, что риск развития аденокарциномы пищевода у них вдвое выше, чем у женщин. В течение 24 недель тренировки проводились по 5 раз в неделю по 60 мин./день. Каждая тренировка состояла из 30 мин. аэробной нагрузки (тредмил, велотренажёр) и 30 мин. нагрузки на сопротивление плюс по 5 мин. на разогревание и расслабление. Первое занятие проводилось под наблюдением инструктора. Пациентам предлагали поддерживать интенсивность нагрузки на уровне 13-15 рангов шкалы Борга (субъективно такая нагрузка ощущалась пациентами как близкая к тяжёлой). Программа предусматривала постепенное нарастание нагрузок на сопротивление в процессе её реализации. Использовались повторяющиеся упражнения для мышц груди, ног, плеч, в том числе имитация гребли. Программа базировалась на рекомендациях по профилактике рака Всемирного Исследовательского Фонда Рака и Американского Института по Исследованию рака [8]. Пациенты группы контроля выполняли упражнения на растяжение 1 раз в неделю по 45 мин. под наблюдением на базе клиник и 4 раза в неделю – в спортклубах по месту жительства.

В результате реализации программы установлена позитивная роль регулярных физических нагрузок на сопротивление в первичной профилактике аденокарциномы пищевода, что совпадает с рядом заключений по исследованиям физической активности при других видах рака [14]. Причём, чем выше был риск рака, тем более был выражен эффект физических тренировок [9].

Рак желудка – один из наиболее частых видов опухолей во всём мире. В Китае, например, на 100 тысяч населения приходится 37 мужчин и 17 женщин только с впервые установленным раком желудка. Прогноз по заболеваемости в основном неблагоприятен. В связи с этим профилактику рака следует рассматривать как важнейшую стратегию борьбы с ним не только в Китае, но и в других странах [8]. Основное внимание при этом должно уделяться диете, отказу от вредных привычек, но и физическая активность вносит вклад в онкопрофилактику.



Прогулки и доступные состоянию пациентов занятия спортом 4 раза в неделю и чаще активизируют защиту организма от рака желудка. Даже физическая работа дома «по хозяйству» оказывает определенное протекторное влияние на риск развития рака желудка [15].

Профилактике **колоректального рака** уделяется особое внимание, так как даже в развитых странах он является основной причиной смерти у мужчин и женщин с онкологическими заболеваниями. Только в 2011 году он был диагностирован у 22200 канадцев, а 8900 человек умерли от него. Исследования генетической предрасположенности к колоректальному раку выявили, что спорадический рак составляет большую часть всех случаев рака этой локализации. Быстро нарастающая частота колоректального рака у иммигрантов, до её уровня у местного населения, подтверждает, что в его развитии решающую роль играют внешнесредовые факторы [16]. Нарастающую во всём мире динамику колоректального рака связывают с негативными изменениями образа жизни, особенно диеты (увеличением потребления животных жиров и мяса и недостаточным потреблением пищевых волокон и семян), курением [17] на фоне сниженной физической активности.

N.M. Pham [4] в соавторстве с сотрудниками 6 подразделений превентивной онкологии университетов Японии и Национального Центра рака в своём обзоре описали заслуживающий внимания факт. В популяциях стран Запада под влиянием регулярных физических нагрузок отмечено снижение рака ободочной, но не прямой кишки. Однако для жителей Японии протекторная роль мышечных нагрузок по отношению к риску колоректального рака, особенно у мужчин, была иной. Выявлен однозначный доза-зависимый защитный эффект физических нагрузок против рака преимущественно проксимальных отделов толстого кишечника. Что касается ректального рака, то протекторное действие нагрузок проявлялось и для него, но оно было менее постоянным и более слабым, чем для рака ободочной кишки. Эти данными согласуются с результатами, полученными другими исследователями [18].

Позитивная роль физических нагрузок в профилактике рака объясняется, в частности, коррекцией и профилактикой ожирения – выраженного предиктора данной формы рака, снижением уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, изменением иммунной реактивности [8, 19], повышением уровня витамина D [20]. Среди других механизмов отметим ускорение при физических упражнениях пассажа содержимого толстого кишечника, что сокращает время контакта канцерогенов его слизистой оболочкой, а также коррекцию содержания простагландинов F₂ альфа и E₂ в слизистой кишечника. Кроме того, физические нагрузки ассоциируются со снижением инцидентов аденомы ободочной кишки [3], предшествующей колоректальному раку.

Эпидемиологические исследования показали, что для снижения риска аденомы и рака толстого кишечника необходима регулярные физические нагрузки от умеренной до выраженной интенсивности по 30-60 мин. в день. Что касается рака прямой кишки, то достойно упоминания большая выраженность защитного эффекта мышечных нагрузок у мужчин, по-видимому, в связи с более интенсивной и длительной физической активностью мужчин на производстве и в часы досуга по сравнению с женщинами.

Группой американских исследователей [3] проанализировано влияние досуговой двигательной активности на риск развития аденоматозного полипоза ободочной кишки. Выявлена достоверная обратная зависимость между риском аденомы толстого кишечника и физической активностью (относительный риск 0,84). Таким образом, была подтверждена важная роль физической активности в первичной и вторичной профилактике полипоза и рака ободочной кишки. Эта взаимосвязь поддерживается указанными выше механизмами. Под влиянием физических тренировок риск развития полипов ободочной кишки снижался в среднем на 15%, размеры имеющихся полипов уменьшались, причём превентивный эффект был более выраженным (до 35%) для крупных полипов размером более 1 см.

Физические нагрузки используются при лечении рака с целью преодоления слабости, которая проявляется у 70-100% пациентов, получающих радиационную или химиотерапию, после аутотрансплантации стволовых клеток или костного мозга. Слабость может быть обусловлена также операцией, стрессом, тревожностью, депрессией и инсомнией. Свой вклад вносят кахексия, физическое декондиционирование, социальная изоляция, перестройка стереотипов и высокий уровень цитокинов типа IL-6, IL-1 и фактора некроза опухолей. У 30% онкобольных, обычно после 3 циклов химиотерапии, выявляется анемия, которая также сопровождается повышенной слабостью. До недавнего времени врачи-онкологи рекомендовали пациентам со слабостью больше отдыхать (да и в наши дни такое часто встречается). Однако реализация программ с регулярными физическими тренировками от малой до умеренной интенсивности приводит к уменьшению слабости и улучшению качества жизни онкологических пациентов. Такие программы обеспечивают преодоление имеющихся психологических барьеров и усиливают мотивацию пациентов к повышению физической активности. Вначале это могут быть групповые занятия с инструктором, затем индивидуальные, с постепенно нарастающей мощностью нагрузок, подобранной в соответствии с функциональным состоянием больного. Это способствует появлению ощущения пациентами успеха, позитивного эффекта физических нагрузок, что обеспечивает мотивацию к продолжению тренировок [21].

Приведём некоторые примеры влияния регулярных физических нагрузок на выраженность слабости при проведении лечебных мероприятий у онкологических больных. Ранее были обобщены результаты исследований влияния 6-недельных аэробных тренировок в виде ходьбы, включённых в программу 6-недельной радиационной терапии при **раке молочных желёз** I и II стадии. Интенсивность ходьбы поддерживалась на уровне 60-80% индивидуальной максимальной ЧСС. Установлено, что даже нагрузки малой интенсивности, выполняемые в домашних условиях, снижают выраженность слабости и эмоционального дистресса, улучшают функциональное состояние и качество жизни пациенток. У женщин, выполнявших нагрузку умеренной и выше средней интенсивности (80% максимальной ЧСС) ощущение слабости снизилось с 5,04±5,2 до 4,35±4,54 баллов. Негативных эффектов аэробных тренировок в виде ходьбы не наблюдалось. В контрольной группе женщин, не занимающихся физическими нагрузками в период радиационной терапии рака молочной железы, средний балл по шкале слабости возрос на 17,87 баллов (p=0,01).



Для онкологических пациентов после недавно проведенной химиотерапии рекомендуется следующий режим 6-недельных аэробных тренирующих нагрузок (ходьба на тредмиле):

- 1-я неделя – 5 циклов непрерывной ходьбы по 3 мин.
- 2-я неделя – 4 цикла по 5 мин.
- 3-я неделя – 3 цикла по 8 мин.
- 4-я неделя – 3 цикла по 10 мин.
- 5-я неделя – 2 цикла по 15 мин.
- 6-я неделя – 30 мин. непрерывной ходьбы.

Через 6 недель в группе с физическими тренировками на тредмиле выявлено достоверное улучшение пиковой физической работоспособности, превышающее результаты контрольной группы ($p < 0,05$). Ни один пациент из группы с физическими тренировками не предъявлял жалоб на слабость и утомляемость, тогда как 25% пациентов контрольной группы отметили, что слабость значительно лимитировала их повседневную активность.

Уменьшение слабости под влиянием аэробных физических тренировок отмечено и у пациентов с другими формами рака (саркома, карцинома лёгких, болезнь Ходжкина). Аэробная программа для этих больных состояла из 40-60-минутных тренировок интенсивностью 65-80% максимальной ЧСС 3 раза в неделю в течение 20 недель. В тренировочные нагрузки входила быстрая ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, аэробика, кроссы, плавание. Уровень слабости в среднем снизился на 10,4 балла ($p = 0,001$) [22].

Физические тренировки результативны и при лечении пациентов с **раком простаты**. Установлено, что кроме аэробных нагрузок эффективным средством уменьшения слабости у этой категории больных являются тренировки с сопротивлением. В мультицентровом рандомизированном исследовании проанализированы эффекты тренировок с сопротивлением на выраженность слабости у мужчин с раком простаты, получавших андрогендепривирную терапию. Пациенты выполняли под наблюдением по 9 силовых тренировок на уровне 60-70% однократного максимального отягощения 3 раза в неделю в течение 12 недель. В результате ощущение слабости снизилось в среднем на 0,8 балла, тогда как в контрольной группе (без физических тренировок) оно возросло в среднем на 2,2 балла ($p = 0,02$). При тестировании физических возможностей пациентов в конце программы число повторений упражнений для мышц груди в контрольной группе уменьшилось в среднем на 2,6, а у тренировавшихся – увеличилось на 13,1 ($p = 0,009$). Примерно таким же было изменение числа повторов упражнений для мышц нижних конечностей: уменьшение возможного их числа в среднем на 1,6 в контрольной группе, но увеличение работоспособности этих мышц на 11,8 повторов ($p < 0,001$) у тренировавшихся в течение 12 недель. Эти пациенты отмечали меньшее негативное воздействие слабости на их повседневную активность и большую общую работоспособность [23]. Это исследование – одно из первых, продемонстрировавших преимущество тренировок на сопротивление в улучшении функционального состояния пациентов при лечении рака простаты по сравнению с аэробными физическими нагрузками.

Во всех восьми проанализированных T.Watson и V.Mock [24] исследованиях отмечено позитивное влияние разных режимов физических нагрузок на слабость у онкологических пациентов и не выявлено ни одного случая негативных их эффектов. Однако было подчёркнуто, что

пациенты с серьёзными сопутствующими заболеваниями ССС в программы с физическими тренировками не включались. На основании проведенного анализа авторы сформулировали рекомендации по реализации тренирующих программ для пациентов с индуцированной онкотерапией слабостью.

1. Приступать к программе физических тренировок одновременно с началом терапии рака и продолжать тренировки в течение всего периода лечения. До начала программы и сразу по её завершению проводить у пациентов тестирование уровня слабости по специальной 10-балльной шкале слабости или использовать субъективные оценки: слабо выраженная, умеренная или тяжелая. При первом обследовании обращать внимание на наличие 7 основных симптомов, способствующих развитию умеренной и тяжелой слабости (боль, эмоциональный дистресс, нарушение сна, анемия, дефицитарность питания, а также физическая декондиционированность и коморбидные состояния).

Следует обратить внимание пациентов, что программы с физическими нагрузками индивидуализированы и весьма эффективны. Однако в процессе лечения онкологических больных врачи встречаются с ограничениями к использованию физических нагрузок и недостаточной мотивацией пациентов [21]. Для формирования у пациентов мотивации и осознанного выполнения упражнений рекомендуется включать в программы профилактики и реабилитации образовательный компонент и консультации специалистов.

2. Использовать физические нагрузки от низкой до умеренной интенсивности (50-70% максимальной ЧСС). Можно ориентироваться и на уровень ощущаемого пациентами напряжения в процессе тренировки (оптимально доводить его до 11-13 рангов по шкале Борга). Используется также дозирование интенсивности нагрузки на уровне $\geq 50\%$ резервной ЧСС (220-возраст-ЧСС покоя). В других исследованиях пациентам рекомендовалось во время занятия ходить так долго и с такой скоростью, насколько позволяет их толерантность к нагрузке и побочные эффекты проводимой терапии. Пациентам советовали также тренироваться с такой интенсивностью, которая не провоцирует появления у них негативных симптомов. L.M.Oldervoll с соавт. [22] предписывали пациентам придерживаться при аэробных тренировках интенсивности нагрузки от 65 до 80% максимальной ЧСС. R.J.Segal с соавт. [23] ставили пациентам задачу выполнять 9 видов силовых нагрузок на уровне 60-70% одного репетиционного максимума в два цикла по 8-12 повторов.

3. Длительность каждой тренировки в процессе выполнения программы должна постепенно нарастать от 15 мин. до 30 мин. в день, а их частота – от 3 до 5 дней в неделю.

4. И врачам, и пациентам необходимо помнить, что безопасность – существенное требование к тренирующим программам для онкологических пациентов, получающих химиотерапию или другие виды лечения. Поэтому постепенности увеличения интенсивности и длительности нагрузок должно уделяться особое внимание. Такой режим тренировок позволяет обоснованно дозировать нагрузки по ходу адаптации к ним, а также своевременно выявлять возможные осложнения, например в связи с метастазами в кости.

5. Использовать в основном аэробные тренировки, хотя интервальные и силовые нагрузки также эффективны.



Следует подчеркнуть пациентам важность ведения дневников с ежедневной регистрацией вида нагрузок, их интенсивности, длительности, достигаемой ЧСС, появляющихся изменений в самочувствии с последующим обсуждением с лечащим врачом.

Роль питания в профилактике рака

Установлено, что большинство случаев заболевания раком ассоциируется с факторами образа жизни, прежде всего, табакокурением и диетой, а наследственную природу имеют только 15% случаев [25]. Известно, что при частом употреблении в пищу красного мяса (особенно сильно обжаренного), яиц, сыра почти вдвое увеличивается риск колоректального рака. Красное мясо, приготовленное на гриле, представляет собой наибольший риск развития этого заболевания. Эти данные чаще всего подтверждаются сведениями из Аргентины, где в пищевом рационе содержится много жареной говядины (впрочем, они сопоставимы с результатами исследований, проведенных в Канаде) [26]. Высокое содержание соли в пище усиливает колонизацию в желудке *H. Pylori*, поэтому её относят к ФР развития рака желудка. Однако многое зависит от порога чувствительности индивида к соли, поскольку при высоком пороге люди пересаливают пищу и тем самым могут провоцировать развитие рака желудка [27]. К ФР онкологических заболеваний относится, например, и жевание табака или бетельной жвачки, в состав которой входит гашеная известь, что широко распространено в Индии, и где среди всех видов онкозаболеваний на первом месте стоит рак полости рта. Поэтому модификация поведения, в том числе, пищевого, является базовой в методах онкопревенции.

Тесная взаимосвязь между диетой и раком подтверждается выраженной вариативностью частоты определённых видов рака в разных странах, различающихся по обычаям образа жизни, особенно питания, а также изменением инцидентов рака у мигрантов. Так, например, у коренных жителей Азии рак простаты встречается в 25 раз реже, а рак молочной железы в 10 раз реже, чем у жителей Западной Европы. Однако частота этих видов рака драматически возрастает при переезде в страны Запада. Важность диеты и других факторов образа жизни в развитии рака доказывают также результаты исследований на монозиготных близнецах.

Согласно данным Американского института исследования рака все овощи, включаемые в пищевой рацион, ассоциируются с уменьшением риска онкологических заболеваний в среднем на 80%, а фрукты – на 64% (цитрусовые – на 66%). Особенно это справедливо для рака всех отделов ЖКТ, а также лёгких, что доказано в рандомизированных контролируемых сериях, при мета-анализе и продемонстрировано в обзорах литературы [28]. Отмечается, в частности, что более 75% случаев колоректального рака, второй ведущей причины смертности от рака в Канаде, может быть во многом предупреждено увеличением употребления в пищу растительных продуктов. Растительная пища – это необходимый источник молекул с хемо-превентивными свойствами.

Заметим, что в организме при развитии рака могут создаваться определённые условия для проведения вторичной профилактики. Дело в том, что канцерогенез обычно представляет собой медленный процесс, в течение которого предраковые клетки должны обеспечить накопление нескольких мутаций в генах, включённых в кон-

троль их роста, сопротивление апоптозу, индуцирование ангиогенеза для роста изменённых тканей и вытеснение ими здоровых тканей [28]. Этот процесс может длиться несколько лет и даже десятилетий, что открывает возможности для предупреждения развития онкологической патологии путём блокировки предраковых клеток. Это чрезвычайно важно и для первичной профилактики, так как даже здоровые люди имеют в тканях определённое количество латентных опухолей. У 30-50% женщин 40-50 лет, умерших от других причин, посмертно обнаружены микроскопические опухоли в молочных железах, а у 40% мужчин того же возраста предраковые клетки выявлены в простате. И ещё более поразительно, что почти у каждого человека (в 98% случаев) при аутопсии обнаружены латентные опухоли в щитовидной железе, в то время как эти опухоли очень редко выявляются клинически (0,1%) [25]. Создаётся впечатление, что спонтанное формирование небольших опухолей происходит в течение жизни человека часто, но в большинстве случаев их рост контролируется защитными механизмами организма, и они остаются безвредными до появления определённых ФР. Правильное питание и соблюдение других факторов образа жизни, направленных на сохранение здоровья, способствует тому, что эти микроопухоли остаются «молчащими».

К противоопухолевым эффектам компонентов растительной пищи относят:

1. Прямое подавляющее влияние на опухолевые клетки:

- редукция повреждений ДНК;
 - цитотоксические воздействия на клетки опухолей.
2. Действие на микроокружение опухолей:
- подавление ангиогенеза;
 - противовоспалительный эффект.

Свободные радикалы, внешнесредовые или ассоциированные с питанием метаболиты обладают способностью существенно повреждать ДНК, что, в конечном счёте, может привести к раку. Некоторые хемопреентивные компоненты растительной пищи проявляют свой противораковый эффект, модулируя энзиматические системы, ответственные за нейтрализацию этих канцерогенов, путём снижения их канцерогенного потенциала или увеличения их выведения из организма. Например, изотиоцианаты, в избытке обнаруженные в крестоцветных овощах, подавляют канцерогенез путём снижения повреждения генов. Растительные химические вещества, способные модулировать защитные механизмы против ДНК-повреждающих молекул, обнаружены во фруктах, особенно в цитрусовых, и в ряде других овощей, например, в чесноке. Способность этих продуктов снижать онкогенетический потенциал канцерогенеза делает их первой линией обороны против рака.

Некоторые химические вещества растительных продуктов питания подавляют рост опухолей, вызывая апоптоз опухолевых клеток, приводящий их к гибели. Например, тот же фенетил изотиоцианат, куркумин, а также резвератрол из винограда. Установлено также, что некоторые компоненты растений, употребляемых в пищу, повышают чувствительность опухолевых клеток к проапоптозным стимулам. В целом, цитотоксические свойства ряда растительных веществ ассоциируются с подавлением роста предраковых клеток и опухолей.

Действие химических компонентов растительной



пищи на опухоли осуществляется и за счёт антиангиогенетических свойств компонентов ряда овощей и фруктов. Ангиогенез применительно к онкогенезу – это процесс, по которому опухолевые клетки стимулируют образование новых сетей кровеносных сосудов в окружающей строме, поддерживающих развитие рака путём обеспечения доставки к этим клеткам кислорода и нутриентов. В лаборатории молекулярной медицины Монреальского университета совместно с Онкологическим Центром показано, что некоторые химические компоненты растительных пищевых продуктов обладают сильной антиангиогенетической активностью, и что этот эффект, похоже, играет важную роль в их онкопротекторных свойствах. Например, epigallocatechin-3-gallate, фенол, которым изобилует зелёный чай, потенциально подавляет рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста, ключевого рецептора, включённого в опухолевый ангиогенез. Ингибиторный эффект начинает реализовываться уже при низких концентрациях этого фенола, достижимых через диету [25]. Показано, что приём полифенольной фракции, выделенной из зелёного чая, в количестве, эквивалентном 6 чашкам чая в день, значительно подавляет развитие рака простаты. Умеренное потребление зелёного чая сопровождается также чётким клиническим эффектом у пациентов с хронической лимфоцитарной лейкемией [29]. Подобным образом действует и фенольная кислота, обнаруженная в больших количествах в ягодах – малине, клубнике, землянике, а также антоцианиды, которыми богаты черника и голубика. Все они через свою хемопротекторную активность осуществляют противоопухолевый эффект, предупреждая распространение латентных опухолей за счёт подавления роста сосудистой сети, обеспечивающей их развитие и замещение ими здоровых тканей.

Важную роль в онкопревенции играет и противовоспалительный эффект, осуществляемый рядом компонентов растительной пищи. Установлено, что в прогрессировании некоторых видов рака (толстой кишки, молочной железы, лёгких) участвуют воспалительные стимулы. Хронические воспаления толстого кишечника повышают предрасположенность к колоректальному раку; гастриты, индуцированные *Helicobacter pylori*, ассоциируются с раком желудка; простатиты чреваты раком простаты; сальпингит, эндометриоз – раком яичников; синдром Барретта – раком пищевода; воспалительные процессы, вызванные вдыханием асбестовой пыли могут приводить к карциноме бронхов и мезотелиоме.

Сейчас уже стало очевидным, что западная диета, богатая рафинированными сахарами и крахмалом, сатурированными и трансжирными кислотами, но бедная овощами, фруктами, пищевыми волокнами, омега-3 жирными кислотами и цельными зёрнами способствует развитию воспаления и рака [30]. Для организма необходимы и омега-3, и омега-6 полиненасыщенные жирные кислоты, но высокое содержание в западной диете омега-6 жирных кислот и недостаточное количество омега-3 жирных кислот делает проблему нарушения здоровья актуальной во многих странах, включая и Россию. Избыточное потребление омега-6 жирных кислот по отношению к омега-3 кислотам формирует в организме провоспалительное состояние и может увеличить риск ряда заболеваний [31]. Оптимальное соотношение этих

кислот 4:1, а современный человек получает из своей диеты примерно 20:1, что вызывает дисбаланс в обменных процессах и способствует не только развитию атеросклероза, астмы, артритов, сосудистых заболеваний, тромбозов, иммунно воспалительных реакций, но и пролиферации опухолей. Коррекция соотношения омега-жирных кислот способствует нормализации строения клеточных мембран и вызывает противовоспалительный эффект [32]. В связи с этим для профилактики рака необходимо увеличивать долю омега-3 жирных кислот в диете, акцентируясь на продуктах, её содержащих, и принимая специальные пищевые добавки с омега-3 жирными кислотами. Омега-3 жирные кислоты мы в основном получаем из рыбьего жира и из глубоководной жирной рыбы холодных вод – семги, форели, лосося, угря, скумбрии, сельди, сардины, тунца. Кроме того, они находятся в семенах льна, грецких орехах, соевых бобах, зародышах овса и пшеницы. Главные источники омега-6 жирных кислот (арахидиновой, линолевой) – это растительные масла: пальмовое, соевое, рапсовое, подсолнечное, тыквенное, кукурузное. Кроме того, большое их количество содержится в мясе, сале, яйцах, орехах, выпечке, домашней птице и многих других продуктах.

Кроме омега-3 жирных кислот воспалительные процессы ингибируют и некоторые другие химические компоненты растительных пищевых продуктов, что обеспечивает им противораковые свойства. Например, куркумин (жёлтый пигмент куркумы), полифенол EGCG зелёного чая и резвератрол из винограда демонстрируют выраженное снижение экспрессии ингибиторов противовоспалительной циклооксигеназы 2. Этот эффект развивается у человека как отражение снижения уровня воспалительного простагландина F2 вследствие приёма куркумина.

Итак, результаты многочисленных исследований указывают на то, что достаточное потребление пищевых продуктов растительного происхождения снижает риск нескольких типов рака. Их хемопротекторный эффект связан с высоким содержанием компонентов с непосредственным действием на опухолевые клетки, тормозящих ангиогенез или обладающих противовоспалительными свойствами.

Что касается пищевых волокон, а также фолата, то их регулярное употребление не только активирует моторику толстой кишки, но и нормализует процессы ацетилирования белков и апоптоза в тканях опухолей, уменьшают пролиферацию слизистой оболочки толстого кишечника на ранних стадиях онкогенеза [33, 34]. Во многих случаях хемопротекторные компоненты влияют на опухоли по механизмам, идентичным действию синтетических лекарственных противоопухолевых препаратов, токсичность которых резко ограничивает их применение для профилактики рака, и в противоположность им растительные вещества не вызывают привыкания и вторичных повреждений здоровых тканей. В табл. 1 [25] приведены примеры противоопухолевого действия фитохимических компонентов растительных пищевых продуктов.

Несомненно, все пациенты, особенно со случаями опухолей в семейном анамнезе, должны коренным образом пересмотреть свою диету и ежедневно включать в рацион взрослых людей по 5-10 порций разных овощей и фруктов с высоким содержанием противораковых фитоконпонентов.



Примеры противоопухолевого действия растительных пищевых продуктов

Противоопухолевое действие	Овощи и фрукты и другие продукты с наибольшей онкопревенцией
Подавляют:	
Рост опухолей и метастазов	Зелёный чай
Активность рецепторов эндотелиального фактора роста	Голубика, малина, орехи
Активность воспалительных энзимов	Куркума, виноград
Активность факторов транскрипции	Куркума, виноград
Устойчивость к лекарственным препаратам	Чеснок
Ангиогенез	Зелёный чай
Действие эстрогена	Соя
Метаболическую активацию канцерогенеза	Кочанная капуста
Активируют:	
Апоптоз опухолевых клеток	Кочанная капуста, кресс-салат
Функции иммунной системы	Грибы шиитаке
Детоксикацию	Брокколи

В ежедневное меню таких растительных продуктов рекомендуется включать: кочанную, цветную и брюссельскую капусту, брокколи, шпинат, кресс-салат, лук репчатый, лук шалот, соевые бобы (все по 100 г, на выбор), чеснок (2 зубчика), семена льна, томатную пасту, куркуму (1 столовую ложку) чёрный перец (по 0,5 столовой ложки), голубику, чернику, малину, клюкву (свежую, сушеную или мороженую), виноград / изюм (по 100 г), тёмный шоколад (70% какао) – 40 г, сок цитрусовых (100 мл), зелёный чай (по 250 мл 3 раза в день), красное сухое вино (1 стакан) [25]. Частое включение в пищевой рацион томатов снижает риск рака ободочной кишки на 50%, а прямой кишки – на 60% [26].

К сказанному добавим: увеличение доли растительной пищи необходимо сочетать со снижением в диете красного мяса, которое относится к ФР колоректального рака и некоторых видов опухолей молочной железы [35], с отказом от курения, поддержанием достаточной физической активности и должной массы тела. Всё это способствует не только первичной, но и вторичной профилактике онкологических заболеваний.

В 2010 году в «Журнале Национального Института Рака» (США) была опубликована любопытная статья X.Zhang с 25 соавторами из США, Канады, Нидерландов, Италии, Швеции и Финляндии, посвящённая риску развития рака ободочной кишки при потреблении кофе, чая и подслащенных содовых напитков. Проанализированы данные по 731144 индивидам [2]. Сложность избранной темы в том, что чай и кофе содержат и ФР развития рака этой локализации, и компоненты, оказывающие онкопротекторное действие, например, полифенолы, которые, как мы уже отмечали, через свои антиоксидантные свойства подавляют развитие рака. Кроме того, употребление кофе может снизить синтез и секрецию жёлчных кислот – промоторов канцерогенеза, усилить моторику толстого кишечника, тем самым снижая время контакта эпителиальных клеток с потенциальными канцерогенами содержимого кишечника. Однако, чай и кофе содержат также компоненты с мутагенным и генотоксическим свойством, которые увеличивают риск развития рака толстой кишки. Прежде всего, это связано с высокими концен-

трациями кофеина. Кофеин также снижает чувствительность к инсулину, что увеличивает риск развития рака кишечника [36].

Из общего числа обследованных рак ободочной кишки был выявлен у 5604 пациентов (1358 мужчин и 3746 женщин) [37]. Относительный риск рака, независимо от пола и образа жизни, был ниже у пациентов, выпивающих ежедневно по 6 чашек кофе по 240 мл каждая, чем у тех, кто выпивал по 4 таких же чашек чая (RR=1,07 и 1,27 соответственно), что на первый взгляд кажется парадоксальным. Однако, мутагенные и генотоксические свойства чая, о которых мы уже упоминали, связаны не только с наличием в нём кофеина, но и больших количеств танинов, способствующих увеличению риска развития рака ободочной кишки. В то же время чай снижает образование нитрозаминовых компонентов и гетероциклических ароматических аминов в толстом кишечнике – потенциальных канцерогенов. Антиоксиданты, присутствующие в чае (те же полифенолы), могут защищать ДНК эпителиальных клеток от оксидативного её повреждения свободными радикалами [37]. Эта двойственность свойств чая в исследованиях на людях обуславливает различные его эффекты, и единодушия исследователей по вопросу онкопротекторного действия чая пока что нет. При употреблении только зелёного чая статистически значимое снижение риска рака ободочной кишки в среднем на 30-40% получено в нескольких сериях с относительно небольшим числом испытуемых и в одном когортном исследовании. В других же работах было сообщено о нулевом эффекте, в частности, это касается популяций Китая и Японии. Случаи повышения риска рака ободочной кишки при употреблении зелёного чая были для X.Zhang с соавт. [2] неожиданными. Они предположили, что это случайность, но когортное исследование, проведенное в Сингапуре, выявило сильную зависимость между потреблением зелёного чая и распространённым раком ободочной кишки по сравнению с локализованным раком. Это подтверждает, что зелёный чай может обладать эффектом облегчения роста и метастазирования опухолей, что не наблюдается при употреблении чёрного чая [38]. Подчеркнём, что чёрный чай пользуется большей популярностью в Западных популяциях.



На основании представленного материала можно заключить, что такие безлекарственные методы превентивной онкологии, как регулярные аэробные и в определенной степени силовые нагрузки, а также рациональная диета, получив достаточную аргументацию своей эффективности, нуждаются в более широком внедрении в практику. Первичная профилактика онкологических заболеваний не является сколько-нибудь сложной. Как указывалось, она, в основном, сводится к достаточной физической активности, ежедневному включению в рацион растительной пищи, снижению потребления жареного мяса и поваренной соли, исключению табакокурения. Для людей, чья работа требует продолжительного сидения, что повышает риск рака [39], подходящими тренирующими нагрузками являются подъем по лестнице, утренняя гимнастика, ритмичная гимнастика, ходьба на тредмиле, прогулки. В последних руководствах по реабилитации онкологических больных рекомендуется использовать ходьбу в общей сложности в течение не менее 150 минут в неделю плюс небольшой объем упражнений

на сопротивление. Однако физические нагрузки при длительном сидячем образе жизни могут быть неэффективными.

Среди позитивных эффектов регулярных физических нагрузок в дополнение к названным отметим, что они способны уменьшать тяжело переносимые побочные действия противораковой терапии и ускорять восстановление пациентов после операции и проведения курса химио- и радиотерапии. Физические нагрузки во время лечения рака приводят к позитивным изменениям психофизиологического статуса, особенно при использовании, по мере возможности, интенсивных нагрузок. Улучшается память и сон, уменьшается тревожность, повышается качество жизни [40].

В условиях, когда по данным ВОЗ и Национальных Онкологических Центров прогноз распространения онкологических заболеваний во многих странах крайне неблагоприятен, профилактическая стратегия должна стать ключевой. Но при этом необходимо соблюдать принципы безопасности и персонализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Ю.С., Шапошников А.В. Стратегия и тактика превентивной онкологии // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55. № 6. - С. 671-678.
2. Zhang X., Albanes D., Beeson L., et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies // J. Natl. Cancer Inst. 2010. Vol. 102. P. 771-783.
3. Wolin K.Y., Yan Y., Colditz G.A. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis // Brit. J. Cancer. 2011. Vol. 104. P. 882-885.
4. Pham N.M., Mizoue T., Tanaka K., et al. Physical activity and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population // Jpn J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 42. No. 1. P. 2-13. 2012
5. Lemanne D., Cassileth B., Gubili J. The role of physical activity in cancer prevention, treatment, recovery, and survivorship // Oncology. 2013. Vol. 27. No. 6. P. 1-10.
6. Lynch B.M., Neilson H.K., Friedenreich C.M. Physical activity and breast cancer prevention // Recent Results Cancer Res. 2011. Vol. 186. P. 13-42.
7. Behrens G., Leitzmann M.F. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis // Brit. J. Cancer. 2013. Vol. 108. P. 798-811.
8. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2nd ed. Washington DC, 2007.
9. Winzer B.M., Paratz J.D., Reeves M.M., Whiteman D.C. Exercise and the prevention of oesophageal cancer (EPOC) study protocol: a randomized controlled trial of exercise versus stretching in males with Barrett's oesophagus // BMC Cancer. 2010. No. 10. P. 292-299.
10. Whiteman D.C., Sadeghi S., Pandeya M., et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus // Gut. 2008. Vol. 57. P.173-180.
11. Smith K.J., O'Brien S.M., Smithers M., et al. Interactions between smoking, obesity and symptoms of acid reflux in Barrett's oesophagus // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005. Vol. 14. P. 2481-2486.
12. Blucher M., Bullen J.W., Lee J.H., et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: association between metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. No. 6. P. 2310-2316.
13. Leitzmann M.F., Koebnick C., Freedman N.D., et al. Physical activity and esophageal and gastric carcinoma in a large prospective study // Am. J. Prev. Med. 2009. Vol. 36. No. 2. P. 112-119.
14. Friedenreich C.M., Woolcott C.G., McTiernan A., et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. No. 6. P. 1458-1466.
15. Wen X., Song F. Salt taste sensitivity, physical activity and gastric cancer // Asian Pacific J. of Cancer prevention. 2010. Vol. 11. P. 1473-1478.
16. McDermott S., Desmeules M., Lewis R., et al. Cancer incidence among Canadian immigrants: results from a national cohort study // J. Immigr. Minor Heath. 2011. Vol. 13. No. 1. P. 15-26.
17. Zhao J., Halfyard B., Roebathan B., et al. Tobacco smoking and colorectal cancer: a population-based case-control study in Newfoundland and Labrador // Can. J. Public Health. 2010. Vol. 101. No. 4. P. 281-289.
18. Spence R.R., Heesch K.C., Brown W.J. A systematic review of the association between physical activity and colorectal cancer risk // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2009. Vol. 19. P. 764-781.
19. Rogers C.J., Colbert L.H., Perkins S.N., Hursting S.D. Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention // Sports. Med. 2008. Vol. 38. P. 271-296.
20. Scragg R., Camargo C.A., Jr. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Epidemiol. 2008. Vol. 168. P. 577-586.
21. Blaney J., Love-Strong A., Ranklin J., et al. The Cancer Rehabilitation Journey: Barriers to and facilitators of exercise among patients with cancer-related fatigue // Phys. Therapy. 2010. Vol. 90. No. 11. P. 1135-1147.
22. Oldervoll L.M., Kaasa S., Knobel H., Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkin's disease survivors: results from a pilot study // Europ. J. Cancer Prevent. 2003. Vol.39. P. 57-63.
23. Segal R.E., Reid R.D., Courneya K.S., et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 1653-1659.
24. Watson T., Mock V. Exercise as an Intervention for cancer-related fatigue // Phys. Therapy. 2004. Vol. 84. No. 8. P. 736-743.
25. Beliveau R., Gingras D. Role of nutrition in preventive cancer // Can. Fam. Physician. 2007. Vol. 53. P. 1905-1911.
26. Ryan-Harshman M., Aldoory W. Diet and colorectal cancer // Can. Fam. Physician. 2007. Vol. 53. P. 1913-1920.
27. Loh J.T., Torres V.J., Cover T.L. Regulation of Helicobacter pylori



- cagA expression in response to salt // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 4709-4715.
28. Beliveau R., Gingras D. *Foods and fight cancer: preventing cancer through diet.* Toronto, ON: McClelland & Stewart Ltd. 2006.
29. Shanafelt T.D., Lee Y.K., Call T.G., et al. Clinical effects of oral green tea extracts in four patients with low grade B-cell malignancies // *Leuk. Res.* 2006. Vol. 30. P. 707-712.
30. Giugliano D., Ceriello A., Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome // *J. Am. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 677-685.
31. Burghardt P.R., Kemmerer E.S., Buck B.J., et al. Dietary n-3:n-6 fatty acid ratios differentially influence hormonal signature in a rodent model of metabolic syndrome relative to healthy controls // *Nutr. Metab. (Lond).* 2010. No. 7. P. 53.
32. Hagi A., Nakayama M., Shinzaki W., et al. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action // *J. Parenter. Enteral. Nutr. (JPEN).* 2010. Vol.34. No. 3. P. 263-270.
33. Corfe B.M., Williams E.A., Bury J.P., et al. A study protocol to investigate the relationship between dietary fibre intake and fermentation, colon cell turnover, global protein acetylation and early cancerogenesis: the FACT study // *BMC Cancer.* 2009. No. 9. P. 332-337.
34. Du W., Li W.Y., Fang J.Y. Folate and fiber in the prevention of colorectal cancer: between shadows and the light // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. P. 921-926.
35. Cho E., Chen W.E., Hunter D.J., et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. P. 253-259.
36. Higdon J.V., Frei B. Coffee and health: a review of recent human research // *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2006. Vol. 44. No. 2. P. 101-123.
37. Yang C.S., Lambert J.D., Ju J., et al. Tea and cancer prevention: molecular mechanisms and human relevance // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007. Vol. 224. No. 3. P. 265-273.
38. Sun Z., Liu L., Wang R.P., et al. Association of total energy intake and macronutrient consumption with colorectal cancer risk: results from a large population-based case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada // *Nutrition J.* 2012. Vol. 11. P. 18-27.
39. Simons C.C., Hughes L.A., van Engeland M., et al. Physical activity, occupational sitting time, and colorectal cancer risk in the Netherlands cohort study // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 177. P. 514-5530.
40. Mishra S.I., Scherer R.W., Snyder C., et al. Exercise intervention on health-related quality of life for people with cancer during active treatment // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. No. 8. CD008465.

ПОСТУПИЛА 28.05.2013

УДК 615.03+616-073.97:616.831-005.4:615.214

Е.В. Ганцгорн, Д.П. Хлопонин, Ю.С. Макляков

ПОКАЗАТЕЛИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКО- ЭЭГ ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ИХ ДИНАМИКА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ НООТРОПОВ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии.*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: gantsgorn@inbox.ru

Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) очень важен при обследовании пациентов с различными типами неврологических расстройств, включая ишемию головного мозга, энцефалопатию и прочие. Для ускорения процесса интерпретации ЭЭГ были разработаны количественные или компьютерные технологии, называемые количественной электроэнцефалографией (КЭЭГ). При использовании количественного подхода возможно регистрировать прогрессивные изменения нейрофизиологических функций с течением времени. Исследования с применением КЭЭГ показали, что лекарственные препараты, имеющие сходные психотропные эффекты (например, все антидепрессанты, транквилизаторы), также должны иметь аналогичные КЭЭГ-профили. Это позволяет прогнозировать клинические эффекты новых лекарственных средств и способствует разработке психотропных лекарственных препаратов. Для действия ноотропов характерны такие ЭЭГ-изменения, как увеличение мощности α - и β -ритмов и снижение представительства Δ -ритма. Показатели ЭЭГ, характерные для ноотропного действия, наиболее демонстративны при цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: церебральная ишемия, ЭЭГ, ноотропная терапия.



E.V. Gantsgorn, D.P. Khloponin, Yu.S. Maklyakov

QUANTITATIVE PHARMACO-EEG IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA AND ITS DYNAMICS IN NOOTROPICS' APPLICATION CONDITIONS

Rostov State Medical University,

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology.

29 Nakhichevsky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: gantsgorn@inbox.ru

Electroencephalography (EEG) is a useful method for examination of patients with several types of neurological disorders, including cerebral ischemia, encephalopathy and etc. Quantitative or computerized techniques, referred to as a quantitative electroencephalography (QEEG), have been developed to assist in improving of EEG interpretation process. The quantitative approach can display progressive changes in neurophysiological function over time. Computer-analyzed EEG studies indicates: drugs with similar psychotropic activities (for example, antidepressants, anxiolytics) have similar QEEG profiles. This allows the prediction of untested new drugs' clinical activities and promotes psychotropic drugs' development. The characteristic features of nootropics-induced EEG changes includes an increase of α - and β -rhythms power and reduction of Δ -rhythm power. The EEG indices of drug nootropic activity are the most obvious in cerebral vascular diseases.

Keywords: cerebral ischemia, EEG, nootropic therapy.

Использование нейрофизиологических методов исследования в значительной мере расширяет возможности диагностики и контроля за эффективностью терапии церебральных нарушений. Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ), включающий в себя регистрацию и анализ биопотенциалов, динамически варьирующих на поверхности коры, является одним из наиболее эффективных инструментов для неинвазивного анализа деятельности головного мозга (ГМ) [1].

История современной клинической ЭЭГ уходит своими корнями в 20-е годы прошлого столетия. В 1929 году австрийский психиатр Ганс Бергер [2] первым осуществил регистрацию биоэлектрической активности ГМ человека. Он показал, что биотоки мозга представляют собой электрические колебания (в основном с частотой 8–10 в секунду), назвав их альфа (α)-ритмом. Он же ввел термин «электроэнцефалограмма» и соответствующую ему аббревиатуру ЭЭГ, которыми пользуются и поныне. В настоящее время ЭЭГ является отдельной областью исследований и широко применяется во многих сферах биомедицины не только в научных, но и в клинических целях [3, 4].

ЭЭГ регистрируют в диапазоне от 0,3 до 50 Гц. В ее состав входят основные ритмы мозга: дельта (Δ)-ритм (от 0,3 до 4 Гц), тета (θ)-ритм (от 4 до 8 Гц), α -ритм (от 8 до 13 Гц), низкочастотный бета (β)-ритм или β_1 -ритм (от 13 до 25 Гц), высокочастотный β -ритм или β_2 -ритм (от 25 до 35 Гц) и гамма (γ)-ритм или β_3 -ритм (от 35 до 50 Гц). Этим ритмам соответствуют Δ -активность, θ -активность, α -активность, β -активность и γ -активность ГМ. Спонтанная электрическая активность представляет собой суммарную активность кортикальных нейронов ГМ. Следует отметить, что электрическая активность отдельных нейронов отражает их активность по переработке и передаче информации, в то время как суммарная ЭЭГ – активность популяций нейронов и функциональную активность ГМ в целом [5].

Бурное научно-техническое развитие способствовало широкому внедрению в медицинскую практику компьютерной техники, в том числе компьютерных электроэнцефалографов. Их применение привело к миниатюризации аппаратуры, сокращению объема архивов информации (по сравнению с «бумажной» ЭЭГ), существенно облегчило их использование, обеспечило возможность практически мгновенной передачи ЭЭГ в любое учреждение и создания единых баз данных, интегрируя и унифицируя их на международном уровне, а также сократило время исследования. В результате принципиально изменилась техника регистрации ЭЭГ и существенно расширились возможности ее применения как нейрофизиологического метода исследования. Практически не уступая рутинной («бумажной») ЭЭГ в точности и качестве передачи информации, компьютерная ЭЭГ имеет ряд преимуществ, в частности, более широкие возможности оценки полученной информации (амплитудный, временной и спектральный анализ, автоматическое выявление эпилептических феноменов, определение стадий сна и пр.) и ее визуализации в доступной для практических врачей форме (топографическое картирование). Цифровые электроэнцефалографы позволяют провести более качественную предварительную обработку ЭЭГ и отсеивание артефактов, вывести при необходимости любой отрезок ЭЭГ в виде «твердой» копии [1, 6].

Такие достоинства ЭЭГ, как высокая степень ее корреляции с уровнем бодрствования и состоянием метаболизма, гемо- и ликвороциркуляции, а также способность регистрировать их нарушения с минимальным латентным периодом до развития необратимых изменений, возможность обнаружения скрытых форм патологии ГМ, неинвазивность и возможность использования метода у больных в коматозном состоянии давно и хорошо известны и признаны бесспорными. Также не подлежит сомнению перспективность и целесообразность применения



ЭЭГ в научных исследованиях, результаты которых могут явиться теоретической предпосылкой для расширения использования ЭЭГ в клинической практике [1].

ЭЭГ при острой ишемии головного мозга

На сегодняшний день существует относительно небольшое количество экспериментальных исследований, демонстрирующих изменения в электрофизиологической деятельности ГМ животных, вызванные его ишемией. Большинство работ, посвященных изучению церебрального ишемического повреждения, выполнены на основе морфологических критериев тяжести ишемии головного мозга (ИГМ), а число исследований, включающих оценку функциональных нарушений, незначительно.

В обзоре Farkas E. [7] приводятся результаты на моделях экспериментальной ИГМ (ЭИГМ), вызванной перевязкой общих сонных артерий (ОСА) у крыс. Опубликованные им данные зарубежных авторов указывают на замедление волн и уменьшение амплитуд, в первую очередь, θ - и β -ритмов ЭЭГ в острой фазе ИГМ [8]. Результаты, полученные в исследованиях ряда отечественных авторов, также свидетельствуют о достоверном снижении суммарной мощности ЭЭГ коры как левого, так и правого полушарий к 1–м суткам после ИГМ, вызванной перевязкой ОСА у крыс, преимущественном угнетении доминирующей в норме активности θ -диапазона при повышении представительства Δ -ритма. К 10–м суткам наблюдения суммарная мощность всех диапазонов спектра ЭЭГ оказывается достоверно сниженной в обоих полушариях по сравнению с исходной, в том числе уменьшается и вклад медленноволновой Δ -активности. При этом отмечается, что в левом полушарии изменения носят более выраженный характер [9].

Нужно отметить, что существуют и другие сведения об изменении показателей ЭЭГ при ЭИГМ. В частности, по данным некоторых авторов на начальном этапе развитие циркуляторной ИГМ на модели двухсторонней перевязки ОСА может сопровождаться увеличением мощности ритмов ЭЭГ во всех отведениях. В то время как окклюзия средней мозговой артерии (СМА) с первых часов приводит к угнетению ЭЭГ, что позволяет делать авторам вывод о том, что при окклюзии СМА формируется более выраженная ИГМ [10].

Таким образом, использование различных моделей ЭИГМ показывает, что развитие ишемических процессов, связанных с ухудшением функционального и метаболического состояния ГМ, сопровождается неоднозначными изменениями ЭЭГ. Это может быть обусловлено тяжестью ИГМ (наличием или отсутствием реперфузии), сроками регистрации биоэлектрической активности ГМ (так как продолжительность ИГМ, главным образом, и определяет динамику показателей ЭЭГ) и другими факторами. В целом, весь ряд феноменов, наблюдаемых в ЭЭГ животных после ЭИГМ, служит маркером гипоксии ГМ, важным коррелятом его функционального состояния, так как изменения ЭЭГ предшествуют необратимым повреждениям мозговой ткани.

Что касается клинических исследований, то значение показателей биоэлектрической активности коры ГМ в оценке функционального состояния ЦНС пациентов с поражениями мозга различного генеза широко известно. Принято считать, что нервная ткань, окружающая пато-

логическое образование (опухоль, кисту, локальную зону ишемии или атрофии и т.д.), является источником специфической электрической активности, регистрируемой на разном расстоянии поверхностными электродами в виде «медленных Δ -волн». Причина возникновения этой патологической активности изучалась в различных исследованиях, как экспериментальных, так и клинических, при совместном анализе скальповой ЭЭГ и электрокортикографии, а также при проведении стереотаксической биопсии с регистрацией поверхностной и глубокой активности с различного уровня. В результате этих исследований было показано, что сама зона очага электрически нейтральна, а в перифокальной зоне возникают медленные волны с максимальным периодом и амплитудой, которые ослабевают по мере увеличения расстояния от очага. Наряду с локальной патологической активностью при очаговых поражениях ГМ разной степени выраженности могут встретиться диффузные изменения ЭЭГ, особенно демонстративные на неповрежденной (интактной) стороне, и вариабельные признаки воздействия на стволовые и подкорковые ритмогенные структуры, проявляющиеся в виде билатерально-синхронных вспышек ритмов различных частотных диапазонов. Все это составляет специфику электрической активности ГМ при его очаговых поражениях [11].

Первые описания изменений ЭЭГ у больных с инсультом появились в 30–40-х гг. XX века. С тех пор результаты этого метода исследования широко применяются в клинической практике в качестве одного из прогностических критериев течения заболевания и регресса очаговых неврологических нарушений, а также в целях подбора фармакотерапии и оценки ее эффективности. К настоящему времени изменение биоэлектрической активности ГМ в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) изучено достаточно полно, а информативность метода доказана множеством экспериментальных и клинических исследований [12].

В большинстве работ, посвященных изменениям ЭЭГ при ИИ, было показано, что в острой фазе инфаркта в полушарии ГМ на ЭЭГ присутствуют диффузные изменения биопотенциалов, при этом поверхностно расположенные очаги характеризуются локальными высокоамплитудными волнами при сохранном или редуцированном α -ритме. По результатам картирования ЭЭГ в первые часы развития очагового, преимущественно коркового, ишемического поражения, регистрируется фокальное увеличение мощности α - и β -диапазонов в пораженном полушарии ГМ при диффузной минимальной представленности медленной активности. Это может быть связано с компенсаторной гиперактивацией ретикулярной формации ствола и ядер таламуса за счет функционального разобщения его связей с другими отделами неспецифической системы, что играет важную роль в первые часы острой ИГМ [13]. Обширные размягчения с отеком ГМ, а также размягчения в подкорковой области проявляются на ЭЭГ более выраженными диффузными изменениями с преобладанием θ - и Δ -активности с соответствующим уменьшением спектра α - и β -активности. Часто выявляемая двусторонняя депрессия суммарной спектральной мощности ЭЭГ при инфаркте в одном полушарии, возможно, связана с грубым нарушением метаболизма в обоих полушариях ГМ [14].



Следует отметить, что поражениям различных участков ГМ соответствуют свои характерные типы ЭЭГ. При локализации очага инфаркта в коре и белом веществе ГМ появляются выраженные изменения фоновой α - и β -активности, формируется фокус медленной патологической активности, выраженность которой увеличивается по мере приближения к участку поражения. Согласно данным МРТ Δ -очаг всегда регистрируется при объеме поражения больше 10 см³. В контралатеральном полушарии биоэлектрическая активность ГМ может оказаться близкой к норме. При поражении подкорковых образований в ответную реакцию более заметно вовлекается и неповрежденное полушарие, что проявляется двусторонней диффузной дезорганизацией α -ритма, появлением нерегулярных θ - и Δ -волн и острых волн преимущественно на стороне поражения. Фокус патологической активности может иногда отсутствовать. При мезодизэнцефальной локализации процесса генерализованные сдвиги на ЭЭГ выражены еще более значительно: отмечается грубая дезорганизация или отсутствие α -активности, нарастание амплитуды θ - и Δ -волн, фокус патологической активности выражен менее отчетливо или отсутствует. При расположении очага повреждения в среднем или продолговатом мозге нарушения почти всегда негрубые и двусторонне симметричные [3].

Предметом специального изучения является межполушарная асимметрия (МПА) и ее роль в формировании картины ИИ. Доказано, что инсульт вызывает изменения метаболизма и сопровождается реорганизацией межполушарных взаимосвязей. Согласно данным многочисленных исследований при поражении коры и паренхимы белого вещества ГМ ЭЭГ отличается наличием фокальных изменений в виде усиления медленных волн в пораженных полушариях с редукцией α -ритма на стороне поражения, β 1-активность в клинически интактном полушарии усиливается, возможны диффузные изменения в виде усиления медленных волн, нарушения организации α -ритма, сглаживание зональности; МПА сильнее выражена при локализации инсульта в левом полушарии. Выраженность диффузных изменений ЭЭГ и МПА в большинстве случаев коррелирует с тяжестью клинической симптоматики. При уменьшении выраженности клинических симптомов происходит снижение медленноволновой активности сначала диффузно, а затем и с уменьшением очаговых проявлений и МПА. Восстановление ЭЭГ происходит значительно раньше восстановления утраченных функций, причем при левосторонней локализации очага – быстрее, чем при правосторонней. Для нарастания отека ГМ в острой стадии инсульта характерно сдавление срединных структур, что проявляется возникновением на ЭЭГ билатерально-синхронной пароксизмальной активности Δ - и θ -диапазонов, исчезновением МПА, диффузным увеличением Δ -активности, амплитуда которой постепенно уменьшается, и появляются нарастающие по длительности периоды биоэлектрического молчания. [1, 14].

Значительное количество проведенных на сегодняшний день исследований было посвящено определению прогностически значимых ЭЭГ-критериев степени тяжести состояния и дальнейшей реабилитации больных после ИИ. Так, в случае благоприятного прогноза на ЭЭГ пораженного полушария преобладают быстрая активность (α и β 2); увеличивается суммарная мощность спектра за

счет α - и β -диапазонов частот, происходит восстановление нормальных зональных различий по α -ритму, а также отсутствует или минимально выражена медленноволновая активность в проекции зоны поражения. Перечисленные ЭЭГ-признаки предшествуют наиболее полному регрессу очаговых нарушений [13, 15].

Наличие МПА по мощности α -диапазона за счет его угнетения в теменно-затылочных отделах пораженного полушария, фокальное увеличение мощности θ - и Δ -колебаний в первые сутки заболевания являются прогностически менее благоприятными признаками, свидетельствующими о наличии выраженного очагового неврологического дефекта. Прогрессирующему ухудшению состояния больных, нарастанию выраженности общемозговых симптомов предшествует повышение суммарной мощности спектра за счет возрастания мощности θ - и Δ -диапазонов. Наиболее тяжелому течению ИИ предшествует сдвиг доминирующего спектра влево, диффузное увеличение мощности медленных колебаний, грубое билатеральное снижение общей энергетической мощности спектра ЭЭГ, бездоминантный тип спектрограмм, резкое угнетение или исчезновение быстрой β -активности к 10–12 часам заболевания, сопровождающееся признаками стволовой дисфункции. Сохранению выраженного неврологического дефицита в виде гемиплегии или значительного гемипареза предшествуют стойкое сохранение асимметрии суммарной мощности и частотно-энергетического распределения спектра ЭЭГ, формирование к 3–5 суткам инсульта субдоминирующего пика в диапазоне θ -волн [13, 15]. Анализ ЭЭГ при различной степени выраженности моторного дефицита показал, что степень выраженности двигательных нарушений коррелирует с локализацией остаточных поражений: при легком или умеренном гемипарезе отклонения электрической активности отмечены в передних (лобные, центральные, передневисочные), а во всех случаях значительно выраженного моторного дефицита – в задних (затылочных и теменно-затылочных) отделах. Объяснением этого может служить компактное расположение эфферентных пирамидных путей в каудальных отделах ГМ. Таким образом, полиморфные Δ -колебания и локальные изменения в задних отделах коры независимо от характера электрической активности являются для больных с ИИ неблагоприятными прогностическими признаками при восстановлении двигательной функции. Если после инсульта развиваются когнитивные нарушения, то основной характеристикой ЭЭГ, коррелирующей со снижением интеллекта, являются медленные волны частотой 1–3 и 7 Гц [14, 15].

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что ЭЭГ – чувствительный маркер состояния ГМ. В поврежденном ГМ нормальные механизмы генерации ритмов ЭЭГ могут нарушаться, вследствие чего ритмы могут: становиться медленнее по частоте; иметь необычную локализацию; стать выше по амплитуде (гиперсинхронизация) и в большей синхронности с другими областями (гиперкогерентность). Нормативные базы данных могут выявить аномальные паттерны и оценить уровень их отклонения от нормы в каждом конкретном случае. Таким образом, исследование показателей ЭЭГ позволяет установить закономерности взаимосвязи функциональной активности ГМ, его метаболизма, показателей гемодинамики, а также прогнозировать эффективность фармакотерапии заболеваний ЦНС, включая ИИ [16].



Количественная фармако-ЭЭГ и динамика ее показателей в оценке эффективности ноотропов при терапии острой ИГМ

ЭЭГ – один из наиболее информативных методов, позволяющих изучать функциональное состояние ЦНС, в том числе на фоне фармакологических воздействий. При этом изменение показателей ЭЭГ (реорганизация спектральных характеристик электрической активности, изменение латентности и амплитуды сенсорных (зрительных, слуховых, тактильных) вызванных потенциалов (ВП) в неокортексе и др.) служит дополнительным критерием эффективности фармакотерапии цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) [17, 18].

Комплекс методических приемов, разработанный с целью изучения ЭЭГ-эффектов психотропных лекарственных препаратов (ЛП), получил название количественной фармако-ЭЭГ (quantitative pharmacoelectroencephalography, QPEEG). Термин «количественная фармакоэлектроэнцефалография» (КФЭЭГ) впервые был предложен Т.М. Итил в 1974 г. [19] для обозначения процесса, который включает в себя использование ЭВМ-анализа спонтанной ЭЭГ и серию статистических процедур, направленных на выявление центрального действия новых ЛП, предсказание их клинического (психотропного) действия, оценку эффективной дозы и продолжительности действия после приема разовой терапевтической дозы per os. В 1980 г. было основано Международное общество фармако-ЭЭГ (International Pharmacoelectroencephalography Society, IPEG). Многочисленные исследования в различных странах подтвердили гипотезу о существовании специфических ЭЭГ-профилей для определенных групп психофармакологических средств. Подробно этот материал отражен в обзорах литературы [20–22].

Основным моментом КФЭЭГ является получение компьютеризованного ЭЭГ-профиля (КФЭЭГ-профиля) исследуемого ЛП. КФЭЭГ-профиль представляет собой статистическую оценку реакции ЭЭГ-ритмов на воздействие психофармакологического средства. Изображается ЭЭГ-профиль в виде графика, по оси абсцисс которого располагаются частотные показатели ЭЭГ-диапазона (от 0 до 35 Гц), а по оси ординат – величины T-критерия, характеризующие закономерность изменения частотных показателей ЭЭГ после введения психотропного ЛП. Для построения КФЭЭГ-профиля обычно используют данные ЭЭГ, зарегистрированной от правой затылочной области, в которой в основном представлены все виды ритмической активности.

Наиболее бурный расцвет, несомненно связанный с техническим прогрессом, КФЭЭГ претерпела в 60–70-е гг., когда и были разработаны ее основополагающие положения [21]:

1) лекарственные средства (ЛС) со сходным психотропным эффектом имеют близкие количественные характеристики.

2) ЛС с одинаковыми КФЭЭГ-профилями имеют сходные экспериментально-фармакологические показатели.

3) По данным КФЭЭГ можно выявить психотропный потенциал у ЛП, известных в экспериментальной фармакологии в качестве средств для лечения различных соматических заболеваний, но не в качестве психотропных средств.

4) ЭЭГ-профиль выступает в роли адекватного, быстрого, экономичного и совершенно безвредного для па-

циента показателя биодоступности психотропных ЛП. Иными словами, если ЭЭГ-реакция на пробную дозу психоактивного ЛП оказывается нетипичной или слабовыраженной, то клиницисту не следует ожидать хорошего терапевтического эффекта от выбранного ЛП.

Большой вклад в изучение КФЭЭГ внесли работы отечественных ученых [20, 21, 23–26], которые разработали оригинальные методические подходы к анализу ЭЭГ при действии психотропных ЛП различных фармакологических групп, включая нейролептики, анксиолитики, антидепрессанты и пр.

Фармакологические ЭЭГ-исследования с достаточной степенью достоверности выявляют любые вещества, влияющие на ЦНС, так как позволяют нейровизуализировать наличие изменений в ЭЭГ. КФЭЭГ делает наглядной эффективность воздействия лекарственных веществ (ЛВ) на функциональном уровне ЦНС, позволяет определить дозозависимость, проследить временную динамику развития его эффекта и научно обосновать режим дозирования исследуемого ЛП для его клинического применения [26].

Проблема предикции терапевтической эффективности того или иного ЛП у конкретного больного связана не только с известной отсроченностью наступления фармакодинамического эффекта, но и с индивидуальной чувствительностью к ЛП, при оценке которой может быть использована КФЭЭГ, позволяющая с помощью неинвазивного исследования получить информацию о принципе его действия [19, 21].

Воздействие психотропных ЛС различных фармакологических групп вызывает характерные специфические изменения основных ритмов ЭЭГ. ЛП со сходным клиническим действием имеют сходные КФЭЭГ-профили. Наиболее ярким подтверждением этого факта являются ЭЭГ-данные предсказания психотропных свойств новых ЛП и биологических субстанций, в частности, гормонального происхождения. Квалификация психотропных свойств нового ЛП производится при сопоставлении его КФЭЭГ-профиля с эталонными КФЭЭГ-профилями психотропных веществ всех основных классов. Степень сходства исследуемого КФЭЭГ-профиля с каждым из эталонов определяет место данного ЛП в системе координат, что позволяет описать его психотропный потенциал [23].

Использование методов КФЭЭГ позволило выявить как сходство ЭЭГ-реакций внутри каждого фармакологического класса, так и отличия между классами психотропных ЛП: нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, психостимуляторов, ноотропов [23, 26]. Нейролептический КФЭЭГ-профиль характеризуется усилением медленноволновой части спектра, замедлением α -активности и ослаблением быстрых β -волн. Транквилизаторы ослабляют медленные волны и усиливают α - и β -активность. Для КФЭЭГ-профиля тимолептиков характерно одновременное усиление быстрой и медленной активности (β - и Δ -активности) на фоне ослабления α -ритма. Под воздействием психоактивирующих средств происходит угнетение медленных волн и быстрой β -активности при усилении α -ритма и медленной части β -диапазона. КФЭЭГ-профиль ноотропов близок по своему характеру к КФЭЭГ-профилю психостимуляторов. Анализ системной пространственной реорганизации ЭЭГ, вызванной введением психотропных ЛП, продемонстрировал, что психотропное воздействие затрагивает раз-



личные уровни интеграции электрических процессов ГМ (от уровня общемозговой интеграции до уровня меж-, внутриполушарной и локальной организации электроактивности). Предсказание наличия психотропных свойств является основным и чрезвычайно важным достижением КФЭЭГ [20, 21, 23].

Однако значимость КФЭЭГ не ограничивается сферой ЭЭГ-анализа психотропных свойств ЛП и экспериментально-теоретическими изысканиями в области нейрофизиологических механизмов их психотропного воздействия. Этот метод (и в классическом варианте, и при системном подходе к анализу ЭЭГ-реакции на психотропные ЛП) раскрывает новые возможности для предикции эффективности курсовой терапии по характеру ЭЭГ-реакции на первую пробную разовую дозу ЛП, выбранного врачом в качестве основного терапевтического ЛС. Использование ЭЭГ-предикторов в клинической практике способно существенно повысить целенаправленность и индивидуальную адекватность фармакотерапии. Возможности точной количественной оценки параметров ЭЭГ позволяют более детально и объективно оценить динамические изменения функционального состояния ГМ при изменении психического статуса, оказываются более информативными для оценки различий между нормой и патологией, нежели стандартные методы исследования. Рассматривая функциональное состояние как набор определенных характеристик, получаемых с помощью фармако-ЭЭГ, можно выявлять как специфические нарушения и патологические формы деятельности ЦНС, так и последствия психофармакологического воздействия. Использование спектрального анализа в качестве объективного метода оценки деятельности ЦНС при фармакологических воздействиях позволяет применять четкие количественные критерии, характеризующие степень и направленность сдвигов функционального состояния в виде динамических спектров и кластеров. Изменения ЭЭГ зависят от дозы вводимого ЛП, а также скорости и пути его введения (в/в, в/м, per os и т.д.). Доказано, что при введении большинства известных ЛП наблюдается линейная зависимость степени изменений ЭЭГ от их дозы. Имеет значение и индивидуальная чувствительность больного к ЛП. Так, одна и та же доза может вызвать различные изменения ЭЭГ у разных пациентов, что в определенной степени зависит от типа и особенностей фоновой ЭЭГ до начала лечения [21, 23, 26].

Значительный интерес представляют работы по изучению действия ноотропов. Это связано с широким применением данной группы ЛС у больных с различной патологией ЦНС. Перечень состояний, в клиническую картину которых входят нарушения основных когнитивных функций и при которых применяют ноотропы (преимущественно как компонент комплексной фармакотерапии), весьма широк. К ним, в частности, относятся нарушения мозгового кровообращения (НМК), как острые (инсульты), так и хронические (дисциркуляторная энцефалопатия и одно из наиболее тяжелых ее проявлений – сосудистая деменция). Вместе с тем, анализ параметров КФЭЭГ является актуальным в связи со сложной композицией отдельных характеристик спектра психотропной активности ЛП этой группы, включающей различные соотношения ноотропного действия с неспецифическими стимулирующим и анксиолитическим эффектами, методической сложностью определения спектра их действия в

клинико-фармакологических исследованиях [27].

ЭЭГ-исследования выявили у разных групп ноотропов (производных пирролидина, холинэргических средств, церебральных вазодилаторов, антиоксидантов) общие тенденции в изменении основных ритмов — повышение энергии α -ритма и снижение мощности медленных Δ - и θ -ритмов. Изменения β -ритма неоднозначны, однако преобладает точка зрения о его усилении под влиянием ноотропов. Перечисленные компоненты ЭЭГ-реакций жестко не связаны с действием ноотропов и варьируют в зависимости от исследуемого ЛП и других факторов. КФЭЭГ-паттерну ноотропов близки изменения ЭЭГ при действии психостимуляторов фенаминового ряда, для которых также характерно усиление α -ритма и тенденция к ослаблению медленных ритмов [23, 24]. Однако отличает эти препараты от ноотропов снижение мощности β 2-ритма. Исследования более детальной частотной структуры ЭЭГ, включающей анализ поддиапазонов основных ритмов, единичны и свидетельствуют о неоднозначности реакции ритмов на фоне ноотропов. В частности, Панюшкина С.В. с соавт. [20, 21] указывают на противоположную направленность низких (усиление) и высоких (ослабление) частот α -ритма. Также малочисленны исследования пространственного распределения частотно-амплитудных показателей, хотя известна неоднородность их изменений в разных зонах коры ГМ.

Под действием ноотропов происходит перестройка спектров мощности ЭЭГ, соответствующая повышению уровня пространственной синхронизации биопотенциалов ГМ, что является необходимым компонентом и условием формирования условных рефлексов. Эти данные подтверждают, что под действием ноотропных ЛП на ЭЭГ происходят изменения, соответствующие повышению уровня бодрствования, а также, что ноотропный эффект связан с улучшением организации ритмической активности ГМ [28].

Особенно много работ посвящено изучению **пирацетама** (ноотропила и др.), который до настоящего времени остается «эталонным» ноотропом. Одним из первых ЭЭГ-эффектов, выявленных у пирацетама, и во многом определившим его судьбу, является способность облегчать межполушарную передачу в ГМ на моделях транскаллозальных ВП. В дальнейшем было показано, что не только пирацетам, но и другие ЛВ с ноотропным действием обладают подобным действием, увеличивая амплитуду различных компонентов транскаллозального ВП: первичной позитивности и негативности, вторичной позитивности [24]. При частотном и спектральном анализе спонтанной и вызванной ЭЭГ выявляется повышение уровня бодрствования и улучшение организации ЭЭГ. Проведение спектрального анализа мощности ЭЭГ коры и гиппокампа ГМ крыс позволило выявить однонаправленные изменения в действии различных ноотропных ЛП и определить их специфический эффект, заключающийся в стабилизации и увеличении доминирующего пика мощности θ -диапазона при снижении мощности в α - и β -диапазонах ЭЭГ, а также усилении абсолютной и относительной мощности спектра ЭЭГ [28].

Таким образом, экспериментально-фармакологические исследования позволили выделить основные эффекты, присущие в равной степени всем ноотропам: улучшение процессов обучения и памяти у хорошо или плохо обучающихся интактных животных при использовании



стандартных условнорефлекторных методов, лабиринтов и оперантного поведения; коррекция нарушений обучения и памяти, вызванных различными внешними воздействиями (электрошок, гипоксия, ишемия, введение химических веществ, депривация сна и т.д.); повышение устойчивости ГМ к различным аверсивным воздействиям (гипоксия, интоксикация, гипо- и гипертермия и т.д.); специфические эффекты на ВП и спектры мощности ЭЭГ: увеличение амплитуд транскаллозальных ВП, усиление спектра мощности ЭЭГ коры и гиппокампа, увеличение доминирующего пика, сглаживание МПА и др. [29].

Подтверждение эффектов пирacetama было получено, в том числе, при мониторинге клинико-нейрофизиологическом изучении его дозозависимой эффективности в остром периоде каротидного ИИ. У больных с инсультом средней тяжести положительная клиническая динамика, отмеченная на фоне лечения среднетерапевтическими дозами пирacetama (0,1 г/кг), сопровождалась нормализацией спонтанной биоэлектрической активности ГМ в виде достоверного увеличения суммарной мощности частотного спектра ЭЭГ, преимущественно за счет основного α -ритма на стороне ишемизированного полушария. Данная реакция ЭЭГ отмечалась уже через 1 ч после первого введения препарата и сохранялась на 2-е и 3-и сутки. К 30-м суткам определялись достоверное по сравнению с контрольной группой увеличение мощности α -диапазона не только в ишемизированном, но и в интактном полушарии, а также улучшение зонального распределения α -ритма. Клинико-нейрофизиологическое сопоставление эффективности пирacetama в зависимости от его суточной дозы показало, что использование малых доз (<0,1 г/кг) не улучшало клинической динамики и не оказывало значимого влияния на спонтанную биоэлектрическую активность ГМ [30]. Одной из теоретических предпосылок методики выбора дозы пирacetama является концепция обратной U-зависимости эффективности ноотропных препаратов от их дозы, согласно которой каждому ноотропному ЛП свойственно ограниченное «терапевтическое окно», при котором наиболее эффективными являются средние дозировки, а малые и высокие – существенно им уступают. Эта точка зрения нашла свое подтверждение в исследованиях зависимости изменений электрофизиологических характеристик и показателей операторской деятельности от дозы пирacetama у здоровых добровольцев. Сравнительный анализ трех разовых дозировок пирacetama (2,9; 4,8 или 9,6 г/сут per os) продемонстрировал достоверно более высокие показатели работоспособности и меньшее число ошибок у операторов при приеме 4,8 г пирacetama, что отражалось и в соответствующих ЭЭГ-показателях. Интересно, что прием пирacetama в тех же дозах в периоды между выполнением заданий, т.е. в состоянии покоя, закономерных изменений ЭЭГ не вызывал [29].

Еще одним эффективным и безопасным ЛС из ряда ноотропов является **фенотропил**. Он может быть использован при широком круге астенических состояний – от легких (физиогенная астения) до глубоких, витальных астенических состояний эндогенного генеза. Сочетание ноотропного, психоактивирующего, вегетотропного и адаптогенного эффектов определяет своеобразие действия этого ЛП. Стимулирующий эффект фенотропила сопоставим с таковым у психостимуляторов, однако не сопровождается нежелательными явлениями, присущими

последним (лекарственная зависимость, толерантность, синдром отмены и т.д.), и сочетается с нормоэнергизирующим эффектом. В 2005 г. Г.Н.Вельская с соавт., изучавшие эффективность фенотропила у больных в остром периоде ИИ легкой и средней степени тяжести, показали, что применение этого ЛП у больных усиливает регулярность и выраженность α -ритма, а в ряде случаев приводит к нормализации реактивных показателей ЭЭГ, вследствие чего гипервентиляция не вызывает существенных изменений биоэлектрической активности ГМ [31].

Результаты исследований влияния на параметры КЭЭГ еще одного ноотропного ЛП – **церебролизина** свидетельствуют о его нейропротекторной активности. По сравнению с плацебо церебролизин индуцирует снижение мощности Δ - и повышение относительной мощности α -активности при отсутствии значимого влияния на θ - и β -диапазоны [32]. Следует отметить, что ряд исследователей [14, 33] отмечает разную эффективность влияния церебролизина на регресс неврологического дефицита у больных в зависимости от пораженного полушария. Ранее Гехт А.Б. также отмечала наличие полушарных особенностей влияния церебролизина на структуру биоэлектрической активности ГМ у больных инсультом в зависимости от полушарной локализации. Тип ЭЭГ-реорганизации при левополушарном инсульте характеризовался снижением мощности Δ -, θ - и β -ритмов в пораженном полушарии и уменьшением МПА. У больных с инсультом в правом полушарии выявлено статистически достоверное увеличение мощности спектра в Δ - и θ -диапазонах при отсутствии значимых изменений других форм биоэлектрической активности ГМ. В связи с тем, что подобная ЭЭГ динамика, рассматриваемая как неблагоприятная, сопровождалась улучшением клинических и нейрофизиологических параметров, авторы предложили считать этот тип изменений ЭЭГ у больных с правополушарным инсультом особой формой перестройки паттерна биоэлектрической активности ГМ и расценивать «как отражение изменений церебрального метаболизма вследствие нейрорегуляторного и нейротрофического действия препарата» [34].

Наблюдения Кузнецова В.В. также указывают на то, что у больных, перенесших инсульт, с учетом полушарной локализации ишемического очага, имеют место полушарные особенности этих изменений. Церебролизин оказывает более выраженное гармонизирующее влияние на структуру биоэлектрической активности ГМ у больных с локализацией инсульта в левой гемисфере (в обоих полушариях снижает интенсивность в диапазоне Δ - и θ -ритмов и повышает частоту α -ритма), что в определенной степени обусловлено как нейробиохимической асимметрией мозга, так и особенностями постинсультной полушарной реорганизации метаболизма и церебральной гемодинамики у этой категории больных. Таким образом, определяющую роль в полушарных особенностях ЭЭГ-реакции на церебролизин играет различная функционально-биохимическая связь полушарий со стволовыми структурами ГМ. Установлено, что у левого полушария более жесткие связи с ретикулярной формацией, в то время как у правого – с диэнцефальными и лимбическими структурами [35].

Бочкарев В.К. с соавторами исследовали динамику основных ритмов ЭЭГ и узкополосных спектральных характеристик при действии нового отечественного ноотропа



— ноопепта у больных с астеническими и когнитивными нарушениями, обусловленными травмами или сосудистыми заболеваниями ГМ. Проведенный КФЭЭГ-анализ показал индуцируемые ноопептом изменения ЭЭГ: повышение мощности α - и уменьшение частот Δ -ритма. По данным сравнения узкополосных ЭЭГ-реакций при действии тестовой дозы ЛП и курсовой терапии это нашло статистическое подтверждение только для низкочастотной компоненты. Известно, что реакция ослабления частот Δ -ритма является одним из показателей неспецифического активирующего эффекта психотропных ЛС. В то же время, лежащее в основе изменений α -ритма усиление его низких частот (что следует из КФЭЭГ-профиля препарата) характерно также для действия транквилизаторов и отрицательно коррелирует с выраженностью тревоги у больных. Таким образом, выявленное различие в динамике Δ - и α -ритма может объясняться их связью с разными эффектами — неспецифическим активирующим и анксиолитическим, соответственно. С этой точки зрения в действии ноопепта присутствуют усиливающиеся в процессе лечения активирующий и не обнаруживающий достоверной динамики анксиолитический эффекты. С предположением о наличии у данного ноотропа разных свойств согласуется также выявленная противоположная направленность изменений β -ритма во фронтальных и теменно-затылочных отделах мозга, так как усиление β -ритма в лобно-центральных отделах считается наиболее характерным ЭЭГ-признаком анксиолитиков, а его ослабление, в частности, в затылочных областях, связывают с психостимулирующим действием. Таким образом, ЭЭГ-анализ действия ноопепта в значительной степени соответствует результатам клинического изучения препарата, выявившим сочетание в спектре его активности ноотропного, психостимулирующего и анксиолитического эффектов. Характер изменений ЭЭГ, обусловленных действием ноопепта, зависит от особенностей патологии ГМ. Наиболее полно ЭЭГ-показатели ноотропного действия данного препарата выявлялись при сосудистых заболеваниях ГМ; а изменения при посттравматическом поражении были менее типичны [36].

В фармакотерапии ишемических заболеваний ГМ давно и широко используются цереброваскулярные ЛП с ноотропной активностью, в частности, винпоцетин (кавинтон). Так, Танащян М.М. с соавт. изучали влияние этого ЛП на показатели ЭЭГ у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями с синдромом умеренных когнитивных расстройств. При анализе ЭЭГ и компонентов ВП (P300) было установлено, что до лечения у 25% больных регистрировались легкие диффузные изменения биоэлектрической активности ГМ, у 70% — умеренные, а у 5% пациентов отмечались отчетливые изменения биоэлектрической активности в виде преобладания θ -ритма. После лечения винпоцетином у большинства (75%) обследованных существенной динамики на ЭЭГ отмечено не было, у 20% улучшилась выраженность α -ритма, уменьшилась медленная активность и лишь у 5% больных усилилась θ -активность, а в разных отделах ГМ отмечалось нарастание пароксизмальных знаков. Исследование компонента P300 когнитивных ВП не выявило значимого влияния данного ЛП на этот показатель. При МРТ ГМ отмечалось расширение имеющихся зон и/или появление новых зон активации, преимущественно в теменно-затылочной области, что сочеталось с улучшени-

ем выполнения основных когнитивных тестов и положительной динамикой на ЭЭГ. Таким образом, выявленный в данной работе метаболический (ноотропный) эффект винпоцетина в сочетании с имеющимися вазоактивными и гемокорректорными свойствами позволил авторам рекомендовать его для монотерапии негрубых когнитивных расстройств сосудистого генеза, а доказанное отсутствие стимулирующего эффекта винпоцетина на биоэлектрическую активность ГМ (по данным ЭЭГ) открыло перспективу применения этого ЛП для лечения пациентов и с постинсультной эпилепсией [37].

Также при лечении острых НМК, атеросклерозе, дисциркуляторной энцефалопатии и других хронических цереброваскулярных заболеваний эффективно используются антиоксиданты с ноотропной активностью, в частности, **мексидол**. Выявлена отчетливая положительная динамика реоэнцефалографических показателей брахиоцефальных сосудов и данных спектрального анализа ЭЭГ на фоне применения этого ЛП. Отмечено его неспецифическое общестимулирующее действие [38]. При ЭЭГ-мониторировании больных с ИИ выявлены однотипные изменения в ЭЭГ-параметрах, не зависящие от локализации ишемического очага и связанные с введением мексидола, что подтверждает его нейропротекторное действие. По данным анализа мониторинга ЭЭГ у больных с ИИ мексидол оказывает положительное действие на состояние функциональной активности ГМ, выражающееся в нарастании содержания частот α -диапазона в среднем на 27% от исходного уровня при первой и последующих инфузиях ЛП с одновременным снижением (в среднем на 18%) представительства частот Δ - и θ -диапазонов. На 2-е сутки применения мексидола у больных с ИИ отмечается активация сознания и вместе с этим увеличение в процентном отношении α -ритмов и, как следствие, снижение Δ - и θ -диапазонов. Максимальный клинко-электрофизиологический эффект при терапии мексидолом обнаруживается у больных с фоново-низковольтажной функциональной ЭЭГ и при представленности быстрых составляющих спектра не менее 50% суммарной мощности [39].

Резюмируя все вышеизложенное, можно прийти к выводу, что КФЭЭГ является одной из ключевых и в то же время доступных с экономических позиций методологий, используемых в психофармакологии для разработки, создания и тестирования психотропов. Эта компьютеризированная статистическая технология позволяет объективно оценить электрофизиологическую деятельность различных зон ГМ и отношения между ними. Направленность и выраженность изменения ритмов характеризует КФЭЭГ-профиль ЛП. Более перспективным для характеристики действия ЛП представляется оценка узких частотных полос спектра ЭЭГ [21, 23, 26]. Внедрение технологии узкополосного спектрального анализа электрической активности ГМ привнесло дополнительные возможности применения ЭЭГ в фармакологическом аспекте, в частности, для характеристики специфических и неспецифических компонентов действия психотропов, прогнозирования терапевтической эффективности [21, 27]. Классические подходы к анализу ЭЭГ, обычно используемые в клинической практике, непригодны для изучения временной структуры работы ГМ. Для преодоления многочисленных ограничений вышеназванных классических методов в практику следует внедрять микрострук-



турные подходы к анализу ЭЭГ. Согласно результатам современных исследований стабилизация электрогенеза ГМ под воздействием фармакотерапии может быть активизирована при компрессированном спектральном анализе и картировании ЭЭГ [18]. Эти методы позволяют доказать степень сохранности или повреждения нейро-

нальных популяций. Таким образом, динамика параметров КФЭЭГ выступает в качестве важного биомаркера, позволяющего мониторировать клинические эффекты потенциальных психотропов, в том числе, предназначенных для нейропротекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринштейн А.Б., Шнайдер Н.А. Применение метода компьютерной ЭЭГ при некоторых заболеваниях ЦНС. Методические рекомендации для системы последипломного образования врачей. - Красноярск: Изд-во ГОУ ВПО КрасГМА, 2007. - 45 с.
2. Berger H. Uber das electroenkephalogramm des Menschen. // Arch. Psychiat. Nervenkt. - 1929. - Vol. 87. - P. 527.
3. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 367 с.
4. Niedermeyer E., Lopes da Silva F. The normal EEG of the waking adult. / In: Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields. - Baltimore: Williams & Williams, 2005. - P. 149-173.
5. Buzsaki G. Rhythms of the brain. - Oxford University Press, 2006. - 448 p.
6. William O. Tatum I.V. et al. Handbook of EEG interpretation. - Demos Medical Publishing, LLC, 2008. - 276 p.
7. Farkas E., Paul G.M. Luiten, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases // Brain Research Reviews. - 2007. - V. 54. - P. 162 - 180.
8. Marosi M., Rakos G., Robotka H., Nemeth H., Sas K., Kis Z., Farkas T., Lur G., Vecsei L., Toldi J. Hippocampal (CA1) activities in Wistar rats from different vendors. Fundamental differences in acute ischemia // J. Neurosci. Methods . - 2006. - V. 156. - P. 231-235.
9. Алиев О.И. Церебропротекторные эффекты нооглиота при ишемии мозга. //Дисс. ... канд. мед. наук. - Томск. - 1997.
10. Мурик С.Э., Суфианов А.А., Суфианова Г.З., Шапкин А.Г. Экспериментальные данные об электрофизиологических коррелятах ишемии мозга разной тяжести // Бюллетень Восточно-Сибирского Научного центра СО РАМН. - 2003. - №1. - С. 148-154.
11. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация электроэнцефалограмм человека. - М.: Наука, 1984. - 79 с.
12. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 624 с.
13. Early electroencephalography in acute ischemic stroke: prediction of a malignant course? / L. Burghaus [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. - 2007. - Vol.109. - №1. - P. 45-49.
14. Петрова Е.А. и др. Динамика спектрально-мощностных характеристик ЭЭГ у больных в остром периоде ишемического инсульта при дополнительной активации пораженного и интактного полушарий // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (спецвыпуск «Инсульт»). - 2007. - С. 250.
15. Кербинов О.Б. Формирование изменений биоэлектрической активности ГМ в остром периоде полушарного ишемического инсульта: Дис. ... канд. мед. наук. - М. - 2009.
16. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия / Перевод с англ. под. ред. В.А.Пономарева. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. - 512 с.
17. Арушанян Э.Б. Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга. - Ставрополь. Изд.: СтГМА, 2004. - 401 с.
18. Hammond D.C. Quantitative electroencephalography patterns associated with medical conditions. // Biofeedback. - 2006. - Vol. 34(3). - P. 87-94.
19. Itil T.M. Quantitative pharmaco-electroencephalography // Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Problems in Pharmacopsychiatry / Ed. by Itil T.M. Basel, New York: Karger. - 1974. - V. 8. - P. 43-75.
20. Панюшкина С.В. Некоторые нейрофизиологические аспекты психофармакологии (обзор зарубежной литературы) // Фармакол. и токсикол. - 1980. - № 6. - С. 736-740.
21. Бочкарев В.К., Панюшкина С.В. Количественная фармако-электроэнцефалография: возможности и достижения (обзор литературы) // Рос. психиатр. журнал. - 1998. - № 6. - С. 57-61.
22. Thomas Budzynski, Rex L. Cannon, James R. Evans. Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback. - Elsevier Inc., 2009. - 492 p.
23. Каркищенко Н.Н. Психонитропизм лекарственных средств. - М.: Медицина, 1993. - 208 с.
24. Воронина Т.А., Крапивин С.В., Богданов Н.Н. Нейрофизиологический анализ механизма действия ноотропных препаратов // Вестник АМН СССР. - 1987. - № 2. - С. 17.
25. Заика В. Г., Омельченко В. П., Гришин А. Д. Определение функционального состояния ЦНС по ЭЭГ // Проблемы нейрокибернетики. Диагностика и коррекция функциональных состояний. - Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1989. - С. 35-41.
26. Богданов Н.Н. На пути к пониманию феноменов фармакологической электроэнцефалографии // Журн. высш. нервн. деят. - 1994. - Т. 44. - №3. - С. 403-413.
27. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Давыдова И.А., Телешова Е.С. «Быстрые» и «медленные» компоненты психотропного действия препаратов с ноотропными свойствами. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2000. - Т. 100. - № 6. - С. 33-37.
28. Крапивин С.В. Нейрофизиологические механизмы действия ноотропных препаратов. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1993. - Т. 93. - №4. - С. 104-107.
29. Аведисова А.С., Ахапкин Р.В., Ахапкина В.И., Вериги Н.И. Ноотропил в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2000. - Т. 2. - № 6. - С. 178-184.
30. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
31. Вельская Г.Н., Деревянных Е.А., Макарова Л.Д., Крылова Л.Г., Попов Д.В. Опыт применения фенотропила у больных в остром периоде инфаркта ГМ. // Журнал Атмосфера. Нервные болезни. - 2005. - №1. - С. 25-28.
32. Muresanu D.F., Alvarez X.A., Moessler H., Buia M., Stan A., Pintea D., Moldovan F., Popescu B.O. A pilot study to evaluate the effects of Cerebrolysin on cognition and qEEG in vascular dementia: cognitive improvement correlates with qEEG acceleration // Journal of the Neurological Sciences. - 2008. - Vol. 267. - P. 112-119.
33. Островая Т.В., Черный В.И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины // Медицина неотложных состояний. - 2007. - № 2 (9). - С. 48-53.
34. Гехт А.Б. Лечение инсульта в восстановительном периоде - применение Церебролизина // IV Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике». - М., 2002. - С. 46-55.



35. Кузнецов В.В., Бульчак В.Н. Полушарные особенности влияния церебролизина на биоэлектрическую активность ГМ у больных, перенесших ишемический инсульт // *Международный неврологический журнал. Оригинальные исследования.* – 2009. – №7. – С. 29.
36. Бочкарев В.К., Телешова Е.С., Сюняков С.А., Давыдова Д.В., Незнамов Г.Г. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика действия ноопепта у больных с легкими когнитивными расстройствами посттравматического и сосудистого генеза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2008. – №11. – С. 47.
37. Танащян М.М., Лагода О.В., Федин П.А., Коновалов Р.Н., Родионова Ю.В., Суслина З.А. Применение Кавинтона для лечения когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями // *Поликлиника (раздел «Неврология»).* – 2008. – №2. – С. 8–11.
38. Шетекаури С.А., Лексина Г.В., Каверина В.М., Школьная Е.В. «Новые возможности применения антиоксидантной терапии при цереброваскулярной патологии» // *Журнал «Консилиум».* – 2004. – №6. – С. 52.
39. Федин А.И., Румянцева С.А., Евсеева В.Н. Нейропротектор с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами мексидол в терапии ишемического инсульта». – М., 2006. – 21 с.

ПОСТУПИЛА 07.06.2013

УДК 616.62-009.1-089-053

М.В. Добросельский¹, Г.И. Чепурной¹, М.И. Коган², В.В. Сизонов²

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ростовский государственный медицинский университет,

¹Кафедра детской хирургии и ортопедии,

²Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: maxim16111984@rambler.ru

Несмотря на существующие рекомендации и огромное количество научных публикаций по ведению и лечению пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), до сих пор нет идеального общепринятого алгоритма лечения детей с данной патологией. В течение 70 лет активного изучения проблемы рефлюкса чаша периодически склоняется то в сторону консервативного, то хирургического подхода, накоплен достаточный опыт как в открытой, малоинвазивной хирургии, так и в консервативном лечении. 10-летнее использование рекомендаций Европейской ассоциацией урологов (EAU) позволил накопить опыт и трансформировать подходы к выбору метода лечения пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети.

M.V. Dobroselskiy¹, G.I. Chepurnoy¹, M.I. Kogan², V.V. Sizonov²

CURRENT APPROACHES TO TREATMENT OF VESICoureTERAL REFLUX IN CHILDREN (REVIEW)

Rostov State Medical University,

¹Department of Pediatric Surgery and Orthopedics,

²Department of Urology and Reproductive Health with the Course of Pediatric Urology

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

E-mail: maxim16111984@rambler.ru

Although of existing guidelines and a lot of scientific publications of the management and care in patients with vesicoureteral reflux (VUR), up to now there isn't the universally accepted algorithm for ideal treatment in children with such disorder. In



during 70 years of intensive study of the problem of reflux, the balance periodically tends either towards the conservative, or to the surgical approach, was accumulated sufficient experience in open, minimally invasive surgery, and in the conservative treatment. The 10-years using of the recommendations of the European Association of Urology (EAU) provided experience and allowed to transform approaches to the selection of treatment for patients with vesicoureteral reflux.

Keywords: vesicoureteral reflux, children.

С момента фундаментальных открытий Hutch J., до сих пор нет идеального общепринятого алгоритма лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей. Основной целью лечения ПМР является предотвращение нарушения функции почки путем восстановления функции уретерovesикального сегмента и ликвидации воспалительного процесса. Часть авторов выступает за увеличение сроков терапевтической помощи больным, другие, напротив, предлагают выполнять оперативное лечение как можно раньше. В течение 70 лет активного изучения проблемы рефлюкса чаша весов периодически склоняется то в сторону консервативного, то хирургического подхода, что позволило накопить достаточный опыт хирургического и консервативного лечения рефлюкса.

Stevens A. и Marshall V. в 1943 году предложили идею о пересадке мочеточников с антирефлюксной защитой. В 1958 году Politano V. и Leadbetter W. описали методику реимплантации мочеточника с перемещением артифициального пузырно-мочеточникового сегмента медиальнее и выше прежнего положения. По данным различных исследований эффективность операции составляет 94-96%.

В 1959 году Raquin A. опубликовал технику операции, предполагающую предварительную экстравезикальную мобилизацию мочеточника, с его дальнейшей интравезикальной реимплантацией выше места изначального пузырно-мочеточникового сегмента. Как и большинство других открытых методов хирургии, успех данной операции составил больше 95%.

Lich R.Jr. в 1961 году и Gregoir W. в 1964 году предложили экстравезикальный доступ, позволяющий выполнить удлинение подслизистого отдела мочеточника за счет детрузорорафии; эффективность данной операции составила 93%.

В 1967 году Glenn J. и Anderson E. описали оригинальную технику реимплантации мочеточника с формированием подслизистого туннеля по направлению к шейке мочевого пузыря и сообщили об устранении рефлюкса в 98%.

Cohen J. в 1975 году описал транстригональную методику, эффективность которой составила 98%. Методика заключается в формировании тоннеля под слизистой оболочкой в направлении противоположного устья. Сегодня этот способ оперативного лечения является наиболее распространенным в мире.

Различные внутривезикальные и вневезикальные методы были описаны для хирургической коррекции ПМР. Несмотря на то, что каждый метод имеет свои достоинства и недостатки, все методы в конечном итоге направлены на удлинение подслизистой части мочеточника; опыт и применения убедительно демонстрируют их безопасность и низкий уровень осложнений, высокие показатели устранения ПМР (92-98%).

Учитывая относительную травматичность открытой хирургии, достаточно тяжелое течение послеоперационного периода, осуществлялись поиски альтернативных, менее инвазивных методов лечения. В 1981 году Matouschek E. предложил выполнение эндоскопической коррекции рефлюкса (ЭКР) имплантацией тefлоновой пасты в подслизистый отдел устья мочеточника. В 1984 году Puri P. и O'Donnel B. опубликовали результаты эксперимента о введении тefлоновой пасты под устье мочеточника у свиней.

Развитие метода привело к формированию 3-х основных технологических вариантов эндоскопического лечения: субуретеральная инъекция (STING – Subureteric Teflon Injection), интрауретеральная инъекция (HIT, Double-HIT), супрауретеральная инъекция. Данные литературы свидетельствуют о том, что наибольшее распространение получила технология STING, эффективность которой составляет 68-92%, с учетом результатов второго и третьего введения имплантата. В зависимости от возрастного размера мочеиспускательного канала в мочевой пузырь вводился цистоскоп (10,12,14 по Fr с рабочим каналом 4 Fr). Игла, наполненная объемобразующим веществом, вводится в подслизистый отдел под устье мочеточника на 6 часах условного циферблата. Вводится объемобразующее вещество. Инъекция выполняется до формирования адекватного «валика». Игла вводится в устье мочеточника, затем по центру мочеточника на 6 часах выполняется инъекция, до получения адекватного валика.

Второй по популярности технологией эндоскопического лечения является так называемая техника - HIT (Hydrodistention-implantation Technique). Первая инъекция выполняется для сопоставления стенок мочеточника, вторая инъекция направлена на смыкание устья. В редких случаях можно комбинировать со STING, при неполном смыкании устья мочеточника. Методика HIT (Double-HIT) предложена в 2004 году Kirsch A. et al [1]. Суть ее заключается во введении иглы в устье мочеточника, по центру на 6 часах условного циферблата, выполняется инъекция до получения необходимого валика. Однако состоятельный валик не гарантирует 100% эффективность лечения. Эффективность метода HIT составляет 89%.

Эффективность, возможно, зависит также от типа используемых объемобразующих веществ. Например, Lackgren G. [2] сообщает об использовании гиалуроновой кислоты (dextranomer/hyaluronic acid) с эффективностью 86,1%. Опыт использования силикона (макропластик) описывают Basok E. [3], при этом эффективность составила 85%. Chertin B. et al [4] опубликовали данные об успешном использовании Vantris®, авторам удалось добиться успеха в 83% случаев. Naferkamp A. [5] сообщает об эффективности коллагена в 80% случаев. Отечествен-



ные авторы сообщают об использовании полиакриламидного геля при ЭЛ, с эффективностью 90,5% [6].

Развитие эндоскопического лечения ПМР в дальнейшем было связано с модификациями технологий введения и совершенствованием объемобразующих препаратов, используемых для ЭКР. Достигнутые успехи в реализации технологии ЭКР позволили ему занять доминирующие позиции в хирургическом лечении ПМР. На сегодняшний день ЭКР рассматривается как первая линия хирургического лечения.

Современные объемобразующие препараты лишены отрицательных свойств ранее использовавшихся имплантов. Уменьшены риски миграции препарата, изменения его объема, удалось снизить иммуногенность, реактогенность, канцерогенность и токсичность.

Несмотря на достигнутые успехи в генерации объемобразующих препаратов и совершенствование технологии их введения, причины неудач эндоскопического лечения и дальнейшая хирургическая тактика являются предметом широкого обсуждения. По сравнению с открытыми операциями ее эффективность ниже и составляет в среднем 75%.

Использование лапароскопического доступа при выполнении антирефлюксной операции описан Ehrlich R. в 1994 году [7]. По данным Marotte J., первые проспективные исследования показали устранение ПМР в 92,3%, совершенствование технологии позволили достигнуть эффективности, сопоставимой с открытой хирургией [8].

Первые результаты о выполнении комбинированной пневмозикоскопической (трансвезикальный и трансуретральный доступы) операции были опубликованы Okamura K. в 1995 году и Cartwright P. в 1996 году [9,10].

Значительное количество случаев трансперитонеальной экстравезикальной и внутривезикальной пневмозикоскопической реимплантации мочеоточника показали возможности техники [11]. Наряду с этим опубликованы сопоставимые результаты [12] о роботизированных лапароскопических подходах в плане успешного разрешения рефлюкса.

Основным недостатком лапароскопического, везикоскопического, робот-ассистированной лапароскопического оперативных пособий на данный момент является большое оперативное время, что препятствует широкому признанию. Среднее оперативное время при одностороннем поражении рефлюксом составляет 120 минут и 180 минут при двустороннем поражении. Однако продолжительность пребывания в стационаре, после выполненных операций, значительно меньше по сравнению с открытой хирургией, и составляет 2 дня [13].

Лапароскопия также является более инвазивным методом, чем эндоскопическая коррекция и определение приоритета того или иного подхода является дискуссионным. Таким образом, на данный момент, ввиду небольшого клинического опыта, лапароскопический подход не может быть рекомендован в качестве стандарта, однако возможно его использование как альтернативного метода лечения в клиниках с достаточным опытом [14]. Однако по накоплению достаточного клинического материала, определению затрат и экономической выгоды - лапароскопическую технику можно будет рассматривать как один из основных методов лечения ПМР [15].

Консервативная терапия основана на понимании того, что ПМР может разрешиться самостоятельно, вследствие матурации мочеоточника, с вероятностью до 90% у паци-

ентов с ПМР I-III ст. и в 18% у пациентов с ПМР IV-V ст. [16]. Целью консервативного лечения является профилактика инфекции мочевых путей (ИМП). Вероятность спонтанного разрешения у пациентов с двусторонним рефлюксом высокой степени достаточно низкая [17].

Некоторые авторы рассматривают выполнение обрезания в грудном возрасте как консервативный подход к лечению ПМР, так как эта процедура снижает риск возникновения инфекции у здоровых детей [18]. В исследовании Singh-Grewal D. [18] проанализированы статьи в системах MEDLINE (с 1966 г. по ноябрь 2002 г.) и EMBASE (с 1980 по ноябрь 2002 года) с запросом слов «циркумцизио», «инфекция мочевых путей», в результатах этого исследования указано, что вероятность возникновения ИМП у мальчиков с циркумцизио в десять раз меньше, по сравнению с мальчиками, которым не выполнено обрезание, данное условие уменьшает возможность ИМП почти на 90%. Авторами исследования рекомендовано выполнять обрезание у пациентов с рецидивирующей ИМП или при факторах, увеличивающих риск ИМП [18].

Базовое консервативное ведение пациентов осуществляется за счет длительной антибактериальной профилактики. По данным Nagler E. et al [19], отсутствие длительной антибактериальной профилактики по сравнению с ее использованием незначительно сокращает количество эпизодов симптоматической ИМП, однако существенно снижает риск образования нового или увеличение имеющегося почечного рубца. И риск образования почечных рубцов гораздо выше у девочек (10%), чем у мальчиков (3%) [20]. Roussey-Kesler G. et al [21] при исследовании 225 детей предполагают, что профилактика антибиотиками не уменьшает общую заболеваемость ИМП с 1-2 ст. ПМР, однако такой подход может предотвратить развитие ИМП у мальчиков с 3 ст. ПМР. По результатам Craig C. et al [22], длительная АБ-профилактика приводит лишь к умеренному снижению риска развития симптоматической инфекции мочевых путей и ее использование целесообразно только у пациентов с зафиксированным эпизодом ИМП.

Вторым магистральным направлением консервативной терапии является реабилитация мочевого пузыря при наличии симптомов нарушения его функционального состояния.

Согласно рекомендациям EAU (European Association of Urology), выработанных в начале XXI века, при определении тактики лечения (консервативная или хирургическая), необходимо было учитывать пол, возраст и степень ПМР. Десятилетнее использование рекомендаций EAU по лечению рефлюкса сформировал опыт, который свидетельствует о недостаточности используемых критериев оценки, определяющих выбор тактики лечения. В рекомендациях EAU 2012 года по лечению ПМР предложен новый подход, основанный на расширении числа критериев, формирующих лечебную тактику: семейный анамнез, пол ребенка, степень созревания мочевых путей, сторона поражения, срок первого эпизода ИМП, наличие сопутствующих аномалий мочевыводящих путей, дисфункция нижних мочевых путей, состояние почечной паренхимы.

Накопленный опыт демонстрирует необходимость оценки наличия рефлюкса у сибсов пациентов с ПМР (27,4%) и у потомства родителей с ПМР (35,7%), в большинстве случаев, установленный рефлюкс у сибсов был низкой степени и значительно раньше разрешался [23].



У сибсов, у которых рефлюкс обнаружен после первого эпизода ИМП, зачастую определялась высокая степень поражения. Исходя из этого, рекомендовано проводить обследование сибсов и потомства пациентов с ПМР, так как возможен рефлюкс высокой степени [24].

Встречаемость ПМР гораздо выше среди детей с ИМП (30-50%, в зависимости от возраста). ИМП чаще встречается у девочек, чем у мальчиков, из-за анатомических особенностей. Однако мальчики, как правило, имеют более высокую степень ПМР, установленную в более раннем возрасте и вероятность разрешения выше, чем у девочек [25,26].

ПМР может сочетаться с дисфункцией нижних мочевых путей в 40-60% [27]. Ural Z. et al [28] исследовал 348 пациентов с дисфункцией нижних мочевых путей в период с 1995 по 2005 год, у 155 (46%) пациентов зафиксирован ПМР, из которых 32% имели двустороннее поражение. Ural Z. et al [28] считают, что повышенное внутрипузырное давление является одним из факторов усиления степени рефлюкса, на фоне дисфункции нижних мочевых путей. Симптомы нарушения функции мочевого пузыря подразумевают наличие расстройств накопления и/или опорожнения мочевого пузыря, наряду с этим могут быть сходные симптомы дисфункции толстой кишки.

C.R. Estrada Jr. [29] et al исследовали группу из 2462 детей в период с 1998 по 2006 год выполнили многофакторный анализ и построили номограммы, содержащие вероятность спонтанного разрешения рефлюкса в зависимости от переменных (пол, возраст, степень, сторона поражения, клиническая картина, анатомии мочеточника). Быстрое разрешение ПМР происходит у детей в возрасте до 1 года с низкой степенью рефлюкса (I-III), с бессимптомным течением у детей с пренатально диагностированным гидронефрозом (13%) или наличие рефлюкса у сибсов (13%) [29]. Высокая вероятность спонтанного разрешения при высокой степени ПМР (IV-V) возможен в течение первых лет жизни.

Выявление наличия рефлюкс-нефропатии, дисфункции мочевого пузыря, рецидива фебрильной ИМП являются отрицательными прогностическими факторами для возможного спонтанного разрешения рефлюкса [30-32]. Knudson M. et al [30] при обследовании 324 детей установили, что у пациентов в возрасте до 2-х лет, на момент постановки диагноза ПМР, при увеличенном объеме мочевого пузыря более 50% прогнозируемого имели более высокую вероятность раннего разрешения при 2 степени ($p = 0,012$) и 3 степени ($p < 0,001$) рефлюкса. Yeung C. et al [31] указывают на достоверную корреляцию разрешения 3 степени и выше ПМР при нормальном анатомическом и функциональном статусе почек и мочевого пузыря, в то время при наличии дисфункции и аномалии строения прогностически - сохранение рефлюкса. По данным Sjöström S. et al [32] предельное разрешение высокой степени ПМР происходит в течение первого года жизни.

По данным Tekgül S., ПМР не повреждает почечную паренхиму в отсутствие ИМП при наличии нормальной функции нижних мочевых путей [33]. Также существует и противоположное мнение, что даже при стерильном рефлюксе происходит поражение почечной паренхимы [34]. И нет оснований полагать, что небольшие почечные рубцы могут привести к гипертонии, почечной недостаточности, либо к проблемам во время беременности. Эти последствия действительно возможны только при тяжелом двустороннем поражении почек.

В результате унификации критериев оценки пациентов и данных диагностических исследований были сформированы (стратифицированы) группы риска пациентов в зависимости от вероятности развития рефлюкс-нефропатии, хронической почечной недостаточности, артериальной гипертонии и других осложнений. Возможно, предложенные рекомендации EAU с оценкой факторов риска станут оптимальными для выбора тактики лечения ПМР и в дальнейшем, совершенствуясь, станут общепринятым алгоритмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirsch A.J., Perez-Brayfield M., Smith E.A. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. // *J Urol.* - 2004. - 171. - P. 2413-2416.
2. Lackgren G., Wahlin N., Stenberg A. Endoscopic treatment of children with vesico-ureteric reflux. // *Acta Paediatr Suppl.* - 1999. - 88. - P. 62-71.
3. Basok E.K., Yildirim A., Atsu N. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polydimethylsiloxane in adults: do location and appearance of the ureteric orifice have a role in the success rates? // *Urol Int.* - 2008. - 80. - P. 279 - 282.
4. Chertin B., Kocherov A. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-augmenting substances. // *Journal of Pediatric Urology.* - 2010. - 6. - P. 251-256.
5. Haferkamp A., Contractor H., Mohring K. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in longterm follow-up. // *Urology.* - 2000. - 55. - P. 759-763.
6. Осипов И.Б., Левандовский А.Б., Лебедев Д.А., Осипов А. И. Эндоскопические пластические операции при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей раннего возраста. // *Материалы I съезда детских урологов-андрологов.* - М., 2008. - С. 81.
7. Ehrlich R., Gershman A., Fuchs G. Laparoscopic vesicoureteroplasty in children: initial case reports. // *Urology.* - 1994. - 43(2). - P. 255-261.
8. Marotte J., Smith D. Extravesical ureteral reimplantations for the correction of primary reflux can be done as outpatient procedures. // *J Urol.* - 2001. - Volume 165, Issue 6, Supplement. - P. 2228-2231.
9. Okamura K., Ono Y., Yamada Y., Kato T., Tsuji Y., Ohshima S. Endoscopic trigonoplasty for primary vesicoureteric reflux. // *Br J Urol.* - 1995. - 75. - P. 390-394.
10. Cartwright P.C., Snow B.W., Mansfield J.C., Hamilton B.D. Percutaneous endoscopic trigonoplasty: A minimally invasive approach to correct vesicoureteric reflux. // *J Urol.* - 1996. - 156. - P. 661-664.
11. Gill I.S., Ponsky L.E., Desai M., Kay R., Ross J.H. Laparoscopic cross-trigonal Cohen ureteroneocystostomy: novel technique. // *J Urol.* - 2001. - 166(5). - P. 1811-1814.
12. Callewaert P. Intravesical and extravesical robotically assisted laparoscopic antireflux surgery in children: the initial experience. // *Abstract. J Pediatric Urology.* - 2006. - 2(2). - P. 122-123.
13. Canon S.J., Jayanthi V.R., Patel A.S. Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesicoureteral reflux. // *J Urol.* - 2007. - 178. - P. 269-273.



14. Riquelme M., Aranda A., Rodriguez C. Laparoscopic extravesical transperitoneal approach for vesicoureteral reflux. // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2006. – 16. – P. 312-316.
15. Marchini G.S., Hong Y.K., Minnillo B.J. Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children: case matched comparative study with open surgical approach. // *J Urol.* – 2011. – 185. – P. 1870-1875.
16. Ismaili K., Hall M., Piepsz A., Wissing K.M., Collier F., Schulman C., Avni F.E. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. // *J Pediatr.* – 2006. – 148(2). – P. 222-227.
17. Elder J.S., Peters C.A., Arant Jr. B.S. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. // *J Urol.* – 1997. – 157. – P. 1846-1851.
18. Singh-Grewal D., Macdessi J., Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. // *Arch Dis Child.* – 2005. – 90. – P. 853-858.
19. Nagler E.V., Williams G., Hodson E.M., Craig J.C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – 15(6). – CD001532. doi: 10.1002/14651858.CD001532.pub4.
20. Brandström P., Nevés T., Sixt R., et al. The Swedish reflux trial in children, IV. Renal damage. // *J Urol.* – 2010. – 184. – P. 292-297.
21. Roussey-Kesler G., Gadjos V., Idres N et al: Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study // *J Urol* 2008; 179: 674.
22. Craig J.C., Simpson J.M., Williams G.J. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. // *Engl J Med.* – 2009. – 29(361). – P. 1748-1759.
23. Skoog S.J., Peters C.A., Arant B.S. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. // *J Urol.* – 2010. – 184. – P. 1145-1151.
24. Pirker M.E., Mohanan N., Colhoun E., Barton D., Green A., Puri P. Familial vesicoureteral reflux: influence of sex on prevalence and expression. // *J Urol.* – 2006. – 176. – P. 1776-1780.
25. Hannula A., Venhola M., Renko M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. // *Pediatr Nephrol.* – 2010. – 25. – P. 1463-1469.
26. Alsaywid B.S., Saleh H., Deshpande A. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study. // *J Urol.* – 2010. – 184. – P. 1598-1603.
27. Koff S.A., Wagner T.T., Jayanthi V.R. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. // *J Urol.* – 1998. – 160. – P. 1019-1022.
28. Ural Z., Ulman I., Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. // *J Urol.* – 2008. – 179. – P. 1564-1567.
29. Estrada Jr. C.R., Passerotti C.C., Graham D.A. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. // *J Urol.* – 2009. – 182. – P. 1535-1541.
30. Knudson M.J., Austin J.C., McMillan Z.M. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. // *J Urol.* – 2007. – 178. – P. 1684-1688.
31. Yeung C.K., Sreedhar B., Sihoe J.D. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. // *J Urol.* – 2006. – 176. – P. 1152-1157.
32. Sjöström S., Sillén U., Jodal U. Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. // *J Urol.* – 2010. – 183. – P. 1177-1184.
33. Tekgül S., Riedmiller H., Hoebeke P., Kočvara R., Rien J.M., Radmayr C. et al. EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. // Published online on <http://europeanurology.com>. – 2012. – P. 534 – 542.
34. Minki Baek, Sung Hyun Paick, Seong Jin Jeong, Sung Kyu Hong, Soo Woong Kim and Hwang Choi. Urodynamic and Histological Changes in a Sterile Rabbit Vesicoureteral Reflux Model. // *J Korean Med Sci.* – 2010. – 25(9). – P. 1352–1358.

ПОСТУПИЛА 19.05.2013



Ю.В. Хоронько, А.В. Дмитриев, А.Э. Саркисов, В.А. Микрюков

**ПОРТО-СИСТЕМНЫЕ ШУНТИРУЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ
В ХИРУРГИИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:
ОТ ФИСТУЛЫ ЭККА ДО ПРОЦЕДУРЫ TIPS/ТИПС
(ПОСВЯЩАЕТСЯ 100-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ОПЕРАЦИИ
МЕЗЕНТЕРИКО-КАВАЛЬНОГО ШУНТИРОВАНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННОЙ ПРОФ. Н.А. БОГОРАЗОМ)**

*Ростовский государственный медицинский университет, кафедра оперативной хирургии
и топографической анатомии*

Россия, 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: khoronko@aaanet.ru

Хирургия портальной гипертензии имеет 150-летнюю историю. Такие осложнения данного синдрома, как варикозное расширение вен пищевода, асцит, спленомегалия, энцефалопатия, требуют эффективного снижения давления в системе воротной вены. Иначе жизнеугрожающие осложнения – варикозные пищеводно-желудочные геморрагии, гепато-ренальный синдром, гиперспленизм, кома, - приведут пациента к гибели. 100 лет назад профессор Н.А.Богораз предложил операцию мезентерико-кавального шунтирования, актуальную и в настоящее время. Арсенал хирургических методов портальной декомпрессии многообразен, но трансабдоминальные вмешательства зачастую непереносимы пациентами с выраженной печеночной недостаточностью, а таковых большинство. Поэтому трансъюгулярное внутрипеченочное порто-системное шунтирование (TIPS/ТИПС) является сегодня вмешательством выбора благодаря эффективности и малой травматичности.

Ключевые слова: портальная гипертензия, жизнеугрожающие осложнения, порто-системное шунтирование, операция TIPS/ТИПС.

Yu. V. Khoronko, A. V. Dmitriev, A. E. Sarkisov, V. A. Mikryukov

**PORTOSYSTEMIC SHUNT OPERATIONS IN THE
SURGERY OF PORTAL HYPERTENSION: FROM ECK'S
FISTULA TO TIPS PROCEDURE (DEDICATED TO
100 YEARS' JUBILEE OF MESENTERICOCAVAL SHUNT –
BOGORAZ'S OPERATION)**

*Rostov State Medical University, Chair of Operative Surgery and Clinical Anatomy
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: khoronko@aaanet.ru*

An age of the portosystemic surgery of portal hypertension is estimated near of 150 years. Such complications as esophageal varices, ascitis, splenomegaly, hepatic encephalopathy requires to decrease the pressure in portal vein system effectively. Otherwise, variceal esophageal bleeding, hepatorenal syndrome, hypersplenism and coma, would be lifethreatening conditions with frequent fatal outcome for patient. 100 years ago Prof. Nikolay Bogoraz proposed mesentericocaval shunt. So, this method of portal decompression is actual up to modern times. A spectrum of surgical interventions for portal decompression is multiplied, but transabdominal operations are intolerable frequently by majority of patients with advanced hepatic insufficiency. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS procedure) represents as method of choice with high clinical effectiveness and low traumatism.

Key words: portal hypertension, lifethreatening complications, portosystemic shunt, TIPS procedure.



Ровно 100 лет назад, в 1913 году, наш земляк, уроженец Таганрога Николай Алексеевич Богораз, будучи профессором Варшавского русского университета (несколько лет спустя, в 1918 году, он переехал вместе с факультетской кафедрой хирургии в Ростов, где получил должность профессора кафедры хирургии Северо-Кавказского государственного университета), опубликовал наблюдение о первом в мире успешном клиническом применении операции наложения мезентерико-кавального анастомоза у пациентки с асцитом цирротического генеза [1].

Точкой отсчета в истории хирургии портальной гипертензии считаются семидесятые годы XIX века. По сей день многие вопросы этого раздела хирургии остаются дискуссионными. Это обусловлено как разнообразием причин, ведущих к повышению давления в системе воротной вены, так и особенностями клинических проявлений, которые зачастую носят жизнеугрожающий характер. Асцит, спленомегалия и гиперспленизм портального генеза в практике врачей встречались всегда. Но наибольшим драматизмом отличаются пищеводно-желудочные кровотечения, осложняющие течение цирроза печени и нередко приводящие пациента к гибели. Залогом эффективности лечебных мероприятий при варикозных геморрагиях является патогенетически обоснованное снижение давления в системе воротной вены. И совершенно очевидно, что хирурги, которые более ста лет назад начали разрабатывать операции, нацеленные на редукцию портального кровотока, должны были учитывать факт компрометации печени цирротическим процессом, усугублявшей хирургическую и анестезиологическую агрессию и нередко сводившей на нет усилия, которые, казалось бы, должны привести к успеху.

Важным фактором, устанавливающим высокое место положения хирургии портальной гипертензии в иерархии других разделов хирургии, является своеобразие клинической анатомии данной зоны, требующей от хирурга не только филигранной техники исполнения вмешательства, но зачастую и импровизации при проведении операции.

1877 год. Наш соотечественник, профессор Медико-хирургической академии в Петербурге Николай Владимирович Экк первый в мире получает положительные результаты в процессе эксперимента по созданию у собак прямого порто-кавального шунта. Н.В.Экк (1877) опубликовал данные о 8 операциях, в процессе проведения которых он создавал соустье путем наложения прямого порто-кавального анастомоза по типу «бок-в-бок» размером 1,5 см, а воротную вену выше соустья перевязывал. Почти все животные прожили от 2 до 8 суток, и при аутопсиях у шести из них была установлена проходимость шунта. И еще одна собака поправилась и сбежала из лаборатории спустя 2,5 месяца после операции [2]. По сути своей это было одно из первых научных исследований, предопределивших всю последующую историю хирургии портальной гипертензии. Н.В.Экк сделал важный клинический вывод: данная операция может найти применение в лечении больных с асцитом. Вышеизложенное, подкрепленное мнением современных ученых, работающих в области хирургии циррозов печени, позволяет считать нашего соотечественника, профессора Н.В.Экка (в мировой медицинской литературе его уважительно именуют Nikolai von Eck) пионером хирургии портальной гипертензии.

Прошло долгих 26 лет, прежде чем «экковская фистула» нашла применение в клинике. Только лишь в 1903 г. французский хирург M.Vidal выполнил такую операцию па-

циенту и описал этот случай. Результатом вмешательства стало уменьшение асцита. Больной прожил всего 14 дней и умер от острой генерализованной инфекции энтерогенного, по мнению автора, характера. В заключение статьи автор не советовал применять эту операцию, аргументируя свой вывод тем, что она выключает печень, являющуюся фильтром, из портальной циркуляции, а это позволяет «ордам микробов» из кишечника прорываться в системное кровообращение, неминуемо вызывая сепсис. Более чем через двадцать лет Fishback F.C. (1927), обозревая ретроспективу развития порто-кавальных шунтирующих операций, заметил, что описание этого случая нашло отклик в ряде руководств по хирургии того времени, авторы которых также не рекомендовали данное вмешательство к клиническому применению.

Желание хирурга эффективно помочь пациенту, к сожалению, не всегда осуществимо. Вот и в те времена существовали объективные обстоятельства, не позволявшие наложить сосудистое соустье без риска навредить больному. Это могло дискредитировать метод на многие последующие годы. Не были еще отработаны нюансы технических приемов наложения сосудистого шва, отсутствовал адекватный потребностям шовный материал и инструментарий, анестезиологическое пособие не отвечало поставленной хирургической задаче.

Компромиссным методом, своего рода мостом к полноценной шунтирующей порто-системной хирургии, стала операция оментопексии. Под термином «оментопексия» понимали (и, естественно, понимают сейчас) хирургическое пособие, заключающееся в фиксации большого сальника к передней брюшной стенке (интра- или экстраперитонеально) для формирования перетока крови из системы воротной вены в нижнюю полую и получившее известность как «операция Talma-Morison». Нет необходимости проводить следствие с целью выяснения, а кто же первым из двоих предложил и выполнил данное вмешательство. Важно другое. В течение многих лет данный способ портальной декомпрессии занимал видное место в хирургии осложненных циррозов. Он был успешно применен у нескольких тысяч больных и даже стал прообразом ряда операций, нашедших клиническое использование впоследствии. Операция эта оказалась не только переносимой пациентами, страдавшими столь тяжелой патологией, как цирроз печени, но даже давала определенный положительный эффект у части больных. Более того, обзорные и оригинальные статьи, касающиеся использования данного вмешательства, встречаются в медицинской литературе и многие десятилетия спустя.

Как было сказано выше, оментопексия в технологическом аспекте стала прообразом ряда операций. Такой, например, как оменторенопексия (которую, кстати, впервые выполнил наш соотечественник П.А.Герцен в 1913 г.). Сущность её заключалась в следующем: после лапаротомии производили декапсуляцию нижнего полюса почки, окутывали сальником, последний фиксировали наложением узловых швов. Техника несколько иной операции – оментогепатодиафрагмопексии, - состояла в фиксации сальника к печени и диафрагме после предварительного разрушения брюшинного покрова этих органов с помощью металлической щетки, марлевого тампона или химических агентов.

Желание помочь пациенту созданием порто-кавальных органных анастомозов иной раз принимало экзотические, на первый взгляд, формы. Это касается, в частности, такой операции, как перемещение селезенки в плевраль-



ную полость, которую впервые обосновали и выполнили в 1955 году Nylander P.E.A., Turunen M. Поводом стало следующее клиническое наблюдение: авторы отметили развитие мощной сосудистой сети между селезенкой и плеврой после травматической транслокации селезенки в грудную полость у больного, страдавшего циррозом печени. Предположив, что перемещением селезенки в левую плевральную полость можно обеспечить последующее развитие порто-системных коллатералей у пациента с портальной гипертензией, эти авторы получили непосредственные удовлетворительные результаты у трех человек. Заметим, что данное вмешательство было предложено и осуществлено не на заре развития хирургии портальной гипертензии, а в середине 20-го столетия, то есть в тот период, когда хирурги уже располагали опытом и практикой декомпрессии системы воротной вены операциями сплено-рентального шунтирования. Хирургическая чрездиафрагмальная транслокация селезенки в грудную полость была, по сути, весьма остроумным способом порто-системного дренирования, но не в бассейн нижней полой вены, как в описанных выше случаях оментопексии, а в бассейн верхней полой вены.

Сторонники органо-анастомозов использовали для достижения поставленной цели не только большой сальник, но и другие органы, имеющие венозный отток в систему воротной вены: печень, селезенку, а порой даже желудок или кишечник. Они подшивали их не только к брюшной стенке, мышцам, диафрагме, но иногда даже перемещали в плевральную полость. Все это было подчинено одной цели – разгрузить кровоток в воротной вене путем его дренирования в систему нижней или верхней полых вен.

Нередко выполнение данных вмешательств сопровождалось спленэктомией или перевязкой селезеночной артерии. Это объясняли следующими причинами. Во-первых, необходимостью редукции гиперспленизма, усугубляющего и без того тяжелое состояние пациентов с циррозом. Во-вторых, уменьшением венозного оттока и ожидаемым снижением портального давления. И, наконец, перераспределением артериального кровообращения в бассейне чревного ствола, способствующего улучшению печеночного кровотока. Спленэктомия у столь проблемной категории больных сопровождалась высокой послеоперационной летальностью. Это было обусловлено выраженной кровопотерей, прогрессированием печеночной недостаточности и гепато-рентального синдрома, иногда тромбозом воротной вены. Варикозные кровотечения у подвергшихся спленэктомии пациентов в большинстве случаев заканчивались фатально. Ретроспективно оценивая 50-летний опыт хирургии портальной гипертензии в одном из ведущих хирургических центров США, Hermann R.E. et al. [3], описывая так называемые Ранние Годы (1946-1964), отмечал, что операционная летальность при спленэктомии составила 43%, а ранний рецидив варикозных кровотечений был отмечен у 36% больных. Ерамишанцев А.К., анализируя послеоперационный период даже благополучно перенесенной спленэктомии, указывает на возможность развития весьма тяжелого страдания - аспленической геморрагической тромбодемии, с большим трудом подвергавшейся коррекции [4].

Нужно заметить, что спленэктомия находила применение в хирургии циррозов печени и как самостоятельное вмешательство. Наиболее раннее сообщение было опубликовано Dawson B. в 1914 г. Операция стала довольно распространенной в середине XX века, но зачастую усугу-

бляла и без того плачевное состояние больных, вызывала ряд тяжелых осложнений, чем заслужила репутацию малоэффективной. Но вот что любопытно и даже грустно! Несмотря на рекомендации целого ряда научных форумов и авторитетных специалистов, значительно суживающие показания к спленэктомии как самостоятельной хирургической процедуры при портальной гипертензии цирротического генеза, она и в настоящее время продолжает оставаться весьма популярной среди многих хирургов. Как составная часть комплекса хирургических мероприятий спленэктомия не потеряла актуальность и в наши дни. Современные технологии дают возможность эндоскопического выполнения этой операции в сочетании с азиго-портальными разобщающими вмешательствами [5].

Уменьшению давления в системе воротной вены может способствовать снижение артериального притока в бассейнах верхнего этажа брюшной полости. Его может обеспечить, в частности, эмболизация селезеночной артерии. Первые сообщения о ней появились в конце 1970-х годов и нашли применение для редукции гиперспленизма у больных с портальной гипертензией [6]. Нужно отметить, что эта операция не забыта и сегодня, однако не как самостоятельная хирургическая процедура, а лишь в виде дополнения к общепризнанной методике трансъюгулярного внутривенного портального шунтирования TIPS/ТИПС [7].

Синхронно с разработкой операций, снижающих давление в системе воротной вены путем ее разгрузки дренирующими вмешательствами типа оментопексии, предлагались вмешательства принципиально иного рода. Еще в 1907 г. Herrick F.C. обосновал факт повышения портального давления при циррозе значительным увеличением количества артерио-портальных шунтов по сравнению с таковым при нормально функционирующей печени. Один из выводов исследователя был следующим: снижение давления в воротной вене при циррозе будет происходить при уменьшении артериального притока к печени. Данная точка зрения стала отправным пунктом для обоснования операций, направленных на редукцию артериального притока к печени. Рекомендации определенной части хирургов сводились к перевязке общей печеночной артерии. Любопытно, что проведенные впоследствии экспериментальные работы в определенной мере подтвердили обоснованность данного типа вмешательств, однако до его широкого практического применения дело так и не дошло.

Параллельно с этим предложением другие специалисты, посвятившие себя хирургии циррозов печени, рекомендовали ровно противоположное. А именно – увеличение артериального притока к печени с целью стимуляции регенераторных процессов в пораженном циррозом органе, которые, по их мнению, способствовали бы улучшению функции органа и, следовательно, уменьшению портальной гипертензии. Эту задачу они предлагали решать путем периабдоминальной симпатэктомии – десимпатизации печеночной артерии. Метод завоевал немало сторонников [8]. Существовала и другая разновидность артериализации печени, заключающаяся в наложении артерио-портального анастомоза в дополнение к созданному порто-системному соустью [9]. Сторонники этого вмешательства рекомендовали использовать артерии относительно малого диаметра, а именно, селезеночную или желудочно-сальниковую, так как считали, что это позволит предотвратить склероз внутривенных портальных сосудов.

Еще на заре XX века зона слияния селезеночной и верх-



ней брыжеечной вен интриговала многих хирургов возможностью формирования соустья между системами воротной и нижней полой вен. Но описанные в литературе примеры создания сосудистых анастомозов в этой области оказывались либо трудными для исполнения, либо становились вынужденной мерой в тех случаях, когда иные виды шунтирующих операций не могли быть проведены. В далеком 1910 г. французский хирург de Martel M.F. сообщил об анастомозировании верхней брыжеечной и нижней полой вен по типу «бок-в-бок». Пациент умер. Нужно признать, что такой способ соустья далеко не прост в техническом исполнении и мы не располагаем данными о применении кем-либо данной методики впоследствии. Почти в это же время лионские хирурги Villard E., Tavernier L. (1910) публикуют описание другого клинического примера. Ими была выполнена операция, при которой проксимальный конец верхней брыжеечной вены был сшит «конец-в-конец» с проксимальным участком пересеченной правой яичниковой вены. Эта больная также не выжила. При аутопсии анастомоз оказался тромбирован. Забегая чуть вперед, заметим, что годы спустя такой шанс представился. В статье, посвященной лечению портальной гипертензии путем спленоренального шунтирования, Linton R.R. et al. [12] описал случай, когда необычный вариант сосудистой анатомии позволил анастомозировать проксимальные концы пересеченных нижней брыжеечной и левой яичниковой вен и был получен удовлетворительный результат.

Первую успешную операцию создания мезентерико-кавального анастомоза у больной с асцитом цирротического генеза выполнил уже упомянутый в начале обзора профессор Николай Алексеевич Богораз. Несмотря на, казалось бы, многообещающие перспективы мезентерико-кавального соустья, этому типу операций при портальной гипертензии не суждено было в те годы стать предпочтительным вмешательством. Ренессанс мезентерико-кавального шунтирования произошел в 70-е годы прошлого столетия. Бурным назвать его нельзя, но сторонниками этой операции был сделан ряд интересных предложений. Так, Nay H.R., Fitzpatrick H.F. (1966) добились удовлетворительных результатов, используя для этой цели синтетический сосудистый протез. Lord J.W. Jr., e.a. (1970), развивая тему применения искусственных сосудов, предложили располагать мезо-кавальный шунт из тефлона в туннеле между двенадцатиперстной кишкой и поджелудочной железой. Dgranapas T. (1972), выполняя мезентерико-кавальный шунтирование дакроновым протезом, обоснованно считал опасным мероприятием располагать его в туннеле между двенадцатиперстной кишкой и поджелудочной железой в связи с угрозой панкреатита. Автор формировал туннель непосредственно сквозь брыжейку поперечно-ободочной кишки. Для предотвращения сдавления двенадцатиперстной кишки последнюю сдвигали влево путем ее мобилизации.

Отдавая дань уважения авторам многочисленных вмешательств, сторонникам, а также, следуя принципу научной справедливости, их оппонентам, остановимся подробнее на весьма эффективной разновидности ручоторных порто-системных шунтов, а именно – сплено-рэнальном соустье. Первое описание этой операции, почти одновременно опубликованное в 1945 г. Whipple A.O. [10] и Blakemore A.H., Lord J.W. Jr. [11], включало спленэктомию с последующим наложением анастомоза между селезеночной и почечной венами по типу «конец-в-конец». В авторском исполнении вмешательство предполагало левостороннюю нефрэктомия. Но, если удаление селезенки с

целью редукции гиперспленизма можно считать действием вполне адекватным, то жертвовать почкой ради получения культи почечной вены?!...

Напрашивалось решение, реализованное в 1948 г. Linton R.R. созданием сплено-рэнального соустья путем анастомозирования «конец-в-бок» [12]. Вмешательство устраняло портальную гипертензию, сохраняло левую почку, но потеря селезенки нередко утяжеляла послеоперационный период и сводила на нет шунтирующие достоинства этой операции.

Иной вариант анастомоза, по типу «бок-в-бок», представлялся логичным, но распространения не получил. Он и поныне находит использование в детской практике (Rao K. et al., 2004), но его применение у взрослых ограничено сложностью топографо-анатомических взаимоотношений селезеночной вены с хвостом поджелудочной железы. Наложить такое соустье зачастую крайне затруднительно даже хорошими руками. Имеет право на существование создание «Н-образного» сплено-рэнального соустья с использованием аутовенозной или синтетической вставки (Rosemurgy A.S. et al., 2000). К сожалению, гемодинамические параметры кровотока в таком шунте делают его весьма уязвимым в смысле тромбоза.

Несомненно, что наибольшего внимания заслуживает дистальный сплено-рэнальный анастомоз (ДСРА), предложенный Warren W.D. et al. в 1967 г. Его исполнении предпологает не только сохранение селезенки, но и позволяет добиться требуемой портальной декомпрессии. Данные факторы стали основанием для того, чтобы ДСРА на протяжении нескольких последующих десятилетий стал предпочтительным хирургическим методом лечения осложненной портальной гипертензии [13, 14]. Ровно до появления в арсенале специалистов малоинвазивной эндоваскулярной операции, а именно – трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования.

В 1969 г. Rösch J. et al. первыми сообщили о новой методике декомпрессии портальной системы путем создания внутрипеченочного канала между воротной и печеночной венами [15]. В эксперименте на собаках они продемонстрировали возможность проникновения в печеночную вену путем чрескожной пункции яремной вены. Дальнейшим продвижением катетера через печеночную паренхиму была достигнута и катетеризована воротная вена. Коаксиально расширив созданный внутрипеченочный тракт, они получили вполне функционирующий порто-кавальный шунт. В публикации 1971 года эти же авторы, продолжившие свои исследования, сообщили об укреплении паренхиматозного канала силиконизированной спиралью, что позволило добиться функционирования шунта на протяжении 12 дней. Спустя несколько лет Reich et al. (1977) опубликовали результаты использования предложенного ими способа формирования 9-миллиметрового в диаметре порто-системного внутрипеченочного тракта у свиней: у 6 животных из 11 подвергнутых вмешательству шунт функционировал на протяжении 9-42 дней. Совершенствование методов, инструментария и расходных материалов, применяемых в ангиопластике тех лет, позволили Gutierrez O.H., Burgener F.A. (1979) создать порто-системные шунты диаметром 12-15 мм у собак с экспериментальной моделью портальной гипертензии. Нормализация давления в воротной вене была достигнута во всех случаях. Проблемой оставался тромбоз шунта и невозможность его длительного функционирования, что требовало от исследователей выполнения частых повторных процедур. И все же, это



был явный успех! У некоторых животных шунт функционировал в течение целого года.

В 1982 г. Colapinto R.F. сообщил о первом клиническом применении трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунта (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt – TIPS) у пациента с пищеводным кровотечением цирротического генеза [16]. После создания паренхиматозного канала была выполнена ангиопластика 12-миллиметровым баллоном, который оставался раздутым на протяжении 12 часов. После его извлечения манометрией было установлено существенное снижение портального давления. Годом позже Colapinto R.F. et al. (1983) опубликовали результаты использования операции TIPS/ТИПС еще у пяти больных, которым создавали порто-системный канал, расширяли его баллоном диаметром 9 мм, сохраняя в состоянии дилатации 10-15 минут. Контрольная ангиография через 12-24 часа после вмешательств во всех случаях выявляла функционирование шунта. И, хотя ни один из этих пациентов не прожил более 6 месяцев, в трех из четырех проведенных аутопсий была установлена его состоятельность.

И все же, даже технически безупречное создание порто-кавального тракта внутри паренхимы печени, пораженной цирротическим процессом, не оставляло ему шанса длительного функционирования. Требовался технологический прорыв. И он не заставил долго себя ожидать. В публикациях 1985-86 гг. Palmaz J.C. сообщил, что в эксперименте на собаках с моделью портальной гипертензии он использовал для укрепления шунта металлические стенты, расширяемые баллоном [17, 18]. Даже через 48 недель шунты функционировали. И вот что примечательно! Гистологическое исследование выявило, что стентированный канал покрыт тонкой нежной неоинтимой. В 1987 году Rösch J. et al. информировали об аналогичных результатах применения самораскрывающихся металлических стентов конструкции Gianturco при создании экспериментального порто-системного шунта у свиней.

1989 год был отмечен первым клиническим применением разработанной ранее экспериментальной методики чрезъяремного порто-системного шунтирования. Richter G.M. [19] опубликовал данные о проведении такой операции пациенту. Был использован комбинированный способ катетеризации: печеночной вены яремным доступом, а воротной - чреспеченочным. Порто-системный канал стентировали металлическим стентом конструкции Palmaz. Портальное давление снизилось с 38 до 18 мм рт.ст. Однако на 11-е сутки больной умер при явлениях дыхательной недостаточности. На аутопсии была установлена полная состоятельность шунта и гистологические признаки эндотелизации. Три последующие публикации этих авторов (Rössle M., Richter G.M., 1989; Richter G.M., 1990) были посвящены результатам наблюдений за оперированными больными. Из десяти подвергшихся операции TIPS/ТИПС шунт оказался состоятельным у семерых в среднем в течение 5,6 месяцев.

Прошло совсем немного времени и в литературе появились сообщения об использовании данного вмешательства при лечении пациентов с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка цирротического генеза. В 1991 г. Zemel G. опубликовал данные о технически и клинически успешном применении TIPS/ТИПС при лечении 8 поступивших в клинику с пищеводными геморрагиями [20], а на следующий год Ring E.J. et al. – о 13 больных с этим тяжелым осложнением порталь-

ной гипертензии [21]. Данное вмешательство было проведено на этапе их пребывания в листе ожидания трансплантации печени. Merican M.I. (1992) позволил себе дерзость (по тем временам), заявив, что в будущем эта методика вытеснит открытые порто-системные операции [22].

С 1992 г. и по настоящее время в медицинской литературе отражен опыт применения операции TIPS/ТИПС, насчитывающий тысячи публикаций, у пациентов с портальной гипертензией [23-25]. Ее высокая эффективность, сочетающаяся с малой травматичностью, позволяет выполнять данное вмешательство даже у больных, относимых к группе высокого операционного риска. В первую очередь это касается пациентов с пищеводно-желудочными кровотечениями цирротического генеза. Более того, многие специалисты, работающие в данной области, считают такую хирургическую методику предпочтительной [26,27], а Monescillo A (2004) напрямую указывает, что TIPS/ТИПС, установленный как можно ранее, снижает риск фатальных исходов даже у больных с декомпенсированной стадией цирротического процесса [28].

Дискуссия об оптимальном хирургическом пособии продолжается до сих пор. Заслуживающим внимания является суждение Orug T. et al. (2004), которые поставили задачу определить роль и место хирургических порто-системных шунтов в современной хирургии циррозов, а именно «в эру трансплантации печени и трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования» [29]. Проанализировав значительный клинический материал, они заключили, что из всех вариантов открытых операций предпочтение можно отдать лишь сплено-рэнальному шунтированию по типу «бок-в-бок», да и то по крайне ограниченному показанию. В заочную дискуссию с этим мнением вступает Rikkers L.F. [30], который проанализировал 18-летний опыт хирургического лечения пищеводных кровотечений цирротического генеза в хирургическом центре штата Висконсин (США) и сделал аргументированный вывод о том, что, несмотря на высокую эффективность таких инновационных методик, как эндоваскулярный гемостаз, трансплантация печени и эндоваскулярные порто-системные мероприятия (TIPS/ТИПС), открытые порто-системные шунтирующие операции и деваскуляризирующие пищеводно-желудочные вмешательства сохраняют свое значение в качестве весьма эффективной опции, но лишь у определенной части больных. Сопоставляя результаты хирургического лечения больных с острыми варикозными кровотечениями портального генеза, Thabut D., Bernard-Chabert B. (2007) рекомендовали в качестве оптимального выбора трансъюгулярное порто-системное шунтирование [31]. При этом они заметили, что лишь при классе А по Чайлд-Пью альтернативным способом операции TIPS/ТИПС может быть открытая шунтирующая методика.

Несмотря на то, что приведенные выше мнения основаны на значительном клиническом материале, они представляют собой экспертные заключения и отражают предпочтения, отдаваемые при лечении данной категории пациентов в отдельных хирургических центрах. Результаты рандомизированных контролируемых исследований [32,33] представляются более объективными. Авторы этих работ поставили знак равенства по параметрам эффективности, частоты и тяжести осложнений после операций TIPS/ТИПС и дистального сплено-рэнального шунтирования, но сделали одну существенную оговорку: оперированные пациенты имели хроническую печеночную



недостаточность класса А и В, оцененную по параметрам Child-Pugh. Больным же с классом С предпочтительнее выполнять эндоваскулярное шунтирование как менее травматичное. По результатам другого рандомизированного исследования [34] было установлено, что TIPS/ТИПС оптимален при рецидивных варикозных кровотечениях как главное звено триады, включающей также эндоскопический гемостаз и применение вазоконстрикторов.

Работы, анализирующие опыт применения данного вмешательства отечественными специалистами, пока немногочисленны [35-37]. Отрадным является тот факт, что география клиник, использующих данный метод портальной декомпрессии, расширяется (Москва, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Уфа, Волгоград), а количество успешно прооперированных пациентов приближается к нескольким сотням человек.

Заметим, что процедура TIPS/ТИПС не имеет ничего общего с методикой, предложенной Ишениным Ю.М. [38], который попытался внедрить в практику лечения больных с циррозом внутрипеченочное порто-системное шунтирование путем туннелирования печеночной паренхимы, считая такую процедуру эффективной мерой улучшения портальной перфузии. Автор полагает, что, создав с помощью троакароподобного инструмента внутри паренхимы печени туннели, тем самым будет обеспечено шунтирование крови, изливающейся из поврежденных воротных сосудов, в травмированные аналогичным образом печеночные вены. Возможно, в течение короткого промежутка времени так и происходит, но лишь до развития неизбежного тромбоза. Не будем забывать и о сопутствующей этому вмешательству кровопотере, которая приводит к снижению портальной перфузии и усугублению печеночной недостаточности. И еще обратим внимание энтузиастов данной операции и их последователей на начальный период освоения методики TIPS/ТИПС, когда было уста-

новлено, что соединение каналом воротной и печеночной вен без последующего стентирования неизбежно приводит к скорому его тромбозу [39].

Примечательным следует признать тот факт, что ряд исследователей продолжают вести поиски новых методов шунтирующих операций, которые позволили бы уменьшить давление в системе воротной вены. Так, Yu S.P. et al. (2009) разработали в прикладном, как называют это исследование сами авторы, анатомическом эксперименте на 31 трупе взрослых людей прямой внутрипеченочный порто-кавальный шунт (DIPS – direct intrahepatic portocaval shunt) [40]. Суть предложения заключается в создании шунта между бифуркацией воротной вены и позадипеченочной частью нижней полой вены. По мнению авторов, предложенный ими DIPS имеет анатомические преимущества перед TIPS/ТИПС, заключающиеся в первую очередь в создании наиболее короткого шунтирующего тракта в паренхиме печени. Вот только результаты этого анатомического исследования не нашли пока применения в клинических условиях...

Заключая обзор, следует отметить, что более чем столетняя история хирургии портальной гипертензии, пройдя путь от прямого порто-кавального соустья до селективных сплено-ренальных анастомозов и процедуры TIPS/ТИПС, оставляет впечатление, полное уважения к тем клиницистам и исследователям, которые трудились на этом поприще. Тем не менее, нерешенными остаются группы вопросов, касающиеся уточнения показаний к выполнению вмешательств, считающихся весьма современными, технических нюансов их исполнения, профилактики и лечения осложнений как самих операций, так и расстройств, обусловленных непосредственно циррозом печени. Все это формирует основу для дальнейших исследований, результатом которых станет еще большая эффективность портальной декомпрессии..

ЛИТЕРАТУРА

1. Богораз Н.А. О пересадке верхней брыжеечной вены в нижнюю полую вену при циррозе печени // Русск. врач. – 1913. – Т.12, №2. – С.48-50.
2. Экк Н.В. К вопросу о перевязке воротной вены // Военно-мед. журнал. – 1877. – Ч.130, Кн.11, разд.2. – С.1-2.
3. Hermann R.E., Henderson J.M., Vogt D.P., Mayes J.T., Geisinger M.A., Agnor C. Fifty Years of Surgery for Portal Hypertension at the Cleveland Clinic Foundation. Lessons and Prospects // Annals of Surgery. – 1995. – Vol.221, N.5. – P.459-468.
4. Ерамишанцев А.К. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России // Рос.журн.гастроэнтеролог, гепатолог, колопроктол. – 2001. – Т.11, №4 – С.75-77.
5. Yao H.C., Wang W.J., Wang Q., Gao W.C., Xiang H.G., Hu Z.Q., Gao J.D., Randomized clinical trial of vessel sealing system (LigaSure) in esophagogastric devascularization and splenectomy in patients with portal hypertension // Am J Surg. – 2011. – Vol.202, N.1. – P.82-90.
6. Owman T., Lunderquist A., Alwmark A., Borjesson B. Embolization of the spleen treatment for hypersplenism in the patient with portal hypertension. Presented at the World Congress of Gastroenterology, Madrid. June 1978
7. Luca A., Miraglia R., Caruso S., Milazzo M., Gidelli B., Bosch J. Effects of splenic artery occlusion on portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension // Liver Transpl. – 2006. – Vol.12, N.8. – P.1237-1243.
8. Gaidarski R., Dobrev I., Viiachki I., Khristov I., Tankov I. Periarterial neurectomy of the common hepatic artery as a method of treating certain forms of acute and chronic hepatitis // Khirurgiia (Sofia). – 1982. – Vol.35, N.2. – P.145-151.
9. Maillard JN, Rueff B, Prandi D, et al: Hepatic arterialization and portacaval shunt in hepatic cirrhosis: An assessment // Arch Surg. – 1974. – N.108. – P.315-320.
10. Whipple A.O. The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies // Ann Surg. – 1945. – N.122. – P.449-475.
11. Blakemore A.H., Lord J.W. Jr. The technic of using vitalium tubes in establishing portacaval shunts for portal hypertension // Ann Surg. – 1945. – N.122. – P.476-488.
12. Linton R.R., Hardy I.B. Jr., Volwiler W. Portacaval Shunts in the Treatment of Portal Hypertension with Special Reference to the Suture Type of End-to-side Splenorenal Anastomosis with Splenectomy and Preservation of the Kidney // Surg Gynec Obstet. – 1948. – N.87. – P.129-132.
13. Henderson J.M., Boyer T.D., Kutner M.H., Galloway J.R., Rikkers L.F., Jeffers L.J., Abu-Elmagd K., Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial // Gastroenterology. – 2006. – Vol.130, N.6. – P.1643-1651.
14. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of



- gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. – *Hepatology*. – 2007. – N.46. – P.922–938.
15. Rösch J., Hanafee W., Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portacaval shunt an experimental study // *Radiology*. – 1969. – N.92. – P.1112–1114.
 16. Colapinto R.F., Stronell R.D., Birch S.J. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt with a Gruntzig balloon catheter // *Can Med Assoc J*. – 1982. – N.126. – P.267–268.
 17. Palmaz J.C., Sibbitt R.R., Reuter S.R., Garcia F., Tio F.O. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents: early experience in the dog // *AJR*. – 1985. – N.145. – P.821–825.
 18. Palmaz J.C., Garcia F., Sibbitt R.R., et al. Expandable intrahepatic portacaval shunt stents in dogs with chronic portal hypertension // *AJR*. – 1986. – N.147. – P.1251–1254.
 19. Richter G.M., Palmaz J.C., Noeldge G. The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt: a new nonsurgical percutaneous method // *Radiology*. – 1989. – N.29. – P.406–411.
 20. Zemel G., Katzen B.T., Becker G.J., Benenati J.F., Sallee D.S. Percutaneous transjugular portosystemic shunt // *JAMA*. – 1991. – N.266. – P.390–393.
 21. Ring E.J., Lake J.R., Roberts J.P. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation // *Ann Intern Med*. – 1992. – N.116. – P.304–309.
 22. Merican M.I. Management of variceal haemorrhage // *Med J Malaysia*. – 1992. – Vol.47, N.4. – P.238–247.
 23. Ochs A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Digestive Diseases*. – 2005. – Vol.23, N.1. – P.56–64.
 24. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis // *Lancet* 2008. – N.371. – P.838–851.
 25. Owen A.R., Stanley A.J., Vijayanathan A., Moss J.G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) // *Clin Radiol*. – 2009. – Vol.64, N.7. – P.664–774.
 26. Ferguson J.W., Hayes P.C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the prevention of rebleeding in oesophageal varices // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – Vol.18, N.11. – P.1167–1171.
 27. Heller J., Sauerbruch T. Prevention of recurrent haemorrhage // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2007. – Vol.21, N.1. – P.43–53.
 28. Monescillo A., Martinez-Lagares F., Ruiz-del-Arbol L., Sierra A., Guevara C., Jimenez E., Marrero J.M., Buceta E., Sanchez J., Castellot A., Penate M., Cruz A., Pena E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding // *Hepatology*. – 2004. – Vol.40, N.4. – P.793–801.
 29. Orug T., Soonawalla Z.F., Tekin K., Olliff S.P., Buckels J.A., Mayer A.D. Role of surgical portosystemic shunts in the era of interventional radiology and liver transplantation // *Br J Surg*. – 2004. – Vol. 91, N.6. – P.769–773.
 30. Rikkers L.F. The changing spectrum of treatment for variceal bleeding // *Ann Surg*. – 1998. – Vol.228, N.4. – P.536–546.
 31. Thabut D, Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2007. – Vol.21, N.1. – P.19–29.
 32. Henderson J.M., Nagle A., Curtas S., Geisinger M., Barnes D. Surgical shunts and TIPS for variceal decompression in the 1990s // *Surgery*. – 2000. – Vol.128, N.4. – P.540–547.
 33. Henderson J.M., Boyer T.D., Kutner M.H., Galloway J.R., Rikkers L.F., Jeffers L.J., Abu-Elmagd K., Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol.130, N.6. – P.1643–1651.
 34. Sauer P, Hansmann J, Richter G.M., Stremmel W, Stiehl A. Endoscopic variceal ligation plus propranolol vs. transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: a long-term randomized trial // *Endoscopy*. – 2002. – Vol.34, N.9. – P.690–697.
 35. Рыжков В.К., Карев А.В., Борисов А.Е., Петрова С.Н. Внутрипеченочный портокавальный шунт в лечении портальной гипертензии при циррозе печени // *Вест. хир.* – 2007. – Т.166, № 4. – С.11–15.
 36. Шиповский В.Н., Цициашвили М.Ш., Саакян А.М., Монахов Д.В., Хуан Ч., Нечаев А.И. Повторные эндоваскулярные вмешательства после трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования (TIPS) // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010. – Т.16, №2. – С.37–40.
 37. Хоронько Ю.В., Черкасов М.Ф., Поляк М.И., Косовцев Е.В., Хоронько Е.Ю., Дмитриев А.В. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование: роль и место в комплексе мероприятий при лечении пищеводно-желудочных кровотечений цирротического генеза // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2011. – №3. – С.33–38.
 38. Ишенин Ю.М., Потапов А.В., Чесновский В.М., Рамазанов М.М., Цхай В.А. Хирургия цирроза печени. – Нижнекамскю – 2005. – 173 с.
 39. Gutierrez O.H., Burgener F.A. Production of non-surgical portosystemic venous shunts in dogs by transjugular approach // *Radiology*. – 1979. – Vol.130. – P. 507–509.
 40. Yu S.P., Chu G.L., Yang J.Y., He L., Wang H.Q. Direct intrahepatic portocaval shunt through transhepatic puncture via retrohepatic inferior vena cava: applied anatomical study // *Surg Radiol Anat*. – 2009. – Vol.31, N.5. – P.325–329.

ПОСТУПИЛА 13.11.2013



Е.В. Голубкина¹, А.Р. Умерова¹, Н.В. Камнева¹, А.Н. Панов², В.М. Сорокин³

НПВП-ГАСТРОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С HELICOBACTER PYLORI: ГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

¹Астраханская государственная медицинская академия

Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121. E-mail: kamnevy@mail.ru

²Городская клиническая больница №3

Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, 2

³Ростовский-на-Дону противочумный институт

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40

Рассматриваются различные группы нестероидных противовоспалительных препаратов с точки зрения их эффективности и безопасности. Представлены сведения о возможных осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта. Приводятся принципы медикаментозного лечения НПВП-гастропатии, ассоциированной и неассоциированной с *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: гастропатия, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибитора протоновой помпы, *Helicobacter pylori*.

E.V. Golubkina¹, A.R. Umerova¹, N.V. Kamneva¹, A.N. Panov², V.M. Sorokin³

NSAI-GASTROPATHY ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI: ORIGINATION AND BASIC THERAPY

¹Astrakhan State Medical Academy

121 Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russia. E-mail: kamnevy@mail.ru

²State Clinical Hospital №3

³Khbinskaya str., Astrakhan, 414038, Russia

³Control plague Research Institute

117/40 Gorky st., Rostov-on-Don, 344002, Russia.

Different groups of non-steroidal anti-inflammatory remedies are analyzed in respect of its efficacy and safety. The information concerning gastric and intestinal sequelae is presented. The approaches in treatment of NSAI-gastropathy are shown in dependence of *Helicobacter pylori* involvement into the affection.

Keywords: gastropathy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitor, *Helicobacter pylori*.

В последние годы отмечается отчётливый рост патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающей вследствие негативного влияния различных классов лекарственных препаратов. Именно поэтому проблеме «лекарственной» патологии ЖКТ придается в наши дни столь важное значение [1, 2].

Одной из групп лекарственных препаратов, имеющей чрезвычайно широкое применение во всех областях медицины, является группа нестероидных

противовоспалительных препаратов (НПВП), которая обладает уникальным сочетанием свойств: анальгетическим, жаропонижающим, противовоспалительным, дезагрегантным [3, 4].

Серьезной проблемой, ограничивающей применение НПВП, является риск развития осложнений [5]. Среди них наибольшее значение имеет поражение ЖКТ (НПВП-гастропатия). НПВП-гастропатия – это патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом



НПВП и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (развитием эрозий, язв и их осложнений – кровотечения, перфорации). Наиболее частое побочное проявление НПВП-терапии – это диспепсия (различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ, такие как гастралгии, тошнота, ощущение тяжести в эпигастриальной области и др.), которые не сопровождаются видимым повреждением слизистой оболочки. Диспепсия не является прямой угрозой для жизни, но серьезно влияет на качество жизни пациентов и нередко становится причиной отказа от НПВП [5]. Напротив, такие осложнения НПВП-терапии, как кровотечения из ЖКТ и перфоративные язвы, могут вести к риску смертельных исходов, в связи с чем возрастает число госпитализаций [4, 6, 5].

Ведущий механизм, определяющий как эффективность, так и токсичность НПВП, связан с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ). Особенно большое значение имеет селективность НПВП в отношении изоформ ЦОГ, которые обозначаются как ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Первая (ЦОГ-1) постоянно присутствует в большинстве тканей и относится к категории «структурных» ферментов, регулирующих физиологические эффекты простагландинов. ЦОГ-2 в норме в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП [4].

Так применение неселективных НПВС (н-НПВП) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ более чем в 4 раза, а суммарное число летальных исходов достигает 5-15 на 100 тыс. жителей в год [7, 8]. По данным литературы наименьший риск осложнений (желудочно-кишечные кровотечения и перфорации) выявляются при применении таких н-НПВП, как ибупрофен и диклофенак, но в низких дозах; большие дозы ассоциированы с таким же риском осложнений как и у других НПВП [3, 9, 10]. Максимальная опасность развития кровотечения вне зависимости от принимаемого НПВП возникает на первой неделе приёма, снижается при продолжении приёма и падает через неделю после прекращения приёма данных лекарственных препаратов. Риск кровотечения повышается с увеличением дозы НПВП и одновременным включением в терапию ещё одного НПВП. [11].

Синтезированные в конце 90-х годов препараты группы коксибов, представляющие собой селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целикоксиб, рофекоксиб), демонстрируют свою безопасность по сравнению с н-НПВП в отношении желудочно-кишечных проявлений. При применении данной группы препаратов гастродуоденальные язвы выявляются реже. Реже наблюдаются симптомы со стороны ЖКТ и, следовательно, реже отменяется противовоспалительная терапия, но в зависимости от применения конкретного коксиба [12]. В то же время указывается, что усиление действия коксибов ацетилсалициловой кислотой невилирует их преимущество по безопасности по сравнению с н-НПВП [13]. Французскими учёными представлен статистический анализ национальной базы данных CADEUS, включающий в себя сведения о 23535 больных, принимавших целикоксиб и рофекоксиб, и 22919 больных, получав-

ших н-НПВП. Авторы показали, что в настоящее время, частота серьёзных осложнений со стороны ЖКТ представляется достаточно низкой. Так частота госпитализаций из-за проблем, связанных с ЖКТ, у лиц, регулярно принимающих НПВП, составила лишь 5,9 эпизода на 10 000 пациентов. При использовании н-НПВП побочные проблемы возникали ещё реже – 3,3 эпизода на 10 000 больных в год. Как видно, в реальной практике последних лет, частота НПВП-гастропатии оказывается намного ниже, чем заявленная ранее [14]. Несомненно, это является следствием образовательной работы и эффективной профилактики.

Наименее опасными для слизистой оболочки ЖКТ являются селективные НПВП (с-НПВП). Это группа ингибиторов ЦОГ-2, одним из представителей которой является нимесулид (Найз), весьма популярный в нашей стране. Он не уступает по лечебному действию другим НПВП, в частности, диклофенаку [15, 16]. Данный препарат отличают особые свойства, которые могут снижать повреждающее действие на ЖКТ. Доказана его способность тормозить выделение гистамина тучными клетками и продукцию свободных радикалов, что имеет принципиальное защитное действие при индуцированном *Helicobacter pylori* (Н.р.) воспалении слизистой оболочки желудка [15]. При использовании нимесулида существенно реже развиваются симптомы диспепсии; он безопаснее в отношении таких осложнений, как язвы и кровотечения верхних отделов ЖКТ [5, 17, 18]. В популяционном исследовании Laporte J. (по типу «случай-контроль») определялся риск развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне приёма нимесулида. Всего было проанализировано 2813 эпизодов кровотечения, контроль составили 7193 больных без этого осложнения. Немисулид оказался безопаснее, чем ряд других популярных в Европе НПВП. Так, отношение шансов для нимесулида составило 2,3, при этом для диклофенака 3,7, мелоксикама 5,7, а рофекоксиба 7,2 [19]. Проводилось исследование по безопасности нимесулида у больных с высоким риском ЖКТ-осложнений. Немисулид в дозе 200 мг назначался 20 больным, непосредственно перед этим проходившим курсовое противовоспалительное лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или 12-ти перстной кишки, возникших на фоне приёма других НПВП. Контроль составили 20 больных, которым после заживления НПВП-гастропатии назначался диклофенак 100 в ректальных свечах. Число рецидивов язв через 2 месяца наблюдения возникло лишь у 1 больного на нимесулиде (5.6%) и у трети больных (33.3%), получавших диклофенак ($p < 0.05$) [16].

Решению проблемы профилактики и лечения НПВП-гастропатии уделяется большое внимание как в нашей стране, так и за рубежом. Комплекс мер включает в себя: рациональное и осторожное использование НПВС с учетом факторов риска; применение цитопротективных препаратов, применение антисекреторных средств; эрадикацию инфекции Н.р.

Одним из факторов риска развития гастропатии, индуцированной НПВС, является язвенная болезнь (пептическая язва) и её осложнения в анамнезе. Сардинская согласительная конференция утвердила положение о том, что всем больным, у которых ранее была подтверждена пептическая язва, при приёме НПВП необходимо назначать профилактическое противовоспалительное лечение [20].

Пациентам, которые относятся к группе высокого ри-



ска (в анамнезе осложненная язва, особенно недавняя), лучше избегать приема НПВП. Если же противовоспалительная терапия необходима, то её следует назначать с максимальной осторожностью: с-НПВП с курсом мизопростола или ингибитора протонной помпы (ИПП). Больным, относящимся к группе умеренного риска (в анамнезе неосложнённая язва) следует рекомендовать с-НПВП или н-НПВП в сочетании с мизопростолом или ИПП [21]. Что касается Н.р., то это независимый и дополнительный фактор риска, который нужно рассматривать отдельно [3].

Синтетический аналог простагландина – мизопростол в дозе 800 мкг/сут., – существенно снижает частоту серьёзных желудочно-кишечных осложнений, таких как перфорация и кровотечение. По данным Rostom A. с соавт. при применении дозы 800 мкг/сут. риск возникновения язвы (относительный риск 0,17) значительно снижается по сравнению с применением дозы 400 мкг/сут. (относительный риск 0,39 при $p=0,00055$). Что касается предотвращения образования язвы двенадцатиперстной кишки, разница в зависимости от дозы не выявляется [22].

Появление наиболее мощного класса антисекреторных средств сыграло свою положительную роль [23]. ИПП являются высокоэффективными препаратами для профилактики и лечения НПВП-гастропатий в стандартных дозах. Так, при постоянном приёме НПВП через 6 месяцев лечения ИПП более чем у 90% обследованных при эзофагогастродуоденоскопии не выявлялось ни язв, ни эрозий (90% – при приёме пантопразола 20 мг/сут.; 95% – 40 мг/сут.; 93% – при приёме омепразола 20 мг/сут.) [24].

Европейская группа по изучению *Helicobacter pylori* установила, что поддерживающая терапия ИПП (для больных с язвенной болезнью или язвенным кровотечением, длительно принимающих НПВП) более эффективна, чем эрадикация Н.р. для предотвращения язвы или кровотечения [25]. Однако в условиях высокой частоты инфекции Н.р. вряд ли можно ограничиться лишь назначением ИПП. Мощное подавление желудочной секреции у лиц, инфицированных Н.р., оказывает влияние на топографию гастрита, предрасполагая к гастриту преимущественно тело желудка, так как из-за изменения интрагастрального pH, бактерии «переселяются» в тело желудка из антрального отдела, где может наблюдаться высокая степень колонизации микроорганизма и, следовательно, активизация воспаления слизистой оболочки. ИПП или высокие дозы H2-блокаторов могут ускорить утрату специализированных желёз, приводя к атрофическому гастриту, то есть предрасположенности к заболеванию. Эрадикация Н.р. перед длительным антисекреторным лечением является профилактикой таких изменений [3]. В то же время, только эрадикация Н.р. недостаточно для предотвращения возникновения язв у больных, длительно принимающих НПВС, но пациентам, которые впервые начинают принимать НПВС, перед началом их курса, антихеликобактерная терапия может предотвратить пептическую язву или кровотечение [25].

Вопросам связи патологии верхних отделов ЖКТ, ассоциированной с приёмом НПВП, и инфекции Н.р. в последние годы уделяется большое внимание. Отмечается высокая частота выявления Н.р. у пациентов с НПВП-гастропатией, особенно у лиц, принимающих новые препараты из группы ингибиторов ЦОГ-2 [26]. При наличии таких осложнений, как перфорация и кровотечение, особенно среди пожилых пациентов, принимающих НПВП,

хеликобактерии, напротив, выявляется значительно реже [27]. У больных с клинически выраженной диспепсией, ассоциированной с Н.р. на фоне приёма НПВП, чаще выявляется гастрит, а не язвообразование [28].

Метаанализ данных об эффективности эрадикации Н.р. у пациентов с НПВП-гастропатией показал, что эрадикационная терапия в целом снижает риск возникновения пептической язвы [29]. Однако ряд исследователей утверждает, что эрадикация не даёт клинически значимых побочных эффектов в отношении сроков заживления и предотвращения формирования язв у пациентов, принимающих НПВП [30, 31]. Что касается пациентов, находящихся на длительном лечении среднетерапевтическими дозами аспирина, эрадикационная терапия может предотвращать повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [32]. Так же приводятся данные, что нет различия в длительностях курсов НПВП для создания значительного риска повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки (язвы, кровотечения, перфорации) у Н.р-положительных больных. Н.р. и НПВП, вероятно, являются независимыми повреждающими причинами. И вопрос о диагностике Н.р-инфекции у лиц, принимающих НПВП без признаков диспепсии, остаётся дискуссионным. Есть сведения о взаимосвязи между Н.р. инфекцией и аспирином в зависимости от различных уровней секреции у больных с Н.р. [33]. При высоком уровне кислотности аспирин и Н.р.-инфекция могут синергично разрушать слизистую, в то же время при низкой кислотности инфекция наоборот может замедлять развитие гастропатий [34]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что эрадикация Н.р. у больных, получающих длительную НПВП-терапию, не позволяет предотвратить формирование язвенных дефектов [35]. Есть мнение, что НПВП обладают прямым подавляющим воздействием на хеликобактерию. Так, в экспериментах на животных было показано, что Н.р. и индометацин могут оказывать синергический повреждающий эффект на эпителий желудка при одновременном попадании, в то же время, предшествующая приёму индометацина колонизация Н.р. в желудке оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка [36]. Наличие CagA-положительного штамма Н.р. у пациентов с НПВП-гастропатией, ассоциируется с двукратным увеличением риска кровотечений из язвенного дефекта [37].

Четвёртое Московское соглашение от 2010 года определило стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Н.р. заболеваний. Так, для медикаментозного лечения повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с приёмом НПВП, целесообразно отменить приём НПВП и использовать H2-блокатор (фамотидин) или ИПП и висмута трикалиядигидрата продолжительностью четыре недели. Если приём НПВП нельзя отменить, целесообразно назначение сопутствующей терапии ИПП на весь период приёма НПВП. Больным с НПВП-гастропатией показано продолжение приёма НПВП, но целесообразно назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако такое лечение не исключает развитие осложнений НПВП-гастропатии и не отменяет необходимости приёма антисекреторных препаратов или гастропротекторов по показаниям. Обязательной является диагностика Н.р., при выявлении которой должна быть проведена эрадикация с использованием схем антихеликобактерной терапии [38].



ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник, Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых / Дроздов В.Н. // М.: Анахарсис. - 2003. - 180 с.
2. Parfitt J., Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol* 2007. - Vol. 38. - P. 527-36.
3. Лапина Т.Л. Лечение и профилактика гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами, в практике терапевта / Т.Л. Лапина // *Росс.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2009. - №4. - С. 13-18.
4. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов - *Росс.мед. журн.* - 2002. - Т. 10, №4. - С. 206-212.
5. Каратеев, А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. / - М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. - 167 с.
6. Свинцицкий А.С. Ингибиторы ЦОГ-2: панацея от побочных эффектов нестероидных противовоспалительных средств или новые проблемы? / А.С. Свинцицкий, Н.И. Хомченко-ва, О.Г. Пузанова // - *Сучасна гастроентерологія.* - 2003. - №1 (11). - С. 11-16.
7. Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs - nice or necessary? // *RewGastroenterol Dis.* - 2004. - Vol. 4. - P. 33-41.
8. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastrointestinal injury // *Curr Treat Options Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 9. - P. 147-56.
9. Швец Н.И. Осложнения со стороны пищеварительного тракта, обусловленные применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Часть 2. Снижение риска развития и лечения гастропатий / Н.И. Швец, Т.М. Бенца // *Укр. мед. часопис.* - 2004. - №5 (43). - С. 75-82.
10. Henry D., Lim LL-Y., Garcia Rodriguez L.A., et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. // *BMJ* 1996. - Vol.312. - P. 1563-6.
11. Lewis S.C., Langman M., Laporte J.-R. et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. // *Br J Clin Pharmacol.* - 2002. - Vol. 54. - №3. - P. 320-326.
12. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., et al/ Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. // *Health Technol Assess.* - 2008. - Vol. 12. - №11. - P. 1-278.
13. Rostom A., Muir K., Dube C. et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. // *ClinGastroenterolHepatol.* 2007. - Vol. 5. - №7. - P. 818-28.
14. Laharie D., Droz-Perroteau C., Benichou J. et al. Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. // *Br J Clin Pharmacol.* - 2010. - Vol. 69. - №3. - P. 295-302.
15. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. // *Inflammopharmacology.* - 2006. - Vol. 14. - № 3-4. - P. 120-37.
16. Каратеев, А.Е. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите / Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. // *РМЖ.* - 2006. - №16. - С. 24-29.
17. Pilotto A., Franceschi M., Leandro G., et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs // *Aging ClinExp Res.* - 2003. - Vol. 15. - №6. - P. 494-499.
18. Bradbury, F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice / Bradbury F. // *Int J ClinPract (Suppl).* - 2004. - Vol. 144. - P. 27-32.
19. Laporte J., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf.* - 2004. - Vol. 27. - P. 411-420.
20. Hawkey C.J., Lanas A.I. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. // *Am. J. Med.* - 2001. - V. 110. - P. 79S-100S.
21. Lanza F.L., Chan F., Quigley E. et al. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications // *Am J Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 104. - P. 728 - 738.
22. Rostom A., Dube C., Wells G.A. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.
23. Hermansson M., Ekedahl A., Ranstam J., Zilling Th. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002. // *BMC Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 9. - P. 25.
24. Regula J., Butruk E., Dekkers C. et al. Prevention of NSAID-Associated Gastrointestinal Lesions: A Comparison Study Pantoprazole versus Omeprazole. // *Amer. J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 101. - P. 1747 - 1755.
25. Malferteiner P., Megraud F., O' Morain C. et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maasticht III Consensus Report. // *Gut.* - 2007. - Vol. 56. - P. 772-781.
26. Chiba T., Sato K., Endo M. et al. Upper gastrointestinal disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Hepato-gastroenterology.* - 2005. - Vol. 52. - № 64. - P. 1134-1138.
27. Bobrzynski, A. *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perforations and bleeding of peptic ulcers / Konturek P. C., Konturek S. J. et al. // *Med. Sci. Monit.* - 2005. - Vol. 11. - № 3. - P. 132-135.
28. Matsukawa Y., Aoki M., Nishinarita S. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in NSAID users with gastric ulcer // *Rheumatology (Oxford)* - 2003. - Vol. 42. - №8. - P. 947-950.
29. Vergara M., Catalan M., Gisbert J. P. et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2005. - Vol. 21. - № 12. - P. 1411-1418.
30. Chan, F. K. Should we eradicate *Helicobacter pylori* infection in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs or low-dose aspirin? / Chan F. K. // *Chin. J. Dig. Dis.* 2005. - Vol. 6. - № 1. - P. 1-5.
31. Wu C. Y., Wu M. S., Chen C. J. et al. The interaction of *H. pylori* infection and NSAIDs in cyclooxygenase-2 mRNA expression in gastric antral, corpus mucosa, and gastric ulcer. // *Clin. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 39. - №1. - P. 50-55.
32. Giral A., Ozdogan O., Celikel C. A. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on anti-thrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2004. - Vol. 19. - № 7. - P. 773-777.
33. Lazzaroni M., Bianchi Porro G., Ph D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy and *Helicobacter pylori*: the search for an improbable consensus // 2001. - Vol.101. - P. 50-51.
34. Iijima K., Ara N., Abe Y. et al. Biphasic effects of *H.pylori* infection on low-dose aspirin-induced gastropathy depending on the gastric acid secretion level. // *Journal of Gastroenterology* - 2012. - Vol. 47. - №12. - P. 1290-1297.
35. Lai K. C., Lau C. S., Ip W. Y. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAIDs: a double-blind, placebo-controlled trial. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003. - Vol. 17. - №6. - P. 799-805.
36. Ji K. Y., Ni F. J., Li A. D. et al. Interaction of *Helicobacter pylori* and indomethacin in gastric mucosa injury of Balb/c mice. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* - 2003. - Vol. 83. - №9. - P. 726-730.
37. Tzourmakliotis D., Economou M., Manolakopoulos S. et al. Clinical significance of cytotoxin-associated gene A status of *Helicobacter pylori* among non-steroidal anti-inflammatory drug users with peptic ulcer bleeding: a multicenter case-control study // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2004. - Vol. 39. - № 12. - P. 1180-1185.
38. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Методические рекомендации. / Лазебник Л.Б., Щербаков П.Л., Васильев Ю.В. и др. // *ЦНИИ гастроэнтерологии.* - Москва, 2010. - 12 с.

ПОСТУПИЛА 16.05.2013



УДК 616.831-002:616-097:470.61

С.Ю. Водяницкая¹, Л.М. Веркина¹, М.Л. Куриленко¹, Г.Д. Бочкова²,
И.В. Шуликова², К.С. Гайбарян³

СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕДПОСЫЛОК К ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

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

²Станция переливания крови Ростовской области
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова 71/63 б

³Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области
Россия, 344019, г. Ростов-на-Дону, ул. 7-я линия, 67.

Цель: изучение инфицированности населения Ростовской области вирусом клещевого энцефалита и анализ экологических предпосылок для его возможной циркуляции.

Материалы и методы: изучены данные литературы, результаты энтомологического обследования области, образцы сывороток крови доноров Ростовской области и больных инфекционных и неврологических отделений больниц г. Ростова-на-Дону в 2009-2012 гг. Использованы методы научно-информационного поиска, аналитический и иммуносерологический.

Результаты: антитела класса Ig G к возбудителю обнаружены в сыворотках крови доноров на территории пяти районов и двух городских округов. У больных неврологических и инфекционных отделений больниц г. Ростова-на-Дону Ig G к вирусу КВЭ не обнаружены. Существование благоприятных климатических условий, наличие лесного фонда в сочетании с распространенностью клеща *I. ricinus* и животными, потенциальными резервуарами вируса, являются предпосылками к циркуляции вируса в северных и северо-западных районах Ростовской области.

Заключение: Для решения вопроса о циркуляции необходимы исследования клещей-переносчиков и возможных хозяев на наличие вируса клещевого энцефалита.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, антитела, Ростовская область.

S.Yu. Vodyanitskaya¹, L.M. Verkina¹, M.L. Kurilenko¹, G.D. Bochkova²,
I.V. Shulikova², K.S. Gaibaryan³

SEROEPIDEMIOLOGICAL RESEARCH AND ANALYSIS OF SOME EPIDEMIOLOGICAL PRE-CONDITIONS TO CIRCULATION OF THE VIRUS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS ON THE TERRITORY OF THE ROSTOV REGION

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

²Blood Transfusion Station of the Rostov Region
71/63b Chencova str., Rostov-on-Don, 344037, Russia.

³Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov region
67, 7th line, Rostov-on-Don, 344019, Russia.

Purpose: To study the rate of infection of population of the Rostov region by the virus of tick-borne encephalitis (TVE) and in analyzing the pre-conditions of its possible circulation.

Materials and methods: Data from relevant literature sources, results of regional entomological study, blood sera samples from donors of the Rostov regions and patients of infectious and neurological units at the Rostov hospitals in 2009-2012 have



been used as the material for analysis. We have used methods of scientific and informational search, as well as analytical and immunoserological methods.

Results: Results of the study have revealed the existence of Ig G class antibodies to the etiological agent of encephalitis in donor blood sera on the territory of five areas and two cities. In blood sera of the patients of neurologic and infectious units of the Rostov hospitals the Ig G antibodies to the virus of tick-borne encephalitis haven't been found. Existence of favorable conditions as well as forest resources along with the prevalence of *I. ricinus* tick species and animals – potential reservoirs of the virus – serve as prerequisites for virus circulation in northern and northwestern areas of the Rostov region.

Summary: For determination of virus circulation there is will be necessary to study the existence of the virus of tick-borne encephalitis in vectors-ticks and their possible hosts.

Key words: tick-borne encephalitis, antibodies, the Rostov region.

Введение

Возбудитель клещевого энцефалита относится к семейству *Flaviviridae*, антигенно близок к вирусам Омской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила, Повассан и другим представителям этого семейства [1].

Ареал клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) простирается широкой непрерывной полосой по южной части зоны лесов и лесостепи Азии и Европы от Тихого до Атлантического океана. Полностью или частично он охватывает территорию 3 азиатских и 18 европейских стран дальнего зарубежья. Весьма вероятно существование природных очагов КВЭ в горных лесах центрального Китая и на Гималаях. Антитела к вирусу клещевого энцефалита обнаружены у жителей Албании, Чехии, Германии, Польши, Греции, Турции. Лабораторно подтвержденные случаи заболевания КВЭ из стран СНГ регистрируются в Российской Федерации, Белоруссии, Украине, Казахстане, Кыргызстане, Молдове, а также в Эстонии, Латвии, Литве [1-4]. Наибольшая заболеваемость КВЭ приходится на Российскую Федерацию, по данным Роспотребнадзора 46 из 83 субъектов являются эндемичными по клещевому вирусному энцефалиту в 2012 году [5].

Географическая вариабельность возбудителей КВЭ – результат самостоятельного эволюционного развития, обусловленная экологической адаптацией к различным природно-географическим и социальным условиям. В различных регионах ареала конкретные условия существования возбудителя клещевого энцефалита отличаются и зависят от климатических условий, особенностей флоры, биотипов, состава основных прокормителей клещей и самих клещей.

Вирус клещевого энцефалита циркулирует в самых различных географо-ландшафтных зонах от лесотундры до субтропиков, широко распространен в равнинных лесах как бореального, так и неморального типа: европейских широколиственных, широколиственно-хвойных, южно-таежных и южной части среднетаежных. Во многих местах оптимум его ареала приурочен к горным широколиственно-хвойным, хвойным и горно-таежным лесам. Наилучшие условия природные очаги этой инфекции находят при различных сочетаниях липы с темнохвойными породами [3].

Огромное значение имеет и состояние почвенного покрова лесного массива, так как влажность лесной подстилки – важный фактор существования клещей. Условия повышенной сухости или влажности суглинистых почв под лесами – достаточно влагоемких и плохо

дренированных – неблагоприятны для существования *I. ricinus* и мелких диких животных. Наиболее оптимальные условия для развития членистоногих создаются в лесах, растущих на супесчаных почвах, не излишне сухих или переувлажненных [2].

По всей области распространения природных очагов клещевого вирусного энцефалита основное значение в циркуляции вируса имеют рыжие лесные полевки и землеройки-бурозубки. Также резервуарами вируса в природе служат мелкие лесные млекопитающие (еж, крот, землеройка, белка, бурундук), крупные дикие животные [1,2,4]. Часто в очагах заражаются сельскохозяйственные животные (коровы, козы, овцы). Возможно, их участие в поддержании циркуляции вируса невелико, однако инфицированные животные способны заражать человека через молоко [6].

Достаточно обширный экспериментальный материал по вирусемии при КВЭ у млекопитающих, птиц, рептилий и амфибий позволил сделать заключение о том, что роль разных видов в процессе циркуляции вируса очень различна. Так, были выделены виды-амплифайеры (ускорители) и виды-супрессоры (замедлители) процесса циркуляции вируса в природных очагах. В группе видов-ускорителей оказались зеленоядные полевки (род *Microtus*, *Clethrionomys rufocanus*), а в группе замедлителей – некоторые семеноядные виды лесных мышей (*Apodemus silvaticus*, *A. peninsulae*), обыкновенная бурозубка (*Sorex araneus*), бурундук (*Eutamias sibiricus*). Такой широко распространенный вид, как рыжая полевка (*Clethrionomys glareolus*), в одних (европейских) очагах клещевого энцефалита ведет себя как супрессор, а в других (азиатских) – как амплифайер процесса циркуляции вируса клещевого энцефалита [4].

Спектр переносчиков вируса КВЭ достаточно широк: *Ixodes persulcatus*, *I. ricinus*, *I. pavlovskiy*, *I. trianguliceps*, *I. lividus*, *I. gexagonus*, *I. gibbosus*, *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica*, *H. inermis*, *Dermacentor marginatus*, *D. nuttalli*, *D. reticulatus*, *D. silvarum*. Несмотря на значительное число видов иксодовых клещей, от которых был выделен вирус КВЭ, реальное эпидемиологическое значение имеют только два вида клещей: *I. persulcatus* в азиатской и ряде районов европейской части нозоареала, *I. ricinus* в европейской части [2].

Клещи *I. persulcatus* как основное экологическое звено образуют один зональный очаг распространения, включая представителей евроазиатских и дальневосточных видов.

I. ricinus – типичные представители европейской фауны млекопитающих западной части ареала клещевого вирусного энцефалита до Карелии, а на северо-



востоке – до правобережья Вятки и Волги, образуют второй зональный очаг. В европейской части два вида соприкасаются, образуя межзональный очаг – Республика Марий Эл и Татарстан [2].

Ростовская область считается зоной, “свободной” от КВЭ [5], однако обнаружение антител к КВЭ у населения и антигенов вируса в клещах в более южных регионах нашей страны ставит перед нами цель – изучить экологические предпосылки для возможной циркуляции возбудителя КВЭ и инфицированности населения на территории области.

Материалы и методы

Материалами для работы служили данные литературы; результаты энтомологического обследования области, предоставленные специалистами ФБУЗ “Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области”; образцы сывороток крови доноров, собранные ГУЗ «Станция переливания крови Ростовской области» в 2009-2012 гг. в 27 муниципальных районах и 13 городских округах. Также исследованы сыворотки крови больных с клинически сходными проявлениями арбовирусных инфекций, доставленные из инфекционных и неврологических отделений ЛПО г. Ростова-на-Дону в 2009-2012 гг.

Исследовано 1625 сывороток: в 2009 г. - 719 сывороток, в 2010 г. – 425, в 2011 г. – 181, в 2012 г. - 300. Сыворотки хранились при температуре -24°C, число циклов замораживания-оттаивания не превышало двух на образец. Обнаружение антител к вирусу КВЭ проводили с использованием тест-систем для ИФА «ВектоВКЭ – Ig G» (Новосибирск), «ИФА-ВКЭ – Ig G» (ЗАО «Эколаб», Москва), «ДГ- ИФА – АНТИ – ВКЭ-Г» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Параллельно сыворотки крови доноров исследовались на наличие антител класса Ig G к вирусу лихорадки Западного Нила тест-системами “ВектоНил – Ig G” (Новосибирск).

Результаты и обсуждение

Ростовская область расположена на юге Европейской части России, в пределах 45° 51'-50° 14' с.ш. и 38° 14' - 44° 20' в.д., имеет вытянутую форму с севера на юг и расширенную с запада на восток. Граничит с Воронежской и Волгоградской областями, Краснодарским и Ставропольским краями, Республикой Калмыкия и Украиной [7]. По экологическим условиям (сумма активных температур, продолжительность безморозного периода и т.д.) считается территорией, благоприятной для циркуляции возбудителя Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила и других арбовирусов [8].

Ростовская область - малолесистый регион. Лесной фонд в условиях сухой степи является одним из самых ценных природных богатств региона и составляет 343,8 тыс. га (3,8%) территории области, выполняет преимущественно водоохранные, санитарно-защитные и оздоровительные функции. Наибольшие площади лесных массивов сосредоточены в северной и центральной частях области (Верхнедонской, Усть-Донецкий, Городищенский, Митякинский лесхозы – север территории).

Наименьшую лесистость имеют южные и юго-восточные части области, расположенные в пределах Ремонтненского, Заветинского, Сальского и Манычского лесхозов, где природные условия наименее благоприятны для произрастания древесной растительности [7].

Вся территория области расчленена долинами рек и балками, которые не используются в агроценозах области и занимают в структуре различных ландшафтно-географических регионов от 10,8 до 27,6% территории. Наибольшая водонасыщенность территории (процент площади, находящейся под водой) отмечается в центральных и южных районах (Цимлянский, Усть-Донецкий, Волгодонский, Семикаракорский, Багаевский, Веселовский, Аксайский и Азовский) [7], что способствует высокой концентрации здесь клещей и комаров в летнее время.

На территории Ростовской области постоянно обитает не менее 73 видов млекопитающих. Это представители насекомоядных (Insectivora) – ежовые (Erinaceidae), выхухольевые (Desmanidae), землеройковые (Soricidae); рукокрылые (Chiroptera), в том числе гладконосые (Vespertilio); хищники (Carnivora), в том числе собачьи (Canidae), куницы (Mustelidae); зайцеобразные (Lagomorpha). Встречаются парнокопытные (Artiodactyla), в том числе свиньи (Suidae), олени (Cervidae) и полорогие (Bovidae). Среди диких млекопитающих более многочисленны грызуны (Rodentia) - бобровые (Castoridae), нутриевые (Caryomyidae), белчиьи (Sciuridae), соневые (Muscardinidae), тушканчиковые (Dipodidae), мышовковые (Zapodidae), слепышовые (Spalacidae) и многочисленные мышинные (Muridae). Из перечисленных семейств на территории области присутствуют животные, являющиеся потенциальными резервуарами вируса КВЭ – ежи, землеройки, бурундуки, белки. Рыжая полевка – вид, который может быть как потенциальным амплифайером, так и супрессором, обитает в северных районах с лесными массивами [9].

Изучение видового состава и ареала иксодовых клещей, проведенное в результате акарологических сборов специалистами Центра гигиены и эпидемиологии в Ростовской области в современный период, показало, что часто встречаемыми видами являются: *Hyalomma marginatum*, *Dermacentor marginatus*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus rossicus*, *Hyalomma scupense*, *Haemaphysalis punctata*. Распространение лесного клеща *Ixodes ricinus* на территории области - мозаичное. Ареал его обитания установлен в 23 районах и восьми городских округах от Шолоховского района на севере до Целинского на юге, от Матвеево-Курганского на западе до Орловского на юго-востоке.

По данным Кормиленко И.В. с соавторами, удельный вес *Ixodes ricinus* в сборах минимален, варьирует от 0,2% до 1,1% [10], преимущественно в пределах степного климата.

Обследование населения Ростовской области на наличие антител к КВЭ показало, что на отдельных территориях выявляется наличие антител. Сыворотки крови, при тестировании которых одновременно выявлены положительные результаты – антитела к возбудителям КВЭ и ЛЗН, в данной работе мы в расчет не брали. Учитывали сыворотки, реагирующие только с гомологичным антигеном КВЭ.



Антитела класса Ig G к возбудителю КВЭ в сыворотках крови доноров обнаружены на севере и северо-западе области. Динамика серологического исследования показывает, что в 2009 г. единичные находки зарегистрированы в Неклиновском, Родионово-Несветайском, Куйбышевском районах области. В 2010 г. антитела обнаружены в сыворотках доноров, впервые в Чертковском ($3,12\% \pm 2,17$) и Веселовском ($2,7\% \pm 2,66$) районах и г. Ростове-на-Дону. В 2011 г. антитела повторно обнаружены в Куйбышевском районе, в 2012 г. единичные находки - в г. Шахты. Антитела обнаружены на территории пяти муниципальных районов и двух городских округов. В целом частота обнаружения Ig G к вирусу КВЭ по Ростовской области составляет $4,73\% \pm 0,85$. У больных неврологических и инфекционных отделений ЛПО г. Ростова-на-Дону антитела Ig G к вирусу КВЭ обнаружены не были.

Выводы

Таким образом, существование благоприятных климатических условий, наличие лесного фонда, преимущественно на севере области, в сочетании с распространённостью клеща *I. ricinus* и животными - возможными резервуарами вируса, а также обнаружение антител класса Ig G к вирусу КВЭ позволяют сделать вывод о возможности циркуляции вируса в северных и северо-западных районах области. Отсутствие антител к вирусу КВЭ у больных с клинически сходными проявлениями арбовирусных инфекций, поступающих в неврологические и инфекционные отделения ЛПО, свидетельствует о том, что на данном этапе изучения сезонные менингиты и менингоэнцефалиты имеют другую этиологическую природу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека. Справочник эпидемиолога. - М., 1994. - С. 574-577.
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит Руководство для врачей. - Новосибирск, 2001. - С. 6-62.
3. Львов Д.К., Ильичев В.Д. Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции (эколого-географические связи птиц с возбудителями инфекций). - М., 1976. - С. 76-80.
4. Чунихин С.П. Клещевой энцефалит //Мед. паразитол. и паразитар. бол. - 1991. - № 3. - С. 52-54.
5. "О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2012 году": Письмо Роспотребнадзора от 07.02.2013 г. № 01/1240-13-32.
6. Верета Л.А., Скоробрега В.З., Николаева С.П. и др. О передаче клещевого энцефалита с коровьим молоком //Мед. паразитол. и паразитар. бол. - 1991. - № 3. - С. 54-56.
7. Хрусталева Ю.П., Смагина Т.А., Меринов Ю.Н. и др. Природа, хозяйство и экология в Ростовской области. - Ростов-на-Дону, 2002. - 446 с.
8. Водяницкая С.Ю., Веркина Л.М., Прометной В.И. и др. Результаты серологического мониторинга арбовирусных инфекций на территории Ростовской области //Матер. X съезда Всероссийского научно-практического общества эпид., микроб. и паразитол.: Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения РФ. - М., 2012. - С. 127-128.
9. Миноранский В.А., Сидельников В.В., Усик Н.Н. Фауна млекопитающих Ростовской области //Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естеств. науки. - 1997. - №1. - С. 79-87.
10. Кормиленко И.В., Москвитина Э.А. Клещевые природно-очаговые инфекции в Ростовской области //Пробл. особо опасн. инф. - 2009. - №1 (99). - С. 23-27.

ПОСТУПИЛА 13.05.2013



УДК 616.345-089

В.С. Грошин¹, Ю.Л. Набока², М.И. Султанмурадов¹, А.Д. Харатегзов¹**МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ АНАСТОМОЗОВ ПРИ
ВОССТАНОВЛЕНИИ НЕПРЕРЫВНОСТИ КИШЕЧНИКА
ПОСЛЕ ОБСТРУКТИВНЫХ РЕЗЕКЦИЙ***Ростовский государственный медицинский университет,**1Кафедра хирургических болезней №2**2Кафедра микробиологии и вирусологии №1**Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29. E-mail: groshilin@yandex.ru*

Цель: улучшить результаты восстановительного оперативного лечения пациентов после обструктивной резекции дистальных отделов толстой кишки.

Материалы и методы: выполнен комплексный анализ результатов хирургического лечения 30 пациентов, которым проведены реконструктивные операции по восстановлению непрерывности кишечной трубки после обструктивных резекций (операций типа Гартмана).

Результаты: создан алгоритм выбора методов профилактики несостоятельности колоректальных анастомозов при реконструктивных вмешательствах. Установлено, что выраженность диверсионного колита и функциональных изменений в постколостомической культе взаимосвязаны с ее длиной, выраженностью изменений микрофлоры, а также дисфункции ректального запирающего аппарата. Применение выбранной тактики позволило снизить число послеоперационных осложнений.

Выводы: итоговые результаты (93,3% благоприятных исходов) позволяют рекомендовать предложенный лечебно-диагностический алгоритм (включая методы профилактики несостоятельности анастомоза и трансанальной декомпрессии кишечника) для широкого практического внедрения.

Ключевые слова: толстая кишка, обструктивная резекция, колостома, диверсионный колит.

V.S. Groshilin¹, YU.L. Naboka², M.I. Sultanmuradov¹, A.D. Haragezov¹**METHODS FOR THE PREVENTION OF INSOLVENCY OF
COLORECTAL ANASTOMOSIS AT RESTORING CONTINUITY
OBSTRUCTIVE BOWEL AFTER RESECTION***Rostov State Medical University**¹Surgical Diseases Department № 2**²Microbiology and Virology Department №1**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: groshilin@yandex.ru*

Purpose: To improve the results of restorative surgical treatment of patients after obstructive resection of the distal colon.

Materials and methods: The analysis of surgical treatment results at 30 patients who had operations on restoring the intestines continuity after obstructive resections of distal segments of a large intestine has been carried out (operations of Hartmann type).

Results: The algorithm of defining the timeframes and way of operations on restoring large intestine continuity has been developed. The priority value in the choice of length and functional condition of a postcolostomic stump medical tactics, changes of its microflora, as well as function of the rectal locking apparatus has been established.

Summary: The obtained results (93,3% of favorable outcomes without complications) allow to recommend the offered tactics (including preventive methods of anastomosis incompetence and transanal decompression of the intestines) for wide practical applying.

Key words: a large intestine, an obstructive resection, colostoma, diversionary colitis.



Введение

Современные тенденции в развитии колоректальной хирургии, внедрение методов профилактики гнойно-септических осложнений, электрохирургических технологий мобилизации кишки, совершенствование сшивающих аппаратов и инструментария позволяют в значительной мере снизить длительность и травматичность чрезбрюшинных вмешательств на дистальных отделах толстой кишки, а также повысить надежность колоректальных анастомозов. Тем не менее, удельный вес осложнений, связанных с недостаточностью толстокишечных анастомозов остается значительным.

С другой стороны, за последние 10 лет не имела тенденции к снижению и значительная распространенность обструктивных резекций дистальных отделов толстой кишки при осложненном раке и дивертикулярной болезни толстой кишки, травматических повреждениях, аномалиях развития [1, 2]. При этом, наиболее широко используемым вмешательством является операция Гартмана, которая чаще всего проводится пациентам активных и трудоспособных возрастных групп [1, 3-6]. Частота использования данного способа при осложненном течении колоректальной патологии колеблется от 37% до 62% [5-7]. По статистике Государственного научного центра колопроктологии Минздрава РФ, число стомированных больных в России составляло от 100 до 120 тысяч, из них 38,2–50,8% - пациенты социально-активных возрастных категорий [3, 7].

Известно, что восстановление непрерывности кишечника после операции типа Гартмана относится к травматичным и сложным операциям, что связано с массивным спаечным процессом и техническими трудностями выделения культи толстой кишки (особенно, при короткой, менее 10 см культе) из окружающих тканей [1, 6, 8]. В рассматриваемом контексте, сохраняющаяся стабильно высокой частота ранних послеоперационных осложнений требует разработки обоснованных методов их профилактики [1, 9]. Так, несостоятельность швов анастомоза достигает 6-25%, нагноение послеоперационной раны - 26-40%, летальность, связанная с развитием осложнений, в среднем составляет 5,2%. Основная масса хирургов связывают развитие осложнений с особенностями кишечных швов и анастомозов [3, 6]. Подчеркнем, однако, что широкое внедрение различных типов инструментальных механических швов и модифицированных техник наложения анастомозов не изменило ситуацию [10, 11]. При этом полноценной разносторонней сравнительной оценки способов интра- и послеоперационной профилактики несостоятельности анастомозов не проводилось, а комплексных рекомендаций по определению алгоритма мер профилактики гнойно-септических осложнений при восстановлении непрерывности кишечника после обструктивных резекций его дистальных отделов (операций типа Гартмана) до сих пор не сформировано.

Цель исследования - улучшить результаты восстановительного оперативного лечения стомированных пациентов, перенесших обструктивные резекции дистальных отделов толстой кишки (операции типа Гартмана), а также выявить ведущие причины послеоперационных осложнений и определить пути их комплексной профилактики.

В соответствии с поставленной целью были сформу-

лированы следующие задачи исследования:

По результатам ретроспективного анализа выявить основные факторы риска развития послеоперационных осложнений и несостоятельности колоректальных анастомозов при восстановлении непрерывности кишки после обструктивной резекции.

Оценить распространенность и выраженность диверсионного колита в отключенной культе и значение его для реконструкции, определив возможности купирования воспалительных проявлений.

Охарактеризовать выраженность количественных и качественных изменений микробной флоры в постколостомической культе, обосновав необходимость мероприятий до- и послеоперационной коррекции дисбиотических изменений.

Сравнить эффективность известных способов профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов, на основе полученных данных предложить методы их коррекции.

Материалы и методы

Выполнен комплексный мультифакторный анализ непосредственных и отдаленных результатов реконструктивного хирургического и послеоперационного восстановительного лечения 30 пациентов. Больные исследуемой группы прошли обследование и лечение в отделениях хирургического профиля клиники РостГМУ в 2008-2013 гг., всем пациентам были выполнены реконструктивные операции, направленные на восстановление непрерывности кишечной трубки после предшествующих обструктивных резекций дистальных отделов толстой кишки (операций типа Гартмана). Возраст больных составлял от 25 до 72 лет (в среднем - 48,9 лет), соотношение мужчин и женщин - 1,31/1. Сроки, прошедшие после выполнения первичной операции (обструктивной резекции), варьировали в пределах от 1,5 до 4 месяцев (в среднем - 2,6 месяца). При первичном обследовании и осуществлении послеоперационного мониторинга пациентов использованы традиционные лабораторные методики (с обязательной количественной оценкой электролитных показателей, определением уровня белковых фракций крови, анализом гематологических индексов - лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса адаптации (СПНР) в динамике), микробиологические (анализ микрофлоры приводящей и отключенной кишки), ультрасонографические, эндоскопические исследования. Эндоскопическое исследование включало осмотр как постколостомической культи, так и приводящей кишки (через колостому) вне зависимости от нозологии, ставшей первопричиной обструктивной резекции. При длине культи менее 10 см выполнялась комплексная аноректальная манометрия и электромиография. Помимо общепринятых методик, проведены предоперационные полифокальные биопсии слизистой оболочки постколостомической культи, а также микробиологические анализы - посевы для определения количественного и качественного состава микрофлоры (включая анаэробы) из стомированного отрезка и купола заглушенной культи.

При восстановительных операциях использовалось наложение механических анастомозов «конец в бок»



(циркулярными сшивающими аппаратами размерами от 29 до 33). Превентивная проксимальная колостома в описываемых исследованиях не накладывалась. Выбор схемы послеоперационного ведения осуществляли строго индивидуально на основании разработанного алгоритма определения вероятности осложнений и послеоперационного прогноза.

Результаты и обсуждение

Предоперационное эндоскопическое обследование постколостомической культи толстой кишки с прицельной мультифокальной биопсией слизистой оболочки показало, что в 27 наблюдениях (90%) констатированы морфологически подтвержденные признаки наличия диверсионного проктита и проктосигмоидита. Степень выраженности диверсионного проктита широко варьировала в зависимости от длины культи, сроков, прошедших с момента выполнения обструктивной резекции, а также от наличия в анамнезе антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики. Приведенные данные полностью соответствуют полученным результатам микробиологических исследований, обнаруживших в отключенной культе кишки значимые количественные и качественные изменения состава микробной флоры. Отклонения в составе микрофлоры отключенной культи у обследованных пациентов носили сходный характер, трактуются нами как типовые и представляются закономерными. Более того, выраженность дисбиотических изменений в отключенной кишке была прямопропорциональна срокам, прошедшим после выполнения обструктивной резекции. Выявленные изменения, в совокупности с объективной клинической и инструментальной оценкой функционального состояния ободочной кишки и общесоматического статуса пациентов, дали основания индивидуально варьировать предоперационную подготовку и методы интра- и послеоперационной профилактики недостаточности анастомоза, а также гнойно-септических осложнений в целом. При этом у 23 пациентов анализируемой группы, у которых имелись умеренно и резко выраженные эндоскопические и морфологические признаки диверсионного колита, были применены методы трансанальной декомпрессии анастомоза и внутрипросветной санации зоны анастомоза. Внутрипросветная трансанальная декомпрессия кишки и санация межкишечного соустья антисептиками осуществлялись по оригинальной методике с использованием разработанного технического устройства, обеспечивающего дозированную таргетную подачу кишечного антисептика и адекватный его отток (заявка на изобретение, получена приоритетная справка). Выбор антибактериального препарата для внутрипросветной санации осуществляли с учетом результатов микробиологического исследования.

Полученные данные о функциональном состоянии и структурных изменениях постколостомической культи были положены в основу алгоритма выбора лечебной тактики при операциях по восстановлению непрерывности толстой кишки после обструктивной резекции его дистальных отделов (операций типа Гартмана). Ведущими критериями, определяющими оптимальные сроки проведения восстановительных операций и выбор спо-

соба профилактики несостоятельности колоректального анастомоза, стали длина отключенной культи, наличие и выраженность диверсионного колита, характер дисбиотических изменений в постколостомической культе.

Применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма и методик послеоперационной профилактики гнойно-септических осложнений позволило избежать развития ранней несостоятельности толстокишечных анастомозов в исследуемой группе больных. Однако в одном наблюдении (3,3%) отмечено формирование наружного свища зоны анастомоза вследствие его негерметичности. Трубоччатый свищ удалось «закрыть» консервативными мерами, достигнуто выздоровление пациента. Кроме того, однократно спустя 4 месяца выявлено рубцовое сужение анастомоза с ограничением просвета до 4-5 мм, потребовавшее выполнения повторной операции. У 28 пациентов (93,3%), при отсутствии послеоперационных осложнений, в отдаленные сроки констатированы хорошие функциональные результаты при нормализации частоты и ритма дефекаций (при мониторинге не менее 6 месяцев). Длительность послеоперационного пребывания больных в стационаре при неосложненном течении послеоперационного периода составила от 7 до 9 дней (в среднем - 7,43 суток).

Установлено, что тщательный отбор пациентов для восстановительной операции; полноценное обследование, точное определение анатомо-топографических соотношений колостомы, постколостомической культи, приводящего участка толстой кишки, планирование на дооперационном этапе хирургической тактики восстановления непрерывности толстой кишки позволяют улучшить непосредственные результаты восстановления непрерывности толстой кишки после операции Гартмана. Данные результаты достигнуты за счет варьирования сроков восстановительной операции, метода наложения анастомоза и способов профилактики его несостоятельности, в зависимости от выраженности воспалительных изменений в стенке нефункционирующей кишки и возможности программируемой коррекции нарушений состава микрофлоры в постколостомической культе.

Заключение

При определении оптимальных сроков и способа выполнения операций по восстановлению непрерывности толстой кишки после обструктивной резекции ведущее значение имеют данные о функциональном состоянии культи толстой кишки, ее протяженности, характера изменений микрофлоры постколостомической культи и функции запирающего аппарата прямой кишки. Полученные результаты (93,3% благоприятных исходов при отсутствии жалоб и клинически выраженной дисфункции кишки) позволяют рекомендовать предложенный алгоритм в лечебную практику при восстановлении непрерывности толстой кишки после обструктивных резекций. Полученные сведения по распространенности и выраженности диверсионного проктита и проктосигмоидита указывают на необходимость комплексной предоперационной подготовки культи толстой кишки. Применение способов трансанальной декомпрессии и внутрипросветной санации зоны анастомозов (в том числе, с исполь-



зованием разработанного и внедренного нами способа) является эффективным методом профилактики их несостоятельности, однако показания и техника выполнения

декомпрессии нуждаются в доработке и индивидуальном обосновании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воленко А.В., Рудин Э.П., Андреев Ю.В. Причины послеоперационных осложнений при восстановлении непрерывности толстой кишки после операции Гартмана. // Стационарарозмещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – М., 2011. - № 3–4 (43 – 44). - С. 12 – 13.
2. Кукош В.И., Кукош М.В., Разумовский Н.К. и др. Реконструктивные операции на толстой кишке. // Сб. Тезисов «Актуальные вопросы современной хирургии». – М., 2000. – С. 178-179.
3. Воробьев Г.И., Зикас В.С., Павалькис Д.К. Подготовка больных с двустольными и краевыми колостомами к восстановительным операциям // Хирургия -2001.-№ 3.-С. 93-95.
4. Манихас Г.М., Каливо Э.А. Фридман М.Х. и др. Хирургическая реабилитация колостомированных больных // Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Современные технологии в онкологии. - Ростов-на-Дону, 2005. – т.1. - С. 281-282.
5. Марышев А.А., Архипин С.Н., Мурадян В.Ф. и др., Казначеев М.Ю. Реконструктивно-восстановительные операции на толстой кишке // Тезисы докладов I съезда колопроктологов России с международным участием «Актуальные вопросы колопроктологии» – Самара, 2003. - С. 358-359.
6. Тимербулатов В.М., Афанасьев С.Н., Гайнутдинов Ф.М. и др. Хирургическая реабилитация больных со стомами // Колопроктология–2004.-№ 1(7).-С. 3-6.
7. Мельник В.М., Пойда А.И. Реабилитация больных, оперированных на толстой кишке // Анналы хирургии. –2002.- № 5.-С. 11-16.
8. Дарвин В.В., Ильканич А.Я. Сроки выполнения восстановительных операций у стомированных больных: возможно ли их сокращение? // Научная конференция с международным участием «Актуальные проблемы колопроктологии», посвященная 40-летию ГНЦ колопроктологии. - М., 2005. - С. 205-207.
9. Воленко А.В., Рудин Э.П., Куприков С.В. и др. Осложнения после хирургических вмешательств на толстой кишке: характер, частота и их зависимость от методики кишечного шва. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2011. - №4(80), часть 2. - С. 25-28.
10. Б.Н. Жуков, В.Р. Исаев, А.А. Чернов Применение сшивающих аппаратов в оперативном лечении больных раком толстой кишки // В сб.: Материалы конференции, посвященной памяти проф. В.И. Кныша. Москва, 26-27 мая 2011. - С. 37.
11. Зиганьшин Р.В. Новая технология создания компрессионного анастомоза в желудочно-кишечной хирургии сверхэластичными имплантатами с памятью формы. Томск; 2000. - 176 с.

ПОСТУПИЛА 02.10.2013

УДК 612.017.1+616-003.266:576.172.6+618.396

З.В. Зенкина, М.Г. Некрасова, В.А. Линде, Н.А. Друккер

РОЛЬ ИЗМЕНЁННОЙ ПРОДУКЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: biochem@rniiar.ru*

Цель: выяснение влияния изменённой продукции биоактивных компонентов на нарушения инвазии трофобласта и, как следствие, развитие преждевременных родов.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 69 беременных, среди которых 48 женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и преждевременными родами и 21 – с физиологической гестацией. Определение содержания гликоделина А, фоллистатина, ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови в I триместре и при преждевременных родах в 34-37 недель осуществляли иммуноферментным методом.

Результаты: выявлен выраженный дисбаланс внутриклеточных биорегуляторов, определяющих нидацию плодного яйца и формирование хориона.

Заключение: высокий уровень ФНО- α обуславливает нарушение концентрации ионов кальция в клетках миометрия, приводящей к инициации преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, гликоделин А, фоллистатин, ФНО- α .



Z.V. Zenkina, M.G. Nekrasova, V.A. Lindye, N.A. Drukker

THE ROLE OF THE CHANGED PRODUCTION OF INTRACELLULAR REGULATORS IN PATHOGENESIS OF PRETERM DELIVERY

*Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiap.ru*

Purpose: To determine the influence of the changed production of bioactive components on the trophoblast invasion disorders and as a result development of preterm delivery.

Materials and methods: 69 pregnant women were under observation, among them there were 48 women with the threatened miscarriage in the 1st trimester and preterm delivery and 21 women with physiological gestation. The determination of the content of glycodelin-A, follistatin, IL-1 β and TNF- α in the blood serum during the 1st trimester and in case of preterm delivery in the 34th – 37th weeks was realized by means of immunoenzyme method.

Results: An evident imbalance of intracellular bioregulators that determine nidation of the ovum and chorion formation was revealed.

Summary: A high level of TNF- α causes the disorder of calcium ion concentration in myometrium cells that leads to initiation of preterm delivery.

Key words: preterm delivery, glycodelin-A, follistatin, TNF- α .

Введение

На протяжении последних десятилетий лидирующей акушерской причиной, приводящей к детской заболеваемости и смертности, являются преждевременные роды. В связи с чем для профилактики и лечения данной гестационной патологии важнейшее значение имеет ранняя её диагностика на всех этапах беременности, и особенно ранних. При этом поиск скрининговых маркёров осложнённого течения беременности позволяет надеяться на решение современных акушерских проблем [1].

Известно, что самой частой причиной преждевременных родов считают наличие у беременной инфекции: пиелонефрит, хориоамнионит, бактериурия [2,3]. В то же время в прогрессировании беременности несомненна роль фоллистатина, регулирующего функцию активина А, синтезируемого трофобластом. При этом другим фактором, ведущим к прерыванию беременности, является неадекватная выработка антител, защищающих эмбрион от иммунологической агрессии матери в момент инвазии трофобласта и плацентации. Установлено, что в физиологических концентрациях мощным супрессором, обеспечивающим локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион, является гликоделин А [4,5].

Цель исследования - выяснение роли изменённой продукции биоактивных компонентов, обеспечивающих характер нарушения инвазии трофобласта, и её влияние в развитии преждевременных родов.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 69 беременных, из которых у 48 преждевременные роды произошли в сроки 34-37 недель (I группа), у данных женщин имела место угроза прерывания беременности в I триместре, по поводу чего они находились на лечении в отделении патологии беременных ФГБУ «РНИИАП». В контрольную группу включены 21 женщина с физиологическим течением беременности и родов (II группа). В I группе возраст пациенток составил 26 \pm 3 года, во II группе - 24 \pm 4 года. При этом у первых 68,4% (33) были первобеременными, у последних первобеременные составили 78,9% (17). При этом в I группе женщин на основании жалоб, объективного осмотра и лабораторной диагностики, при необходимости, после 12 недель беременности назначали курс антибактериальной, противовоспалительной, противовирусной терапии с учетом этиологического фактора воспалительного процесса и антибиотикограммы. В этой группе нами выявлен высокий уровень общей обсеменённости родовых путей условно-патогенными возбудителями, состоящими из 3-4 компонентных аэробно-анаэробных ассоциаций микроорганизмов, и в 8,3%, сочетающихся с патогенными микроорганизмами.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая у пациенток с физиологически протекающей беременностью и родами, а также с угрозой прерывания беременности и преждевременными родами. В сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности определяли уровень гликоделина А



методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOSEW Diagnostics (Deutschland), фоллистатина – наборами фирмы R&D System (USA). Определение интерлейкина-1 β и ФНО- α в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOSOURCE International (USA). Статистический анализ осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1) фирмы StatSoft. Inc. и Excel-2002. Для статистической значимости различий между группами использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и непараметрический критерий Манна-

Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные данные представлены в таблице 1, из которой следует, что выявлены изменения в содержании всех изученных внутриклеточных биорегуляторов как при угрозе прерывания беременности, так и при преждевременных родах, относительно показателей при физиологически протекающей гестации.

Таблица 1.

Содержание фоллистатина, гликоделина, ИЛ-1 β , ФНО- α в сыворотке крови женщин при физиологической и осложненной беременности

	Угроза прерывания беременности в I триместре	Физиологическая беременность (I триместр)	Преждевременные роды	Физиологические роды
Фоллистатин (нг/мл)	1,28 \pm 0,21*	1,75 \pm 0,30	1,02 \pm 0,23**	1,98 \pm 0,38
Гликоделин (нг/мл)	111,7 \pm 7,38*	128,8 \pm 8,40	98,1 \pm 8,60**	134,1 \pm 7,65
ФНО- α (пг/мл)	71,10 \pm 11,20*	39,20 \pm 4,80	79,30 \pm 10,90**	54,8 \pm 2,70
ИЛ-1 β (пг/мл)	20,76 \pm 8,10*	7,72 \pm 3,2	18,60 \pm 0,90**	10,30 \pm 1,10

* - достоверные различия между величинами при угрозе прерывания беременности в I триместре и контролем ($p < 0,04$);

** - достоверные различия между показателями при преждевременных и физиологических родах ($p < 0,04$).

Так в I триместре у женщин при угрозе прерывания беременности уровень фоллистатина на 27% ниже контрольных величин ($p < 0,05$), а гликоделин – на 25%. Обнаруженное низкое содержание фоллистатина приобретает важное значение, так как в физиологических концентрациях он обеспечивает активность одного из маркеров благоприятного течения беременности и отсутствия признаков угрозы её прерывания – активина А. Данный полипептид относят к важным факторам развития плаценты и децидуализации в раннем эмбриональном развитии. Что касается снижения уровня гликоделина А, который обладает мощной иммуносупрессорной активностью и обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион [6], то в этих метаболических условиях происходит нарушение иммунного ответа матери в момент инвазии трофобласта и плацентации. Последнее характеризуется лизисом клеток трофобласта материнскими киллерными клетками. Выявленное изменение в продукции фоллистатина несомненно приводит к снижению его влияния на функцию активина А, в результате чего нарушается формирование хориона, в котором аналогичную роль играет падение уровня гликоделина.

Полученные результаты при изучении провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) у женщин с данной патологией в I триместре показали значительное увели-

чение содержания их относительно данных при физиологической беременности (таблица 1). Повышение первого было на 81,4%, а второго – на 168%. Известно, что пусковым механизмом для выработки ФНО- α плацентой является инфекция. Особого внимания заслуживает установленное его вазоконстрикторное действие [7], приводящее к снижению интенсивности кровотока в плацентарной сети. Не исключена возможность, что последнее обстоятельство играет немаловажную роль и в генезе невынашивания беременности, поскольку уровень ФНО- α при этом осложнении повышен с ранних сроков беременности. При этом усиленная экспрессия ФНО- α сопровождается нарушением процесса имплантации и самопроизвольным прерыванием беременности [8].

Как указывалось выше, характер изменения параметров ИЛ-1 β был аналогичен ФНО- α , но более выраженный. Это обстоятельство позволяет полагать, что чрезмерное увеличение данного провоспалительного цитокина в этих условиях оказывает отрицательное влияние на процессы nidации плодного яйца и инвазии трофобласта, так как нарушается характер временной воспалительной реакции со стороны эндометрия.

Изучение внутриклеточных биорегуляторов у женщин при завершении беременности преждевременными родами выявило достоверное снижение содержания в сыворотке крови фоллистатина и гликоделина А по срав-



нению с показателями физиологически протекающих родов (таблица 1). Анализируя представленные результаты, характерные для преждевременных родов (34-37 недель), можно заключить, что обнаруженная в этот период низкая концентрация указанных выше внутриклеточных биорегуляторов свидетельствует о сохранении метаболических нарушений, имевших место у данных женщин ещё в I триместре при угрозе прерывания беременности. При этом у рожениц с преждевременными родами выявлены противоположно направленные (относительно фоллистатина и гликоделина) нарушения продукции ИЛ-1 β и ФНО- α . Содержание в сыворотке крови ФНО- α было увеличено почти на 50%, а ИЛ-1 β – на 80,5%. Если изменение изученных внутриклеточных биорегуляторов обуславливает формирование плацентарной недостаточности, развивающейся вследствие нарушения инвазии плодного яйца и трофобласта, в которой существенную роль играет модификация продукции ИЛ-1 β , то дисбаланс ФНО- α и ИЛ-1 β приводит к изменению взаимодействия с фоллистатином и гликоделином А. Последнее проявляется отклонениями в развитии и росте капилляров во время инвазии трофобласта.

Выявленная модификация в экспрессии фоллистатина и гликоделина А при угрозе прерывания беременности в I триместре не только сохраняется при преждевременных

родах в 34-37 недель беременности, но и усиливается их снижение по сравнению с физиологическими родами.

Выводы

Анализируя представленные данные, можно полагать, что фундамент преждевременных родов закладывается в ранние сроки беременности на фоне выраженного дисбаланса внутриклеточных биорегуляторов (фоллистатина, гликоделина А, ИЛ-1 β , ФНО- α), определяющих нидацию плодного яйца и формирование хориона. Установленное значение повышенного содержания ФНО- α при угрозе прерывания беременности, обусловленного действием инфекционного фактора, подтверждает его роль в развитии преждевременных родов. Высокий уровень данного цитокина, изменяя концентрацию ионов кальция в клетках миометрия, повышает сократительную активность матки [9], приводящую к инициации преждевременных родов.

Вышеизложенное диктует особый подход к терапии предупреждения преждевременных родов, для чего необходимо назначение антибактериальных и противовоспалительных средств, предусматривающих блокирование у беременных продукции ФНО- α .

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов А.В. Маркёры повреждения эндотелия при беременности, осложнённой угрозой прерывания / А.В. Орлов // Материалы III междисциплинарной конференции «Медицина, биология» с международным участием. – Петрозаводск, 2004. – С. 7.
2. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – С. 129-155.
3. Мальцева Л.И. Клиническое значение изменений миометрия у беременных с хронической специфической урогенитальной инфекцией / Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №1. – С. 38-42.
4. Тетрашвили Н.К. Роль цитокинов в невынашивании беременности / Н.К. Тетрашвили, Г.Т. Сухих // Материалы V Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 231-232.
5. Shawn L. The Role Apoptosis in the Regulation of Straszewski-Trophoblast Survival and Differentiation Kichavez, during Pregnancy / L. Shawn // Endocrine Reviews. - 2005. - Vol. 26, N 7. - P. 877-897.
6. Skrzypczak J. TGF superfamily and MMP 2, MMP 9, TIMP 1 genes expression in the endometrium of women with impaired reproduction / J. Skrzypczak, G. Wirstein et al. // Folia Histochem. Cytol. – 2007. Vol. 45, N1. – P. 143-148.
7. Gogarten W. Tumor necrosis factor alpha stimulates adenylyl cyclase activity in human myometrial cells / W. Gogarten, K.S. Lindeman, C.A. Hirshman et al. // Biol. Reprod. – 2003. – Vol. 68, N 3. – P.751-757.
8. Погорелова Т.Н. Молекулярные механизмы регуляции метаболических процессов в плаценте при физиологически протекающей и осложнённой беременности. / Т.Н. Погорелова, В.А. Линде, И.И. Крукиер, В.О. Гунько, Н.А. Друккер // Ростов-на-Дону: Гиппократ, 2012. – 302 с.
9. Сельков С.А. Цитокиновая сеть плаценты. Возможная роль в инициации родовой деятельности / С.А. Сельков, О.В. Павлов, Д.В. Лалаян // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, №4. – С. 341.

ПОСТУПИЛА 06.05.2013



Р.О. Кальчук

СТРЕССПРОТЕКТОРЫ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

*Харьковский национальный медицинский университет,
кафедра фармакологии и медицинской рецептуры
Украина, 61022, г. Харьков, проспект Ленина, 4. E-mail: med.roman@mail.ru*

Цель: оценка терапевтического потенциала стресспротекторов в коррекции экспериментального пародонтита, сочетающегося с эмоциональным стрессом.

Материалы и методы: 30 трехмесячных беспородных белых крыс-самцов весом $190,2 \pm 2,23$ г распределены по 6 особей в сериях: интактного контроля, моделирования стресса с воспалением, применения на фоне воспроизведенной модели пирacetама, тиотриазолина, тиоцетама. Воспаление создавали втиранием в челюстно-альвеолярную складку 4 % раствора едкого натрия, стресс — иммобилизацией крыс в клетках-пеналах.

Результаты: стрессогенный характер воспаления слизистой полости рта в работе усилен хронической иммобилизацией как менее повреждающей по сравнению с острой. Введение тиоцетама обеспечивает сохранение на уровне интактного контроля весового коэффициента селезенки, уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках, окислительного равновесия, стабилизирует суммарно-пороговый показатель и эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле», предупреждает повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Однонаправленные, но менее выраженные эффекты свойственны отдельным компонентам тиоцетама.

Заключение: Тиоцетам (250 мг/кг) обладает антистрессовым действием в условиях экспериментального моделирования воспаления слизистой оболочки полости рта и иммобилизации. Оно может быть следствием потенцирования стресспротекторных свойств его компонентов: пирacetама (200 мг/кг) и тиотриазолина (50 мг/кг). Применение комбинированного препарата тиоцетама в терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне эмоционально-стрессового напряжения патогенетически обоснованно и более эффективно по сравнению с его компонентами в изученных дозах.

Ключевые слова: пародонтит, стресс, лечение, стресспротекторы, эксперимент

R.O. Kalchuk

STRESS-PROTECTORS IN MEDICAMENTOUS AID IN EXPERIMENTAL PARODONTITIS

*Kharkiv National Medical University
4 Lenina str., Kharkiv, 61022, Ukraine. E-mail: med.roman@mail.ru*

Purpose: evaluation of stress-protectors therapeutic potential in correction of experimental parodontitis combined with emotional stress.

Materials and methods: 30 three-months outbred white male rats weighted $190,2 \pm 2,23$ g were randomized in 6 per serium: intact control, combined stress and inflammation, use of piracetam, thyotriazololn, thyocetam after modeling. Inflammation was created by sodium hydroxide 4 % solution, stress — by immobilization of rats in cage-penals.

Results: Stated earlier stressogenous character of inflammation was amplified by immobilization was found in chronic experiment as less alterative compating with acute. Use of thyocetam supports spleen mass coefficient, adrenal ascorbic acid, oxidation balance at control levels, stabilizes summarized-threshold parameter and behaviour reactions in “open field”, prevents blood pressure and pulse rate rise. Same-directed but less expressed effects were genuine for separate thyocetam components.

Summary: Thyocetam (250 mg/kg) has antistress action in experimental modeling of oral mucosa inflammation and immobilization stress. Stress-protective capabilities of its components may be a result of potentiation: piracetam (200 mg/kg) and thyotriazololn (50 mg/kg). Use of combined preparation thyocetam in treatment of oral mucosa inflammational diseases on the background of stress is pathogenically approved and effective comparing with its components in these doses.

Key words: parodontitis, stress, treatment, stress-protectors, experiment.



Введение

Одной из наиболее насущных в практике терапевтической стоматологии является проблема эффективности лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), пародонтита [1]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие этиопатогенетической связи стоматологической патологии, в частности, стоматита или кариеса с системными адаптационными процессами [2, 3]. Мы экспериментально показали, что воспаление СОПР разного происхождения вызывает в организме крыс стрессоподобные нарушения разной интенсивности [4]. Это обстоятельство является патофизиологическим обоснованием включения средств антистрессового действия в комплексную терапию стоматологической патологии. Тем не менее, данный подход до сих пор широкого внедрения в клинической практике не получил.

Цель исследования - оценка терапевтического потенциала стресспротекторов в коррекции экспериментального пародонтита, сочетающегося с эмоциональным стрессом.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 30 беспородных белых крысах-самцах со средней массой тела $190,2 \pm 2,23$ г в возрасте трех месяцев. Рандомизация животных произведена в хроническом опыте по 6 особей в серии: интактного контроля, моделирования иммобилизационного стресса в сочетании с воспалением, применения на фоне указанной патологии пиретама, тиотриазолина, тиоцетама.

Моделирование воспаления СОПР производили втиранием в челюстно-альвеолярную складку 4 % раствора едкого натрия на протяжении 5 минут под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг внутривенно) за сутки до завершения хронического опыта. Оценка воспалительной реакции проводили визуально (в баллах), а также с помощью измерения общей и местной температуры и по уровню лейкоцитов в крови. Иммобилизационную модель стресса создавали вынужденным обездвиживанием крыс в клетках-пеналах из оргстекла в течение 15 суток по 5 часов ежедневно. Оценка стрессогенной реакции проводили по величине весовых коэффициентов (ВК) тимуса, надпочечников и селезенки (в процентах к весу тела), содержанию аскорбиновой кислоты в надпочечниках спектрофотометрическим методом, кортизола в крови иммуноферментным методом, эозинофилов в крови путем подсчета под микроскопом, состоянию слизистой оболочки желудка (СОЖ) визуально с максимальной 3-балльной оценкой, показателям перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) — по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КЛ) в крови спектрофотометрическим методом, состоянию ЦНС — по суммационно-пороговому показателю (СПП), эмоционально-поведенческим реакциям (ЭПР) в тесте «открытое поле», состоянию сердечно-сосудистой системы — по артериальному давлению (АД) методом электропезографии, частоте сердечных сокра-

щений (ЧСС), по данным электрокардиограммы [5, 6, 7].

Пиретама, тиотриазолин и комбинированный препарат тиоцетам (пиретама и тиотриазолин в соотношении 4:1) производства Галичфарм (Украина) применялись внутривенно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение трех последних дней хронического эксперимента в дозах, апробированных в специальной литературе [5, 8, 9]: тиоцетам — 250 мг/кг, пиретама — 200 мг/кг, тиотриазолин — 50 мг/кг.

Все манипуляции с животными производились в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985), Хельсинской декларации (1964), устава Украинской ассоциации по биоэтике, норм GLP (1992) [10]. Эвтаназию животных проводили путем дислокации шейных позвонков под тиопенталовым наркозом.

Статистический анализ данных проведен параметрическими методами: центральная закономерность и вариабельность признака представлена в виде средней величины и ее ошибки ($M \pm m$), достоверность различия оценивали с помощью критерия t Стьюдента с поправкой Бонферони при $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение

Установлен стрессогенный характер воспаления СОПР, усиленный 15-дневной иммобилизацией животных. На этом фоне у крыс возникают типичные признаки эмоционально-стрессового напряжения. Со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы наблюдается снижение ВК тимуса и селезенки, гипертрофия надпочечников, снижение в надпочечниках уровня аскорбиновой кислоты, повышение в крови концентрации кортизола, эозинопения, появление трофических нарушений в СОЖ (табл. 1).

Имеет место нарушение окислительного равновесия за счет накопления продуктов ПОЛ (ДК, МДА) и снижения активности антиоксидантных ферментов (СОД и КЛ). Среди соматических показателей типичным стрессовым нарушениям соответствуют величина суммационно-порогового показателя (СПП), уменьшенная в сравнении с интактным контролем, и повышение групповой активности крыс, что отражает преобладание возбуждения в ЦНС.

Ослабляются двигательная активность и поведенческие реакции крыс в «открытом поле». Состояние сердечно-сосудистой системы нарушается в виде повышения АД и ЧСС.

Введение тиоцетама обеспечивает сохранение на уровне интактного контроля ($p > 0,05$) ВК селезенки, содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, окислительного равновесия за счет снижения МДА и повышения активности СОД, оказывает протективный эффект на ЦНС, стабилизируя СПП и эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле», сохраняет АД и ЧСС на уровне интактного контроля.



Влияние тиоцетама и его составляющих на показатели эмоционального напряжения у крыс в условиях экспериментальной патологии (M±m)

Показатели	Серии животных				
	Интактный контроль	Воспаление + стресс	Тиоцетам	Пирацетам	Тиотриазолин
			на фоне патологии		
Масса тела, г	198,3±4,60	143,3±2,79*	170,8±3,96* **	143,3±5,73* ***	155,0±4,83*
ВК тимуса, %	0,143±0,010	0,099±0,010*	0,142±0,009**	0,121±0,010	0,113±0,010
ВК правого надпочечника, %	0,021±0,001	0,041±0,001*	0,026±0,001* **	0,030±0,001* ** ***	0,038±0,001* ***
ВК левого надпочечника, %	0,021±0,001	0,040±0,001*	0,024±0,001**	0,028±0,001* ** ***	0,036±0,001* ** ***
ВК селезенки, %	0,548±0,011	0,245±0,012*	0,534±0,012**	0,373±0,012* ** ***	0,412±0,012* ** ***
Аскорбиновая кислота в надпочечниках, мг%	411,3±6,78	291,3±10,68*	395,3±10,68**	348,3±10,68* **	367,3±10,68* **
Кортизол в крови, нмоль/л	42,3±1,27	91,9±1,27*	45,2±1,27**	49,8±1,27**	77,5±1,27* ** ***
Эозинофилы, ×106/л	216,0±5,38	54,2±1,92*	158,2±1,92* **	111,2±1,92* ** ***	130,2±1,92* ** ***
Изменения СОЖ, баллы	0	2,2±0,31*	0,8±0,17* **	1,3±0,21*	1,2±0,31*
ДК, ммоль/л	12,9±0,25	39,2±0,93*	14,5±0,75**	23,9±1,50* ** ***	19,2±1,61** ***
МДА, мкмоль/л	7,28±0,21	9,17±0,30*	7,87±0,09**	8,89±0,15* ***	8,41±0,17* ***
СОД, у.о.	4,80±0,10	2,93±0,16*	4,85±0,14**	3,93±0,24* ** ***	4,60±0,14**
КЛ, у.о.	3,48±0,13	1,67±0,15*	4,24±0,17*	3,09±0,15** ***	4,10±0,20* **
СПП, имп.	4,7±0,33	2,2±0,31*	5,00±0,56**	4,50±0,22** ***	3,50±0,22* **
Число пересеченных квадратов	40,3±1,71	15,5±1,48*	41,7±2,12**	29,5±1,98* ** ***	27,2±1,11* ** ***
Число обследованных отверстий	1,7±0,49	0,5±0,34	1,17±0,60	1,00±0,45	1,00±0,26
Число вставаний	3,3±0,33	1,2±0,40*	3,00±0,52**	2,67±0,61	2,17±0,54
Число уринаций	2,0±0,26	1,2±0,31	2,00±0,26	1,33±0,21	1,83±0,40
Число дефекаций	3,2±0,31	1,2±0,65*	2,17±0,48*	1,67±0,49*	1,83±0,48*
Число умываний	1,7±0,33	3,7±0,61*	1,83±0,48**	2,17±0,70	3,00±0,37*
АД, мм рт. ст.	95,8±3,27	110,8±2,39	100,8±2,39	105,0±3,16	110,8±1,54
ЧСС, уд./мин.	245,0±16,48	305,0±27,90	256,7±18,92	273,3±21,08	283,3±9,55

Примечание: Отличия статистически достоверны по сравнению с: * — интактным контролем; ** — воспалением на фоне иммобилизации; *** — введением тиоцетама

Однонаправленные, но менее выраженные изменения были характерны для отдельных компонентов тиоцетама. Возможно, сравнительно более активное антистрессовое действие тиоцетама проявляется на основе потенцирования эффектов препаратов, входящих в его состав. Там, где их действие проявляется слабее (ВК зубной железы и надпочечников, уровни кортизола, эозинофилов крови и

состояние СОЖ, количество ДК и активность каталазы), антистрессовый эффект тиоцетама не достигает уровня интактного контроля (p<0,05), хотя и проявляет тенденцию к его восстановлению. Известная фармакодинамика слагаемых тиоцетама [8, 9] позволяет отнести его влияние на функциональное состояние ЦНС и сердечно-сосудистой системы за счет ноотропных свойств и сосуди-



стных эффектов пирацетама, а сохранение окислительного равновесия — за счет антиоксидантного действия тиотриазолина, о чем свидетельствует выраженная степень восстановления соответствующих показателей этими препаратами.

Полученные результаты позволяют считать патогенетически оправданным применение комбинированного препарата тиоцетама в комплексной терапии воспалительных заболеваний СОПР на фоне длительного стрессогенного состояния.

Выводы

Тиоцетам (250 мг/кг) обладает антистрессовым действием в условиях экспериментального моделирования

воспаления слизистой оболочки полости рта и длительной иммобилизации.

Антистрессовая активность тиоцетама проявляется на основе потенцирования стресспротекторных свойств его компонентов: пирацетама (200 мг/кг) и тиотриазолина (50 мг/кг).

Применение комбинированного препарата тиоцетама в комплексной терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне эмоционально-стрессового напряжения является патогенетически обоснованным и более эффективным по сравнению с пирацетамом или тиотриазолином в изученных дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dahl K. Does oral health matter in people's daily life? Oral health-related quality of life in adults 35-47 years of age in Norway / K. Dahl, Nj. Wang, K. Ohrn // *Int. J. Dent. Hyg.* — 2012. — Vol. 1. — P. 15–21.
2. Даурова Ф. Ю. Стресс как фактор риска развития заболеваний пародонта у иностранных студентов / Ф. Ю. Даурова // *Российский стоматологический журнал.* — 2011. — № 4. — С. 37–40.
3. Kim J. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship / J. Kim, S. Amar // *Odontology.* — 2006. — № 94 (1). — P. 10–21.
4. Кальчук Р. О. Эмоционально-стрессовая выраженность воспаления слизистой оболочки полости рта разного генеза / Р. О. Кальчук // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* — 2012. — № 4. — С. 130–133.
5. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л. Т. Киричек. — Х. : ИПП «Контраст», 2008. — 304 с.
6. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 800 с.
7. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов / Н. Г. Щербань, Т. В. Горбач, Р. Н. Гусева [и др.]. — Харьков : ХГМУ, 2004. — 36 с.
8. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.]. — Запорожье, 2007. — 309 с.
9. Важничая Е. М. Ноотропы и система крови в условиях стресса / Е. М. Важничая, Т. А. Девяткина. — Полтава : Полимет, 2002. — 160 с.
10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Т. А. Сайретдінова. — Київ, 2002. — 155 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц : пер. с англ. — М. : Практика, 1998. — 459 с.

ПОСТУПИЛА 16.06.2013



Иг.И. Кательницкий

ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра хирургических болезней № 1
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: katelnizkji@mail.ru*

Цель: оценить отдаленные результаты оперативного лечения для определения объема реконструкции артериального русла.

Материалы и методы: анализируются результаты хирургического лечения 227 больных атеросклерозом с критической ишемией нижних конечностей.

Результаты: с учетом факторов риска осложнений наилучшие результаты получены при применении комбинированных открытых методов восстановления кровотока с рентгенэндоваскулярными вмешательствами. Обращается внимание на важность сосудистого русла голени, восстановление кровотока в котором дает преимущество как в скорости ликвидации критической ишемии, так и в длительности периода ремиссии и функционировании шунтов.

Выводы: отмечена положительное влияние стимуляции ангиогенеза на результаты оперативных вмешательств.

Ключевые слова: критическая ишемия, морфология клеток крови, результаты лечения больных облитерирующим атеросклерозом, терапевтический ангиогенез.

I.I. Katelnitskiy

RISK FACTORS AFFECTING ON LATE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OBLITERANS IN CRITICAL LIMB ISCHEMIA

*Rostov State Medical University,
Department of Surgical Diseases № 1
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: katelnizkji@mail.ru.*

Purpose: Assess the long-term results of surgical treatment for the determination of arterial reconstruction.

Materials and methods: The results of surgical treatment of 227 patients with atherosclerosis and critical ischemia of the lower limbs.

Results: Given the risk of complications the best results are obtained with a combination of open methods of restoring blood flow with X-ray endovascular interventions. Draws attention to the importance of the vascular bed of leg. Restoration of blood flow in it gives the advantage of both the speed of elimination of critical ischemia, and in the duration of the period of remission and functioning grafts. Comparing the examined groups by time and frequency of occurrence of thrombosis and the need for re-reconstruction obtained statistically significant indices.

Summary: Noting the positive effect of stimulation of angiogenesis on the results of surgery.

Keywords: critical ischemia, the morphology of the blood cells, the results of treatment of patients with atherosclerosis obliterans, therapeutic angiogenesis..



Введение

Несмотря на определенные успехи в лечении облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей? в настоящее время сохраняется множество проблем, оказывающих отрицательное влияние на исходы операций [1-4]. В первую очередь это относится к пациентам с критической ишемией нижних конечностей, у которых имеется многоэтажное поражение сосудистого русла. Применение эндоваскулярных методов восстановления сосудистых просветов, использование гибридных и комбинированных способов заметно увеличило процент радикально излеченных пациентов. Однако если ближайшие результаты таких вмешательств оказались весьма обнадеживающими, то в отдаленном периоде наблюдается большое число реокклюзий [5-8]. Поэтому анализ факторов риска, влияющих на отдаленные исходы, и определение путей воздействия на них с целью улучшения результатов лечения являются актуальными. Известно, что основной причиной неудовлетворительных исходов в отдаленном периоде является прогрессирование атеросклероза из-за резко выраженных нарушений функции эндотелия и форменных элементов крови, приводящих к атеросклерозу [9-12]. В свою очередь, дисфункция эндотелия и клеток крови напрямую зависят от степени нарушения кровотока.

Как правило, у больных с критической ишемией нижних конечностей имеются многососудистые поражения и многоэтажные окклюзии, зачастую ограничивающие возможности реваскуляризации в полном объеме. В то же время у многих из них приходится ограничивать объем реваскуляризации из-за сопутствующих заболеваний и связанного с этим высокого риска фатальных осложнений [13,14].

В данной работе мы попытались оценить отдаленные результаты реваскуляризации у больных с критической степенью ишемии в зависимости от объема и вида реконструктивных вмешательств и достигнутой в результате этого степени компенсации кровотока.

Материалы и методы

В работе приведен анализ отдаленных результатов лечения 227 больных с атеросклеротическими окклюзиями артерий и критической ишемией нижних конечностей, оперированных в отделении сосудистой хирургии Ростовского государственного медицинского Университета с 2003 по 2012 гг., выписанных из стационара с восстановленным кровотоком зоны реконструкции.

Кроме атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей в 102 (44,9%) клинических наблюдениях отмечали гемодинамически значимые стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА), у 127 (55,9%) пациентов изменения коронарных артерий. Аневризма брюшного отдела аорты была диагностирована у 34 (15%) больных, поражения почечных и висцеральных артерий - у 9 (4%) пациентов. Критическая ишемия нижних конечностей у 136 (59,9%) больных сочеталась с симптомами ишемической болезни сердца (ИБС), у 52 (22,9%) пациентов был выявлен постинфарктный кардиосклероз. Артериальная гипертензия (АГ) установлена у 124 (54,6%) больных, у 79 (34,8%) пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) сочеталась с на-

личием сахарного диабета (СД), у 18 (7,9%) - с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Мужчины составили 77,5% (176) от общего количества больных, женщины 22,5% (51).

У большинства пациентов отмечались боли в покое, у 117 человек были некротические изменения в виде трофических язв или имела ишемическая гангрена пальцев стоп. Таким образом, по классификации Фонтейна-Покровского больные с III степенью ишемии составили 48,5% (110) от общего числа, с IV степенью ишемии - 51,5% (117).

Средняя продолжительность заболевания составила 21+2,0 месяца. Больные поступали со сроками хронической ишемии до 1 года - 38 (24,2%), до 3-х лет - 71 (45,2%) и свыше 3-х лет - 48 (30,5%) больных.

Наиболее частой локализацией окклюзии явились подвздошные и бедренные артерии, большая группа больных с сочетанным поражением подвздошных, бедренных, подколенных артерий и наименьшее количество пациентов с изолированной окклюзией аорты и подвздошных артерий. Клинические данные подтвердили методом ультразвукового дуплексного и с помощью ангиографического исследований.

Используя ангиосцинтиграфию для количественной оценки проходимых капилляров в тканях конечностей, применен комплекс радиофармпрепарата (^{99m}Tc пирфотеха) с белком, размер которого превышает диаметр капилляра. При внутриартериальном введении макроагрегата он задерживается в капиллярах. При этом его количество будет больше в тех тканях, где имеется наибольшее количество проходимых капилляров. Такая методика позволяет оценить в динамике сосудистый бассейн, то есть выполнить количественную оценку не-оангиогенеза.

Ангиосцинтиграфия выполнялась путем введения препарата ^{99m}Tc -макротех - 130 МБк в пораженную конечность до начала и через месяц после окончания лечения на аппарате Гамма-камера SKYLIGHT Az8 PHILIPS. Эффективная доза составила 4мЗв.

В 52 наблюдениях до и через 1 месяц после хирургического лечения проведено электронно-микроскопическое исследование форменных элементов венозной крови, взятой из бедренной вены пораженной конечности. При этом определялись качественные критерии клеток крови: структура, характер поверхности и способность к образованию конгломератов, за счет появления выростов на поверхности форменных элементов крови, а также количественные критерии - частота встречаемости конгломератов и деформированных клеток в поле зрения.

227 больным выполнены различные виды реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. При этом эндоваскулярные вмешательства совместно с реконструктивными операциями (гибридные операции) осуществлены 37 (16,3%) больным на бедренных и подвздошных артериях, и в 18 (7,9%) наблюдениях реконструктивная операция сочеталась с ангиопластикой артерий голени. Изолированная баллонная ангиопластика была выполнена 26 (11,5%) больным для восстановления проходимости 36 артерий голени. Среди них по две артерии голени восстановлены 10 больным, передние большеберцовые - 4, задние большеберцовые - 10, малоберцовые артерии - 2.

16 пациентам с поражением бедренно-подколенного сегмента и гемодинамически значимыми стенозами



артерий голени за две недели и за сутки до оперативного лечения, то есть с интервалом в две недели, вводили «Неоваскулген» внутримышечно в область ишемизированной голени, в дозе 1,2 мг. Инъекция выполнялась больному лежа на спине медленно в течении 2-х минут.

Отдаленные результаты оценивали в сроки от 0,5 до 5 лет как по клиническим данным, так и выполняя ультразвуковое дуплексное сканирование артерий голени, определяя проходимость шунтов и характер кровотока в артериях голени.

Проведено сравнение количества тромбозов и сроков их наступления в каждой из групп по Капплану-Мейеру и Фишеру, определяя факторы, способствующие этим осложнениям.

Результаты исследования

Трофические нарушения и изменения морфологических характеристик клеток крови чаще всего отмечены при многоэтажных окклюзиях, в особенности при вовлечении в процесс двух или трех артерий голени. При указанных анатомических изменениях непроходимость артерий голени в течение первого года после реваскуляризации диагностирована у 10 больных, что потребовало повторных 8 вмешательств. Следует отметить, что в 6 наблюдениях они оказались успешными. Однако к концу третьего года процент непроходимых тибиальных артерий достиг 54. В то же время у половины из них конечности удалось сохранить.

При сочетанном поражении бедренных и подколенных артерий после шунтирующих операций отмечено 5 тромбозов шунтов. Основной причиной неудач явилось прогрессирование атеросклероза именно в дистальных отделах: подколенной артерии и артерий голени. У боль-

ных со сниженным кровотоком в периферических отделах конечностей атерогенез протекает бурно и часто заканчивается атеротромбозом. Этому, на наш взгляд, способствуют и те изменения клеточных элементов крови, которые вызываются нарушенным током крови.

В сроки от 3 до 5 лет прослежено состояние 187 пациентов. У большинства из них (161 больных) конечности сохранены. Однако с увеличением сроков наблюдений отмечается частота нарастания непроходимости шунтов в связи с прогрессированием основного заболевания.

Факторами, способствующими наступлению осложнений, явились наличие сахарного диабета, вовлечение в процесс двух артерий голени и, в особенности, сочетание этих двух факторов. Важным условием для сохранения функционирования восстановленного кровотока после операции явился достаточный объем сосудистого русла голени. Выполненные у 18 больных гибридные вмешательства (бедренно-подколенное шунтирование с ангиопластикой артерий голени) в течение пятилетнего послеоперационного периода потребовали 14 повторных реканализаций, но при этом у 15 из 18 пациентов удалось сохранить конечности.

Проведенное нами морфологическое исследование форменных элементов крови указывало на тот факт, что у пациентов с III степенью ишемии при окклюзиях артерий нижних конечностей появляются нарушения структуры клеток. Особенно это касалось тромбоцитов, поверхность которых становится неровной, меняются размеры клеток и на поверхности появляются множественные выросты. Зачастую они фиксируются к эритроцитам, поверхность некоторых из них деформируется. При этом эритроциты могут образовывать между собой микроконгломераты (рис. 1).

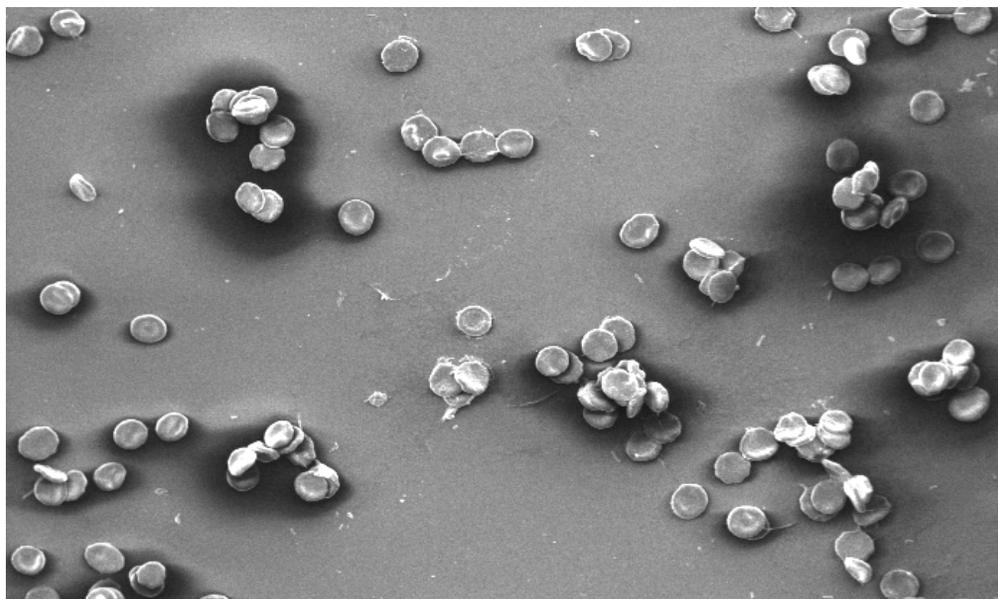


Рис. 1. Эритроцитарные микроконгломераты в крови больного с облитерирующим атеросклерозом до начала лечения. Увел. 502.

При нарастании ишемии активированные тромбоциты встречаются постоянно и часто образуют конгломераты с эритроцитами. Отмечается появление сладж-

синдрома, формирование так называемых «монетных столбиков» из эритроцитов (рис. 2).

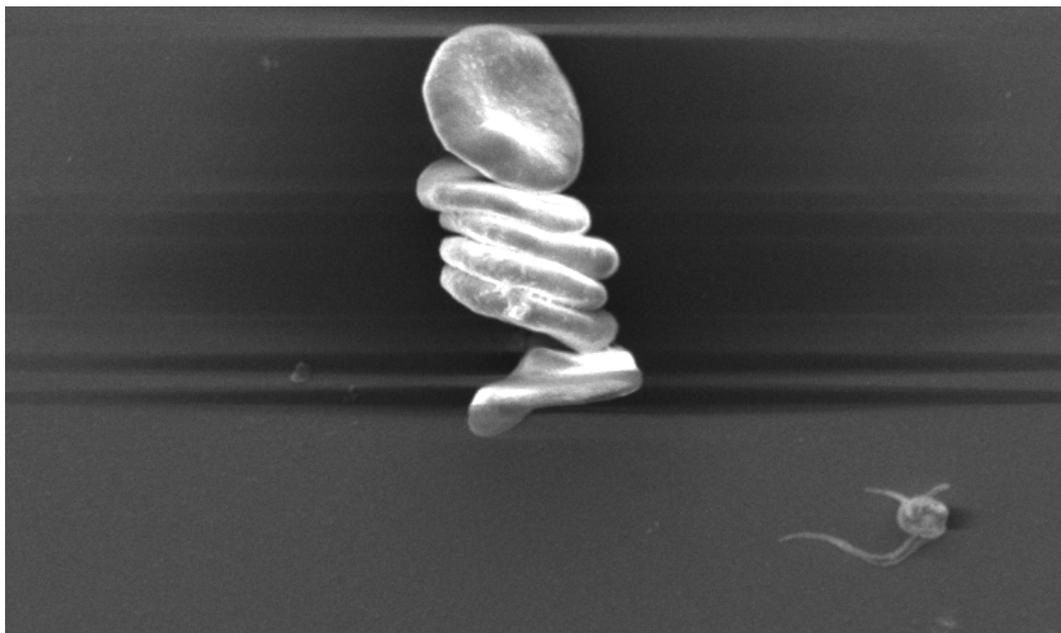


Рис. 2. «Монетный столбик» у больного облитерирующим атеросклерозом до лечения. Увел. 2705.

При IV степени ишемии появляются более грубые нарушения структуры клеток, встречающиеся почти в каждом поле зрения, в отличие от единичных при III степени ишемии. Так, визуализируются эхиноциты III порядка, конгломераты эритроцитов, опутанные нитями фибрина. Кроме конгломератов из эритроцитов и смешанных микротромбов часто отмечаются и «белые» тромбы, состоящие из тромбоцитов и лейкоцитов или лимфоцитов.

Таким образом, можно говорить о том, что угроза тромботических осложнений существенно увеличивается у больных с более выраженными ишемическими нарушениями, а у пациентов с критической ишемией риск

этих осложнений наиболее высок. В первую очередь это касается микроциркуляторного русла.

У больных с III степенью ишемии после восстановления магистрального кровотока существенно нормализуются клетки крови – появляются гладкие недеформированные тромбоциты, уменьшается количество микроконгломератов, но встречаются агглютинированные эритроциты, активированные тромбоциты, число которых остается увеличенным. Для полной нормализации картины требуется не менее 3-х месяцев компенсации кровотока (рис. 3, 4).

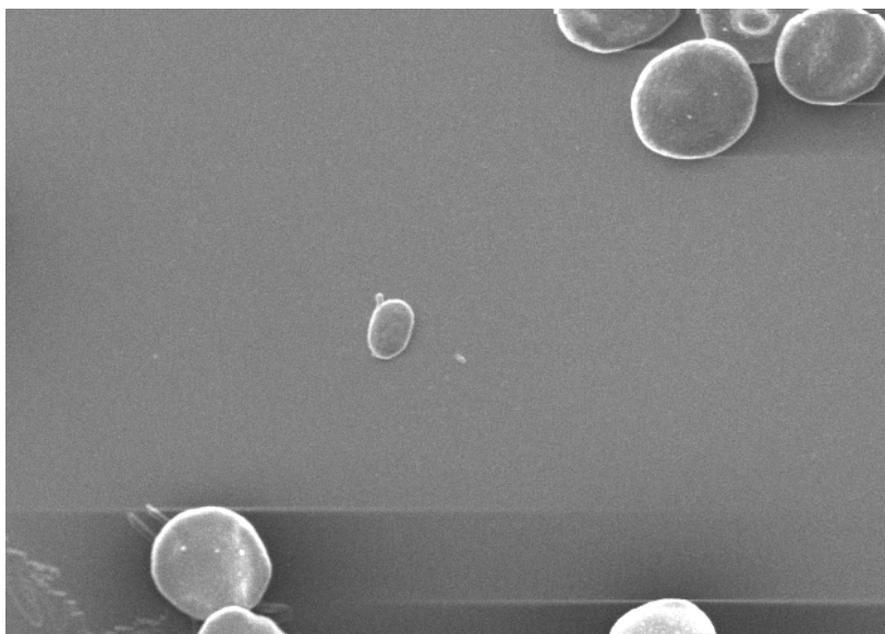


Рис. 3. Недеформированный, гладкий тромбоцит правильной формы у больного после реконструктивной операции. Увел. 2705.

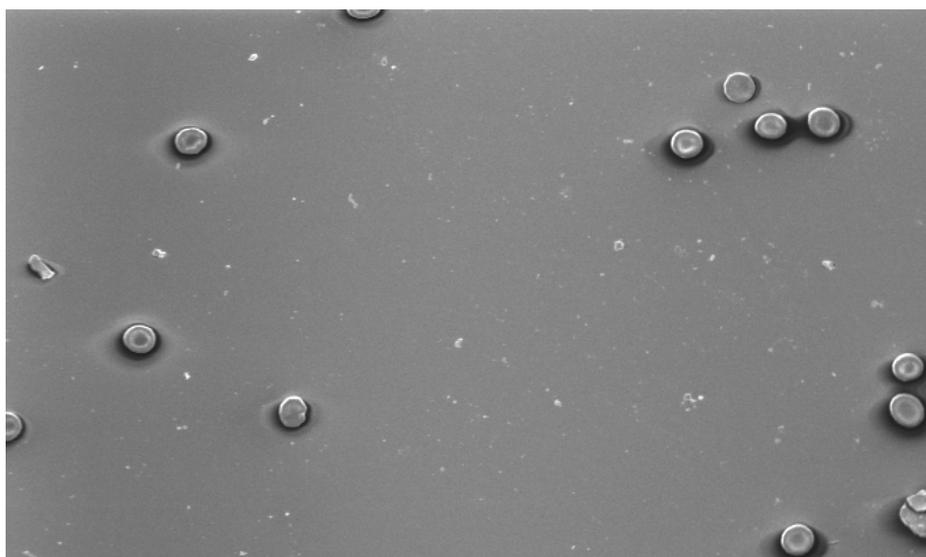


Рис. 4. Эритроциты-дискоциты больного после лечения, отсутствие микроконгломератов. Увел. 502.

Наиболее стойкие изменения клеток остаются у больных с IV степенью ишемии. Через месяц после адекватной реваскуляризации, несмотря на существенное клиническое улучшение, остаются изменения, характерные для III степени ишемии: микротромбы, большое количество «монетных столбиков», активированные тромбоциты и большое число деформированных тромбоцитов.

Нами было отмечено, что более выраженный нормализующий эффект морфофункционального состояния клеток крови наблюдался при восстановлении магистрального кровотока в артериях голени (гибридные операции). После выполнения операций с сохранением коллатерального кровотока в артериях голени (подвздошно-глубокобедренное шунтирование) даже при положительном клиническом эффекте оставались выраженные нарушения клеточного состава крови.

С помощью ангиосцинтиграфии Тх-макроагрегатом была отмечена связь неблагоприятных результатов с исходным снижением количества функционирующих капилляров голени. Даже при проходимой одной артерии голени, но хорошо развитом капиллярном русле мышц,

наблюдались длительно функционирующие шунты. Поэтому при выраженном уменьшении капиллярного звена больным перед выполнением реваскуляризации необходима стимуляция ангиогенеза с целью увеличения объема принимающего русла.

Выполненная в 16-ти наблюдениях стимуляция ангиогенеза с помощью препарата «Неоваскулген» по данным ангиосцинтиграфии привела к увеличению количества функционирующих капилляров на 45-52% уже через месяц после лечения. Это позволило выполнить оперативные вмешательства – реканализацию артерий голени и бедренно-тибиальное шунтирование с хорошим результатом у трех из них, а у двух пациентов с тяжелой сопутствующей патологией отказаться от оперативного лечения в связи с хорошим клиническим эффектом терапевтического ангиогенеза и медикаментозного лечения.

Клинические данные подтверждены статистическими методами, которые подтверждают, что у пациентов с подготовленным периферическим руслом, количество тромбозов, повторных реконструкций и ампутаций достоверно ниже.

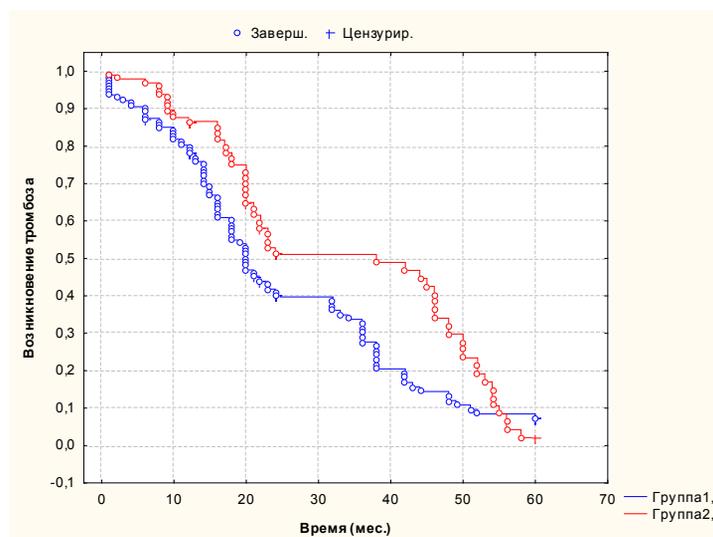


Рисунок 5. Частота тромбозов в исследуемых группах.



Полученные данные указывают на то, что во II исследуемой группе за весь срок наблюдения без тромбоза отмечено 41,24%, по сравнению с 26,77% пациентов первой группы. Соответственно частота тромбоза была достоверно ниже (58,76%) во II группе наблюдений по сравнению с I группой (73,23%) (рис. 5).

При анализе необходимости проведения повторных реконструкций вследствие возникшего тромбоза получены показатели, указывающие на тот факт, что во второй исследуемой группе повторные реконструкции понадобились в 41,24% и в более поздние сроки, по сравнению с первой группой 56,69% и пик их составил в первые месяцы после оперативного лечения (рис. 6).

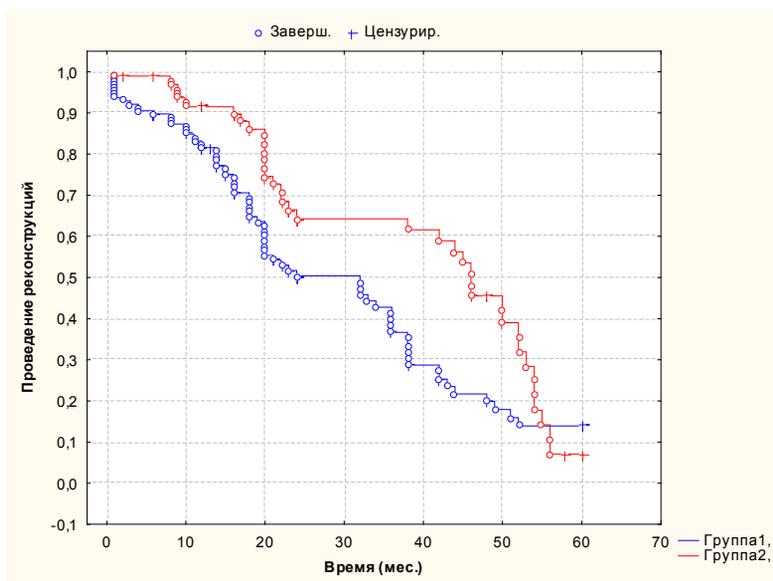


Рисунок 6. Частота повторных реконструкций в исследуемых группах.

Обсуждение

Лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей продолжает оставаться сложной задачей, несмотря на несомненный прогресс. С внедрением баллонной реканализации артерий голени удалось значительно снизить число больших с ампутаций конечностей.

Факторами, влияющими на исходы лечения, являются: выраженность и темп прогрессирования атеросклероза, наличие сопутствующей патологии, состояние микроциркуляторного русла, влияющего на кровоток. Важным моментом является также и адекватность восстановления кровотока. Выполненная реваскуляризация приносит лучшие и более стабильные результаты у больных с меньшими степенями ишемии. Это подтверждено исследованием морфологии клеток крови, оттекающей из ишемизированных конечностей. Наибольший регресс их повреждений отмечен именно при достижении компенсации кровотока. В этом плане полное восстановление всех пораженных артериальных отделов является необходимым условием для достижения хороших исходов лечения. При восстановлении магистрального

кровотока в артериях голени нормализация клеточного состава крови наступает значительно быстрее. В настоящее время этому способствует применение «гибридных» методик. Несмотря на небольшой опыт нами отмечено их преимущество как в скорости ликвидации клинических проявлений критической ишемии, так и в длительности периода ремиссии. Медикаментозное сопровождение реваскуляризирующих методик является важным условием, без которого невозможно достичь нормализации гомеостаза. Несомненно, необходима стимуляция ангиогенеза. Первый опыт применения генных препаратов говорит об их эффективности в плане увеличения капиллярного бассейна конечностей. Это подтверждено ангиосцинтиграфией и клиническим эффектом.

Заключение

Таким образом, комплексный подход к терапии критической ишемии нижних конечностей с использованием терапевтических и хирургических методик позволяет улучшить отдаленные результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов М.Ю., Измаилов С.Г. Тромбозы и эмболии магистральных артерий. - Нижний Новгород 2007.-161с.
2. Покровский А.В. Реконструктивные операции при тяжелой ишемии нижних конечностей. Хирургия.2007; 11: 20-27.
3. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей. М.: Медицина 2004.-488с.
4. Алмазов В.А., Гуревич В.С., Попов Ю.Г. Структура и функция рецепторов тромбоцита человека. Гематология и трансфузиология. 1990; 10: 25-29.
5. Kosch M., Hausberg M., Westermann G., Koneke J., Matzkies F., Rahn H.R., Kisters K. Alteration in calcium and magnesium content of red cell membranes in patient with primary hypertension.



- Am. J. Hypertension 2000; 3: 254-258.
6. McDonald, W. Periostitis and Localized Myositis in Polyarteriitis Nodosa / W. McDonald, MP. Blake // Clin Nucl Med. - 2004. - Vol. 29. - № 11. P. 547-549.
 7. Свирищевский Е.Б., Чазова Т.Е. Микроциркуляция в нижних конечностях при диабете. // Вестник РАМН. - 2002. - № 5. - С. 45-51.
 8. Мазур Э.М. Тромбоциты. Патофизиология крови. Ф.Д. Шиффман, М., С.-Пб.: Бином. 2001; 149-281.
 9. Handengue A.L., Del-Pino M., Simon A., Levenson J. Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid, and cell aging in humans. Hypertension 1998; 2 : 324-330
 10. Ishiyama K. Evaluating Benign and Malignant Musculoskeletal Lesions With Radionuclide Angiography and SPECT Using Tc-99m - MIBb/ // Clin. Nucl. Med. - 2005. - Vol. 30. - № 9.
 11. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшукоев И.К. Физиология системы гемостаза 1995; 245.
 12. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. М.: Медицина. 2001; 448.
 13. Thomas T.H., Rutherford P.A., Vareesangthip K., Wilkinson R., West I.C. Erythrocyte membrane thiol proteins associated with changes in the kinetics of Na/Li countertransport: a possible molecular explanation of changes in disease. Eur J Clin Invest. 1998; 4: 259-265.
 14. GS. Velmahos G.S. Complications and nonclosure rates of fasciotomy for trauma and related risk factors. // World J. Surg. - 1997. - Vol. 21. - № 3. - p. 247-253.

ПОСТУПИЛА 24.10.2013

УДК 618.2-071

Е.Ю. Лебедеико¹, А.П. Милованов², А.Ф. Михельсон¹, И.М. Розенберг¹

РОЛЬ ПРИНЦИПОВ СОСТАВЛЕНИЯ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРЫ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

*¹Ростовский государственный медицинский университет
кафедра акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС*

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29; e-mail: lebedenko08@mail.ru

*²НИИ морфологии человека РАМН,
лаборатория патологии женской репродуктивной системы
Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3.*

Цель: оценить роль формулировки, рубрикации и сопоставления заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов в формировании структуры материнских потерь.

Материалы и методы: ретроспективный анализ медицинской документации 74 случаев смерти беременных, рожениц и родильниц, зарегистрированных в учреждениях родовспоможения Ростовской области с 2000 по 2007 гг.

Результаты: нерубрифицированный заключительный клинический диагноз (хронологическая регистрация симптомов, отсутствие рубрик основного заболевания, смертельного осложнения, точной датировки оперативных вмешательств и важнейших составляющих лечебных и реанимационных мероприятий) объективно отражает дефекты диагностики первоначальной причины случаев материнских смертей и ошибочную лечебную тактику.

Заключение: детальный клинический анализ причин материнских смертей, сопоставление заключительного и патолого-анатомического диагнозов уточняет фактический нозологический профиль материнской смертности и её интенсивные показатели, а также определяет резервы её дальнейшего снижения.

Ключевые слова: заключительный клинический диагноз, материнские потери, структура материнской смертности.



E.Yu. Lebedenko¹, A.P. Milovanov², A.F. Michelson¹, I.M. Rozenberg¹

THE ROLE OF PRINCIPLES OF A FINAL CLINICAL DIAGNOSIS IN FORMATION THE STRUCTURE OF MATERNAL MORTALITY

¹Rostov State Medical University,
Department of Obstetrics and Gynecology №3 of the Faculty of Advanced Training and
Professional Retraining

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lebedenko08@mail.ru

²Research Institute of Human Morphology Russian Academy of Medical Sciences,
Laboratory of the Female Reproductive System;
3, Tsurupy str., Moscow, 117418, Russia.

Purpose: To evaluate the role of statement, classification and comparison of final clinical and pathologic diagnosis in the structure formation of maternal losses,

Materials and Methods: A posthoc analysis of medical records of 74 deaths of pregnant, parturient and puerperal women, registered in the obstetrics institution in the Rostov region from 2000 to 2007.

Results: Non-classified final clinical diagnosis (chronological registration of symptoms, lack of headings of underlying disease, fatal complications, accurate dating of surgical measures and major components of remedial and resuscitation measures) objectively reflects the diagnosis defects of prime causes of maternal deaths and wrong treatment policy.

Summary: Detailed clinical analysis of the causes of maternal deaths, comparison of the final and pathologic diagnosis clarifies the actual nosological profile of maternal mortality and its intensive parameters, as well as determines the reserves of its further decrease.

Keywords: final clinical diagnosis, maternal losses, structure of maternal mortality.

Введение

Соблюдение правил формулировки и кодирования заключительных клинических (ЗКД) и патолого-анатомических диагнозов (ПАД) определяют достоверность данных о заболеваемости и причинах смерти населения [1]. Правила составления диагнозов основаны на принципах медицинской информатики и требованиях Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, в настоящее время — десятого пересмотра (МКБ-10), принятой 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения в 1989 г. и введенной в действие на территории РФ с 01.01.1998 г. приказом МЗ РФ от 27.05.97 г. № 170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на МКБ-10» [1,2].

Диагноз - результат и показатель работы клинициста или патологоанатома, документальное свидетельство уровня его профессиональной квалификации, на основании которого формируется заключение о качестве оказания медицинской помощи, решаются юридические вопросы, формируется статистика заболеваемости и смертности [3,4].

При анализе материнских смертей весомое место занимает именно ЗКД, четко демонстрирующий представления клинициста об основной причине гибели пациентки. При этом единые правила формулировки ПАД, заполнения медицинского свидетельства о смерти и последующего кодирования основного заболевания также обеспечивают достоверность данных о структуре материнских потерь [1,2,3].

Цель работы: оценить роль формулировки, рубрикации и сопоставления заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов в формировании структуры материнских потерь.

Материалы и методы

Проанализированы принципы формулировки и сопоставления ЗКД и ПАД 74 случаев смерти беременных, рожениц и родильниц (БРР), зарегистрированных в учреждениях родовспоможения Ростовской области (РО) с 2000 по 2007 г. В эти годы абсолютное число материнских смертей, а также показатель материнской смертности (МС), существенно отличались, что позволило выделить для анализа два временных периода. В каждом из них оценены принципы построения ЗКД случаев летальных исходов за четыре года: с «высокими» показателями МС (с 2000 по 2003 г., 55 случаев) и с «устойчиво низкими» показателями МС - с 2004 по 2007 г., 19 случаев (Рис.1).

Детальному анализу подвергались случаи расхождений ЗКД и ПАД, выявленные при их сопоставлении в обоих периодах.

В работе использованы положения приказа МЗ СССР от 24.10.89 г. № 584 «О переходе на расчеты показателя материнской смертности в соответствии с определением ВОЗ». Анализ медицинской документации случаев материнских смертей, зарегистрированных в РО за период с 2000 по 2007 г., проводился в соответствии с приказом № 500 «О совершенствовании учета и анализа случаев материнской смерти в Российской Федерации», по утвержденным формам, протоколам Областных комиссий по родовспоможению с разборами случаев материнских смертей, зарегистрированных в исследуемый период в РО.

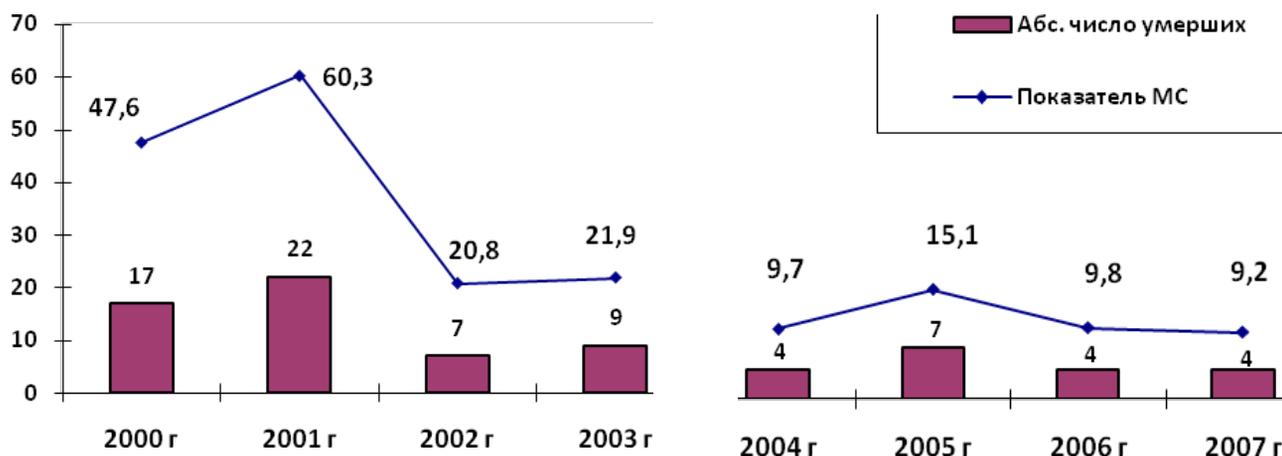


Рис. 1. Динамика показателя МС (на 100 тыс. ж.р.) и абсолютное число умерших женщин в РО.

Уточнение ПАД умерших родильниц осуществлялось с использованием подходов, утвержденных в стандартах «Организационные аспекты, особенности проведения патологоанатомических вскрытий, правила формулировки диагноза и его кодирования по МКБ-10 при материнской смерти» [1,2].

Результаты и обсуждение

В РО при сопоставимом с РФ уровне рождаемости показатель МС с 2001 по 2007 гг. сократился в 6,5 раз (с 60,3

до 9,2 на 100 тыс. живорожденных (ж.р.) и оказался в 2,4 раза ниже среднероссийского (22,1 на 100 тыс. ж.р.). Этому способствовали разработка и внедрение индивидуального плана организационно-методических и клинико-диагностических мероприятий, эффективность которых представлена авторами статьи в дальнейших научных публикациях [5,6]. Однако соотношение основных причин смерти в периодах с высоким и низким уровнем показателей МС достоверно не отличалось. Лидирующие позиции занимали акушерские кровотечения, сепсис, пре- и эклампсия, экстрагенитальные заболевания (табл.1).

Таблица 1

Структура причин и интенсивные показатели МС в РО за период 2000-2007 гг.

	2000-2003 гг. (n=55)			2004-2007 гг. (n=19)		
	Абс	%	Интенсивный показатель (на 100 тыс. ж.р.)	Абс	%	Интенсивный показатель (на 100 тыс. ж.р.)
Акушерские кровотечения	17	30,9	11,2	7	36,8	4,2
Пре-, и эклампсия	10	18,2	6,6	2	10,5	1,2
Сепсис	9	16,4	5,9	4	21,1	2,4
Акушерские эмболии	3	5,5	1,9	3	15,8	1,8
ЭГЗ	7	12,7	4,6	1	5,3	0,6
Осложнения анестезии	4	7,3	2,6	1	5,3	0,6
Аборт	2	3,6	1,3	-	-	-
Внематочная беременность	3	5,5	1,9	1	5,3	0,6
Итого	55	100,0		19	100,0	

В соответствии с целью работы был проведен сравнительный анализ принципов формулировки ЗКД случаев материнских смертей в анализируемых периодах. Установлено, что наиболее распространенными ошибками в периоде с высокими показателями МС в РО (2000-2003 гг.) являлись: представление ЗКД в виде хронологии событий (74,5%), указание первоначальной причины смерти в рубрике «осложнения основного заболевания» (45,5%). Достаточно часто выявлялось отсутствие подрубрик: «па-

тология плода» (50,9%), «оперативные вмешательства» (18,2%). При этом в рубрику «основное заболевание» не смертельные осложнения были помещены в 36,4% случаев, а «оперативные вмешательства» - в 27,3%. В конечном итоге это определило в 2000-2003 гг. расхождения ЗКД с ПАД по второй категории в 92,7% случаев материнских смертей.

В 2004-2007 гг. (в периоде с устойчиво низкими показателями МС) количество ошибок при формировании



ЗКД несколько уменьшилось, хотя их структура практически не изменилась. В 2,8 раза сократилась доля ЗКД, представленных в виде хронологии событий, в 2 раза реже встречались ошибки в рубрике «основное заболевание». По-прежнему высокой оставалась доля ЗКД с отсутствием подрубрики «патология плода» (68,4%), рубрик «осложнения», «фоновые заболевания» и «оперативные вмешательства» - (15,8%). При этом достоверно возросла частота верно составленных, то есть рубрифицированных диагнозов (от 7,3% в 2000-2003 гг. до 31,6% в 2004-2007 гг., $p < 0,05$). Частота расхождений ЗКД и ПАД случаев материнских смертей в 2004-2007 гг. по сравнению с 2000-2003 гг. снизилась в 2,8 раза.

Клинико-патологоанатомические конференции в рамках областных комиссий по родовспоможению, проводя анализ случаев материнских смертей в РО, изменили ЗКД в 11-ти из 55-ти случаев в периоде с наиболее неблагоприятными показателями МС (2000-2003 гг.) и в одном случае в 2004-2007 гг. (табл.2).

В конечном итоге это изменило структуру причин МС, а в последующем позволило представить достоверные интенсивные показатели по отдельным нозологиям. Так, за счет сокращения основных нозологических форм, входящих в структуру Блока МКБ-10 - О10-О16 «Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и в послеродовом периоде» в 2000-2003 гг., снизилась доля материнских потерь от пре- и эклампсии (с 18,2% до 10,5%), а также интенсивный показатель МС в 1,4 раза (с 6,6 до 4,6 на 100 тыс. ж.р.) (табл.2).

В двух случаях материнских смертей, первоначально входивших в группу умерших по причине «гестоза», основным заболеванием по уточненным данным являлись различные формы акушерского сепсиса, а существовавшая до беременности эссенциальная гипертензия – «сопутствующим заболеванием».

В 3-м случае основным заболеванием являлось атоническое маточное кровотечение, развившееся в результате нарушения сократительной способности матки в раннем послеродовом периоде. Коллективным решением комиссии родовспоможения был уточнен ЗКД и определена нозологическая форма «фоновое заболевание» - ею являлась «существовавшая ранее гипертензия (кардиоваскулярная), а не «вызванная беременностью гипертензия», как было первоначально указано в медицинской документации.

В 4-м случае ошибки в составлении ЗКД привели к неверному кодированию основного заболевания. Так, самопроизвольный аборт у пациентки произошел не по причине «нарушений в маточно-плацентарной области, характерных для гестоза», а в результате патологии печени, определившей тяжелые расстройства в системе гемостаза и явившейся первоначальной причиной летального исхода.

Уточнение ЗКД случаев гибели родильниц привело к росту частоты такой составляющей МС, как «сепсис» (увеличение в 1,4 раза с 16,4% до 23,6%) и повышением соответствующего интенсивного показателя МС в 1,5 раза (с 5,9 до 8,6 на 100 тыс. ж.р.). Следует отметить, что существенные трудности отмечались в клинико-морфологической дифференциации септицемии в родах, для которой первичным триггером воспаления

является послед. При этом высока доля антенатальной гибели плода и смерть родильниц в ближайшие сроки после родоразрешения.

В то же время для «послеродового сепсиса» характерен запуск синдрома системного воспалительного ответа на уровне эндо- и миометрия, исход беременности для плода, как правило, благоприятный, более длительное течение заболевания и поздние сроки гибели пациентки.

В результате уточнения ЗКД в два раза снизилась частота и интенсивный показатель МС от осложненной анестезии (с 7,3% до 3,6% и с 2,6 до 1,3 на 100 тыс. ж.р.). Анализ правил формулировки ЗКД данных случаев также представлял особую значимость, так как выявлял ошибки в тактике ведения родов и способов родоразрешения, а не дефекты в анестезиологическом обеспечении экстренной акушерской ситуации. В частности, у двух пациенток первично развились приступ эклампсии, разрыв матки в родах, внутрибрюшное кровотечение и геморрагический шок, определявшие отсутствие необходимого времени и условий для профилактики синдрома аспирации желудочного содержимого. Таким образом, синдром Мендельсона в данных случаях необходимо было включить в рубрику «осложнение основного заболевания», а первоначальной причиной трагических исходов следовало считать в одном случае «разрыв матки в родах», а в другом – «эклампсия в родах».

Детальный анализ ЗКД случаев материнских смертей по причине внематочной беременности также способствовал сокращению интенсивных показателей МС по данной нозологии (с 5,5% до 3,6% и с 1,9 до 1,3 на 100 тыс. ж.р.). Так, в одном из анализируемых случаев, причиной фатального исхода являлось нераспознанное внутрибрюшное кровотечение из зоны перфорации матки во время диагностического выскабливания, развившийся острый синдром ДВС, геморрагический шок. При этом имеющаяся трубная беременность являлась прогрессирующей. В данном случае, эктопическую беременность необходимо было включить в рубрику «сопутствующие заболевания», а первоначальной причиной летального исхода следует считать «неудачную попытку искусственного аборта».

Уточнение ЗКД и первоначальных причин гибели родильниц не привело к существенному сокращению частоты акушерских кровотечений (с 30,9% до 27,3%) в структуре МС и интенсивного показателя по данной нозологии (с 11,2 до 9,9 на 100000 живорожденных).

При анализе летальных исходов за 2000-2003 гг. было установлено, что два случая произошли по причине «разрыва матки в родах» и в результате «технических дефектов оперативных вмешательств». Примечательно, что данные материнские потери были ошибочно отнесены в группу умерших родильниц не вследствие ятрогении, а по причине акушерских кровотечений. Детальный анализ показал, что массивная кровопотеря возникла в результате акушерского травматизма. Это принципиально отличало данные случаи от «истинно акушерских кровотечений» и послужило основанием для формирования двух дополнительных составляющих в структуре летальных исходов – разрыв матки в родах и технические дефекты операции (табл. 2).



Изменение кодов МКБ-10 причин материнских смертей по результатам
детального клинического и патолого-анатомического анализа

Структура причин МС	Первоначальный код МКБ10	Уточненный код МКБ 10	Структура причин МС
2000-2003 гг. (n=11)			
Акушерские кровотечения (n=2)	О 72.1 – другие кровотечения в раннем послеродовом периоде	О 71.7 – акушерская гематома таза	Технические дефекты операций
	О 72.1 – другие кровотечения в раннем послеродовом периоде	О99.4 – болезни системы кровообращения	ЭГЗ
Внематочная беременность (n=1)	О 00 – внематочная беременность с разрывом	О07 Неудачная попытка искусственного аборта	Технические дефекты операций
Гестоз (n=4)	О 13 – вызванная беременностью гипертензия	О72.1 – Атоническое маточное кровотечение	Кровотечения
	О 03.6 - самопроизвольный аборт	О 26.6 – Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде	ЭГЗ
	О 14.0 - преэклампсия средней степени	О 85 – послеродовый сепсис	Сепсис
	О 15.1 – Эклампсия в родах	О 75.3 – другие инфекции (септицемия) во время родов	Сепсис
Анестезиологические осложнения (n=2)	О74 – аспирационный пневмонит	О 710 – разрыв матки	Разрыв матки в родах
	О74 – аспирационный пневмонит	О15.1 – эклампсия в родах	Гестоз
ЭГЗ (n=2)	О99.5 – болезни органов дыхания	О 85 – послеродовый сепсис	Сепсис
	О 87.1 – глубокий флелотромбоз	О 85 – послеродовый сепсис	Сепсис
2004-2007 гг. (n=1)			
Акушерские кровотечения (n=1)	О 75.4 – Другие осложнения, вызванные акушерским оперативным вмешательством	О 71.7 – акушерская гематома таза	Технические дефекты операций

Доля летальных исходов беременности и родов, обусловленных ятрогенией, является индикатором профессиональных знаний и клинического опыта акушеров и анестезиологов, а их строгий учет в родовспомогательных учреждениях представляет определенный резерв в снижении числа материнских смертей.

Достоверных изменений в частоте встречаемости основных причин летальных исходов, а также в величине интенсивных показателей МС в РО за период 2004-2007 гг. не было. Лишь в одном случае уточнение первоначальной причины летального исхода (акушерская гематома таза – О71.7) сократило число умерших женщин по причине акушерских кровотечений (табл. 2).

Полученные данные были учтены при оформлении карт донесения о случаях МС, разработки плана мероприятий по её дальнейшему снижению в РО.

Обсуждение. Таким образом, по данным исследова-

ния, строгое соблюдение принципов формулировки и сопоставления ЗКД и ПАД материнских летальных исходов, определение категорий и причин их расхождения предоставляет возможность получения достоверной информации о фактической структуре МС [5]. Ее анализ необходим не только для выявления дефектов оформления документации, но и для совершенствования профессиональных навыков, повышения квалификации акушерских кадров, что является основой высокого качества оказываемой помощи и снижения частоты врачебных ошибок [6]. В связи с этим грамотное оформление и кодирование ЗКД – не только объективный маркер высокой квалификации специалиста и качества организации лечебно-диагностического процесса, но и существенный резерв снижения уровня материнских смертей и показателя МС – важнейших составляющих государственной медицинской статистики.



Выводы

Нерубрифицированный ЗКД (хронологическая регистрация симптомов, отсутствие рубрик основного заболевания и смертельного осложнения, точной датировки оперативных вмешательств и важнейших составляющих лечебных и реанимационных мероприятий) объективно отражает дефекты диагностики первона-

чальной причины случаев материнских смертей и ошибочную лечебную тактику.

Детальный клинический анализ причин материнских смертей, сопоставление ЗКД и ПАД уточняет фактический нозологический профиль материнской смертности, интенсивные показатели и определяет резервы её дальнейшего снижения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Причины и технология анализа репродуктивных потерь / Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. – М.: Триада-Х, 2008. – 128с.
2. Милованов А.П. Анализ причин материнской смертности / Руководство для врачей / Под редакцией профессора А.П. Милованова. – М.: МДВ, 2008. – 228с.
3. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Автандилов Г.Г. Формулировка и сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов / Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Автандилов Г.Г. // Методические рекомендации. – М, 2008 г.- 45с.
4. Фролова О.Г. Региональные аспекты материнской смертности в Российской Федерации (2010) / Фролова О.Г., Гусева Е.В., Шувалова М.П., Долгушина Н.В. / Методическое письмо. – М., 2011. – 32с.
5. Лебеденко Е.Ю. Пути снижения акушерских потерь / Лебеденко Е.Ю., Милованов А.П., Михельсон А.Ф. // Журнал акуш. и гин. – 2012. - №4-1. – С. 74-78.
6. Лебеденко Е.Ю. Экономические аспекты материнских потерь в Ростовской области // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2008. - №5. –С. 75-84.

ПОСТУПИЛА 29.05.2013

УДК 615.211:617-089.5

О.А. Махарин, Ю.С. Макляков, В.М. Женило

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА М-ОПИОИДНОГО РЕЦЕПТОРА НА ТЕЧЕНИЕ ТОТАЛЬНОЙ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: olegmaharin@yandex.ru

Цель: изучение влияния полиморфизма μ -опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии.

Материалы и методы: в исследование вошло 100 пациенток, которым выполнялись различные гинекологические операции с вхождением в брюшную полость. Интраоперационно у всех пациенток оценивали изменение биспектрального индекса, артериального давления, сатурации кислорода. Анализировали частоту полиморфизма гена μ -опиоидного рецептора — OPRM1 (A118G).

Результаты: установлено, что у носительниц полиморфного генотипа изучаемого гена отмечался повышенный расход наркотических анальгетиков во время операции, позже выполнялась экстубация, чаще регистрировались послеоперационные осложнения (тошнота и рвота) и отмечался более высокий балл по визуально-аналоговой шкале в раннем послеоперационном периоде.

Заключение: носительницы полиморфного генотипа μ -опиоидного рецептора A118G, как гетерозиготные, так и гомозиготные, нуждаются в больших дозах наркотических анальгетиков во время операции и в более тщательном наблюдении в раннем послеоперационном периоде из-за возможных осложнений.

Ключевые слова: анестезия, полиморфизм, μ -опиоидный рецептор.



O.A. Maharin, Y.S. Maklyakov, V.M. Genilo

RESEARCH OF INFLUENCE OF POLYMORPHISM μ -OPIOID RECEPTOR GENE ON THE TOTAL INTRAVENOUS ANAESTHESIA

Rostov State Medical University,
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: olegmaharin@yandex.ru

Purpose: To study the influence of polymorphism μ -opioid receptor for the total intravenous anesthesia.

Materials and methods: The study included 100 patients, which were performed by various gynecological operations with the entry into the abdominal cavity. Intraoperative in all patients evaluated the change bispectral index, blood pressure, oxygen saturation. Analyzed the frequency of the polymorphism of gene μ -opioid receptor OPRM1 (A118G).

Results: We found that the carriers of polymorphic genotype of the study of the gene was observed increased consumption of narcotic analgesics during the operation, later performed extubation, often recorded postoperative complications (nausea and vomiting) and there was a higher score on the visual-analogue scale in the early postoperative period.

Summary: The carriers of polymorphic genotype of μ -opioid receptor A118G, as heterozygous and homozygous are need of higher doses of narcotic analgesics during surgery and the more careful observation in the early postoperative period because of the possible complications.

Key words: anaesthesia, polymorphism, μ -opioid receptor.

Введение

Исследования влияния генетических факторов на возникновение, течение и терапию различных заболеваний посвящено множество работ [1-4]. Сложность изучения данного вопроса в анестезиологической практике заключается в том, что, помимо генетических факторов, на фармакодинамику и фармакокинетику средств для общей анестезии влияют также возраст, функциональное состояние печени, почек, сердечно-сосудистой системы, объем распределения анестетиков, перекрестный метаболизм средств для анестезии сразу несколькими ферментами и т.д. [5]. В настоящее время установлено, что большинство фармакогенетических вариаций обусловлены так называемыми однонуклеотидными полиморфизмами. Однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single-nucleotide polymorphism — SNP) — это разница в последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С). Касательно опиоидных рецепторов было показано, что у носителей изоформы опиоидного рецептора OPRM1 существенно снижена эффективность наркотических анальгетиков [6]. Ряд исследователей показали, что у носителей полиморфного варианта гена OPRM1 A118G снижается ответ на введение фентанила и альфентанила и такие пациентки нуждаются в больших дозах наркотических анальгетиков в раннем послеоперационном периоде [7]. Кроме того, у носительниц полиморфных аллелей данного гена в раннем послеоперационном периоде чаще отмечались побочные эффекты (тошнота, рвота), связанные с введением наркотических анальгетиков [8-9]. Однако другие авторы не выявили каких-либо статистически достоверных разли-

чий в расходе наркотических анальгетиков среди носительниц OPRM1 [10].

Цель исследования - изучение влияния полиморфизма A118G μ -опиоидного рецептора на течение тотальной внутривенной анестезии.

Материалы и методы

Исследование одобрено этическим комитетом РостГМУ (протокол № 20112 от 20.12.2012 г).

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациенток, вошедших в исследование (всего 100 человек).

Схема анестезиологического пособия была одинаковой во всех группах и включала преднаркозную подготовку, которая подразумевала назначение диазепама в дозе 10 мг в/м на ночь накануне операции. При поступлении пациенток в операционную им вводили внутривенно атропин в дозе 0,5 мг, сибазон 10 мг, промедол 20 мг и кетамин в дозе 0,4-0,5 мг/кг. Индукцию проводили внутривенным ступенчатым введением пропофола по 10 мг каждые 5 секунд до тех пор, пока уровень BIS-индекса не опускался до уровня менее 60. Интубацию трахеи производили через 3-5 минут после введения сукцинилхолина в дозе 1,5-2 мг/кг, при значениях BIS-индекса в пределах от 45 до 55. ИВЛ проводилась смесью воздуха и кислорода в соотношении 2:1 в режиме умеренной гипервентиляции с дыхательным объемом 6-7 мл/кг. За 2 минуты до начала операции вводили фентанил в дозе $0,005 \pm 0,0007$ мг/кг. Миорелаксация поддерживалась введением пипекурония в дозе 0,06-0,07 мг/кг. Медикаментозный сон поддержи-



вался микроструйным введением пропофола в дозе 100-150 нг/кг/мин и микроструйным введением кетамина в дозе 0,2 мг/кг/час. Анальгезия поддерживалась струйным введением фентанила в дозе $0,003 \pm 0,00045$ мг/кг при увеличении ЧСС более чем на 20%.

Изучение биоэлектрической активности головного мозга проводили путем анализа изменений значений би-спектрального индекса (монитор «Митар-01-Р»). Параллельно с этим мониторировали АД (неинвазивный метод), ЭКГ, сатурацию кислорода.

Все изучаемые показатели регистрировались на следующих этапах исследования:

- при поступлении пациентки в операционную (данные показатели принимались за исходные);
- после введения индукционной дозы и оротрахеальной интубации, но до кожного разреза;
- во время лапаротомии (на этапе наиболее выраженного соматического компонента боли);
- на этапе экстирпации, ампутации матки, энуклеации узла (на этапе наиболее выраженного висцерального компонента боли);
- в раннем послеоперационном периоде, после выхода пациентки из наркоза.

Исследование полиморфизма A118G гена μ -опиоидного рецептора OPRM1 проводилось методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции. Анализ основан на одновременном проведении двух реакций амплификации с двумя парами аллельспецифичных праймеров — прямым (CAGAAGAGTGTCCAGTGAAGA) и обратным (TACCTCCCTCTTTCATCCTC). Праймеры были расположены в фланкирующей последовательности интрона. OPRM1 экзона 1 (номер генома NC000006 последовательность нуклеотидов 154402000-2800). Данный анализ позволяет выявлять как гетерозиготное, так

и гомозиготное носительство. Все пациентки, вошедшие в исследование по результатам гено-типирования, были распределены на три группы. В первую (контрольную) группу вошло 66 женщин с нормальным генотипом μ -опиоидного рецептора AA, во вторую группу вошло 24 гетерозиготных носительницы μ -опиоидного рецептора AG, в третью группу вошло 10 пациенток с гомозиготным генотипом μ -опиоидного рецептора GG.

Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью пакета программ Microsoft Excel XP, SPSS 17,0 с применением однофакторного дисперсионного анализа и критерия Фишера. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 приведены результаты сопоставления расхода средств для тотальной внутривенной анестезии в зависимости от генотипа пациентов. Как видно из представленных результатов, у носительниц генотипа AG и GG μ -опиоидного рецептора отмечался больший расход наркотического анальгетика (фентанила) по сравнению с носительницами генотипа AA. Так, по сравнению с первой группой, за первый час операции расход фентанила был выше на $21,32 \pm 0,89\%$ ($p \leq 0,01$) во второй группе и на $78,54 \pm 3,62\%$ ($p \leq 0,01$) у пациенток, вошедших в третью группу. Суммарный расход фентанила был выше у носительниц генотипа AG на $23,73 \pm 1,37\%$ ($p \leq 0,01$) и на $69,49 \pm 2,32\%$ ($p \leq 0,01$) у носительниц генотипа GG гена OPRM1 в сравнении с носительницами нормального генотипа AA. У носительниц генотипа GG μ -опиоидного рецептора также отмечался более высокий суммарный расход дроперидола в сравнении с носительницами генотипа AA на $42,15 \pm 2,36\%$ ($p \leq 0,01$).

Таблица 1.

Межгрупповое сопоставление расхода средств для анестезии

Препарат	Индукционная доза, мг/кг			За первый час операции, мг/кг			Суммарная доза, мг/кг		
	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)
1. Пропофол	$3,18 \pm 0,16$	$3,21 \pm 0,16$	$3,33 \pm 0,18$	$4,06 \pm 0,19$	$4,19 \pm 0,21$	$4,26 \pm 0,24$	$4,21 \pm 0,18$	$4,66 \pm 0,18$	$4,78 \pm 0,22$
2. Кетамин	$0,42 \pm 0,014$	$0,39 \pm 0,012$	$0,41 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,017$	$0,83 \pm 0,014$	$0,83 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,014$	$1,24 \pm 0,018$	$1,32 \pm 0,016$
3. Фентанил	$0,0029 \pm 0,0004$	$0,003 \pm 0,0003$	$0,003 \pm 0,0002$	$0,0045 \pm 0,0003$	$0,0054 \pm 0,0004^*$	$0,0081 \pm 0,0008^*$	$0,0059 \pm 0,0006$	$0,0073 \pm 0,0007^*$	$0,01 \pm 0,0015^*$
4. Пипекуроний	$0,04 \pm 0,003$	$0,041 \pm 0,004$	$0,046 \pm 0,002$	$0,059 \pm 0,004$	$0,06 \pm 0,008$	$0,073 \pm 0,004$	$0,073 \pm 0,007$	$0,076 \pm 0,008$	$0,89 \pm 0,005$
5. Дроперидол	$0,05 \pm 0,006$	$0,072 \pm 0,011$	$0,058 \pm 0,006$	$0,24 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,014$	$0,34 \pm 0,019^{**}$	$0,31 \pm 0,01$	$0,31 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,09^*$

*- $p < 0,01$ при сравнении с носительницами генотипа AA μ -опиоидного рецептора (ANOVA)

**- $p < 0,05$ при сравнении с носительницами генотипа AA μ -опиоидного рецептора (ANOVA)



Таблица 2.

Межгрупповой анализ показателей биспектрального индекса у носительниц различных аллелей μ -опиоидного рецептора

Показатели BIS-индекс	Фон	Интубация	Кожный разрез	Травматич- ный этап	Пробуждение
Носительницы генотипа AA рецептора (n=66)	93,94±0,2	51,6±0,36	47,1±0,36	53,15±0,34	82,31±0,43
Носительницы генотипа AG (n=24)	94,21±0,34	53,1±0,6	53,79±0,61*	52,54±0,58	80,46±0,73
Носительницы генотипа GG(n=10)	94,63±0,58	55±1,1*	57,63±1,05*	55,63±1,01	74,63±1,3*

*-p<0,01 при сравнении с носительницами генотипа AA μ -опиоидного рецептора (ANOVA)

При сравнении гемодинамики установлены следующие закономерности. У носительниц генотипа AA μ -опиоидного рецептора на этапе вводного наркоза отмечалось повышение ЧСС на 8,32±0,09% и САД на 5,73±0,08%. У носительниц генотипа AG μ -опиоидного рецептора показатели ЧСС на втором этапе были выше исходных на 11,94±0,11%, а САД на 11,95±0,18%. Аналогичная ситуация наблюдалась и у носительниц генотипа GG, где показатели ЧСС и САД на втором этапе были выше исходных значений на 17,64±0,19% и 13,48±0,17% соответственно.

В последующем у пациенток первой группы отмечалось снижение ЧСС и САД на 3,61±0,11% и 3,68±0,09% (третий этап) и 5,72±0,09% и 5,11±0,07% (четвертый этап), соответственно, по сравнению с исходными значениями.

У пациенток второй группы на третьем этапе отмечалось повышение ЧСС на 2,84±0,08%, а САД на 8,21±0,11% соответственно на третьем этапе исследования. На четвертом этапе средние значения ЧСС были ниже исходных на 4,29±0,07%, а показали САД выше исходных значений на 4,42±0,08% соответственно.

У пациенток, вошедших в третью группу (генотип GG), на третьем этапе ЧСС было выше исходных значений в среднем на 8,31±0,12%, а АД на 18,97±0,12% соответственно. На четвертом этапе средние значения ЧСС были выше исходных на 4,11±0,07%, а показали САД выше на 15,11±0,06% (четвертый этап). Таким образом, у носительниц генотипа GG отмечались более значимые колебания показателей ЧСС и САД на третьем (p≤0,01) и четвертом (p≤0,01) этапах исследования по сравнению с носительницами генотипа AA, несмотря на более высокий расход фентанила и дроперидола.

В раннем послеоперационном периоде у носительниц нормального генотипа μ -опиоидного рецептора показате-

ли ЧСС были ниже исходных значений на 6,32±0,12%, а показатели АД были снижены по сравнению с исходными значениями на 4,27±0,09%. У носительниц генотипа AG ЧСС была ниже исходных значений на 3,64±0,08%, а показатели САД были выше исходных значений на 5,54±0,06%. У носительниц генотипа GG на пятом этапе ЧСС были выше исходных значений на 3,02±0,18%, а показатели САД были выше исходных значений на 9,33±0,11%. Таким образом, при поступлении в палату пробуждения гемодинамика во всех группах приближалась к исходным значениям, что косвенно указывало на адекватную анальгезию в раннем послеоперационном периоде.

Среднее время начала выполнения вербальных команд отмечалось в пределах 9,86±1,26 минут у пациенток с генотипом AA, а время экстубации у пациенток, вошедших в данную группу, колебалось в пределах 12,92±1,48 минут после оперативного вмешательства. В группе носительниц генотипа AG пациентки начинали выполнять вербальные команды на 11,17±1,39 минуте, а экстубация выполнялась в среднем на 15,73±1,64 минуте. У носительниц генотипа GG время начала выполнения вербальных команд находилось в пределах 31,5±3,69 минут, а время экстубации колебалось в пределах 41,25±7,72 минут, что было достоверно выше (p≤0,01) в сравнении с пациентками первой и второй групп.

При анализе встречаемости послеоперационной тошноты и рвоты мы установили, что данное осложнение отмечалось у 9 (13,64%) пациенток в первой группе, у 6 (25%) пациенток во второй группе и у 7 (70%) пациенток в третьей группе. Таким образом, это осложнение значительно чаще встречалось у носительниц генотипа GG μ -опиоидного рецептора (p≤0,01 при сравнении с пациентками первой группы и p≤0,01 при сопоставлении с пациентками второй группы по критерию Фишера).



Таблица 3

Межгрупповое сравнение изменений гемодинамики и SatO₂

Исследуемые показатели	Этапы исследования														
	I			II			III			IV			V		
	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)	1 гр. (n=66)	2 гр. (n=24)	3 гр. (n=10)
ЧСС (в мин)	86,22± 0,54	89,21± 0,92	83,38± 1,6	96,27± 0,46	98,71± 0,78	98,13± 1,35	83,06± 0,38	91,71± 0,64*	90,25± 1,11*	81,34± 0,53	85,38± 0,89*	86,75± 1,53*	80,77± 0,55	85,96± 0,93*	85,88± 1,61*
САД (мм рт.ст.)	79,5± 0,46	79,21± 0,78	80,38± 1,35	84,02± 0,43	88,67± 0,73	86,38± 1,26	76,6± 0,49	85,75± 0,82*	95,63± 1,42*	75,47± 0,51	82,71± 0,86#	92,5± 1,49*	73,13± 0,35	84,79± 0,59*	87,88± 1,03*
SatO ₂ (%)	95,85± 1,28	94,42± 0,99	95,25± 0,96	96,88± 0,91	96,25± 1,14	96,75± 0,96	97,18± 0,72	96,42± 1,31	96,1± 0,82	96,97± 0,9	95,83± 1,59	95,75± 0,96	97,32± 0,65	95,83± 0,94	96,25± 0,96

#-p<0,05 при сравнении с носителями гено типа AA μ-опиоидного рецептора (ANOVA)

*-p<0,01 при сравнении с носителями гено типа AA μ-опиоидного рецептора (ANOVA)



Оценка болевого синдрома по визуальноаналоговой шкале у носительниц генотипа AA через час после окончания операции была в пределах $2,54 \pm 0,46$ и через шесть часов после операции - $2,07 \pm 0,59$ баллов. У носительниц генотипа AG через час после окончания операции она колебалась в пределах $3,19 \pm 0,35$ и $2,81 \pm 0,33$ баллов - через шесть часов после окончания операции. У носительниц генотипа GG значения данного показателя колебались в пределах $4,75 \pm 1,26$ балла, а через шесть часов - $4,25 \pm 0,5$ балла, что также было достоверно выше в сравнении с пациентками первой ($p \leq 0,01$) и второй групп ($p \leq 0,05$).

Выводы

1. Носительницы полиморфного генотипа A118G и G118G μ -опиоидного рецептора, в первую очередь GG, имеют толерантность к наркотическим анальгетикам, и требуют более высоких доз наркотических анальгетиков для достижения адекватной аналгезии как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде.

2. У носительниц генотипа G118G восстановление дыхания и уровня сознания наступало значительно позже и чаще отмечалась послеоперационная тошнота и рвота, что требовало большего контроля за этими пациентками и, возможно, связано с большими дозами наркотических анальгетиков, вводимых интраоперационно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Гущина Н.Н. Изучение генетических маркеров и традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца//Российский медицинский вестник. - 2009. - Т.14, №1. - С. 47-54.
2. Панченко Е.П., Комаров А.Л. Фармакогенетика клопидогреля и ее клиническая значимость//Кардиология. - 2012. - Т. 52, №9. - С.44-52.
3. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека//Acta Naturae.- 2009. - №3.- С. 57-63.
4. Grover S Genetic polymorphisms in sex hormone metabolizing genes and drug response in women with epilepsy// Pharmacogenomics.-2010. - №11. - P.1525-1534.
5. Restrepo J.G., Garcia-Martin I, Martinez C.Polymorphic drug metabolism in anaesthesia//Curr Drug Metabolism.- 2009. - Vol. 10, №3.- P. 236-246.
6. Shabalina S.A. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants// Human molecular genetics.- 2009.- Vol. 18, №6. - P. 1037-1051.
7. Ginosar Y. Mu-opioid receptor (A118G) single-nucleotide polymorphism affects alfentanil requirements for extracorporeal shock wave lithotripsy: a pharmacokinetic-pharmacodynamic study//Br. J.Anaesth.- 2009.- Vol. 103, №3. - P. 420-427.
8. Kolesnikov Y, Combined catechol-O-methyltransferase and mu-opioid receptor gene polymorphisms affect morphine postoperative analgesia and central side effects//AnesthAnalg.- 2011.-Vol. 112, №2.- P. 448-453.
9. Zhang W., Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients//Anaesthesia.- 2010.-Vol. 65, №2,- P. 130-135.
10. Walter C., Löttsch J. Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment//Pain.-2009.-Vol. 146, №3, - P. 270-275.

ПОСТУПИЛА 27.05.2013

УДК 618.31-089-08

**А.А. Михельсон¹, Ю.М. Макаренко², А.Ф. Михельсон³,
Е.Ю. Лебеденко³, В.В. Волошин⁴, И.М. Розенберг³**

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ЕДВА НЕ ПОГИБШИХ БОЛЬНЫХ (NEAR MISS) ОТ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Ростовский государственный медицинский университет,

¹кафедра акушерства и гинекологии №3 ФПК и ППС,

³кафедра акушерства и гинекологии №1,

⁴кафедра патологической анатомии,



Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д.29. E-mail: lebedenko08@mail.ru

²Патологоанатомическое бюро

Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170

Цель: обосновать необходимость проведения реабилитационных мероприятий у пациенток, едва не погибших от прервавшейся трубной беременности.

Материал и методы: сравнительный клинический анализ двух групп пациенток после тубэктомии в связи с прервавшейся трубной беременностью и различным объемом кровопотери. В 1 группе кровопотеря не превышала 500 мл, а во 2 группе (едва не погибшие больные «nearmiss») – более 1500 мл. 3 группу составили случаи материнских смертей.

Результаты: выявлена достоверная зависимость причины патоморфологических изменений аденогипофиза и надпочечников от объема кровопотери, характеризующая компенсаторный механизм в условиях острой надпочечниковой недостаточности, свойственной любому шоку, в том числе и постгеморрагическому. Полученные данные в группе материнских смертей позволяют экстраполировать выявленные изменения и предполагать их развитие у больных, едва не погибших от массивных кровотечений в связи с прервавшейся трубной беременностью.

Выводы: представленные данные аутопсии характерных морфологических изменений аденогипофиза и надпочечников в зависимости от объема кровопотери, определяют направленность реабилитации пациенток «near of miss» - едва не погибших от массивных кровотечений в связи с прервавшейся трубной беременностью.

Ключевые слова: внематочная беременность, кровопотеря, реабилитация.

**A.A. Mikhelson¹, Y.M. Makarenko², A.F. Mikhelson³, E.Y. Lebedenko³,
V.V. Voloshin⁴, I.M. Rozenberg³**

CLINICOMORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF REHABILITATION THERAPY AFTER ECTOPIC PREGNANCY

Rostov State Medical University,

¹*Department of Obstetrics and Gynecology №3 of the Faculty of Advanced Training
and Professional Retraining,*

³*Chair of obstetrics and gynecology №1,*

⁴*Chair of pathologic anatomy*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lebedenko08@mail.ru

²*Rostov region Pathologoanatomic office*

170 Blagodathnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russia.

Purpose: To demonstrate the need of rehabilitation actions for patients, nearly died from aborted tubal pregnancy.

Material and Methods: Comparative clinical analysis of two groups of patients (1st and 2nd) after tubectomy due to aborted tubal pregnancy and different blood loss. The blood loss in 1st group did not exceed 500 ml, and in 2nd group (nearly died patients - «near miss») - more than 1500 ml. The 3 group was contained of died patients.

Results: It was identified a significant causal dependence of pathomorphological changes of anterior pituitary and adrenal gland from the blood loss volume, characterizing compensatory mechanism in acute adrenocortical insufficiency, attributable to any shock, including posthemorrhagic. The data, obtained in the group of maternal deaths, allow to extrapolate the identified changes and suppose the development of these changes for patients, nearly died from major bleeding due to aborted tubal pregnancy.

Summary:The presented data of autopsy of characteristic morphological changes of anterior pituitary and adrenal gland, depending on the blood loss volume, determine the direction of rehabilitation for «near of miss» patients.

Keywords: ectopic pregnancy, blood loss, rehabilitation..



Введение

Отдаленные последствия внематочной беременности – вторичное бесплодие, хроническая тазовая боль, повторная внематочная беременность - хорошо известны [1-3]. Многочисленные исследования посвящены изучению выраженности нарушений генеративной функции в зависимости от объема оперативного вмешательства. Так, по данным литературы после тубэктомии двухфазный менструальный цикл был установлен только в 40,9% случаев, недостаточность второй фазы цикла наблюдалась у 49,1% больных, а после органосохраняющих операций – соответственно у 64,3% и 33,3% [3,4]. По мнению О.К. Семеновой [4], у женщин с реконструктивно-пластическими операциями на маточной трубе лишь у 24% функция яичников была не нарушена, недостаточность лютеиновой фазы выявлялась в 63,2% случаев, а недостаточность обеих фаз менструального цикла - у 12,8% пациенток.

Аспекту реабилитации больных после внематочной беременности посвящено достаточное число научных работ, однако реалии «сегодняшнего дня» обосновывают необходимость переориентации практических врачей, чьи сложившиеся тривиальные подходы носят малоэффективный характер.

Цель работы: обосновать необходимость проведения реабилитационных мероприятий у пациенток, едва не погибших от прервавшейся трубной беременности.

Материал и методы

Проведен клинический сравнительный анализ двух групп пациенток после тубэктомии, выполненной 5-6 месяцев назад в связи с прервавшейся трубной беременностью по типу разрыва маточной трубы, сопровождавшегося различным объемом кровопотери. В 1 группе кровопотеря не превышала 500 мл, а во 2 группе (едва не погибшие - «near miss») её объем был более 1500 мл.

В обеих группах сравнительному анализу подвергались данные жалоб и клинических симптомов, возникших в послеоперационном периоде, результаты исследования параметров гормонального профиля, микробного пейзажа биотопов нижних отделов генитального тракта, ПЦР-диагностики отделяемого цервикального канала, морфологии биоптатов маточных труб.

Для выявления зависимости между степенью изменений аденогипофиза, объемом кровопотери и функционированием основных звеньев регуляции репродуктивной системы у пациенток, переживших критические состояния, едва не приведшие к летальному исходу (2 группа), были проанализированы результаты аутопсий умерших больных по причине внематочной беременности. Данные пациентки составили 3 группу (n=12), в которую вошли случаи материнских смертей, зарегистрированные за период с 1992 по 2007 гг. в Ростовской области (РО) по данной причине.

Результаты

При обращении больных 1 и 2 групп спустя 4-6 месяцев после оперативного вмешательства основными в структуре жалоб являлись различные нарушения менструального цикла (табл.1). При уточнении времени их возникновения прослеживалась четкая связь с перенесенным оперативным вмешательством по поводу прерывания трубной беременности.

В отличие от 1 группы, на момент исследования у большинства больных 2 группы («near miss») после операции был лишь один эпизод менструально-подобной реакции. В данной группе о клинике гипофункции надпочечников свидетельствовали упоминания больных о возникшей быстрой утомляемости, ощущении «зябкости», гипотонии, брадикардии, гипотермии. На гипофункцию щитовидной железы указывали жалобы на апатию, снижение памяти, слабость, сонливость, адинамию, возникновение пастозности и сухости кожных покровов, частые запоры. Ни один из вышеперечисленных симптомов не встречался у пациенток в дооперационном периоде (табл.1).

Таблица 1.

Жалобы пациенток исследуемых групп в послеоперационном периоде

Жалобы пациенток	1 группа, n=19		2 группа, n=15		p
	Абс	%	Абс	%	
Аменорея	-	-	15	100	
Олигоменорея	15	78,95	-	-	-
Метроррагии	4	21,05	-	-	-
Быстрая утомляемость	1	5,26	13	86,67	0,001
Гипотония	-	-	9	60,00	-
Сонливость	2	10,53	9	60,00	0,008
Снижение памяти	-	-	7	46,67	-
Сухость кожных покровов	-	-	6	40,00	-
Склонность к запорам	-	-	8	53,33	-
Сочетание жалоб	2	10,53	14	93,33	0,001



По данным УЗИ органов малого таза у женщин 1 и 2 групп размеры матки и яичников статистически не отличались. Однако срединное М-эхо в подгруппе «near miss» было снижено у 93,33% больных и не превышало 0,3 см ($0,21 \pm 0,0042$). У пациенток 1 группы функциональная активность эндометрия была достоверно более высокой, соответствовала

фазе менструального цикла и в среднем составляла $0,78 \pm 0,03$ см.

Полученные результаты отражают проявления дисфункции яичников после перенесенной патологии, выраженность которой напрямую связана с объемом кровопотери. Для уточнения было проведено изучение гормонального фона в группах (табл. 2 и табл. 3).

Таблица 2.

Концентрации гонадотропных гормонов у пациенток исследуемых групп

Исследуемые подгруппы	ФСГ	ЛГ	ПРЛ	АКТГ	ТТГ
	МЕ/л	МЕ/л	МЕ/л	пг/мл	МЕ/л
1 группа n=19	4,89± 0,58	6,90± 0,41	36,19± 8,21	34,67± 8,55	2,12± 0,71
2 группа n=15	1,19± 0,62	2,73± 0,46	34,86± 9,44	17,31± 0,64	1,61± 0,09
Нормативные значения	1,5-10	3-15	31-525	9-52	0,4 - 4,0
p 1-2	0,001	0,001	0,646	0,001	0,002

Так, у больных, едва не погибших от массивной кровопотери, концентрации тропных гормонов аденогипофиза (ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ) достоверно отличались от

таковых в 1 группе и были ниже границы нормативных значений (табл. 2).

Таблица 3.

Концентрации яичниковых, надпочечниковых и тиреоидных гормонов у пациенток исследуемых групп

Исследуемые подгруппы	Е2	ПГ	Т _s	Кортизол	Т3 общ	Т4 общ
	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л
1 группа n=19	216,71± 85,12	0,61± 0,07	1,22± 0,054	314,07± 18,42	1,93± 0,07	94,40± 18,36
2 группа n=15	72,7± 9,12	0,37± 0,02	0,92± 0,05	128,19± 11,74	1,86± 0,02	74,19± 15,82
Нормативные значения	77 - 921	0,3 - 0,95	0,38 - 2,71	116 - 1060	0,89 - 2,44	62 - 150
p1-2	0,001	0,001	0,001	0,001	0,01	0,01

Следствием развившейся гипофункции центральных звеньев регуляции репродуктивной системы у больных 2 группы являлось выраженное снижение продукции «периферических» гормонов - эстрадиола (Е₂), прогестерона (ПГ), тестостерона (Т_s), кортизола, трийодтиронина (Т₃) тироксина (Т₄), содержание которых также оказалось достоверно более низким, чем у больных с тубэктомией и кровопотерей, не превышавшей 500 мл - 1 группа (табл. 3).

Выраженность клинических симптомов гипогонадотропных состояний у пациенток 2-ой группы, развившихся в послеоперационном периоде и имеющих непосредственную связь с массивной кровопотерей, вероятно, была связана с различной степенью гипоксического поражения гипофиза и сопровождалась изменениями гормонального профиля, характерными для «средней» формы тяжести синдрома Шихана. Это подтверждают морфоло-

гические и иммуногистохимические изменения, представленные ниже, характеризующие поражения аденогипофиза и надпочечников в случаях материнских смертей от кровотечений, связанных с прерыванием трубной беременности, тесно коррелирующие с объемом кровопотери и иллюстрирующие крайнюю степень тяжести происходящих нарушений.

Так, при изучении аутопсийного материала пациентов, умерших по причине внематочной беременности, изменения в системах и органах сводились к ишемическим явлениям, тромбозу сосудов и кровоизлияниям различной степени интенсивности, характерных для синдрома массивной кровопотери.

При величине кровопотери, не превышающей 2000 мл, в аденогипофизе выявлялись признаки гипертрофии базофильных эндокриноцитов (БЭ) и в меньшей степени ацидофильных эндокриноцитов (АЭ), с незначительными



объемами их некроза, отека стромы, экстравазатов и других изменений.

Процентная доля гипертрофированных базофильных клеток в аденогипофизах пациенток, погибших от большей кровопотери - 2200-3000 мл, превышала таковую в

1 группе почти в 2 раза чаще. Отмечался достоверно более высокий уровень доли некротизированных клеток и микрокисты, которые встречались чаще и были больше по объему в случаях МС от кровопотери в объеме от 2200 до 3000 мл (табл. 4).

Таблица 4.

Морфометрический анализ показателей поражения аденогипофиза при различном объеме кровопотери

Морфологические показатели	Кровопотеря 1500 - 2000 мл, n=7	Кровопотеря 2200 - 3000 мл n=5	p
БЭ обычных размеров	22,23±0,6%	12,78±1,5%	0,00006
Гипертрофия БЭ	18,71±0,87%	32,96±2,31%	0,000009
АЭ обычных размеров	23,86±0,63%	11,73±1,22%	0,000001
Гипертрофия АЭ	21,65±0,55%	16,19±1,23%	0,004
Некроз клеток	0,28±0,20%	10,37±4,05%	0,02
Отечная жидкость	8,80±0,33%	6,94±0,54%	0,04
Экстравазаты	3,22±0,42%	4,09±0,38%	0,07
Микротромбоз	0,62±0,36%	0,69±0,35%	0,000001
Микрокисты	0,48±0,22%	0,93±0,39%	0,32

Продукция гормонов базофилами аденогипофиза также зависела от объема кровопотери. Так, у женщин с кровопотерей до 2000 мл с помощью антител к АКТГ в большинстве клеток выявлена умеренная иммуноположительная реакция. При кровопотере от 2200 до 3000 мл отмечалась выраженная гиперпродукция АКТГ в базофилах аденогипофиза. Антитела против ФСГ и ЛГ не выявили существенных отличий их выработки в зависимости от величины кровопотери.

Установлено, что развитие некротических изменений аденогипофиза зависело не только от объема кровопотери, но и от её продолжительности. При суточной летальности некроз аденогипофиза отмечен в 25% случаев, а при наступлении смерти через 4 дня после начала кровотечения – в 75%.

Повреждения надпочечников при массивных кровотечениях, как и аденогипофиза, были обусловлены развитием геморрагического шока, синдромом ДВС.

Степень повреждения ткани надпочечников находилась в прямой зависимости от объема и длительности кровотечения. При кровопотере до 1500 мл и летальном исходе до суток в центральной части обнаруживались «свежие» кровоизлияния, захватывающие мозговой слой и сетчатую зону, включающие кроме негемолизированных эритроцитов, части некротизированных хромоаффинных клеток. Клубочковая зона была неравномерно истончена. Преимущественно в пучковой зоне наблюдалась дистрофия и некроз отдельных эндокринных клеток.

При кровопотере более 1500 мл и летальном исходе на вторые сутки и позже повреждения были более

выраженными. Кровоизлияния имели распространенный характер, имели различную давность, захватывали пучковую зону, доходили до капсулы и даже до жировой клетчатки. Отмечалось истончение клубочковой и пучковой зон, вплоть до исчезновения наружного слоя последней. Липиды отсутствовали практически во всех клетках. В пучковой и сетчатой зонах отмечались обширные очаги некроза клеток.

Полученные данные подтверждают мнение В.П. Подольяко и соавторов [5], что гипоперфузия и гипотензия являются пусковым механизмом для эндокринных компенсаторных механизмов, а выброс катехоламинов из надпочечников - первая реакция на повреждение. Кровоизлияния и некроз хромоаффинных клеток мозгового слоя - прямое подтверждение этому. В дальнейшем происходит выброс стероидных гормонов из поврежденных клеток коры, на что указывают: истончение зон, дилатация, дистрофические изменения и некрозы эндокринных клеток, что усугубляет ситуацию. Развитие ДВС синдрома – свидетельство прогрессирования процесса, перехода в необратимое состояние. Выявленные изменения у всех умерших достоверно подтверждают имевшую место тяжелую острую надпочечниковую недостаточность.

Выводы

Таким образом, достоверная причинная зависимость патоморфологических изменений аденогипофиза и надпочечников от объема кровопотери характеризует компенсаторный механизм в условиях острой надпочечни-



ковой недостаточности, свойственной любому шоку, в том числе и постгеморрагическому.

Полученные результаты в группе материнских смертей, позволяют экстраполировать выявленные изменения и предполагать их развитие у больных, едва не погибших от массивных кровотечений в связи с прервавшейся трубной беременностью.

Характерные морфометрические изменения гипофиза и надпочечников, выявленные в случаях материнских смертей по причине внематочной беременности (3 группа), представляют собой инициальные стадии полигландулярных нарушений у едва не погибших больных от массивного кровотечения (2 группа).

Полученные данные указывают на высокую вероятность зависимости между степенью выявленных изменений аденогипофиза, объемом кровопотери и функционированием основных звеньев регуляции репродуктивной системы у пациенток, переживших критические состояния, едва не приведших к летальному исходу.

Прогнозированию и своевременной диагностике синдрома гипопитуитаризма у больных, перенесших массивные кровотечения в результате разрыва маточной трубы, следует уделять особое внимание, так как его своевременная коррекция должна способствовать восстановлению функций организма в целом для последующей реабилитации генеративной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Современные подходы к лечению эктопической беременности / Л.В. Адамян, И.С. Чернова, А.В. Козаченко // Проблемы репродукции. - 2008. Спецвыпуск. - С.177-178.
2. Баранов А.Н. Эктопическая беременность: методические рекомендации / А.Н. Баранов, Н.Г. Истомина - СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. - 32 с.
3. Сикорская Н.В. Особенности морфофункционального состояния яичников после операций на маточных трубах // XXII Междунар. Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» / Н.В. Сикорская, Д.А. Сафронова, Д.В. Соломатин / М., 2009. - с. 62-63.
4. Семёнова О.К. Состояние репродуктивной функции у женщин с внематочной беременностью / О.К. Семёнова, Л.А.Егорова // Проблемы женского здоровья. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 67-69.
5. Подолько В.П. Патоморфология шоковых изменений как один из критериев определения давности травмы / Сергеев В.В., Воскобойников Е.В., Кузнецов А.А. // Судебно-медицинская экспертиза. - 2010. - №1. - С. 10 - 13.

ПОСТУПИЛА 29.05.2013

УДК 616.314-007

П.В. Мороз, В.А. Проходная, А.С. Ломова

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОПАРДОНТАЛЬНЫМИ ОЧАГАМИ ИНФЕКЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра стоматологии №1,*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: lanart@inbox.ru

Цель: изучить особенности пародонтита при наличии периапикального очага инфекции и динамику состояния пародонта при комбинированном лечении эндодонта и пародонта.

Материалы и методы: Обследовано 34 пациента с инфекционной патологией пародонта: 16 пациентов с наличием пародонтита и одновременно с признаками хронического верхушечного периодонтита (1 группа) и 18 больных с пародонтитом и отсутствием периапикальной инфекции (2 группа). Проведена индексная оценка состояния тканей пародонта в динамике комбинированного эндодонтического и пародонтологического лечения.

Результаты: В 1 группе после ликвидации очага инфекции в апикальном периодонте индексы гигиены (налета и зубного камня), кровоточивости, гингивальный и пародонтальные индексы снижались с большей выраженностью и в



более короткие сроки по сравнению со 2 группой, что отражало более благоприятную динамику состояния десны, твердых тканей пародонта и гигиены рта при комбинированном эндодонтологическом лечении.

Заключение: эндодонтическое лечение является необходимой частью комплексного лечения эндодонтологического синдрома. Прекращение патологических процессов в апикальной части пародонта saniрует состояние маргинального пародонта, способствует снижению воспалительных реакций в пародонте с высоким градиентом с регенерации кости альвеолы в короткие сроки.

Ключевые слова: эндодонтологический синдром, пародонтит, лечение.

P.V. Moroz, V.A. Prohodnaja, A.S. Lomova

DYNAMICS FEATURES PARODONTAL DISEASE IN PATIENTS WITH ENDOPARDONTAL POCKETS OF INFECTION IN THE COMBINED TREATMENT

The Rostov state medical university,

Faculty of dentistry №1

Russia, 344022, Rostov-na-Donu, str.Nahichevan, 29. E-mail: lanart@inbox.ru

Purpose: to examine characteristics of parodontitis with periapical infection and the dynamics of parodontal status in the combined treatment of periodontal and endodontal.

Materials and methods: 34 were patient with infectious pathology of parodontal disease: 16 patients with parodontitis and availability simultaneously with signs of chronic periodontitis top (Group 1) and 18 of the patients with parodontitis and lack of periapical infections (Group 2). An index score of parodontal tissue in dynamics of combined endodontic and parodontic treatment.

Results: In Group 1 after the elimination of infection in the parodontium apical hygiene indexes (plaque and tartar), bleeding, gingival and parodontal indexes declined with greater intensity and in a shorter time compared with 2 group, reflecting a more favourable dynamics of gums, parodontal hygiene and hard tissues of the mouth with the combined endoparodonta treatment I.

Conclusion: endodontic treatment is a necessary part of a comprehensive treatment of endoparodontal syndrome. Termination of pathological processes in the apical periodontal parodontal status of marginal saniruet, helps reduce inflammatory reactions in the parodontium of high gradient with bone regeneration of alveoli in the short term.

Keywords: endoparodontal syndrome, parodontitis, treatment.

Введение

Воспалительные заболевания пародонта являются одной из наиболее актуальных проблем в стоматологии. По данным ВОЗ заболеваниями пародонта страдает от 40 до 95% взрослого населения земного шара. Выделяют страны с низким, средним и высоким уровнем распространенности воспалительных заболеваний пародонта. Существует 3 степени распространенности воспалительных заболеваний пародонта: умеренная – до 40% (в 15 странах), высокая – 40–75% (в 13 странах), очень высокая – 80–100% (в 7 странах). Россия относится к странам с высоким распространением воспалительных заболеваний пародонта [1]. Несмотря на большое число работ, посвященных пародонтиту, проблемы диагностики и лечения верхушечного периодонтита у больных с воспалительными заболеваниями пародонта сегодня рассматриваются как трудноразрешимые [2]. Вопрос о прямой и обратной связи между состоянием эндодонта и пародонта остается открытым и спорным.

Морфологическая и функциональная общность эндодонта и пародонта определяет высокую степень вероятности совместного вовлечения их в патологический процесс [3]. Эндодонтологический синдром проявляется при воспалении в пародонте, анатомически состоящем из двух участков: апикального и маргинального. Маргинальный пародонт является элементом анатомофункционального комплекса пародонта зуба, в свою очередь, апикальный пародонт — часть другого анатомофункционального комплекса — эндодонта [4]. Такая анатомическая и физиологическая близость этих образований и их функциональная дифференцированность обуславливает одновременное поражение пародонта и эндодонта при воспалении, что требует комплексного подхода к лечению.

В публикациях последних лет вопросы клиники, диагностики и лечения сочетанных поражений эндодонта и пародонта освещены недостаточно. Однако важность своевременной диагностики и лечения обострения очага эндодонтологической инфекции не подвергается сомнению. Наличие эндодонтологического очага хронической



инфекции затрудняет выбор тактики ведения пациента; кроме того, эти поражения представляют собой достаточно агрессивные стоматогенные очаги инфекции, провоцирующие очаговообусловленные соматические заболевания. Хронический воспалительный очаг в околоверхушечных тканях является источником микробной сенсбилизации и может вызвать аутосенсбилизацию организма, что может затруднить лечение пародонтита.

Цель исследования - изучить особенности пародонтита при наличии периапикального очага инфекции и динамику состояния пародонта при комбинированном лечении эндодонта и пародонта.

Материалы и методы

Обследованы 34 пациента с инфекционной патологией пародонта, которые в зависимости от наличия или отсутствия периапикальной инфекции были разделены на 2 группы: 1 группа (16 пациентов) - с наличием пародонтита и одновременно с признаками хронического верхушечного периодонтита; 2 группа (18 больных) - с пародонтитом и отсутствием периапикальной инфекции.

Возраст больных в 1 группе колебался от 19 до 53 лет, в среднем составил $45,3 \pm 1,9$ лет. Во 2 группе возраст пациентов варьировал в диапазоне от 18 до 57 лет, в среднем соответствовал $46,2 \pm 1,7$ лет. В 1 группе количество женщин было 6 (37,5%), мужчин - 10 (62,5%). Во 2 группе число женщин составило 10 (55,6%), мужчин - 8 (44,4%).

У всех больных 1 группы наблюдался хронический апикальный периодонтит: у 5 - фиброзный (31,3%), 7 - гранулематозный и 4 больных (31,3%) - гранулирующий. Таким образом, деструктивные формы периодонтита преобладали над фиброзным (68,7% против 31,3%). У всех больных 1 и 2 групп отмечали хронический генерализованный пародонтит разной степени тяжести: в 1 группе - 12 (75%) средней тяжести и 4 (25%) тяжелый пародонтит, во 2 группе - 11 (61%) средней тяжести и 7 (39%) больных пародонтит тяжелой степени. Таким образом, в двух группах преобладала средняя степень тяжести воспалительных заболеваний пародонта.

У больных 1 группы на первом этапе проводили эндодонтическое лечение. При этом по общепринятому стандарту сначала препарировали каналы, затем обрабатывали их антисептиками и пломбировали. При гранулематозном воспалении использовали временное пломбирование пастами с гидроокисью кальция от 2 нед. до 2 мес. перед постоянным пломбированием. При гранулирующем периодонтите каналы изначально заполняли йодоформенной пастой для устранения явлений подострого воспаления, затем проводили временное пломбирование пастами с гидроокисью кальция и только затем осуществляли постоянное пломбирование. Далее подключали пародонтологическое лечение: снятие зубных отложений, санация пародонтальных карманов, медикаментозная терапия, шинирование, оптимизация окклюзионных взаимоотношений, хирургическое лечение (у 11 больных). Во 2 группе лечение пародонтита заключалось в следующем: после шинирования зубов гибкой керамикой проводилось избирательное шлифование. Следующим этапом было хирургическое лечение - открытый кюретаж, в ходе которого очищенные карманы заполнялись гидроокисью кальция.

Для оценки состояния пародонта использовали индекс

зубного налета Silness-Loe, индекс зубного камня Ennever с соавт., комбинированный гигиенический индекс Stallard, индекс кровоточивости десны по Muhlemann- Cowel, индекс рецессии десны StahlMorris, комбинированные пародонтальные индексы Russel и Ramfjord. В рамках рентгенологического этапа исследования был проведен анализ ортопантограмм с целью оценки степени тяжести деструктивного процесса в пародонте и верхушечном периодонте.

Состояние пародонта изучали через 1 мес. и 6 мес. от начала лечения.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США). В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни ввиду отличия распределения показателей от нормального. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Результаты

У больных 1 группы преобладающими жалобами были: локальная зубная боль, усиливающаяся при действии температурных раздражителей или приеме пищи, чистке зубов, накусывании пищи (100%, $n=16$), повышенная кровоточивость десны (93,8%, $n=15$), наличие обильных над- и поддесневых наложений (93,8%, $n=15$), неприятный запах из полости рта (87,5%, $n=14$), зуд, жжение и болевые ощущения в деснах (87,5%, $n=14$), изменение цвета десны (100%, $n=16$), подвижность и смещение зубов (81,3%, $n=13$), гноетечение из свищевых ходов в проекции периапикальной области, пародонтальных карманов (50%, $n=8$). У больных 2 группы структура жалоб была схожей: выраженная кровоточивость десен (100%, $n=18$), образование над- и поддесневого зубного камня (88,9%, $n=16$), галитоз (94,4%, $n=17$), покраснение десен (100%, $n=18$), подвижность зубов (83,3%, $n=15$), гноетечение из свищевых ходов и пародонтальных карманов (33,3%, $n=6$). У больных 1 группы выраженность болевого синдрома была выше.

При осмотре ротовой полости у пациентов обеих групп отмечался мягкий и твердый зубной налет. Поддесневой зубной камень визуализировался на передней и боковой группах зубов, а мягкий зубной налет - на жевательной и пришеечной областях боковой группы зубов. Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта было обусловлено не столько нерациональной гигиеной полости рта, сколько повышенной десквамацией эпителия десны, экссудативными явлениями и пролабированием грануляций из пародонтальных карманов. При пальпации десен отмечалась болезненность, гнойное отделяемое из пародонтальных карманов.

Глубина пародонтальных карманов в двух группах колебалась от 3 до 8 мм и в среднем составила: в 1 группе - $4,69 \pm 0,27$ мм, а во 2 группе - $5,62 \pm 0,34$ мм.

Исходная индексная характеристика состояния пародонта у больных 1 и 2 групп отражена в табл.1.



Таблица 1

Исходное состояние тканей пародонта в клинических группах

Показатель	1 группа	2 группа	p
Индекс зубного налета	2,4±0,2	2,6±0,3	0,89
Индекс зубного камня	2,7±0,1	2,9±0,4	0,92
Комбинированный гигиенический индекс	2,6±0,2	2,5±0,1	0,91
Индекс кровоточивости десны	2,7±0,3	2,9±0,2	0,82
Индекс рецессии десны, %	68,9±2,8	74,3±2,2	0,16
Пародонтальный индекс Russel	5,4±0,4	6,3±0,5	0,08
Пародонтальный индекс Ramfjord	5,0±0,2	5,7±0,4	0,09

Исходно величины пародонтальных индексов в двух группах достоверно не отличались между собой и свидетельствовали о выраженных проявлениях воспалительных изменений в пародонте. Рентгенологическое исследование челюстей позволяло определить резорбцию костной ткани межзубных перегородок более чем на 2/3 длины корня до полного исчезновения.

Отмечалась деформация изображения корней зубов на рентгенограмме за счет минерализованных назубных отложений. Какие-либо изменения в глубоких отделах альвеолярных отростков и тел челюстей не выявлялись.

Динамика пародонтальных индексов в 1 и 2 группах после комбинированного лечения представлена в табл.2-3.

Таблица 2

Динамика пародонтальных индексов в 1 группе после комбинированного лечения

Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 6 мес.
Индекс зубного налета	2,4±0,2	1,25±0,13*	0,67±0,07*
Индекс зубного камня	2,7±0,1	1,41±0,09*	0,93±0,09*
Комбинированный гигиенический индекс	2,6±0,2	1,52±0,24*	0,89±0,12*
Индекс кровоточивости десны	2,7±0,3	2,1±0,17*	0,84±0,08*
Индекс рецессии десны, %	68,9±2,8	45,3±1,9*	25,1±1,3*
Пародонтальный индекс Russel	5,4±0,4	2,8±0,32*	1,9±0,14*
Пародонтальный индекс Ramfjord	5,0±0,2	2,4±0,29*	1,7±0,17*

Примечание: * достоверное отличие по сравнению с исходными данными при p<0,05

Таблица 3

Динамика пародонтальных индексов во 2 группе

Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 6 мес.
Индекс зубного налета	2,6±0,3	1,89±0,13*	1,26±0,11*
Индекс зубного камня	2,9±0,4	1,93±0,19*	1,67±0,17*
Комбинированный гигиенический индекс	2,5±0,1	1,90±0,11*	1,52±0,15*
Индекс кровоточивости десны	2,9±0,2	2,5±0,18	1,48±0,08*
Индекс рецессии десны, %	74,3±2,2	55,8±2,57*	38,5±3,08*
Пародонтальный индекс Russel	6,3±0,5	4,6±0,48*	2,8±0,208
Пародонтальный индекс Ramfjord	5,7±0,4	3,5±0,31*	2,6±0,25*

Примечание: * достоверное отличие по сравнению с исходными данными при p<0,05



У пациентов 1 и 2 групп индексы гигиены, кровоточивости и пародонтальные индексы отражали благоприятную динамику состояния десны, твердых тканей пародонта и гигиены полости рта. Однако у больных 1 группы после эндодонтического лечения выраженность воспалительных изменений пародонта снижалась с более высоким градиентом по сравнению с лечением пациентов с пародонтитом без патологии эндодонта. В 1 группе больных достигалось достаточно быстрое (14 дней) начало регенерации кости альвеолы. Во 2 группе купирование воспалительного процесса происходило в среднем за 24- 28 дней.

На ортопантомограммах костей челюстей в динамике у пациентов обеих групп было отмечено уменьшение костных и фуркационных дефектов разной степени, уплотнение костной структуры, восстановление межальвеолярных перегородок. Через 6 мес. на ортопантомограммах в обеих группах обнаруживалась нормализация костного рисунка при сохранении на отдельных участках очагов остеосклероза: контур альвеолярной кости становился четким, межальвеолярные перегородки приобретали дугообразную форму, костные карманы уменьшались.

Таким образом, эндодонтическое лечение является необходимой частью комплексного лечения эндодонтического синдрома, способствует более быстрому купированию воспалительных процессов в пародонте. Быстрое разрешение пародонтальных воспалительных изменений после первичного лечения верхушечного периодонтита является отличительной чертой эндодонтического синдрома.

Обсуждение

Большая распространённость и постоянный рост среди населения заболеваний пародонта, его осложнений и сочетаний с заболеваниями пульпы зуба, роль данной патологии в потере зубов, трудности лечения сочетанной эндодонтической и пародонтической патологии вызывают постоянный интерес к этой проблеме.

В стоматологии установленным фактом является структурное единство пульпы зуба и пародонта [5]. Пульпа и периодонт как составляющая пародонта связаны между собой анатомически через апикальное отверстие, латеральные каналы и дентинные каналы, а также функционально посредством сосудистых анастомозов

[3]. Больше всего сосудистых петель на верхушке корня, однако, они наблюдаются и в верхней его трети, в том числе и у разветвления корней [6]. Структурно-функциональное единство эндодонта и периодонта лежит в основе понятия «эндодонтического синдрома», одним из проявлений которого является начало воспаления в тканях пародонта, а затем переход его на ткани зуба, включая корневые каналы и пульпу [7]. Находясь у истоков формирования и активного использования термина «эндодонтический синдром», на настоящем этапе мы считаем возможным использованием также термина «эндодонтический континуум». «Континуум» (continuum, лат.) связан с понятиями времени и пространства, сменности событий, их взаимообусловленности и дословно обозначает непрерывную совокупность событий. Вследствие этого, термин «эндодонтический континуум» в большей мере, чем эндодонтический синдром, подчеркивает взаимообусловленность и двусторонний характер непрерывной связи между воспалением эндодонта и пародонта.

В тех случаях, когда эндодонтическое лечение сочеталось с пародонтологическим, процессы регенерации в пародонте развивались вдвое быстрее и достигалась устойчивая ремиссия воспаления пародонта. Это обстоятельство косвенно указывает на решающую роль воспаления эндодонта в этиопатогенезе пародонтита при эндодонтическом синдроме. Независимо от того, где первично локализовалось воспаление – в пародонте или эндодонте, прекращение патологических процессов в апикальной части периодонта saniрует состояние маргинального периодонта и способствует более быстрому купированию заболевания.

Выводы

При сочетанном поражении эндодонта и пародонта эндодонтическое лечение на начальном этапе позволяет обеспечить благоприятную динамику последующего лечения пародонтита с купированием воспалительного процесса в пародонте в короткие сроки.

Прекращение патологических процессов в апикальной части периодонта способствует более эффективному лечению пародонтита по сравнению с лечебными мероприятиями при пародонтите без патологии периодонта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. - М.: Медицинское информационное агентство, 2009. -336 с.
2. Иорданишвили А.К. Заболевания эндодонта, пародонта и слизистой оболочки полости рта. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. -344 с.
3. Цепов Л.М., Николаев А.И., Михеева Е.А. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта. - М: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
4. Галеева З.Р. Морфофункциональные и этиопатогенетические связи при патологии эндодонта и пародонта //Эндодонтия today. – 2012. - № 2. – С. 3–7.
5. Галеева З.Р. Мухамеджанова Л.Р., ГруберН.М. Тубулярный путь микробной инвазии у пациентов с эндодонтическими очагами инфекции // Практическая медицина. – 2012. - № 8(64). – Том 2. – С. 31 – 34.
6. МухамеджановаЛ.Р.Оценка распространенности и структура эндодонтических поражений: значение в клинической практике // Клиническая стоматология. -2011.-№ 2.-С.99-101.
7. Мороз П.В., Гаджиев Н.М., Кононенко С.Л. Эндодонтическое лечение в комплексной терапии пародонтита. –URL: <http://www.city-dent.ru>. (Дата обращения: 25.05.2013)

ПОСТУПИЛА 01.06.2013



И.Н. Подольский¹, С.Ю. Штрыголь², В.А. Зубков¹, И.С. Гриценко¹

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО АНТИДЕПРЕССАНТА С НООТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ 2-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛАМИНОМЕТИЛХИНОЛИН-4-ОНА С ВЕЩЕСТВАМИ, ВОЗБУЖДАЮЩИМИ И УГНЕТАЮЩИМИ ЦНС

*Национальный фармацевтический университет,
¹кафедра медицинской химии, ²кафедра фармакологии
Украина, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: ilya.podolsky@gmail.com*

Цель: исследовать возможные взаимодействия 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (3-AMQ) с психотропными веществами возбуждающего и угнетающего действия.

Материалы и методы: взаимодействие исследуемого вещества со стрихнином и тиосемикарбазидом исследовано на судорожных моделях, с кофеином – в тесте открытого поля, с веществами угнетающего типа (тиопентал-натрий, этанол) – по длительности наркозного сна.

Результаты: на судорожных моделях для 3-AMQ выявлена тенденция к ослаблению конвульсивного действия судорожных ядов. В тесте открытого поля 3-AMQ нивелировал анксиогенные эффекты кофеина, что выражалось в увеличении исследовательской активности. На модели тиопенталового наркоза выявлена тенденция к увеличению времени входа в наркоз (до 18%) и уменьшению его длительности (до 17%), а на модели этанолового наркоза на 19,2% ($p < 0,05$) уменьшалась длительность наркозного сна животных.

Заключение: доказано отсутствие у 3-AMQ проконвульсивных свойств, потенцирующего взаимодействия с барбитуратами, выявлено благоприятное модулирующее влияние на эффект кофеина. Установлена алкопротекторная активность 3-AMQ.

Ключевые слова: 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он, взаимодействие, модели судорог, открытое поле, наркозный сон.

I.N. Podolsky¹, S.Yu. Shtrygol², V.A. Zubkov¹, I.S. Gritsenko¹

INTERACTION OF PERSPECTIVE ANTIDEPRESSANT WITH NOOTROPIC PROPERTIES 2-METHYL-3-PHENYLAMINOMETHYLQUINOLIN-4-ONE WITH CNS STIMULANTS AND DEPRESSANTS

*National University of Pharmacy,
¹Medicinal chemistry department, ²Pharmacology department
Ukraine, 61002, Kharkov, Pushkinskaya str., 53. E-mail: ilya.podolsky@gmail.com*

Purpose. To research possible interactions of 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one (3-AMQ) with CNS stimulants and depressants.

Materials and methods. The interaction of the said substance with strychnine and thiosemicarbazide was studied on the seizure models, with caffeine – in the open field test, with CNS depressants (sodium thiopental, ethanol) – measuring duration of the anesthetic sleep.

Results. The trend of attenuation of strychnine and thiosemicarbazide convulsive action was revealed on seizure models for 3-AMQ. In the open field test 3-AMQ leveled the anxiogenic effects of caffeine that was reflected in the exploratory activity increase. The trend of elongation of narcosis induction time (up to 18%) and reduction of narcosis duration (up to 17%) was found in the model using thiopental-induced anesthesia. In the ethanol-induced narcosis 3-AMQ reduced the duration of animals' anesthetic sleep by 19.2% ($p < 0,05$).

Summary. The absence of pro-convulsive properties and potentiating interactions with barbiturates was proved for 3-AMQ. Beneficial modulating influence on effects of caffeine was revealed. The alcoprotective activity of 3-AMQ was proved.

Key words: 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one, interaction, seizure models, open field test, narcosis sleep.



Введение

Депрессивные расстройства и коморбидная патология в современном мире являются всё более распространенной причиной потери трудоспособности населения, что, по данным ВОЗ, имеет значительные социально-экономические последствия [1]. Основная роль в их лечении принадлежит антидепрессантам, которые позволяют модулировать обмен нейромедиаторов, влияя на патогенез заболевания. Однако применение этих препаратов ограничивается высоким риском развития побочных эффектов и

широким спектром противопоказаний [2]. Таким образом, исследование и внедрение в медицинскую практику новых антидепрессантов, обладающих улучшенными фармакотерапевтическими свойствами, является актуальной задачей.

Объектом данного исследования является 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он (3-AMQ), синтезированный на кафедре медицинской химии Национального фармацевтического университета и проявивший себя как перспективный антидепрессант с ноотропными свойствами (рис. 1) [3].

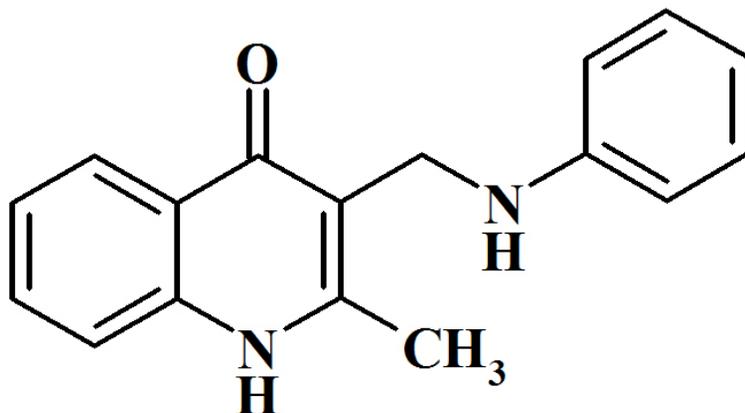


Рисунок 1. Структурная формула 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она.

В эксперименте 3-AMQ в дозе 100 мг/кг проявил выраженные антидепрессивные и антиамнестические свойства, что объясняется его влиянием на обмен церебральных моноаминов. Преимуществом его как антидепрессанта является быстрый терапевтический эффект – уже после трехкратного введения 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он в тесте Порсолта значительно превосходил препарат сравнения имипрамин, эффект которого наблюдался только на 14-е сутки эксперимента. Более того, для 3-AMQ доказано наличие ряда дополнительных полезных эффектов – антигипоксического и актопротекторного [4].

Изучение взаимодействия фармакологически активной психотропной субстанции с веществами, обладающими возбуждающим и угнетающим действием на ЦНС, является обязательным этапом доклинических испытаний [5]. Эти исследования, с одной стороны, способствуют пониманию механизмов психотропных эффектов, а с другой – позволяют прогнозировать возможный спектр побочных эффектов и потенциальных несовместимостей.

Цель работы: исследовать в эксперименте возможное взаимодействие перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она с нейротропными веществами разной направленности действия.

Материалы и методы

Для изучения взаимодействия 3-AMQ с веществами, возбуждающими ЦНС, использованы модели судорог, вызванных тиосемикарбазидом и стрихнином, а также

тест открытого поля на фоне введения кофеина. Основным механизмом судорог, индуцированных тиосемикарбазидом, является угнетение глутаматдекарбоксилазы, катализирующей превращение глутаминовой кислоты в ГАМК [6]. Возбуждающее действие стрихнина обусловлено антагонизмом с глицином – тормозным медиатором в ЦНС [7]. Нейрохимический механизм стимулирующего влияния кофеина основан на конкурентном антагонизме с аденозином [7]. Таким образом, выбранные методики позволяют выявить вовлечение ГАМК-, глицин- и аденозинергических механизмов в реализацию психотропных эффектов 3-AMQ.

Дизайн всех экспериментов предполагал профилактическое введение 3-AMQ в виде водной тонкодисперсной суспензии, стабилизированной Твином-80, в дозе 100 мг/кг через зонд в желудок 1 раз в сутки на протяжении 3 дней. Последнее введение осуществлялось за 40-60 мин. до опыта. Животным контрольных групп вводили соответствующий объем дистиллированной воды.

Взаимодействие 3-AMQ с судорожными ядами изучено на 30 белых беспородных мышцах-самцах массой 22-26 г. Тиосемикарбазид вводили подкожно в дозе 25 мг/кг, стрихнин – в дозе 1,2 мг/кг. Эффект оценивали по следующим параметрам: латентный период первого приступа, общее количество и тяжесть пароксизмов, время гибели и летальность. Интенсивность пароксизмов оценивали в баллах: 1 – мышечные подергивания, 2 – маневный бег, 3 – клонические приступы, 4 – тонико-клонические судороги с боковым положением, 5 – тоническая экстензия, 6 – тоническая экстензия, которая привела к гибели животного [8].



Взаимодействие 3-AMQ с кофеином исследовано на 24 белых беспородных мышах-самцах массой 20-26 г в тесте открытого поля [9]. Кофеин-бензоат натрия вводили в дозе 50 мг/кг внутривнутрибрюшинно в виде водного раствора за 30 минут до эксперимента. Оценивали количество пересеченных квадратов, обследованных отверстий, вертикальных стоек, актов груминга, а также фекальных болюсов и актов уринации.

Для анализа взаимодействия 3-AMQ с веществами, угнетающими ЦНС, использованы методики определения длительности наркотического сна, вызванного тиопентал-натрием и этанолом. Выбор данных моделей продиктован тем, что тиопентал-натрий имеет рецепторный механизм действия (влияние на аллостерический участок ГАМК-бензодиазепин-барбитурового комплекса с повышением аффинитета ГАМК к рецепторам), тогда как эффект спирта этилового не имеет рецепторного механизма, а обусловлен изменениями межнейронных коммуникаций вследствие высокой тропности этанола к мембранным липидам нейронов. Исследование проводили на 62 белых беспородных мышах-самцах массой 22-26 г. Тиопентал-натрий (60 мг/кг внутривнутрибрюшинно) и спирт этиловый (12,5% раствор, 5,5 г/кг внутривнутрибрюшинно) вводили через 30 мин после последнего введения 3-AMQ. Определяли латентный период бокового положения и длительность наркотического сна [5]. На модели этанолового наркоза в качестве препарата сравнения взят классический актопротектор бемитил (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно в виде водного раствора).

Для статистической обработки результатов использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий W Уайта при его отсутствии.

Результаты и обсуждение

Показатели, полученные для 3-AMQ на обеих судорожных моделях, достоверно не отличаются от данных контрольной группы (табл. 1). На тиосемикарбазидной модели имеет место тенденция к увеличению как латентного периода судорог (на 15,0%), так и времени гибели (на 11,6%). Привлекают внимание показатели тяжести пароксизмов при введении стрихнина на фоне 3-AMQ, где только у 2 животных из 8 (25%) против 3 из 5 в контрольной группе (60%) на момент гибели имели место наиболее тяжелые судороги – тоническая экстензия, остальные погибали при отсутствии тонического компонента. Эти результаты могут свидетельствовать об ослаблении конвульсивного действия как тиосемикарбазида, так и стрихнина на фоне 3-AMQ, что не связано с его непосредственным влиянием на ГАМК-ергические и глицинергические процессы в ЦНС. Положительным фактом является отсутствие проконвульсивного действия 3-AMQ, которое в клинической практике может осложнять применение антидепрессантов, особенно трициклических (имипрамин, кломипрамин, мапротилин) [10].

Таблица 1

Взаимодействие 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (100 мг/кг) с судорожными ядами (тиосемикарбазид, стрихнин)

Показатель	Конвульсант			
	Тиосемикарбазид, 25 мг/кг		Стрихнин, 1,2 мг/кг	
	Контроль, n=8	3-AMQ 100 мг/кг, n=9	Контроль, n=5	3-AMQ 100 мг/кг, n=8
Латентный период судорог, мин	44,81±2,26	51,54±3,11	4,00±0,22	4,10±0,14
Тяжесть судорог, баллы	5,88±0,13	6,00±0,00	5,20±0,49	4,50±0,33
Число клонических и тонических приступов на одну мышь	3,00±0,85	2,44±0,56	1,00±0,00	1,38±0,18
Число мышей с судорогами, %	клоническими	100	100	100
	тоническими	100	100	60
Время гибели, мин	59,29±3,71	66,20±3,63	4,38±0,25	4,59±0,17
Длительность судорожного периода, мин	14,48±5,29	14,68±4,41	0,38±0,04	0,50±0,04

В тесте открытого поля кофеин достоверно снижал показатель исследовательского поведения животных (количество обследованных отверстий) на 55,9% (p<0,01), что повлекло снижение суммы показателей ориентировочно-исследовательской активности на 50,2%, а также суммы всех видов активности на 24,1% (табл. 2). При этом достоверно возрастала сумма показателей эмоциональных реакций и их вегетативного сопровождения (количество актов груминга, фекальных болюсов и уринаций) на 127,3%. Полученные результаты свидетельствуют о повы-

шении эмоциональной активности в условиях стрессовой ситуации, моделируемой в тесте открытого поля, что соответствует анксиогенным свойствам кофеина [11].

3-AMQ устранял эффекты кофеина, что выражалось в достоверном увеличении исследовательской активности (как обследования отверстий, так и стоек), а также тенденции к снижению эмоциональной активности животных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии исследуемого вещества на функции ЦНС при сочетании с кофеином.



Взаимодействие 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (100 мг/кг) с кофеином в тесте открытого поля

Показатели (за 3 мин)	Контроль, n=7	Кофеин (50 мг/кг), n=8	3-AMQ (100 мг/кг) + кофеин (50 мг/кг), n=9
Локомоторная активность (пересеченные квадраты)	51,1±3,4	49,0±9,0	59,9±7,3
Ориентировочно-исследовательская активность:			
– обследованные отверстия	42,0±4,7	18,5±3,4** (-55,9%)	30,8±4,9
– вертикальные стойки	5,4±2,5	5,1±2,0	10,9±3,8
– сумма	47,4±4,0	23,6±4,7** (-50,2%)	41,7±5,6#
Эмоциональные реакции:			
– груминг	0,71±0,29	2,13±0,79	2,33±0,85
– болусы	0,71±0,36	1,13±0,35	0,44±0,24
– уринации	0,0	0,0	0,0
– сумма	1,43±0,37	3,25±0,68* (+127,3%)	2,78±0,78
Сумма всех видов активности	100,00±5,64	75,88±12,95 (-24,1%)	104,33±10,96

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно группы контроля; # – $p < 0,05$ относительно группы кофеина.

На фоне 3-AMQ выявлена тенденция к увеличению времени входа в наркоз, вызванный тиопентал-натрием, на 18% и уменьшению его длительности на 17% (табл. 3).

Таблица 3

Взаимодействие 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-она (100 мг/кг) с барбитуратами на модели тиопенталового наркоза

Показатель	Контроль, n=15	3-AMQ (100 мг/кг), n=7
Количество мышей с боковым положением	14	7
Время входа в наркоз, мин	2,16±0,11	2,38±0,30
Длительность наркоза, мин	73,6±17,97	61,50±27,58
	68,69±17,44*	

Примечание. * – показатель с учетом одного животного, у которого наркоз не наступил.

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии у 3-AMQ потенцирования угнетающего действия барбитурата, а выявленные тенденции соответствуют установленному ранее стимулирующему характеру влияния исследуемой субстанции на функции ЦНС [3].

На модели этанолового наркоза 3-AMQ на 19,2% ($p < 0,05$) уменьшал длительность наркозного сна животных, в то время как эффект бемитила не достиг статистически значимого уровня (табл. 4).



Таблица 4

Взаимодействие 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она (100 мг/кг) и бемитила (50 мг/кг) с этанолом на модели наркозного сна

Группа (количество животных)	Длительность наркозного сна, мин	Изменения, %
Контроль (n=17)	114,6±9,8	–
3-АМQ, 100 мг/кг (n=17)	92,6±7,0#	-19,2
Бемитил, 50 мг/кг (n=6)	96,3±12,9	-16,0

Примечание. # – p<0,05 относительно группы контроля.

Полученные результаты свидетельствуют об алкопротекторном влиянии 3-АМQ при сочетании со спиртом этиловым. Данный характер взаимодействия можно считать благоприятным, так как большинство известных антидепрессантов несовместимо с алкоголем, в том числе в составе лекарственных форм.

Таким образом, 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-он, который изучается как перспективный антидепрессант с ноотропными свойствами, лишен проконвульсивных свойств, благоприятно модулирует фармакологические эффекты кофеина, не потенцирует действие барбитуратов, а также обладает алкопротекторной активностью.

Выводы

1. Исследованы взаимодействия перспективного антидепрессанта с ноотропными свойствами 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она с нейротропными веществами возбуждающей (тиосемикарбазид, стрихнин, кофеин) и угнетающей (тиопентал-натрий, спирт этиловый) направленности действия.

2. Доказано отсутствие у 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она проконвульсивных свойств, а также потенцирующего взаимодействия с барбитуратами, выявлено благоприятное модулирующее влияние на эффекты кофеина.

3. Установлена алкопротекторная активность 2-метил-3-фениламинотилхинолин-4-она, что может служить его преимуществом как перспективного антидепрессанта.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. World Health Statistics 2012 / Geneva : WHO, 2012. – 176 p.
- Scharzberg A.F. Manual of clinical psychopharmacology : 7th edition / A.F. Scharzberg, J.O. Cole, C. DeBattista. – American Psychiatric Publishing, Inc., 2010. – P. 37-168.
- 2-Метил-3-фениламинотилхинолин-4-он – потенциальный антидепрессант с ноотропными свойствами / С.Ю. Штрыголь, В.А. Зубков, И.Н. Подольский, И.С. Гриценко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 7-9.
- Патент України №70698 на корисну модель. Застосування 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону як засобу антигіпоксичної, актопротекторної та антиалкогольної дії / С.Ю. Штрыголь, І.М. Подольський, В.О. Зубков, І.С. Гриценко. – № u201113573 ; заявл. 18.11.11 ; опубл. 25.06.12, Бюл. № 12.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
- Раевский К.С. Нейрохимические аспекты фармакологии ГАМК-ергических веществ / К.С. Раевский // Фармакол. и токсикол. – 1981. – № 5. – С. 517-528.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
- Штрыголь С.Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах: [монография]. – Х.: Авиаста ВЛТ, 2007. – 360 с.
- Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 119-122.
- Jackson M.J. Depression and anxiety in epilepsy / M.J. Jackson, D. Turkington // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2005. – Vol. 76, suppl. 1. – i45-i47.
- The anxiogenic-like effect of caffeine in two experimental procedures measuring anxiety in the mouse is not shared by selective A(2A) adenosine receptor antagonists / M. El Yacoubi, C. Ledent, M. Parmentier et al. // Psychopharmacology. – 2000. – Vol. 148, № 2. – P. 2153-2163.

ПОСТУПИЛА 30.04.2013



Н.Е. Сельский¹, Л.А. Мусина², Е.С. Ефремова³, А. Фан⁴

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТИ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДЕФЕКТА ДНА ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ ПРИ НАПРАВЛЕННОЙ ТКАНЕВОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ С ПОМОЩЬЮ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ ИЗ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ И КОСТНОЙ ТКАНИ

¹ЗАО «Косметическая лечебница», отделение имплантологии, костной пластики, челюстно-лицевой хирургии

Россия, Республика Башкортостан, 450009, г. Уфа, ул Комсомольская, 37. E-mail: natan-s@ya.ru

²ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России», г. Уфа Россия, Республика Башкортостан, 450009, г. Уфа, ул Р. Зорге 67/1. E-mail: morphoplant@mail.ru

³МБУ «Городская больница №1» Ханты-Мансийского АО-ЮГРА, г. Нижневартовск Россия, 628609, г. Нижневартовск, ул. Ленина, 1. E-mail: ekaterina.efremova.85@mail.ru

⁴Ростовский государственный медицинский университет, кафедра стоматологии № 3

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

Цель: провести оценку восстановительной способности слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи и остеогенеза при применении аллотрансплантатов из твердой мозговой оболочки (ТМО) и костной ткани при перфорации во время операции синус-лифтинг.

Материалы и методы: экспериментальные исследования проведены на 12 свиньях. Всего выполнено 24 оперативных вмешательства. Через 6 месяцев после операции и закрытия дефекта дна верхнечелюстной пазухи с помощью аллотрансплантатов из ТМО проводили гистологическое исследование образцов костной ткани и слизистой оболочки.

Результаты: на поверхности ТМО слизистая оболочка гайморовой пазухи восстанавливалась со всеми характерными структурными элементами.

Заключение: доказано, что применение аллотрансплантатов было эффективным для заполнения костного дефекта и восстановления морфологической и функциональной способности слизистой оболочки гайморовой пазухи.

Ключевые слова: перфорация, синус-лифтинг, тканевая регенерация, слизистая оболочка, аллотрансплантат.

N.E. Sel'skij¹, L.A. Musina², E.S. Efremova³, A. Fan⁴

GISTOMORFOLOGIC FEATURES OF THE REGENERATION OF BONE AND MUCOUS MEMBRANE OF THE MAXILLARY SINUS FLOOR DEFECT WITH DIRECTIONAL TISSUE REGENERATION USING FIRM BRAIN ENVELOPE-BEARING CELLS AND ALLOGRAFTS

¹«Cosmetic clinic», Ufa.

37, Komsomolskaya str., Ufa, 450009, Republic of Bashkortostan, Russia. E-mail: natan-s@ya.ru

²«Allrussian Center of eye and plastic surgery of Ministry of health of Russia», Ufa.

67/1, R. Zorge str., Ufa, 450075, Republic of Bashkortostan, Russia. E-mail: morphoplant@mail.ru

³City hospital №1, Nizhnevartovsk.

18, Lenina str., Nizhnevartovsk, 628609, Russia.

⁴Rostov State Medical University, Faculty of Dentistry №3

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

Purpose: To evaluate the regenerative capacity of the mucous membrane of the maxillary sinus and osteogenesis in the application of firm brain envelope-bearing cells and allografts (TMO) and bone at perforation during a sinus inlay.



В первой серии опытов для закрытия перфорации использовали мембрану из твердой мозговой оболочки свиньи для направленной тканевой регенерации, затем вводили порошкообразный стимулятор остеогенеза из теменной кости животного. На трепанационное костное окно с наружной стороны также помещали трансплантат из твердой мозговой оболочки свиньи.

Во второй серии опытов для закрытия перфорации использовали мембрану для направленной тканевой регенерации из твердой мозговой оболочки животного, затем вводили порошкообразный стимулятор остеогенеза из теменной кости. На трепанационное костное окно с наружной стороны помещали костный блок из теменной кости свиньи.

В третьей серии опытов для закрытия перфорации использовали мембрану для направленной тканевой регенерации из твердой мозговой оболочки животного, затем вводили порошкообразный стимулятор остеогенеза из теменной кости. На трепанационное костное окно с наружной стороны помещали костный блок из теменной кости свиньи.

В контрольной группе (IV серия) перфорацию слизистой оболочки ничем не закрывали, синус-лифтинг не проводили.

Порядок использования аллотрансплантатов при проведении экспериментальных исследований отражен в табл. 1.

Таблица 1

Объем использования аллотрансплантатов в экспериментальных исследованиях

Серии опытов	Мембрана из твердой мозговой оболочки	Порошкообразный стимулятор остеогенеза из теменной кости свиньи	Костный блок из теменной кости свиньи	Мембрана из твердой мозговой оболочки на трепанационное окно с наружной стороны
I	+	+	-	+
II	+	+	+	-
III	+	+	+	-
Контрольная группа (IV)	-	-	-	-

В послеоперационном периоде за животными велось динамическое наблюдение. На второй день после операции общее состояние всех животных было удовлетворительное. Животные начали принимать пищу. Отек в области верхней челюсти уменьшался к третьему – четвертому дню. Послеоперационные раны у всех свиней зажили первичным натяжением. На 14-й день после операции в области послеоперационных ран имелся линейный рубец, прикрытый отросшей шерстью. Экскурсия воздуха в области верхних дыхательных путей не нарушена. Животные активно принимали пищу. Признаки инфекционного воспаления в области раны отсутствовали.

Через 6 месяцев животные выводились из эксперимента. Таким образом, забор материала производился через 6 месяцев от момента проведения операции. Для гистологического исследования были взяты костный фрагмент передней стенки верхнечелюстной пазухи в области трепанационного окна и слизистая оболочка в месте перфорации. Гистологическое и электронномикроскопическое исследование образцов ткани проводили после стандартного изготовления срезов. Костный фрагмент фиксировали в нейтральном 10% забуференном формалине в течении 7 дней, после чего образцы подвергались обычной гистологической проводке с использованием электролитической декальцинации в перенасыщенном растворе ЭДТА. Затем вырезали образцы ткани для гистологического исследования, проводили по нарастающей концентрации спиртов и апельсинового масла и заливали в парафин. Из заключенных в парафин блоков готовили серийные гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином по Бокку и Мейеру, а затем докрашивали эозином.

Результаты исследования

В опытной группе I для закрытия перфорации слизистой использовали трансплантат твердой мозговой оболочки, затем насыпали порошкообразный стимулятор остеогенеза и с наружной стороны перфорацию в кости закрывали вторым трансплантатом твердой мозговой оболочки. Через 6 месяцев большая часть аллотрансплантата твердой мозговой оболочки, закрывающего область перфорации слизистой, замещалась новообразованной оформленной соединительной тканью, которая была представлена относительно плотно расположенными пучками коллагеновых волокон. Между волокнами просматривались веретенообразной формы фибробласты и фиброциты. При окраске препаратов по Ван-Гизону пучки коллагеновых волокон окрашивались в ярко красный цвет, что свидетельствовало о зрелости соединительнотканых структур. На этой плотной соединительнотканой пластинке гистологически выявлялись все структурные элементы, характерные для слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи - большое количество простых альвеолярных желез, лимфоидных элементов в строме, однослойный многоярусный цилиндрический мерцательный эпителий.

В одном из гистологических препаратов в толще замещенного трансплантата с одного конца наблюдался довольно крупный участок новообразованной незрелой костной ткани - грубоволокнистой ретикулофиброзной ткани с замурованными в нее остеоцитами. На другом препарате под полосой замещившегося аллотрансплантата твердой мозговой оболочки был обнаружен целый ряд костных балок новообразованной незрелой костной тка-



ни, вероятно сформированных в результате действия стимулятора остеогенеза, помещенного во время операции под трансплантатом в области перфорации костной стенки. Костные балки располагались в относительно рыхлой соединительной ткани, подобной фиброретикулярной. По краям костных балок хорошо просматривались цепочки удлиненных клеток – остеобластов, синтезирующих остеоид. По краю данного участка определялись признаки ремоделирования незрелой костной ткани в зрелую костную ткань, которая закрывала область перфорации. В ней уже определялись характерные для пластинчатой кости остеоны.

Костная ткань вокруг области перфорации стенки верхнечелюстной пазухи по своей структуре представляла типичную пластинчатую кость. В слизистой оболочке, выстилающей области вокруг перфорации, признаков воспалительных явлений не обнаруживалось. Соединительнотканная пластинка слизистой со всеми ее структурными элементами и однослойный многорядный цилиндрический мерцательный эпителий имели характерное для нормы строение.

Таким образом, в опытной группе I через 6 месяцев после операции аллотрансплантат твердой мозговой оболочки полностью замещался плотным оформленным соединительнотканным регенератом, на поверхности которого восстанавливалась слизистая оболочка гайморовой пазухи со всеми ее структурными элементами. В области перфорации костной стенки определялись морфологические признаки всех стадий прямого остеогенеза: новообразованные костные балки, последовательно ремодулирующиеся в зрелую пластинчатую костную ткань.

В опытной группе II для закрытия перфорации слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи использовали аллотрансплантат твердой мозговой оболочки и аллогенную декальцинированную теменную кость для закрытия перфорации костной стенки, между которыми насыпали порошкообразный стимулятор остеогенеза. Через 6 месяцев аллотрансплантат твердой мозговой оболочки замещался плотной соединительной тканью с однонаправленными пучками коллагеновых волокон. По поверхности соединительнотканного регенерата восстанавливалась слизистая оболочка гайморовой пазухи. Альвеолярные железы в строме и эпителиальный тканевой пласт слизистой оболочки имели структуру, типичную для нормы. В отдельных участках выявлялись признаки регенерации эпителиального пласта – один ряд клеток постепенно переходил в несколько рядов эпителиальных клеток. В области перфорации костной стенки пазухи декальцинированная костная пластинка рассосалась и заместила частично грубоволокнистой соединительной тканью, а частично незрелой костной тканью. Незрелая костная ткань подвергалась процессам ремодуляции – резорбции многоядерными остеокластами и формированию остеонов зрелой пластинчатой кости. В глубине участка грубоволокнистой соединительной ткани среди пучков выявлялись также небольшие зоны формирования незрелой кости – ретикулофиброзной ткани с остеоцитами. В одном из участков выявлялось плотное интимное сращение стромы слизистой с зрелой пластинчатой костной тканью. Костная ткань вокруг области перфорации стенки верхнечелюстной пазухи по своей структуре представляла типичную пластинчатую кость. В слизистой оболочке, выстилающей области вокруг перфорации, признаков воспалительных явлений не обнаруживалось.

Все ее структурные элементы, в том числе и однослойный многорядный цилиндрический мерцательный эпителий, имели характерное для нормы строение. Таким образом, в опытной группе II через 6 месяцев после операции аллотрансплантат твердой мозговой оболочки полностью замещался плотным оформленным соединительнотканным регенератом, на поверхности которого восстанавливалась слизистая оболочка гайморовой пазухи со всеми ее структурными элементами. Область перфорации костной стенки закрывалась регенератом, состоящим частично из плотной грубоволокнистой соединительной ткани и частично из незрелой костной ткани, постепенно ремодулирующейся в зрелую пластинчатую костную ткань.

В опытной группе III для закрытия перфорации слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи использовали аллотрансплантат твердой мозговой оболочки, затем насыпали порошкообразный стимулятор остеогенеза и область перфорации в костной стенке ничем не закрывали. Через 6 месяцев аллотрансплантат твердой мозговой оболочки замещался плотной оформленной соединительной тканью с однонаправленными пучками коллагеновых волокон. На поверхности соединительнотканного регенерата восстанавливалась слизистая оболочка гайморовой пазухи со всеми структурными элементами, характерными для нее.

Область перфорации в костной стенке верхнечелюстной пазухи затягивалась грубоволокнистой соединительной тканью, в которой просматривались довольно больших размеров балки новообразованной незрелой костной ткани. По краям костных балок цепочкой располагались крупные удлиненные клетки с темными ядрами – остеобласты. На препаратах хорошо просматривались многоядерные остеокласты, клетки подвергающие резорбции незрелую костную ткань и ремодулирующие ее в зрелую пластинчатую кость. Костная ткань вокруг области перфорации стенки верхнечелюстной пазухи по своей структуре представляла типичную пластинчатую кость с хорошо просматривающимися остеонами. В слизистой оболочке, выстилающей области вокруг перфорации, признаков воспалительных явлений не обнаруживалось. Все ее структурные элементы, в том числе и однослойный многорядный цилиндрический мерцательный эпителий, имели характерное для нормы строение. Таким образом, в опытной группе III через 6 месяцев после операции аллотрансплантат твердой мозговой оболочки полностью замещался плотным оформленным соединительнотканным регенератом, на поверхности которого восстанавливалась слизистая оболочка гайморовой пазухи со всеми ее структурными элементами. Область перфорации костной стенки закрывалась плотной волокнистой тканью, в которой формировались очаги незрелой костной ткани, постепенно ремодулирующейся в зрелую пластинчатую костную ткань.

В контрольной IV группе у животных через 6 месяцев после перфорации стенки верхнечелюстной пазухи на гистологических препаратах наблюдалась следующая морфологическая картина. Регенерат слизистой оболочки, сформировавшийся в области перфорации, представлял собой довольно широкую полосу грубо организованной рубцовой соединительной ткани типа фиброзной. Толстые пучки коллагеновых волокон располагались в ней очень плотно, без определенной ориентации. В глубине рубцовой ткани определялось значительное количество участков с остатками атрофирующихся альвеолярных



желез. В отдельных местах они отсутствовали полностью. В рубцовой ткани отсутствовали лимфоидные узелки, характерные для собственной пластинки слизистой пазухи в норме. По краям рубцовой ткани, а также вокруг нее в слизистой оболочке формировались многочисленные кистозные образования в виде разного размера полостей, стенки которых были выстланы однослойным или двуслойным плоским эпителием. Сохранившиеся вблизи рубцовой ткани альвеолярные железы были с признаками выраженной клеточной дистрофии. Железистые клетки были набухшие, теряли свои четкие очертания, характерные для нормы, устья желез плотно смыкались. Некоторые железы разрушались и на их месте также формировались кистозные полости. Рубцовая ткань регенерата большей частью была покрыта не характерным для слизистой многорядным цилиндрическим эпителием, а плоским одно- или двурядным эпителием, а местами была вообще оголена. Бокаловидные и мерцательные клетки, также характерные для эпителия слизистой верхнечелюстной пазухи, отсутствовали. Вокруг рубца в собственной пластинке слизистой оболочки и в эпителиальном слое были выражены признаки воспалительных процессов. В собственной пластинке слизистой определялись признаки отека и увеличивалось количество лимфоидных узелков, и к тому же они увеличивались в размерах. В эпителиальном слое значительно повышалось содержание бокаловидных клеток, что также является одним из морфологических признаков развития выраженного воспалительного процесса в верхнечелюстной пазухе. При изучении гистологических препаратов слизистой оболочки, взятой на довольно значительном расстоянии от области перфорации, также были обнаружены морфологические при-

знаки воспалительных процессов. Увеличивалось количество и размеры лимфоидных узелков. В эпителиальном слое значительно повышалось содержание бокаловидных клеток, продуцирующих слизь. Альвеолярные железы в собственной пластинке слизистой здесь также подвергались процессам выраженной клеточной дистрофии, а часть из них атрофировались. Костный регенерат, взятый в области перфорации стенки верхнечелюстной пазухи, по своей структуре в основном представлял пластинчатую кость типичной структуры, окаймленную плотной оформленной соединительной тканью. Частично область перфорации стенки пазухи была закрыта грубоволокнистой фиброзной тканью.

Выводы

Разработанная для направленной тканевой регенерации трехкомпонентная конструкция аллотрансплантатов из твердой мозговой оболочки, аллокости и костного порошка обеспечивает нормальное течение регенеративного процесса слизистой дна верхнечелюстной пазухи и стимулирует процессы остеогенеза в области костного дефекта.

В экспериментальных исследованиях подтверждена эффективность применения аллотрансплантатов из твердой мозговой оболочки для восстановления морфологической и функциональной целостности слизистой дна верхнечелюстной пазухи.

Дополнительное накладывание аллотрансплантата из твердой мозговой оболочки на наружную сторону после заполнения костного дефекта благоприятно влияет на остеогенез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А.В., Шустров С.А., Алексеева И.С., Бухарова Т.Б., Хохлов С.Б., Кулаков А.А., Гольдштейн Д.В. Создание индивидуальных трехмерных конструкций для восстановления челюстно-лицевых костных дефектов. // Пародонтология.- 2011.- № 4(61).-С. 61-64.
2. Параскевич В.Л. Использование монокортикальных костных блоков из бугра верхней челюсти при операции синус-лифтинг. // Институт стоматологии. - 2005.-N 1.-С.32-33.
3. Робустова Т.Г, Ушаков А.И., Ушаков А.А., Гребенникова И.П., Чекалина Е.Н. Пластика слизистой оболочки дна верхнечелюстной пазухи для зубной имплантации. Сообщение 1. Двухэтапная операция синус-лифтинга для зубной имплантации. // Российский стоматологический журнал. - 2005. - N5. - С.15-18.
4. Алексеева И.С., Рачинская О.А., Шураев А.И., Волков А.В., Кулаков А.А., Гольдштейн Д.В. Сравнительная оценка эффективности образования костной ткани при трансплантации
5. Волков А.В., Алексеева И.С., Кулаков А.А., Гольдштейн Д.В., Шустров С.А., А.И. Шураев, Арутюнян И.В., Бухарова Т.Б., Ржанинова А.А., Большакова Г.Б., Григорьян А.С. Регенерация костей черепа взрослых кроликов при имплантации коммерческих остеоиндуктивных материалов и трансплантации тканеинженерной конструкции. //Клеточные технологии в биологии и медицине.-2010. -№2.-С.72-77.
6. Муноз-Гуэрра М.Ф., Наваль-Джигас Л., Капоте-Морено А. Остеотомия по Ле Фор I, двухсторонний синус-лифтинг и костная пластика блоками по типу вклада для реконструкции верхней челюсти при тяжелой степени атрофии: новый подход к сэндвич-методике с использованием костных скребок и пьезохирургических инструментов // Институт стоматологии. - 2012.-N 1.-С.48-50.

ПОСТУПИЛА 11.06.2013



И.Ф. Сушкина, Н.П. Дорофеева, С.В. Шлык

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ростовский государственный медицинский университет

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: sushkinaif@mail.ru

Цель: оценить качество жизни у больных острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы: опрошено 130 человек, сопоставимых по возрасту. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника WHOQOL BREF, который состоит из 26 вопросов, оценивающих 4 сферы качества жизни: физическую, психологическую, социальную и окружающую среду. Оценка результатов проводилась согласно шкале, представленной в инструкции к опроснику. Бальная шкала представлена от 0 до 100 и соответственно, чем выше балл, тем выше качество жизни.

Результаты: у пациентов с острым коронарным синдромом как без сахарного диабета 2 типа, так и с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа отмечается снижение качества жизни преимущественно в физической, психологической и социальной сферах.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, качество жизни.

I.F. Sushkina, N.P. Dorofeeva, S.V. Shlyk

QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES

Rostov State Medical University

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: sushkinaif@mail.ru

Purpose: to assess the quality of life in patients with acute coronary syndrome in combination with type 2 diabetes.

Materials and methods: interviewed 130 people, matched by age. Assessment of quality of life was assessed with the help of a questionnaire WHOQOL BREF, which consists of 26 questions evaluating the 4 areas of quality of life: physical, psychological, social and natural environment. Evaluation of the results was performed according to the scale presented in the instructions to the questionnaire. The grid presents from 0 to 100 and, respectively, the higher the score, the higher the quality of life.

Results: patients with acute coronary syndrome without type 2 diabetes and associated with type 2 diabetes, there is a decrease of quality of life mainly in the physical, psychological and social spheres.

Key words: acute coronary syndrome, quality of life.

Введение

Доказано, что параметры качества жизни (КЖ) больного обладают независимой прогностической значимостью и являются более точными факторами прогноза выживаемости и состояния больного во время лечения, чем общесоматический статус [1]. Кроме того, изучение качества жизни – важный компонент современных клинических исследований и клинической практики [2]. Для изучения КЖ используют как специальные (адаптированные к какой-либо одной нозологической форме), так и общие

опросники. Очевидно, что именно последние наиболее целесообразно использовать при изучении КЖ у больных с сопутствующей патологией и у практически здоровых лиц [1]. Наибольшее распространение из общих опросников получил SF 36. Однако интерпретация результатов при его использовании – процесс достаточно трудоемкий, требующий подготовки исследователя при проведении перекодировки данных и подсчете шкал [3].

Цель исследования – оценить качество жизни у больных острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.



Материалы и методы

Опрошено 130 человек, сопоставимых по возрасту, которые были разделены на следующие группы: нестабильная стенокардия (НС) - 25 пациентов (средний возраст 56,6±1,3 лет); нестабильная стенокардия в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (НС+СД) - 20 пациентов (средний возраст 59,7±1,8 лет); острый инфаркт миокарда (ОИМ) - 26 пациентов (средний возраст 55,8±1,9 лет); острый инфаркт миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (ОИМ+СД) - 20 пациентов (средний возраст 56,3±1,9 лет); сахарный диабет 2 типа (СД) - 18 пациентов (средний возраст 54,2±1,5 года); практически здоровые (ЗД) - 21 человек (средний возраст 48,5±1,9 лет). Диагноз острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии устанавливался согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ 2007 г. и рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ 2006 г. Диагноз Сахарного диабета 2 типа устанавливался согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» 2011 г.

Перед проведением исследования с использованием опросника WHOQOL BREF было подписано соглашение с группой исследователей ВОЗ и получены соответствующие инструкции.

Данный опросник отличается как краткостью и простотой в использовании, так и многомерностью. Он позволяет получить оценку качества жизни респондента в целом, а также частные оценки по отдельным сферам и субсферам. Он применим к широкому кругу контингентов, покрывает полный спектр функций, неспособностей и дистрессов, которые относятся к КЖ. Надежность, валидность и чувствительность опросника WHOQOL BREF подтверждена исследованиями в 19 странах мира, в том числе и в России. Он рекомендован к использованию ВОЗ как в практическом здравоохранении, так и при проведении клинических исследований [4].

Краткий опросник ВОЗ - WHOQOL BREF состоит из 26 вопросов и составлен на основании опросника WHOQOL-100, содержащем 100 вопросов, отражающих 6 сфер жизни. В опроснике WHOQOL-BREF оценивают 4 сферы. Сфера 1 – физическая, включающая в себя субсферы: физическую боль, дискомфорт, жизненную активность, энергию, усталость, мобильность, сон и отдых. Сфера 2 – психологическая и субсферы: положительные и отрицательные эмоции, мышление, обучаемость, память, самооценка, внешний вид, вероисповедание. Сфера 3 – социальная, включающая субсферы: личные отношения, социальная поддержка, сексуальная активность. Сфера 4 – окружающая среда и субсферы: финансовые ресурсы, физическая безопасность и защищенность, медицинская и социальная помощь (доступность и качество), семейные отношения, возможность приобретения новой информации и навыков, окружающая среда вокруг, транспорт. Оценка результатов проводилась согласно шкале, представленной в инструкции к опроснику. Бальная шкала представлена от 0 до 100 и соответственно, чем выше балл, тем выше качество жизни [4].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 для Windows (StatSoft, USA). Для сравнения средних величин внутри группы и между группами использовали t-критерий Стьюдента и непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены данные сравнительной оценки КЖ у больных с НС, ОИМ и практически здоровых лиц. Обращает внимание статистически значимое снижение КЖ в обеих группах больных по сравнению с ЗД в сферах, характеризующих физическое, психологическое и социальное функционирование. Снижение КЖ составило от 17,5% до 24,5%. В то же время не было выявлено достоверных различий КЖ между группами НС и ОИМ, а также значимых изменений КЖ в сфере 4.

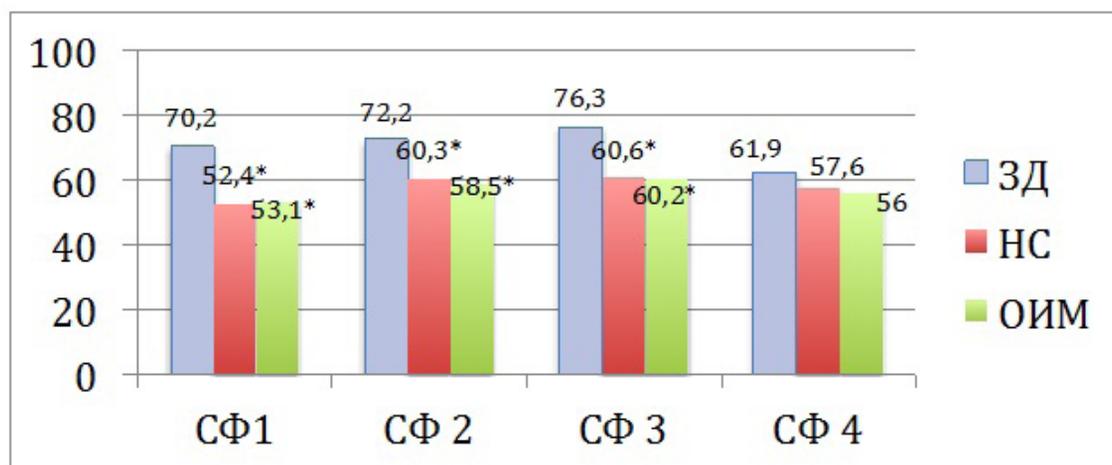


Рис. 1. Сравнительная оценка сфер качества жизни в группах пациентов с острым коронарным синдромом без сахарного диабета 2 типа.

Примечание: * - различие достоверно по сравнению с группой практически здоровых. ЗД - практически здоровые; НС – нестабильная стенокардия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СФ1- физическая сфера; СФ2 – психологическая сфера; СФ3 – социальная сфера; СФ4 – окружающая среда



На рис. 2 представлены результаты оценки сфер КЖ в группах ЗД, СД, а также пациентов ОКС с сопутствующим СД. Как видно на рисунке, статистически достоверное снижение качества жизни в сферах 1, 2 и 3 отмечается во всех группах больных по сравнению с практически здоро-

выми лицами и составляет от 15,7 до 22,1%. При этом изучаемые показатели в разных группах больных (НС, ОИМ, НС+СД, ОИМ+СД, СД) значимо не отличались между собой. Средний бал, полученный при оценке сферы 4, достоверно не отличался во всех группах.

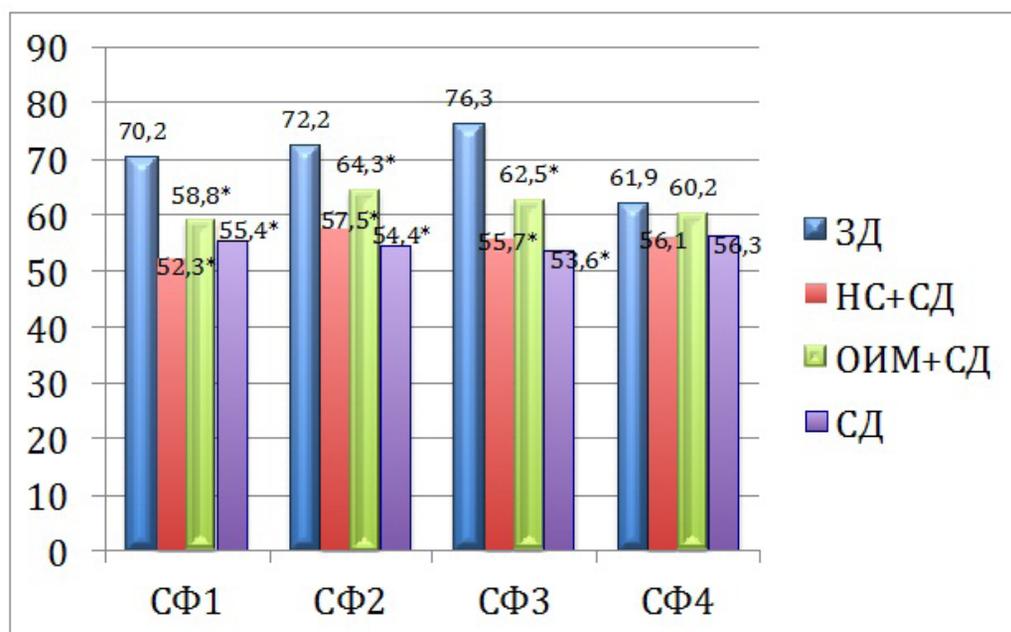


Рис. 2. Сравнительная оценка сфер качества жизни в группах практически здоровых, больных с сахарным диабетом 2 типа, а также пациентов ОКС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Примечание: * - различие достоверно по сравнению с группой практически здоровых. ЗД - практически здоровые; НС+СД - нестабильная стенокардия и сахарный диабет 2 типа.; ОИМ+СД - острый инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа.; СД - сахарный диабет 2 типа. СФ1- физическая сфера; СФ2 - психологическая сфера; СФ3 - социальная сфера; СФ4 - окружающая среда.

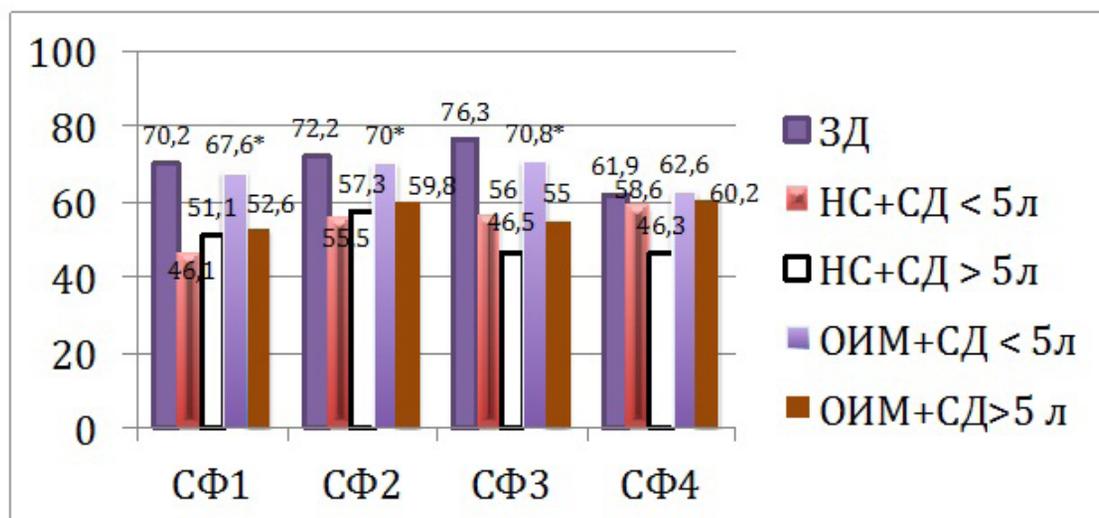


Рис. 3. Сравнительная оценка сфер качества жизни в группах практически здоровых лиц и пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от длительности течения сахарного диабета 2 типа.

Примечание: * - различие достоверно по сравнению с группами ОИМ+СД > 5 лет, НС+СД > 5 лет и НС+СД < 5 лет. ЗД - практически здоровые; НС+СД - нестабильная стенокардия и сахарный диабет 2 типа.; ОИМ+СД - острый инфаркт миокарда и сахарный диабет 2 типа.; СД - сахарный диабет 2 типа. СФ1- физическая сфера; СФ2 - психологическая сфера; СФ3 - социальная сфера; СФ4 - окружающая среда.



При изучении КЖ у больных ОКС с разной длительностью течения СД (Рисунок 3) отмечено, что в сферах 2 и 3 средний балл у больных ОИМ с анамнезом СД менее 5 лет был достоверно выше, чем в аналогичных группах, и значимо не отличался от аналогичных показателей в группе практически здоровых лиц.

При сравнении группы ОИМ+СД < 5 лет и ОИМ+СД > 5 лет с группой сахарного диабета обращает внимание, что достоверно выше был лишь средний балл, оценивающий психологическую сферу в группе ОИМ+СД < 5 лет.

При сравнении групп пациентов с НС и НС+СД с разной длительностью течения сахарного диабета а также при анализе групп между собой и группой СД достоверного отличия среднего балла по четырем сферам качества жизни выявлено не было.

При проведении исследования установлено, что наличие как НС, так и ОИМ без СД 2 типа и сопутствующим СД 2 типа приводит к значительному снижению качества жизни в сравнении с группой практически здоровых лиц. Причем в большей степени влияют на качество жизни физическая боль и дискомфорт, снижение мобильности, нарушение сна и отдыха, неуверенность в социальной поддержке. При сравнительной оценке КЖ в группах ОИМ, НС и СД 2 типа с различной длительностью течения выявлен достоверно высокий балл, оценивающий психологическую и социальную сферу в группе ОИМ+СД 2 типа длительностью течения менее 5 лет. Возможно, это обусловлено менее длительным анамнезом как ИБС, так и СД. По данным литературы, при оценке качества жизни с

помощью опросника WHOQOL BREF у больных острым коронарным синдромом, сахарным диабетом 2 типа наблюдали достоверное снижение физической, психологической и социальной сфер [5]. В то же время при оценке КЖ с использованием опросника SF 36 наблюдали достоверное снижение физического, психологического и социального функционирования в среднем на 32%, что сопоставимо с данными, полученными в нашем исследовании при использовании опросника WHOQOL BREF [6,7].

Выводы

1. Метод оценки качества жизни с помощью опросника WHOQOL BREF прост в использовании, информативен и может быть использован в клинической практике для мониторинга состояния больного в процессе лечения и на этапе реабилитации, а также для подбора индивидуальных программ терапии как при ОКС, так и при СД 2 типа.
2. У пациентов с острым коронарным синдромом как без СД 2 типа, так и с сопутствующим СД 2 типа отмечается снижение КЖ преимущественно в физической, психологической и социальной сферах.
3. У пациентов с ОИМ и СД 2 типа длительностью течения < 5 лет психологическая и социальная сферы не отличались от группы практически здоровых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – Москва, 2012. – 527 с.
2. Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Юферева Ю.М., Колтунов И.Е. качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы // Кардиология. – 2010. - №4. - С. 66-78
3. John E. Ware, Jr., Ph.D. SF-36 Health Survey Update: <http://www.sf-36.org/tools/SF36.shtml> (Дата обращения 01.12.2013)
4. World Health Organization. WHOQOL-BREF introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. Geneva, 1996. – V. 14 – P. 4-10
5. Hasheni B.V., Somasiri K.G. Quality of life after acute coronary syndrome; a comparative study // Galle Medical Journal. – 2012. – V.17. - №2. – P. 12-14
6. Мазурова О.В., Сапожников А.Н., Сабитов И.А., Разин В.А., Гимаев Р.Х. Качество жизни больных с нестабильной стенокардией в отсутствие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т 8. - № 3. - С. 162
7. Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2007. - №4. – С. 39-45

ПОСТУПИЛА 04.12.2013



В.В. Ходаченко¹, Л.П. Сизякина¹, О.А. Сидоренко²

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ДИНАМИКЕ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
¹кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС,
²кафедра кожных и венерических болезней.*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: vika7208@mail.ru

Цель: изучение динамики параметров иммунного статуса пациентов при использовании ботулинического токсина типа А в эстетических целях.

Материалы и методы: у 20 человек, применявших ботулинический токсин для коррекции мимических морщин, изучали фенотипическую и функциональную характеристику иммунокомпетентных клеток методом проточной цитофлуориметрии, гуморальные факторы адаптивного и врожденного иммунного ответа оценивали методом иммунодиффузии по Манчини и иммуноферментного анализа. Исследования проводили до, на 14-е и 90-е сутки после введения препарата.

Результаты: при исследовании клинико-иммунологических результатов коррекции был выявлен положительный эстетический результат, а также изменения в иммунном статусе пациентов. Параметры иммунного статуса, полученные через 2 недели, характеризовались усилением процессов иммуносупрессии, цитотоксической активности Т-лимфоцитов и активацией синтеза ИФγ, в следствие чего формировалось преобладание противовоспалительных цитокинов над провоспалительными. Указанные изменения сохранялись на протяжении 3-х месяцев с наметившейся тенденцией к активации процессов межклеточной кооперации и динамикой увеличения синтеза IgG.

Выводы: При эффективной терапии мимических морщин ботулиническим токсином типа А изменения в иммунном статусе отражают физиологическую реакцию иммунной системы на введение микродоз чужеродного антигена.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А, параметры иммунного статуса.

V.V. Khodachenko¹, L.P. Sizyakina¹, O.A.Sidorenko²

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATING WITH BOTULOTOXIN A IN DYNAMICS

Rostov State Medical University

¹Department of Clinical Immunology and Allergology

²Department of Skin and Sexually Transmitted Diseases

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: vika7208@mail.ru

Purpose: To investigate the dynamic changes of immune system in aesthetic patients treated with botulinum toxin type A.

Materials and methods: The study involved 20 patients treated with botulinum toxin type A to reduce mimic wrinkles. Phenotypic and functional characteristics of immune cell were investigated during the study. Immune parameters were discovered before and in 14 and 90 days after injections with standard immunological methods as a flow cytometry, immunodiffusion in Manchini test and enzyme immune test.

Results: During the study a positive clinic aesthetic effect and differences in immune status were observed in all patients. Parameters of immune system in 2 weeks after injection were characterized by increasing of immune suppression, rising cytotoxic activity of T-cells and activation of IF-γ synthesis. It results in overweight of antiinflammatory cytokines compared with proinflammatory cytokines. These changes have been kept for 3 months with a tendency to increasing of intracellular cooperation and IF-γ synthesis.

Summary: In patients effectively treated with botulinum toxin injections there are different immune changes. It shows a physiological reaction of immune system to the introduction of heterogenous antigens.

Key words: Botulotoxin type A, immune status marks.



Введение

В современной эстетической медицине ботулинотерапия признана наиболее эффективным и минимально инвазивным способом коррекции возрастных изменений кожи. Результативность такого рода воздействия определяется свойством ботулинического токсина типа А (БТА) формировать в месте введения временную релаксацию мышц и устранять таким образом гиперактивность мимических мышц лица - важнейшей причины возникновения морщин. Наибольшее распространение этот метод получил для уменьшения мимических морщин фронтальной, периорбитальной, периоральной и глабеллярной зон лица. Считается, что главным условием получения удовлетворительного эстетического результата - отсутствия мимических морщин и сохранения естественного выражения лица - является правильный выбор точек введения препарата, подбор адекватной дозы, грамотный отбор пациентов с учетом показаний и противопоказаний [1]. В результате такого воздействия уменьшение выраженности морщин наблюдается на 2-7 день, достигая максимума к концу второй недели. Через 12 недель эффект ослабевает и полностью исчезает через 3-4 месяца, после чего возникает необходимость следующего введения БТА. Уменьшение и полное устранение эффекта связывают с коллатеральной реиннервацией мимических морщин [2]. В то же время в литературе нет единого представления о комплексной реакции иммунной системы, которые неизбежны в условиях воздействия на нее чужеродного антигена, которым является ботулинический нейротоксин. Практически отсутствуют работы оценки эффективности ботулинотерапии с позиции возможности формирования специфической иммунологической толерантности. Не прослежены корреляционные связи между эстетическим эффектом и выраженностью ответных реакций врожденных и адаптивных факторов иммунного ответа на БТА.

Цель настоящей работы - изучение динамики параметров иммунного статуса пациентов при коррекции мимических морщин препаратом ботулинического токсина типа А.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 20 пациентов с мимическими морщинами верхней трети лица легкой и средней степени в возрасте от 27 до 57 лет. Критериями исключения из исследования являлось наличие онкологической, нервно-мышечной, а также любой соматической патологии, актуальной на период наблюдения. В качестве исследуемого препаратом выбора стал «Ксеомин» (Merz, Германия), который представляет собой чистый нейротоксин с молекулярной массой 150 кДа и не содержит белковые комплексы, добавляемые в другие препараты БТА [3]. Перед началом исследования пациенты заполняли информационное соглашение на процедуру, проводилось фотографирование при максимальной эмоциональной экспрессии и в покое. Наличие у пациентов морщин в области лба, межбровья и латеральных морщин глаз - «гусиных лапок» было обусловлено гипертонусом соответствующих мышц - *m.frontalis*, *m.procerus*, *m.corrugatorsupercilii*, *m.orbicularisoculi*, *m.nasalis*, что потребовало введения ботулотоксина. «Ксеомин» вводили в количестве 2-4 ед. в точку, согласно рекомендуемым

схемам лечения, в общей суммарной дозе от 20 до 50 единиц. В период наблюдения другая терапия не назначалась. Оценку результатов лечения проводили на 14 день после терапии, в соответствии со стандартами ведения пациентов после процедуры ботулинотерапии. Иммунологическое обследование проводили до лечения, через 2 недели и спустя 3 месяца после применения ботулотоксина [4].

Фенотипический анализ лимфоцитов, а именно определение экспрессии CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95, внутриклеточного содержания Foxp3, Гранзима В, проводили с помощью реакции иммунофлюоресценции с учетом результатов на проточном лазерном цитофлуориметре «FC 500» (BectonCoulter, США) с использованием соответствующих моноклональных антител. Кислородозависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте. Определяли спонтанную (НСТсп.) и стимулированную латексом (НСТст.) активность. Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G - в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Уровень в периферической крови интерлейкина 4 и ИФН γ - методом ИФА на диагностических тест-системах производства ЗАО «Вектор-Бест». Математическую обработку полученных данных проводили используя программу Statistica 6.0. Достоверность различий в группах оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилксона. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через две недели после введения БТА у всех пациентов был зарегистрирован хороший и отличный эстетический результат, гипертонуса вышеописанных мышц не отмечалось, что привело к отсутствию мимических морщин, разглаживанию кожи.

Анализ параметров клеточных факторов адаптивного иммунного ответа (табл. 1), показал, что через 2 недели после введения токсина существенных изменений в процессе созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов не обнаружено. Относительное и абсолютное содержание CD3+ лимфоцитов практически не отличалось от исходного фона. Аналогичная тенденция отмечена при анализе содержания CD4+ лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью и CD8+ лимфоцитов с супрессорно-цитотоксической активностью. Вследствие этого на прежнем уровне сохранился и иммунорегуляторный индекс. Анализ функциональной активности Т-лимфоцитов выявил лишь тенденцию к усилению процессов ранней активации, в то время как экспрессия рецепторов поздней активации и готовности к апоптозу (CD95+) существенно не отличаются от исхода. Содержание В-лимфоцитов, равно как и интенсивность процессов синтеза IgA, IgM и IgG, остаются неизменными. Анализ цитотоксической активности CD16+ лимфоцитов выявил отчетливую тенденцию к их снижению, что, вероятно, связано с увеличением процессов иммуносупрессии, документированное по статистически-достоверному увеличению как относительного, так и абсолютного содержания CD4+ CD25+Foxp3. В фагоцитарном звене существенных изменений микробицидной активности не обнаружено, содержание циркулирующих иммунных комплексов не отличается от показателей физиологически значимых величин и от исходного фона. В цитокиновом балансе отмечается существенное увеличение синтеза ИФ, в то время как содержание ИЛ-1 не отличается от исходного фона.



Динамика изменения параметров иммунного статуса пациентов при ботулинотерапии (Ксеомин до 50 ед.)

Показатели	до терапии (n=20)	через 2 недели (n=20)	через 3 месяца (n=20)
CD3+, %	74,9±4,5	74,9±4,9	74,5±6,2
CD3+, abs	1,5±0,5	1,6±0,4	1,6±0,3
CD4+, %	43,4±7,8	45,9±7,9	43,4±8,0
CD4+, abs	0,8±0,2	0,9±0,2	0,9±0,2
CD4+ CD25+Fox p3, %	0,5±0,2	0,9±0,1*	0,8±0,1**
CD4+ CD25+Fox p3, abs	0,02±0,01	0,06±0,01*	0,02±0,01
CD8+, %	34,8±8,5	33,9±8,2	35,0±6,1
CD8+, abs	0,7±0,02	0,8±0,3	0,7±0,2
CD8+Gr, %	25,4±5,2	32,3±5,5*	31,4±5,4**
CD8+ Gr, abs	0,7±0,02	0,7±0,04	0,7±0,02
ИРИ	1,4±0,5	1,4±0,4	1,4±0,6
CD25+, %	7,1±2,2	10,4±1,9*	2,7±1,9**
CD25+, abs	0,13±0,06	0,1±0,04	0,05±0,01
CD95+, %	4,6±1,2	5,5±1,3	5,8±1,4
CD95+, abs	0,1±0,02	0,1±0,04	0,1±0,06
CD20+, %	10,4±3,5	12,0±4,1	9,6±3,9
CD20+, abs	0,2±0,04	0,3±0,07	0,2±0,07
IgA г/л	1,9±0,3	2,2±0,4	1,9±0,5
IgMг/л	1,3±0,3	1,5±0,4	1,2±0,2
IgGг/л	10,8±1,7	10,3±1,7	11,3±0,8
CD16+Gr, %	9,7±1,2	7,2±1,6	9,8±1,4
CD16+Gr, abs	0,3±0,04	0,2±0,07	0,4±0,09
НСТсп. у.е.	108,1±17,3	102,0±25,2	103,2±21,2
Кст.	1,5±0,1	1,5±0,1	1,7±0,1
ЦИК	66,9±11,7	62,9±10,1	53,6±9,8
ИЛ-4 пкг/мл	1,1±0,2	0,9±0,1	0,8±0,2
ИФН-γ пкг/мл	8,9±1,6	21,6±4,2*	12,6±2,7**

Примечание:

*отмечены статистически достоверные различия показателей по сравнению с исходными (до терапии) при p< 0.05

** отмечены статистически достоверные различия показателей по сравнению с предыдущим сроком при p< 0.05

Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение 3 месяцев показало, что полученный терапевтический эффект сохранялся, однако мимическая активность мышц, расслабленных введением ботулотоксина, частично восстанавливается. В иммунограмме спустя 3 месяца после терапии не выявлено существенных сдвигов в содержании CD3 лимфоцитов, а также в их субпопуляционных соотношениях. Однако наметились статистически значимые изменения в функциональной активности Т-лимфоцитов, документированное выраженной супрессией процессов ранней активации, в то время как процессы поздней активации и готовности к апоптозу существенно не отличаются от предыдущих сроков на-

блюдения. Следует отметить, что цитотоксическая активность CD8+лимфоцитов продолжает сохраняться на повышенном уровне, в то время как цитотоксическая активность CD16+лимфоцитов существенно не отличается от исхода. По прежнему не отмечается повышения, по сравнению с исходными данными, содержания CD4+ D25+Foxp3. В гуморальном звене существенных изменений по сравнению с предыдущим сроком наблюдения не обнаружено, за исключением наметившейся тенденции к увеличению содержания IgG. Микробицидная активность нейтрофилов существенно не изменена. В цитокиновом балансе отмечается снижение ИФγ с сохранением на прежнем уровне содержания ИЛ-4.



Выводы

Таким образом, при хорошем эстетическом эффекте, изменения в иммунном статусе пациентов через 2 недели следует расценить как ответ иммунной системы на введение токсина, проявляющиеся усилением процессов иммуносупрессии, цитотоксической активности Т-лимфоцитов и активацией синтеза ИФγ, что приводит к преобладанию противовоспалительных

цитокинов над провоспалительными. Указанные изменения сохраняются через 3 месяца с наметившейся тенденцией к активации процессов межклеточной кооперации и тенденцией к увеличению синтеза IgG. Терапия мимических морщин препаратом Ксеомин в рекомендованных дозах является эффективной, изменения в иммунном статусе пациентов отражают физиологическую реакцию иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Таран М.Г. Особенности ботулинотерапии при наличии относительных эстетических противопоказаний // Вестник эстетической медицины.- 2012.- Т.11, №4.- С.30-36.
2. Prager W. et al. Botulinum toxin type A in the correction of the upper third of the face: a retrospective analysis of daily practice // Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.- 2012.- №4.- С. 53-58.
3. Morais O. et al. Comparison of the four types of botulinum neurotoxin type A in the treatment of forehead wrinkles hyperdynamic men // J Drugs in Dermatology.-2012.- №11(2).-С.216-219.
4. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии // Ростов-на-Дону.-2005.-С.365.

ПОСТУПИЛА 19.05.2013

УДК 616.441-036.21

З.Т. Цаболова

ПРИЗНАКИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ШКОЛЬНИКОВ С ДИСМИКРОЭЛЕМЕНТОЗАМИ В РСО-АЛАНИЯ

*Северо-Осетинская государственная медицинская академия,
кафедра факультетской терапии, ВПТ, эндокринологией и проф.болезней,
Россия, 362000, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. E-mail: zifts4@gmail.com*

Цель: оценка иммунного статуса в условиях эндемического зоба (ЭЗ) у детей РСО-Алания.

Материалы и методы: обследовано 1198 школьников (13-16 лет). Определены группы: опытная (73 человека) – школьники с ЭЗ, - и контрольная (41 человек) – здоровые подростки. Получены данные количественного распределения основных иммунопатологических синдромов. Исследования интерферонового статуса и цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4) проводили методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови наборами ООО “Цитокин”. Результаты оценивали с помощью критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни-Вилкоксона.

Результаты: клинические проявления дисфункции иммунной системы у школьников с ЭЗ выявлены у 27,5%. В опытной группе, по сравнению с контрольной, определяли достоверное повышение способности лейкоцитов к продукции гамма интерферона (ИФ-γ): (25,3±1,2 против 10,7±1,6 (p < 0,005)) и альфа интерферона (ИФ-α) (32,9±2,1 против 21,5±3,7 (p < 0,02)). Выявлено достоверное снижение содержания ИЛ-2 и повышение ИЛ-4 в опытной группе.

Заключение: результаты исследования дополняют современное представление об особенностях формирования зобной эндемии в РСО-Алания и могут послужить основой для разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению и профилактики дефицита йода.

Ключевые слова: дисмикроэлементозы, иммунный статус, цитокины.



Z.T. Tsabolova

SINGS OF IMMUNE SYSTEM'S DYSFUNCTION AMONG SCHOOLCHILDREN WITH DISMICROELEMENTOSE IN REPUBLIC NORTH-OSSETIA ALANIA

*North-Ossetian State Medical Academy**40 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362000, Russia. E-mail: zifts4@gmail.com*

Purpose: Immune status regard in conditions of endemic goiter (IG) among the children of Alania.

Materials and methods: 1198 schoolchildren were investigated (13-16 years old). The experiment group was determined (73 members) – schoolchildren with IG; control group was determined (41 members) – healthy teenagers. The data of numerical distribution of general immunopathological syndromes was received. The investigations of interferon status and cytokines (IL-2, IL-4) were held by method of immune-enzymatic analysis in blood serosity by “Cytokine” kits. The results were regarded by Student criterion, Mann-Whitney-Wilcoxon criterion.

Results: it had been revealed that 27,5% of schoolchildren with IG had clinical appearances of immune system dysfunction. In experiment group, in comparison with control group, it was determined accurate elevation of leukocyte's ability to produce gamma interferon (IF- γ): (25,3 \pm 1,2 against 10,7 \pm 1,6 ($p < 0,005$)) and alpha interferon (IF- α)(32,9 \pm 2,1 against 21,5 \pm 3,7 ($p < 0,02$)). Was revealed an accurate decrement of IL-2 contain among the members of experiment group and accurate higher level of IL-4 than in control group.

Summary: the results of investigation are filling up contemporary application about goitrousendemia in North-Ossetia Alania and might serve a foundation for development of patogenetically valid methods of treatment and prevention of IDC.

Key words: dismicroelementoses, immune status, cytokines.

Введение

В настоящее время особое внимание уделяется проблемам микроэлементного гомеостаза организма, нарушения которого могут сопровождать многие патологические состояния различных органов и систем организма. Нарушение соотношения эссенциальных и токсичных элементов в различных биологических средах человека, так называемые дисмикроэлементозы, весьма характерны для жителей крупных промышленных городов [1].

Важнейшим и обязательным условием нормального функционирования всего организма является стабильность химического состава крови. Поэтому выявление и оценка нарушений в обмене микроэлементов, а также их коррекция является перспективным направлением в современной медицине [2]. К микроэлементам, способствующим поддержанию гомеостаза, относятся эссенциальные микроэлементы – селен, цинк, йод, медь, железо и другие. Они участвуют в формировании целого ряда важнейших адаптивных механизмов организма человека, включая поддержание функционирования всех жизненно важных систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, иммунной, репродуктивной, эндокринной. Объем информации о роли микроэлементов в формировании болезней продолжает увеличиваться [3, 4].

Дефицит йода в окружающей среде является долговременным, не меняющимся на протяжении столетий фактором дисмикроэлементоза. Исследования последних лет показали, что практически вся территория России является зоной риска развития эндемического зоба (ЭЗ). Хорошо известно, что наиболее тяжелые последствия дефицита йода возникают на ранних этапах развития организма, начиная от внутриутробного периода и завершая возрастом полового созревания [5].

Цель работы - оценка иммунного статуса и анализ частоты клинических проявлений дисфункции иммунной системы в условиях эндемического зоба у школьников города Владикавказ республики Северная-Осетия Алания.

Материалы и методы

Объект исследования - городские школьники пубертатного возраста (13-16 лет). Информированное согласие родителей было получено. Обследовано 1198 подростков (девочек - 637, мальчиков - 561). У всех детей проведено пальпаторное исследование щитовидной железы (ЩЖ) с оценкой ее размеров по критериям ВОЗ (2003). Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с использованием сканера Aloka SSD-500 (Япония) с датчиком 7,5 мГц. Для оценки объема ЩЖ у детей применяли нормативы, учитывающие площадь



поверхности тела [6]. У всех обследованных собирали утреннюю разовую порцию мочи. В ней определяли уровень йодурии (церий-арсенидовый метод), рекомендуемой ВОЗ для оценки степени йодного дефицита [7]. Функциональное состояние ЩЖ оценивали на основании содержания циркулирующих гормонов: общего трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (свТ4), тиреотропного гормона (ТТГ) - иммуноферментным методом наборами фирмы «АлкорБио». Была выделена опытная группа (73 человека) – школьники с эндемическим зобом. Контрольную группу составили (41 человек) подростки с нормальными параметрами щитовидной железы. Клинико-иммунологический скрининг проводили с использованием персонифицированной карты, предназначенной для диагностики иммунной недостаточности и проявлений дисфункции иммунной системы. Иммуноэпидемиологические по-

казатели включали данные количественного распределения основных иммунопатологических синдромов. Исследования интерфероновой статуса и цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4) проводили методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови наборами ООО «Цитокин» С-Петербург. Полученные результаты оценивали с помощью критерия Стьюдента с неравной дисперсией, непараметрического критерия Манна-Уитни, методом точной оценки Фишера.

Результаты

Проведенные исследования выявили наличие йодной недостаточности различной степени выраженности. Медиана йодурии в городе составила 52,1 мкг/л, что соответствует легкой степени йододефицита (Рис. 1).

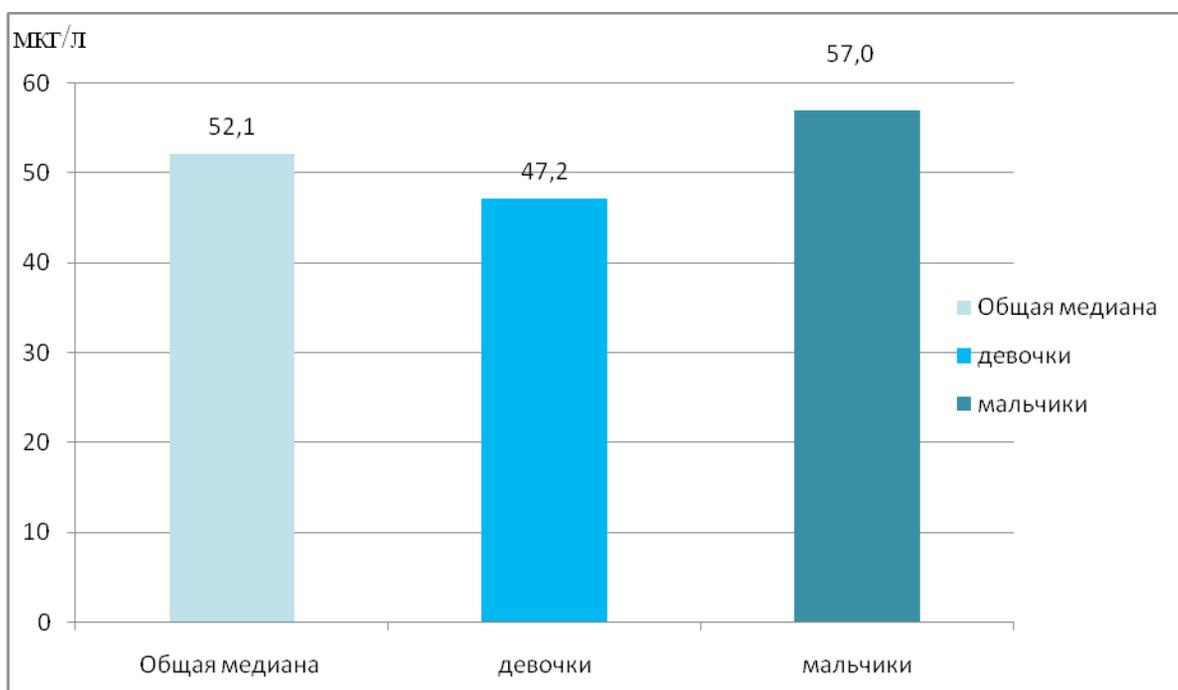


Рис. 1. Медианная концентрация йода в моче (мкг/л) у подростков по исследованным территориям и половому признаку.

По оси ординат – концентрация йода в моче (мкг/л)

По оси абсцисс – общая медиана по исследованным территориям, сгруппированная по половому признаку.

Как видно из рисунка 2, значительное количество обследованных детей имело ту или иную степень снижения экскреции йода. В самую многочисленную группу вошли школьники с умеренным уровнем йододефицита. При рассмотрении имеющихся данных по половому признаку выявлено, что у городских школьников йодурия умеренной степени тяжести приходилась на больший процент девочек, а экскреция йода легкой степени тяжести выявлялась у большинства мальчиков.

Увеличение размеров ЩЖ выявлено у 34,7% школьников. При детальном анализе полученных результатов отмечено, что процент увеличения размеров ЩЖ достовер-

но выше ($p,0,05$) у девочек по сравнению с мальчиками. Во всех изучаемых группах у девочек наблюдали достоверную тенденцию к росту частоты увеличения размеров ЩЖ от 9 к 11 классу. Обращает на себя внимание тот факт, что у мальчиков увеличение ЩЖ соответствовало легкой степени тяжести зобной эндемии, а у девочек - тяжелой степени (Табл. 1).

По данным ультразвукового исследования тиромегалия (диффузное увеличение ЩЖ) у городских школьников была представлена в большем проценте случаев гиперплазией 1 ст. Причем у большинства девочек имелась гиперплазия ЩЖ 1 ст, а у мальчиков – гиперплазия 2 ст.

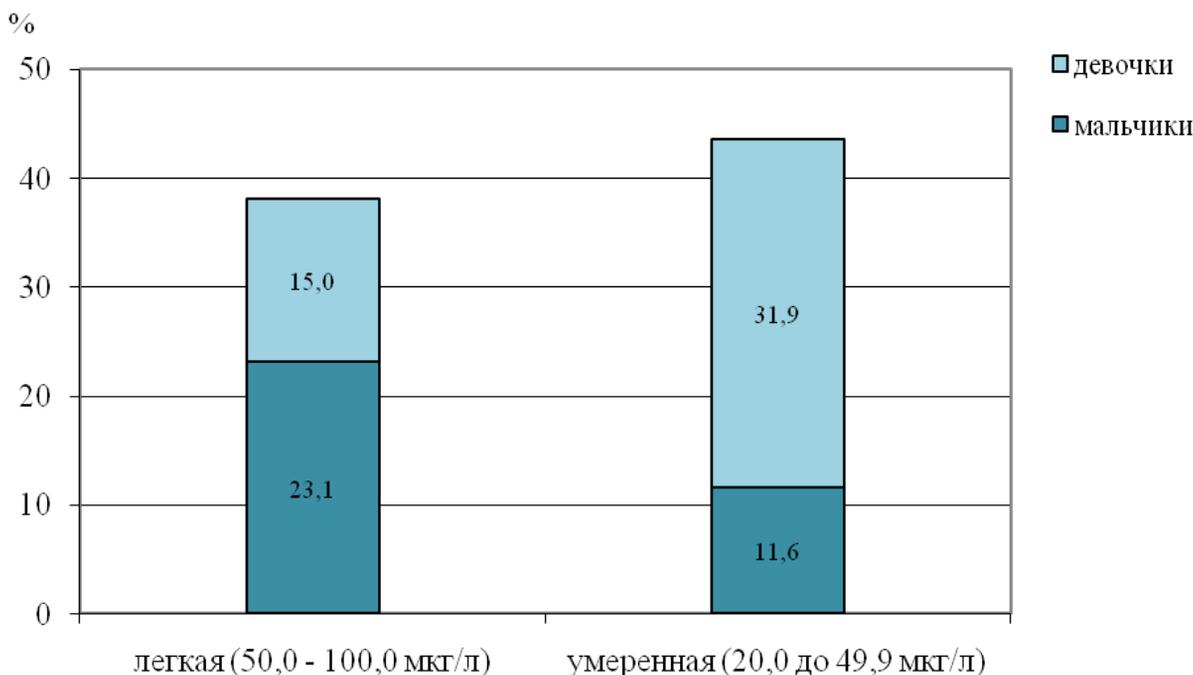


Рис. 2. Удельный вес подростков с различной степенью дефицита экскреции йода в зависимости от пола
По оси ординат – проценты
По оси абсцисс – городские дети, сгруппированные по полу и уровню йододефицита.

При исследовании гормонального профиля практически у всех школьников было выявлено эутиреоидное состояние. Уровень ТТГ у подростков опытной группы и контрольной колебался от 0,5 до 2,3 и от 0,4 до 1,9 мкМЕ/мл соответственно, не превышая нормативные показатели; цифры свТ4 и Т3 тоже не выходили за пределы нормативов (11,8 – 21,2 пмоль/л, 1,7 – 2,7 нмоль/л соответственно).

мл соответственно, не превышая нормативные показатели; цифры свТ4 и Т3 тоже не выходили за пределы нормативов (11,8 – 21,2 пмоль/л, 1,7 – 2,7 нмоль/л соответственно).

Наличие клинических проявлений дисфункции иммунной системы у школьников с ЭЗ выявлено у 27,5%. Чаще в данной группе встречался инфекционный синдром – 10,67%, аллергический – 7,2%, инфекционно-аллергический – 3,8%, аутоиммунный – 1,83%.

Частота встречаемости иммунопатологических синдромов в контрольной группе достоверно не отличалась от опытной группы, но отмечалась тенденция к повышению частоты аллергического синдрома в контрольной группе – 12,5% (p = 0,18).

В обследованных группах лимфопролиферативные состояния не наблюдали.

Данные иммунологических исследований показали, что в опытной группе, по сравнению с контрольной, определялось достоверное повышение способности лейкоцитов к продукции гамма интерферона (ИФ-γ): (25,3±1,2 против 10,7±1,6 (p< 0,005)). При этом в опытной группе по сравнению с контрольной выявлено достоверное повышение уровня альфа интерферона (ИФ-α) (32,9±2,1 против 21,5±3,7 (p< 0,02)).

Анализ продукции других изучаемых цитокинов выявил достоверное снижение содержания ИЛ-2 в опытной группе по сравнению с контрольной (11,0±3,1 против 13,8±2,4 (p< 0,01)). Уровень ИЛ-4, напротив, был достоверно выше, чем в контроле – 15,0±5,4 против 7,6±4,7 (p< 0,05).

Таблица 1

Частота встречаемости гиперплазии щитовидной железы у обследованных школьников

Городские школы	Всего с 9 по 11	м	11,2
		ж	52,7 *
		всего	34,7
Городские школы	9	м	11,2
		ж	50,4 *
		всего	32,9
	10	м	7,7
		ж	51,3 *
		всего	33,6
11	м	9,2	
	ж	56,7 *	
	всего	37,5	

* - различия статистически достоверны по критерию Фишера (φ) при сравнении между мальчиками и девочками

При исследовании гормонального профиля практически у всех школьников было выявлено эутиреоидное состояние. Уровень ТТГ у подростков опытной группы и контрольной колебался от 0,5 до 2,3и от 0,4 до 1,9 мкМЕ/

Обсуждение

Полученные результаты позволили отнести территории города Владикавказ, где проживает более 50% населения республики, к зоне йодного дефицита. Снижение



экскреции йода с мочой обнаружено у подавляющего большинства обследованных подростков. Хотя медиана йодурии по республике соответствовала легкой степени тяжести, показатели у городских подростков граничили с более тяжелым уровнем эндемии.

Установлены половые группы риска формирования эндемического зоба (по уровню йодурии). В целом на исследованной территории РСО-Алании, девочки в большей степени подвержены формированию йододефицитных состояний по сравнению с мальчиками, так как недостаточность микроэлемента у девочек выражена в большей степени. Данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы, что, вероятно, обусловлено различием исследуемых регионов по географическим, экологическим признакам и возрастным группам [8,9].

Частота увеличения щитовидной железы также оказалась выше у девочек, и, согласно современным эпидемиологическим критериям, близка к значениям, характерным для тяжелого течения зобной эндемии [10]. Известно, что в пубертатный период, когда потребность в тиреоидных гормонах возрастает, создаются физиологические предпосылки к проявлению зоба. В связи с этим у подростков эндемическое увеличение ЩЖ регистрируют значительно чаще, чем у детей других возрастных групп. Девочки раньше мальчиков входят в период полового созревания, и увеличение ЩЖ у них выявляется раньше в подростковом периоде. Но несоответствие между выявленными нами уровнем тиреоидной патологии и степенью йодной

недостаточности у девочек, в отличие от мальчиков, позволяет предположить наличие дополнительных факторов формирования зоба.

Исследование гормонального профиля не выявило каких-либо закономерностей. Уровни ТТГ, Т4св, Т3св не выходили за пределы референсных значений. Достоверных различий между мальчиками и девочками не обнаружено.

У обследованных подростков с ЭЗ выявлены общие закономерности дисрегуляции цитокиновой системы, проявляющиеся в достоверном повышении уровня продукции ИФ- γ и ИЛ-4 на фоне снижения содержания ИЛ-2, по сравнению с контрольной группой с нормальными характеристиками ЩЖ.

На фоне указанных изменений у школьников с ЭЗ отмечается более выраженное повышение ИФ- γ и гиперпродукции ИФ- α , что соответствует более частой встречаемости среди них инфекционного синдрома.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют дополнить современное представление о специфических особенностях формирования зобной эндемии в республике Северная-Осетия Алания и могут послужить основой для дальнейших исследований и разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению и профилактики йододефицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларионова Т.К., Симонова Н.И., Гарифуллина Г.Ф., Яхина М.Р., Галикеева А.Ш., Аллаярова Г.Р. Микроэлементозы человека в условиях крупного промышленного города. // Успехи современного естествознания. - 2004. - № 2. - С. 48.
2. Симонова И.Н., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. Микроэлементозы как предикторы развития кардиореспираторной патологии. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2006. - № 23. - С. 76-79.
3. Маркова С.В. Микроэлементозы у детей Западной Якутии. // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - № 5. - С. 366а.
4. Берстнева С.В., Коновалов О.Е., Сафонкин С.В. Распространенность эндокринной патологии и эндемического зоба у детей и подростков, проживающих в районах с различным уровнем техногенного загрязнения. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. - 2006. - № 3. - С. 14-18.
5. Дзюндзя Н.А., Е. Н. Котышева Е.Н. Экологические проблемы эндемического зоба в условиях техногенного химического загрязнения окружающей среды. // Экология человека. - 2000 -. - № 7. - С. 26-29.
6. Свириденко Н.Ю., Герасимов Г.А., Свяховская И.В. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли. Методические указания. - М: Москва; 2001.
7. WHO, ICCIDD, UNCF. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. 2nd ed. - Geneva; 2001.
8. Щеплягина Л.А., Васечкина Л.И., Римарчук Г.В. и др. Особенности физического и полового развития девочек-подростков в районах йодного дефицита. В: Баранов А.А. (ред) Проблемы подросткового возраста (избранные главы). - М: Медицина; 2003. - С.222-246.
9. Степанова А.В., Година Е.З., Хомякова И.А. и др. Влияние йодного дефицита на процессы роста и развития детей и подростков Саратовской области // Вест. Московского универ. Серия 23: Антропология – 2010. - №3. - С. 46-60.
10. Кандрор В.И., Бронштейн М.Э., Федотов В.П. Основы морфологии и физиологии щитовидной железы. В: Дедов И.И. (ред.) Болезни органов эндокринной системы. - М: Медицина; 2000. - С.252-265.

ПОСТУПИЛА 14.05.2013



Ю.Ю. Чеботарева, А.А. Сависько, З.А. Костоева

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ ВУЛЬОВОАГИНИТАХ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Ростовский государственный медицинский университет

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Цель: изучение анатомо-функциональных особенностей отдельных показателей репродуктивной системы у часто болеющих детей, страдающих вульвовагинитами.

Материалы и методы: проведено изучение основных параметров физического и полового развития при вульвовагинитах у 90 часто болеющих детей в возрасте от 3 до 6 лет. Контрольную группу составили 30 девочек аналогичного возраста, I-II групп здоровья.

Результаты: у пациенток основной группы отмечалось повышение возрастного уровня эстрадиола, при снижении эстриола, что является одним из ведущих факторов, приводящих к хроническому рецидивирующему течению вульвовагинита у пациенток основной группы. В основной группе выявлена тенденция к повышению уровня пролактина и повышение уровня кортизола.

Выводы: девочки-дошкольницы, страдающие вульвовагинитами на фоне частых простудных заболеваний, имеют характерные расстройства гормонального обмена, приводящие к нарушению репродуктивного здоровья, требующие комплексного лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации.

Ключевые слова: часто болеющие дети, репродуктивная система, вульвовагинит.

Ju.Ju. Chebotareva, A.A. Savisko, Z.A. Kostoeva

SOME PARTICULARITIES OF THE HORMONAL STATUS OF THE VULVOVAGINITIES IN FREQUENTLY SICK CHILDREN

Rostov State Medical University

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Purpose: To make a careful study particularities of the hormonal system by the vulvovaginites of often being ill girls in the period of senior preschool ages.

Materials and methods. For the reason studies clinical and functional particularities of the reproductal system, authors examined 90 frequently sick girls with the vulvovaginites aged 3-6 years old. The control group had 30 practycaly healsy girls the same age with normal physical and sexual development.

Results. It was determined that the frequently sick girls with the vulvovaginites had different exchange of hormonal status.

Summary: In was determined that the frequently sick girls with the vulvovaginites had different breaches of hormonal status and reproductal exchange.

Key words: frequently sick children, reproductal system, vulvovaginites.



Введение

В последние десятилетия в связи с отчетливыми демографическими тенденциями проблема охраны репродуктивного здоровья девочек приобрела чрезвычайную остроту. Сохраняющийся отрицательный естественный прирост населения усугубляется прогрессивным снижением численности и стабильным ухудшением соматического здоровья детей, что создает реальную угрозу успешной реализации ими репродуктивной функции и восполнения демографических потерь страны в обозримом будущем [1]. Функциональное состояние девочек в современных условиях характеризуется замедлением темпов физического развития, нарушением становления репродуктивной системы, значительным увеличением доли заболеваний с хроническим рецидивирующим течением и отклонениями психосоматического здоровья. Показатель общей заболеваемости у девочек за последние 10 лет вырос почти на 20%, но наибольшую тревогу вызывает тот факт, что прирост болезней репродуктивной системы увеличился на 57% [2, 3]. Поэтому актуальным является всестороннее изучение проблемы охраны репродуктивного здоровья девочек-дошкольниц.

В настоящее время вульвовагинит (ВВ) - воспаление наружных половых органов в сочетании с воспалением влагалища, занимает первое место в структуре гинекологических заболеваний девочек дошкольного возраста [4, 5]. Данные официальной статистики свидетельствуют о сохранении частоты выявления острых и хронических ВВ во всех регионах России на протяжении многих лет. При этом в структуре детских гинекологических заболеваний доля ВВ колеблется от 13,5 до 93%, а более 60% ВВ имеют рецидивирующий характер [2-6]. Необходимо отметить, что отсутствует четкое разграничение острых и хронических ВВ, однако низкая эффективность терапии указывает на больший процент хронических форм. За кажущейся простотой клинических случаев у девочек с ВВ, нередко скрывается многокомпонентный, далеко не всегда распознаваемый в деталях, патологический процесс [2,4,7]. Сложность интерпретации данных, получаемых при обследовании девочек, приводит к недооценке риска их возможного влияния на здоровье растущего организма [4]. Хронические ВВ способствуют формированию синехий, образованию рубцовых изменений во влагалище, в наружном зеве шейки, возникновению полипов, кондилом [7]. Возможен переход воспалительного процесса на матку и придатки, что чревато возникновением в дальнейшем нарушений менструальной функции, развитием первичного бесплодия и невынашивания беременности [2, 4, 8].

Данную патологию целесообразно рассматривать как вторичное заболевание, отражающее наследственную предрасположенность, дефекты иммунной системы, тесную взаимосвязь с дисбиотическими нарушениями, опосредовано изменяющими колонизационную резистентность полового канала [2,4,5]. Среди факторов, способствующих развитию ВВ, наибольшую значимость имеют анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы девочки, соответствующие определенному периоду онтогенеза [2,4,5,8]. В детской гинекологии возраст от 11 дней до 7 лет рассматривается как «нейтральный» или «агормональный» [5]. Однако умеренная гормональная функция яичников существует с самого раннего возраста. Отмечена роль низкого эстрогенного статуса в возникновении неспецифических ВВ [8]. Известно, что биоценоз влагалища - динамическая система, включающая вагинальный эпителий и вагинальную микрофлору. Эпителий влагалища гормонозависим. При хроническом

ВВ на фоне дефицита эстрогенов лечение антибиотиками, антисептическими препаратами нередко оказывает временный эффект [9].

Особое значение в развитии хронического и рецидивирующего ВВ имеет перенапряжение защитных систем организма девочки, опосредованное частыми острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). У детей старше 3-летнего возраста в качестве критерия для включения в группу ЧБД рекомендовано использовать инфекционный индекс (ИИ), определяемый как отношение суммы всех случаев ОРЗ в течение года к возрасту ребенка. ИИ у редко болеющих детей составляет 0,2-0,3, а у детей из группы ЧБД - 1,1-3,5. При включении ребенка в группу ЧБД необходимо также учитывать: частоту ОРЗ в течение года; тяжесть каждого ОРЗ; наличие осложнений ОРЗ; необходимость применения антибактериальных препаратов при лечении ОРЗ; продолжительность интервала между эпизодами ОРЗ. Часто болеющие дети (ЧБД) являются серьезной, не до конца решенной проблемой в педиатрической практике [10,11,12]. Это и обуславливает целесообразность изучения данной проблемы. Отсутствие исследований, связанных с изучением гормонального статуса при ВВ у ЧБД, делает актуальным проведение данной работы.

Цель исследования - изучение анатомо-функциональных особенностей отдельных показателей репродуктивной системы у ЧБД, страдающих ВВ.

Материалы и методы

Обследованы 120 девочек в возрасте от 3 до 6 лет, из них: основная группа - 90 девочек с ВВ на фоне частых простудных заболеваний (более 6 эпизодов ОРЗ в год) и контрольная группа (30 человек) - девочки аналогичного возраста, I-II групп здоровья. Для анализа материала были использованы клинические наблюдения, поликлинические карты, результаты основных и дополнительных методов исследования. При этом были подробно изучены жалобы больных, определялся инфекционный индекс (ИИ), проведены специализированное гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование матки и яичников, определение гормонов в сыворотке периферической крови иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов исследования проведена общепринятыми методами вариационной статистики с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 8,0 фирмы StatSoft.Inc).

Результаты исследования и обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что все пациентки основной группы при обращении к детскому гинекологу предъявляли жалобы на выделения из половых путей (100%); 65% девочек беспокоили отечность, гиперемия вульвы; 46% - дискомфорт, зуд в области вульвы.

В основной группе острый ВВ имел место у 36,1%, подострый - 11,1%, хронический рецидивирующий - 52,8%. Клинически острый ВВ проявлялся выделениями из половых путей от скудных до обильных. Длительность заболевания составляла не более 1 месяца. При подострых и хронических рецидивирующих ВВ предъявлялись жалобы на периодическое покраснение наружных половых органов, дискомфорт в области гениталий. При подостром ВВ длительность заболевания отмечалась до 3 месяцев, а при хроническом - свыше 3 месяцев.

Установлено, что ИИ у пациенток основной группы ($3,9 \pm 1,2$) более чем в 4 раза превышал соответствующий по-



казатель у детей контрольной группы ($0,98 \pm 0,02$) ($p < 0,001$). Соответствие наличия воспалительной генитальной патологии повышенному показателю ИИ свидетельствует о его значимости для прогноза развития ВВ в дошкольном возрасте.

Анализ состояния репродуктивного здоровья родителей пациенток основной группы показал, что у матерей девочек чаще, чем в контрольной группе, встречались кольпиты во время беременности, по поводу которых проводилось антибактериальное лечение ($p < 0,005$). Изменение вагинальной микробиоты матери во время данной беременности, применение антибактериальных препаратов без адекватной коррекции микробиоценоза в пренатальном периоде являлись, по-видимому, одним из патологических индукторов дисбиотического состояния вагинального биотопа у пациенток основной группы.

При гинекологическом осмотре у всех девочек основной группы отмечалась гиперемия вульвы различной степени выраженности, при этом патологии со стороны внутренних гениталий не было выявлено ни у одной пациентки. При вагиноскопии в 86% случаев отмечалась диффузная гиперемия влагалища, иногда отечность слизистой, петехии. При микроскопии влагалищных мазков у пациенток основной группы в остром периоде ВВ или при обострении хронического ВВ отмечалось большое количество лейкоцитов, от $40,5 \pm 14,4$ (56,0%) до сплошь покрывающих все поля зрения (44,0%). Лейкоциты имели нейтрофильный характер. При

подострых и хронических ВВ в основной группе выявляли в 89% случаев скудное количество лейкоцитов. При бактериологическом исследовании вагинальной микрофлоры в основной группе выделено значительное количество условно-патогенной микрофлоры с доминированием стрепто- и стафилококков ($Ig > 10^5$ КОЕ/мл), обладающих патогенными свойствами (гемолитическая активность, устойчивость к антибиотикам и т.д.). При этом в контрольной группе были определены практически те же условно-патогенные микроорганизмы, но в меньшем количестве и с отсутствием патогенных свойств.

При УЗИ достоверных отличий в размерах матки в обследуемых группах не установлено. Однако отмечена тенденция к несколько меньшей величине длины и переднезаднего размера матки в основной группе. В контрольной группе яичники соответствовали нормальным возрастным эхографическим параметрам. В основной группе имела тенденция к увеличению яичников, при этом в строении имелись множественные (от 5-7) мелкокистозные образования (от 2 до 5 мм в диаметре). Средний диаметр кистозных образований составил $3,1 \pm 0,11$ мм. В таблице 1 отражены размеры яичников в обследуемых группах. Не исключено, что мультифолликулярная картина яичников в основной группе связана с активацией гормональной функции яичников на фоне частых простудных заболеваний, что может быть также подтверждено исследованием гормонального статуса.

Таблица 1

Эхоскопические размеры яичников в обследуемых группах ($M \pm m, \sigma$)

Обследуемый контингент	Возраст (годы)	Размеры правого яичника, см			Размеры левого яичника, см		
		длина	толщина	ширина	длина	толщина	ширина
основная группа	4	$1,37 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,08$	$0,97 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$0,75 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,03$
контрольная группа	4	1,2	1,3	0,8*	1,0	1,7	1,4
основная группа	5	$1,32 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,02$	$0,8 \pm 0,02$	$1,09 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,03$
контрольная группа	5	1,3	1,4	0,1	1,5	1,4	1,5
основная группа	5	$1,72 \pm 0,1$	$0,89 \pm 0,08$	$0,97 \pm 0,1$	$1,71 \pm 0,1$	$0,85 \pm 0,05$	$0,97 \pm 0,03$
контрольная группа	5	1,2*	1,3*	0,8	1,0	1,7	1,4
основная группа	6	$1,60 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,05$	$1,62 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,05$
контрольная группа	6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,6	1,1
основная группа	6	$1,54 \pm 0,1$	$1,98 \pm 0,1$	$0,97 \pm 0,05$	$1,56 \pm 0,05$	$1,05 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,03$
контрольная группа	6	1,2	1,3	1,2	1,4	1,7	1,4
основная группа	6	$1,55 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,03$	$1,48 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,02$
контрольная группа	6	1,6	1,2	1,4	1,2	1,4	1,2

* по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$.

Детский возраст – наиболее важный период для изучения эндокринных расстройств. У взрослых гормональные дисфункции проявляются нарушениями обмена, при этом в детские годы те же расстройства обмена могут изменять рост и дифференциацию тканей, вызывая заметные отклонения от нормативов соматического и полового развития [10]. Необходимо отметить, что стероиды, выявляемые в детские годы, скорее образуются надпочечниками, чем яичниками, при этом в периоде детства имеет место базальная гонадотропная секреция и базальная секреция гонадальных стероидов [5]. Наше исследование заключа-

лось в определении исходного гормонального статуса у пациенток основной группы и сравнение с гормональным фоном девочек контрольной группы.

Кольпоцитологическая картина мазков не выявила каких-либо различий у девочек основной и контрольной групп. Практически у всех девочек гормональная кольпоцитология соответствовала возрастной норме (II реакция).

Исходный уровень гонадотропных и стероидных гормонов в основной и контрольной группах приведен в таблице 2.

Концентрация гонадотропных и стероидных гормонов в обследуемых группах ($M \pm m$)

Обследуемые группы	n	ЛГ МЕ/л	ФСГ МЕ/л	Пролактин мМЕ/л	E2 пмоль/л	E3 Нг/мл	Кортизол нмоль/л
основная группа	37	2,08±0,7	1,94±0,1	560±2,9	19,3±13,2	0,06±0,02	945±58,68
контрольная группа	30	2,9±0,1	1,8±0,1	181±9,9	46,7±11,2	0,11±0,02	480±43,2
P2-контроль		> 0,1	> 0,1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Как видно из данных таблицы 2, у пациенток основной группы, по сравнению с контрольной, отмечалось достоверное повышение возрастного уровня эстрадиола (E_2) ($p < 0,05$). Вероятно, повышение уровня E_2 в основной группе было связано с мультифолликулярным изменением ткани яичника вследствие частых простудных заболеваний (стрессорный фактор). Однако уровень эстриола (E_3) был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). E_3 является одним из трёх основных эстрогенов. По степени активности он значительно уступает эстрадиолу и эстрону. Следует отметить довольно высокую специфичность связывания E_3 с эстрогенными рецепторами в уретре и мочевом пузыре, матке и влагалище при сравнительно малом связывании с эстрогенными рецепторами в других тканях. На этом свойстве E_3 базируется возможность применения крема, содержащего эстриол, при хронических ВВ, осложнённых синехиями малых половых губ [3,7]. Можно предположить, что низкий уровень E_3 является одним из ведущих факторов, приводящих к хроническому рецидивирующему течению ВВ у 52,8% пациенток основной группы.

При нормальных возрастных уровнях ЛГ, ФСГ, в основной группе выявлена тенденция к повышению уровня ПРЛ. Кроме того, проведенные исследования демонстрируют повышение уровня кортизола в основной группе выше показателей возрастных нормативов, что свидетельствует о развитии в организме данных пациенток напряжения адаптационно-компенсаторных реакций. Повышение уровня кортизола у пациенток основной группы может быть вызвано частыми простудными заболеваниями

и детскими инфекциями, индуцирующими активацию глюкокортикоидной функции коры надпочечников. Повышение ПРЛ у пациенток основной группы, видимо, связано с тем, что высокий уровень кортизола снижает уровень пролактиноингибирующего фактора гипоталамуса (дофамин).

Таким образом, девочки-дошкольницы, страдающие ВВ на фоне частых простудных заболеваний, имеют характерные расстройства гормонального баланса, приводящие к нарушению репродуктивного здоровья, требующие комплексного лечения, диспансерного наблюдения и реабилитации.

Выводы

У часто болеющих девочек-дошкольниц на фоне вульвовагинита имеются выраженные нарушения гормонального статуса. Частые простудные заболевания приводят к активации глюкокортикоидной функции коры надпочечников, повышению возрастного уровня кортизола. Имеет место повышение эстрадиола и резкое снижение возрастного уровня эстриола. Данные нарушения яичникового стероидогенеза протекают на фоне мультифолликулярного изменения ткани яичников. Выявленные расстройства следует учитывать при проведении диспансерных мероприятий при ВВ у дошкольниц с частыми простудными заболеваниями. Необходимо рассмотреть целесообразность комплексного патогенетического лечения, направленного на коррекцию гормонального статуса в данной категории пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г. и др. Репродуктивный потенциал России – грани проблемы, перспективы коррекции // Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты : сб. тезисов Всеросс. конгресса. – М., 2010. – С. 280–282.
2. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология / М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 698 с.
3. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология/ Практическое руководство. - М: Литтерра. - 2009. - 392 с.
4. Гуркин Ю.А. Лечение вульвовагинитов у девочек// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2008 том 7, №2 - С. 92-98.
5. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: Руководство для врачей. 4-е изд., перераб., доп. – М.: Медпрактика- 2005. – 340 с.
6. Руководство по гинекологии детей и подростков/Под ред. В.И. Кулакова, Е.А. Богдановой. – М.: Триада-Х, 2005.- 336 с.
7. Миннигулова Г. М. Медико-социальные аспекты возникновения синехий вульвы у девочек нейтрального периода.//Автор. дисс. ... канд. мед. наук. - Самара, 2009.- 26 с.
8. Юровская В.П. и соавт. Возрастные особенности половых органов девочек. Методические рекомендации для ординаторов и студентов. Изд. РГМУ г. Ростова-на-Дону, 2009 г. 16 с.
9. Andru B. Onderdonc, Kimberly U. Visseman Normal vaginal microflora. Brigit Wumen Hospital. Harvard Medicine School. Boston. Massachusetts. 1998. - 20 p.
10. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы)/ Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 234 с.
11. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. – Саратов, 1986. – 45 с.
12. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М.: Медпрактика, 2004.- 145 с.

ПОСТУПИЛА 17.10.2013



М.Г. Чепурной

УПРОЩЕННЫЙ СПОСОБ АНТИРЕФЛЮКСНОЙ ЗАЩИТЫ ТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ЭЗОФАГОПЛАСТИКЕ У ДЕТЕЙ С АТРЕЗИЕЙ ПИЩЕВОДА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра детской хирургии и ортопедии,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: chepur@rambler.ru*

Цель: улучшить результаты эзофагопластики у детей с атрезией пищевода путем использования нового способа наложения абдоминального пищеводно-толстокишечного анастомоза.

Материал и методы: в клинике детской хирургии РостГМУ разработан и применен у 16 больных с атрезией пищевода способ включения абдоминального пищеводного отрезка в состав искусственного пищевода при толстокишечной эзофагопластике. Предварительно всем детям была применена операция двойной эзофагостомии по Г.А.Баирову. У 12 больных брюшной анастомоз накладывали путем вшивания конца толстой кишки трансплантата в боковую стенку абдоминального сегмента пищевода.

Результаты: рентгенологическое исследование вновь созданного пищевода показало хорошую и отличную пищеводающую функцию нового органа у всех пациентов в отдаленные сроки послеоперационного периода.

Заключение: включение абдоминального отрезка пищевода в состав толстокишечного искусственного пищевода следует рассматривать как принципиально новое решение проблемы антирефлюксной защиты трансплантата, т. к. оно основано на имеющемся в этом отделе пищеводной трубки естественного антирефлюксного механизма, исключающего выполнение антирефлюксных операций в эзофагопластической хирургии.

Ключевые слова: атрезия пищевода, эзофагопластика, дети.

M.G. Chepurnoy

SIMPLIFIED METHOD OF ANTIREFLUX PROTECTION OF THE GRAFT AFTER ESOPHAGOPLASTY IN CHILDREN WITH ESOPHAGEAL ATRESIA

*Rostov State Medical University,
Department of Pediatric Surgery and Orthopedics
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: chepur@rambler.ru*

Purpose: To improve the esophagoplasty results in children with esophageal atresia by the new method of abdominal colo-esophageal anastomosis.

Materials and methods: A new way of using an abdominal esophageal part as a part of artificial esophagus in case of colic esophagoplasty was developed and applied in 16 patients with esophageal atresia. Before it all the children were undergone the double esophagostomy according to G.A. Bairov. The abdominal anastomosis was performed by sewing in the end of the colon graft to the lateral part of the esophageal abdominal segment.

Results: The X-ray examination of the new-made esophagus showed a good and an excellent food-passing function of the new esophagus in all the patients during the prolonged observation.

Summary: Using of the abdominal esophageal segment as a part of artificial colon esophagus must be considered a fundamentally new method to provide for an antireflux protection of the graft, because of the natural esophageal antireflux mechanism, so the special antireflux operations can be excluded.

Keywords: esophageal atresia, esophagoplasty, children.



Введение

В 1968 г. Г.А. Баировым [1] была предложена операция двойной эзофагостомии у детей с атрезией пищевода, когда не удавалось наложить прямой пищеводный анастомоз. Абдоминальная эзофагостома использовалась только в качестве идеального пищевого свища в течение всего периода перед эзофагопластикой. В 80-е годы прошлого столетия появились работы [2, 3], свидетельствующие о том, что у всех детей, перенесших толстокишечную эзофагопластику, развиваются рефлюкс-колиты трансплантата, в связи с чем было предложено около 30 антирефлюксных операций [4-7].

Цель - улучшить результаты эзофагопластики у детей с атрезией пищевода путем использования нового способа наложения абдоминального пищеводно-толстокишечного анастомоза.

Материал и методы

В 2008 г. в клинике детской хирургии РостГМУ были расширены возможности абдоминальной эзофагостомии после операции двойной эзофагостомии по Г.А. Баиро-

ву, которая стала использоваться не только в качестве пищевого свища, но и как обязательная часть толстокишечного искусственного пищевода при эзофагопластике, производимой спустя год после хирургического вмешательства (решение о выдаче патента РФ на изобретение № 2009148584/14 (071753) от 29.11.2011). Такое включение абдоминального отрезка пищевода в состав вновь создаваемого пищевода было связано с тем, что этот сегмент пищеводной трубки обладает естественными антирефлюксными свойствами, сохранение которых делает совершенно ненужным применение каких бы то ни было дополнительных антирефлюксных операций при эзофагопластике.

В клинике было разработано 3 варианта соединения дистального конца толстой кишки трансплантата с абдоминальным отрезком пищевода: 1) конец в конец; 2) конец брюшного сегмента пищевода в бок толстой кишки; 3) конец толстой кишки в боковую стенку абдоминального отрезка пищевода. Все способы были использованы у 16 больных: у 4 детей использованы 2 первых способа (по 2 ребенка на каждый способ) и у 12 детей применен третий способ, оказавшийся наиболее эффективным (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных с наложением брюшного эзофагоколоанастомоза

Вид анастомоза	Количество больных		Состояние соустья в отдаленные сроки после операции			
			широкий просвет		стеноз	
	абс	%	абс	%	абс	%
Конец толстой кишки в бок пищевода	12	75	12	75	-	-
Конец пищевода в бок толстой кишки	2	12,5	1	6,25	1	6,25
Конец в конец	2	12,5	-	-	2	12,5
Итого	16	100	13	81,25	3	18,75

Как видно из приведенной таблицы, из 4 детей сшитым концом брюшного сегмента пищевода в боковую стенку или конец толстой кишки у 3 развились рубцовые стенозы соустьев в отдаленные сроки (0,5 – 1 год) послеоперационного периода. Наложение ввиду несоответствия периметров анастомозируемых концов соустье конец пищевода в бок толстой кишки трансплантата не испытывает всей пропульсивной силы толстой кишки, которая в таком варианте анастомоза раздваивается: одна часть направляется в слепой (ушитый) конец кишки, другая – в сторону соустья. В этой связи пища, продвигающаяся по искусственному пищеводу, испытывает определенные трудности при попадании в абдоминальный отрезок пищевода.

Наложение в таком варианте анастомозы выявили эти негативные стороны у обоих пациентов. У одной больной в связи со стенозом соустья был наложен дополнительный кологастроанастомоз ниже первого, после чего девочка чувствует себя удовлетворительно. Второй больной предстоит аналогичное хирургическое вмешательство, хотя к этому сроку обследования у нее выяв-

лено лишь незначительное рубцовое сужение брюшного эзофагоколоанастомоза. Такие неутешительные результаты первых двух способов наложения брюшных эзофагоколоанастомозов заставили нас разработать третий вариант соустья – конец толстой кишки в боковую стенку брюшного отрезка пищевода и перейти полностью на использование в клинической практике этой конструкции соустья. Анализируя полученные неудачи, мы пришли к выводу, что в первых двух способах размеры анастомоза были ограничены небольшим просветом пищеводного сегмента, в третьем же способе просвет соустья был максимальным и соответствовал просвету толстой кишки трансплантата.

Результаты

При разработке анастомоза конец в конец мы столкнулись с трудностью сшивания различных по диаметру просветов двух органов: пищевода и толстой кишки. Это несоответствие просветов мы попытались устранить дополнительным продольным рассечением конца пищевод-



ной трубки, однако, как показали результаты отдаленных сроков после операции, эта попытка была мало эффективной, так как соустье рубцевалось до почти полного стеноза.

Эту негативную сторону анастомоза конец в конец мы попытались устранить разработкой второго способа наложения соустья, когда конец пищеводной трубки вшивали в боковую стенку толстой кишки, конец которой полностью заглушали, образуя культю. Ее подшивали к стенке желудка выше анастомоза. Рентгенологические результаты, полученные в отдаленные сроки послеоперационного периода, нас также не удовлетворили из-за развития стенозирования соустья. К тому же эти два способа требовали дополнительных хирургических вмешательств, обеспечивающих послеоперационную декомпрессию желудочно-кишечного тракта и питание больного. Это вмешательство состояло в наложении колостомы на переднюю стенку толстокишечного искусственного пищевода под мечевидным отростком грудины и проведении трубки через нее в просвет желудка.

Разработанный третий способ оказался наиболее эффективным, так как был лишен всех отрицательных сторон предыдущих двух способов анастомозирования.

Временной промежуток в 1 год от выполнения операции двойной эзофагостомии до пластики пищевода, безусловно, способствует развитию обширного спаечного процесса в эпигастральной области брюшной полости. Низведение мобилизованного преимущественно тупым путем дистального сегмента пищевода в брюшную по-

лость через пищеводное отверстие диафрагмы сопровождается кровотечением, которое останавливается с помощью консервативных мероприятий. Тем не менее, после операции возникают небольшие гематомы под печенью и в области кардиального отдела желудка, которые со временем организуются, приводя к значительно выраженному спаечному процессу.

Для вшивания конца толстой кишки трансплантата в боковую стенку пищевода нет необходимости полностью выделять абдоминальный отрезок пищевода. Достаточно обнажить только его переднюю стенку, чтобы наложить соустье (рис. 1). Производится продольное рассечение пищеводной стенки параллельно магистральным сосудам, кровоснабжающим абдоминальный отрезок пищевода, по протяженности соответствующей размерам просвета толстой кишки. Вначале формируется задняя губа анастомоза, затем проводится трубка через эзофагостому в желудок для послеоперационной декомпрессии желудочно-кишечного тракта и питания больного в первые 7-8 суток. Заканчивается операция формированием передней губы соустья, используя швы, разработанные в клинике [8]. Наложение анастомоза осуществляется совершенно без натяжения тканей, так как дистальный конец толстой кишки трансплантата находится в эпигастральной области в свободном состоянии, без какой-либо фиксации. Эти два обстоятельства (продольное сечение пищеводной стенки и свободное наложение анастомоза) обеспечивают репаративную регенерацию в анастомозе, происходящую по принципу *prima intentio*.

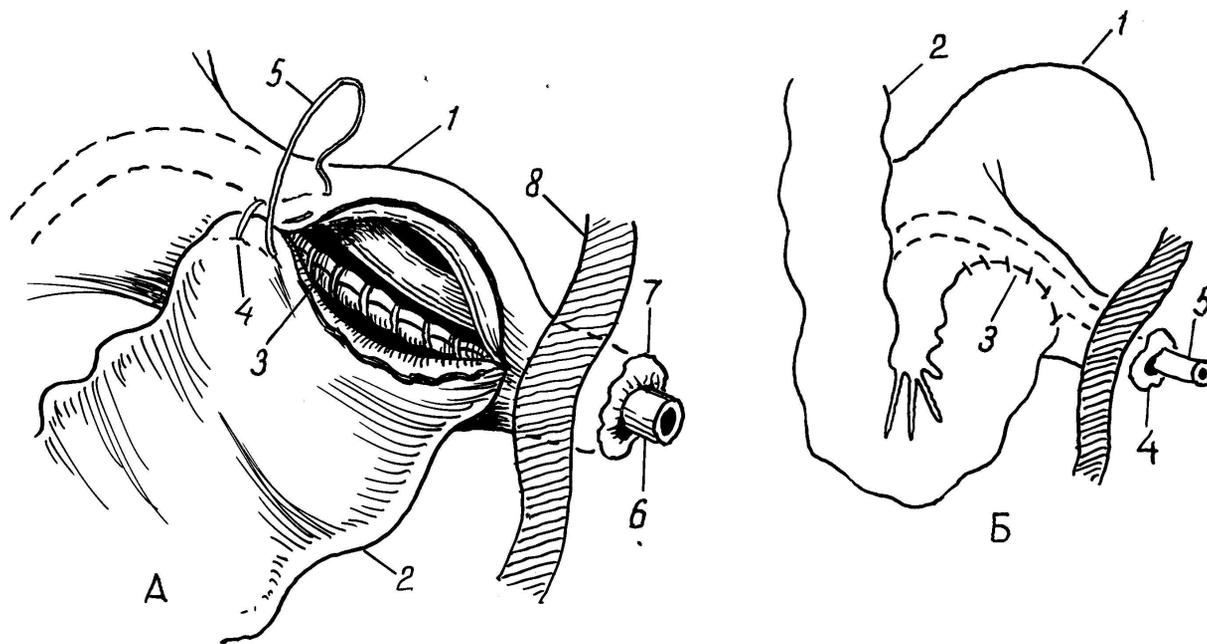


Рис. 1. Схемы наложения брюшного эзофагоколоанастомоза конец толстой кишки трансплантата в боковую стенку абдоминального отрезка пищевода (А) и окончательного вида соустья (Б).

А: 1 – абдоминальный отрезок пищевода; 2 – толстая кишки трансплантата; 3 – задняя губа анастомоза; 4 – начало формирования передней губы соустья; 5 – шовная нить; 6 – трубка, проведенная через эзофагостому в желудок; 7 – брюшная эзофагостома; 8 – условный разрез передней брюшной стенки. Б: 1 – желудок; 2 – толстая кишка трансплантата; 3 – абдоминальный эзофагоколоанастомоз; 4 – брюшная эзофагостома; 5 – трубка, проведенная через эзофагостому в желудок.



При анастомозировании толстой кишки с абдоминальным отрезком пищевода возникла проблема сшивания двух органов с различной морфологической структурой стенок: пищевод имеет стенку с хорошо выраженной мышечной оболочкой, толщина которой во много раз превосходит мышечную оболочку толстой кишки. Наложение анастомоза с использованием всей толщи стенок пищевода приводит к формированию грубых и ригидных губ соустья с значительно выраженным их рубцеванием по всей окружности, приводящим к стенозированию просвета анастомоза.

С целью адаптации стенок сшиваемых органов по толщине в шов берется вся толщина кишечной стенки и только часть мышечных слоев пищеводной стенки. Продольное рассечение последней для наложения абдоминального пищеводно-толстокишечного анастомоза сопровождается рассечением продольного и циркулярного мышечных слоев. При этом, мышечные волокна циркулярного слоя, сокращаясь, «уходят» в глубину пищеводной стенки. В связи с этим в шов берутся адвентициальный слой, только волокна наружного продольного мышечного слоя, подслизистая и слизистая оболочки пищеводной стенки. Задняя и передняя губы анастомоза получают адаптированными по толщине, в связи с чем инвагинированная часть стенок соустья получается более нежной и эластичной. Для анастомозирования применяется разработанный в клинике однорядный, непрерывный, инвагинационный шов проленом (Prolen 4/0 – 5/0).

Питать ребенка через рот начинаем на 7-8-е сутки после операции. В эти же сроки извлекается трубка из желудка. При этом изоперистальтическая направленность движения пищевого комка настолько выражена, что ни одной капли проглоченной ребенком молочной смеси не изливается на кожу передней брюшной стенки через сохраненную эзофагостому. Выписываем детей из стационара, как правило, на 10-12 сутки после эзофагопластики. Закрываем эзофагостому хирургическим путем, обычно спустя 1 месяц после выписки пациента из стационара. Еще раз хочется повторить, что за этот временной промежуток подтекания пищевых масс через эзофагостому на переднюю брюшную стенку ни разу не было отмечено.

При рентгенологическом обследовании пациентов в отдаленные сроки после операции (через 0,5 – 1 год) отмечаем, что бариевая взвесь сметанообразной консистенции свободно проходит шейный отрезок пищевода, шейное пищеводно-толстокишечное соустье, загрузин-

ную часть толстокишечного искусственного пищевода, совершенно не задерживается в зоне брюшного пищеводно-толстокишечного соустья и далее через абдоминальный сегмент пищевода поступает порционно в желудок. Придавая различные положения ребенку, мы изучили антирефлюксный механизм фиксированного пищеводно-желудочного перехода. Поступления бариевой взвеси из желудка в брюшной отрезок пищевода не было обнаружено ни в одном случае. Дети питаются разнообразной по консистенции пищей, имеют регулярный стул. Клинически дети не имеют дефицита массы тела, физически и интеллектуально развиваются, не отставая от своих здоровых сверстников.

Разработанный способ вшивания дистального конца толстой кишки в боковую стенку абдоминального пищеводного сегмента отличается от ранее разработанных двух способов следующими двумя обстоятельствами: широким просветом анастомоза и простой методикой осуществления послеоперационной декомпрессии желудочно-кишечного тракта за счет введения трубки в желудок через брюшную эзофагостому. Последняя позиция делает ненужным дополнительное хирургическое вмешательство, связанное с проведением трубки в желудок через колостому, произведенную в толстокишечном трансплантате под мечевидным отростком грудины.

Таким образом, включение абдоминального отрезка пищевода в состав искусственного пищевода позволяет: 1) сохранить последовательность органов желудочно-кишечного тракта; 2) использовать естественные антирефлюксные свойства пищеводного сегмента в качестве защиты толстой кишки трансплантата; 3) значительно упростить способ послеоперационной декомпрессии желудочно-кишечного тракта; 4) использовать изоперистальтическое продвижение пищевого комка в терминальной части вновь созданного пищевода.

Выводы

Включение абдоминального отрезка пищевода в состав толстокишечного искусственного пищевода следует рассматривать как принципиально новое решение проблемы антирефлюксной защиты трансплантата, так как оно основано на имеющемся в этом отрезке пищевода естественного антирефлюксного механизма, исключающего выполнение антирефлюксных операций в эзофагопластической хирургии у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиров Г.А. Хирургия пороков развития у детей. - Л., 1968. - С. 153-154.
2. Степанов Э.А., Разумовский А.Ю. Антирефлюксная защита трансплантата при колоэзо-фагопластике. //Грудная хирургия. - 1987. - № 4. - С. 72-77.
3. Guzzetta P.C., Randolph J.G. Antireflux cologastric anastomosis following colonic inter-position for esophageal replacement.//J. Pediatr. Surg. - 1986. - V. 21. - P. 1137-1138.
4. Лымарь А.Г. Предупреждение рефлюкса в трансплантат при тотальной эзофагопластике из ободочной кишки. // Реконструктивная хирургия. - Ростов-на-Дону, 1990. - С. 104-105.
5. Reinberg O., Genton N. Esophageal replacement in children: evaluation of the one-stage procedure with colic transplants.// Eur. J. Pediatr. Surg. - 1997. - V. 7(4). - P. 216-220.
6. Ханвердиев Р.А., Разумовский А.Ю. Сравнительный обзор методов пластики пищевода у детей с атрезией пищевода. // Детская хирургия. - 2012. - № 2. - С. 47-50.
7. Arul G.S., Parikh D. Oesophageal Replacement in Children. // Ann. R. Coll. Engl. - 2008. - 90(1). - P. 7-12.
8. Кацупеев В.Б. Однорядный шов в абдоминальных анастомозах у детей старше месячного возраста //Детская хирургия. - 2012. - № 5. - С. 22-25.

ПОСТУПИЛА 15.05.2013



М.Г. Чепурной, Г.И. Чепурной, В.Б. Кацупеев, О.Л. Матвеев, А.П. Саламаха

ВСЕГДА ЛИ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ВАНГЕНСТИНУ ОТРАЖАЕТ ИСТИННУЮ КАРТИНУ АТРЕЗИИ ПРЯМОЙ КИШКИ?

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра детской хирургии и ортопедии,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: chepur@rambler.ru*

Цель. Определить диагностическую ценность исследования по Вангенстину у новорожденных с атрезией прямой кишки.

Материал и методы. Обследовано 27 новорожденных: с простой атрезией (11), с ректо-вестибулярным свищом (9) и с ректоперинеальным свищом (7). Всем детям применено исследование по Вангенстину.

Результаты. У 15% больных исследование по Вангенстину дало ошибочные результаты в отношении уровня атрезии прямой кишки. При атрезии прямой кишки, сочетающейся с ректовестибулярными или ректоперинеальными свищами, авторы предлагают заменить исследование по Вангенстину на ирригографию после бужирования свища и освобождения прямой кишки от мекония. Это исследование дает абсолютно объективные показатели относительно уровня имеющейся атрезии и определяют целесообразную хирургическую тактику при лечении этой категории больных.

Выводы. При атрезии прямой кишки исследование по Вангенстину дает ошибочные результаты в 15% наблюдений. При наличии низких свищевых форм атрезии целесообразно лечение начинать с дилатации свищевого хода с помощью бужирования и последующей ирригографии через свищ.

Ключевые слова: исследование по Вангенстину, атрезия прямой кишки.

M.G. Chepurnoy, G.I. Chepurnoy, V.B. Katsupееv, O.L. Matveev, A.P. Salamaha

DOES THE WANGENSTEEN X-RAY EXAMINATION ALWAYS REVEAL US ALL THE SIGNS OF RECTAL ATRESIA?

*Rostov State Medical University
Dept. of Pediatric Surgery and Orthopedics
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: chepur@rambler.ru*

Purpose. To evaluate the diagnostic value of X-ray Wangensteen examination in case of rectal atresia in newborns.

Materials and Methods. 27 newborns were examined: with a simple form atresia (11), with a rectovestibular fistula (9) and with rectoperineal fistula (7). In all cases Wangensteen X-ray examination was applied.

Results. In 15% of cases Wangensteen examination failed to diagnose the level of rectal atresia. In cases of rectal atresia's association with rectovestibular and rectoperineal fistulas, authors suggest to replace Wangensteen examination with irrigography, after fistula's bouginage and meconium releasing from rectum. Such an examination shows an absolutely true signs of atresia's level, so the surgeon can choose an appropriate surgical method of atresia's treatment.

Conclusion. In rectal atresia diagnostics X-ray Wangensteen examination showed false results in 15% of cases. In the presence of low fistula types of atresia it's rational to begin the treatment from fistula's dilation by bouginage and following trans-fistula irrigography.

Keywords: Wangensteen examination, rectal atresia.



Введение

При атрезии прямой кишки в детской колопроктологии для определения уровня атрезии применяют исследование по Вангенстину [1]. Как показывает клинический опыт, в ряде случаев имеет место расхождение между результатами этого исследования и истинной картиной этого порока развития желудочно-кишечного тракта.

Цель - определить диагностическую ценность исследования по Вангенстину у новорожденных с атрезией прямой кишки.

Материалы и методы

Обследовано 27 новорожденных (14 мальчиков, 13 девочек) с атрезией прямой кишки: с простой формой атрезии – 11, с ректовестибулярным свищом – 9, с ректоперинеальным свищом – 7. Рентгенологическое исследование по Вангенстину выполняли в промежутке 14 – 48 часов после рождения. Всем детям проведены хирургические вмешательства: в экстренном порядке – у 19, в плановом порядке – у 8. Промежностная проктопластика произведена у 10, брюшно-промежностная – у 11, с использованием задне-промежностного сагиттального доступа по Рена – у 6 детей. В работе применена классификация А.И. Ленюшкина.

Результаты и обсуждение

Исследование по Вангенстину дало следующие результаты: низкая атрезия прямой кишки (менее 2 см от кожи анальной ямки) обнаружена у 17 новорожденных, высокая атрезия (более 2 см от кожи анальной ямки) выявлена у 10 детей. Низкая атрезия имела место у 6 детей с прямокишечно-промежностным свищом, у 6 больных – с ректовестибулярным свищом и у 5 детей – с простой формой атрезии прямой кишки. Высокая атрезия прямой кишки обнаружена у 6 детей с простой формой атрезии, у 3 детей – с ректовестибулярным свищом и у 1 больного - с ректоперинеальным свищом.

Клиническое подтверждение имеет положение, что ректовестибулярные и ректоперинеальные свищи чаще встречаются при низких формах атрезии прямой кишки. Наш клинический опыт свидетельствует об этом же. Так, из 17 новорожденных с показателями низкой атрезии прямой кишки при исследовании по Вангенстину, у 15 детей диагноз во время операции был подтвержден. Лишь у 2 больных, имевших атрезию rectum с ректовестибулярным свищом интраоперационно диагноз не был подтвержден, а была обнаружена высокая атрезия прямой кишки со свищом. Этим больным была выполнена брюшно-промежностная проктопластика с благоприятным исходом.

Гораздо чаще встречаются ошибки этого способа исследования у детей с низкими формами атрезии прямой кишки. У 2 больных из 10 клинических наблюдений мы имели результаты высокой атрезии при наличии у этих детей низких форм прямокишечных атрезий. Так, у одного ребенка, родившегося с клинической картиной атрезии прямой кишки с прямокишечно-промежностным свищом для диагностики уровня атрезии была использована через 24 часа после рождения методика по Вангенстину, которая выявила наличие у новорожденного высокой атрезии прямой кишки: расстояние от рентгенопозитивной метки до последнего газового пузыря в брюшной по-

лости составляло 8 см (рис. 1). В связи с этим больному была наложена раздельная концевая трансверзостома. После отхождения большого количества мекония через прямокишечно-промежностный свищ на 9-е сутки после рождения ребенку была произведена ирригография с введением бариевой взвеси в просвет прямой кишки через свищ. Предварительно к месту анальной ямки была фиксирована липким пластырем монета. Рентгенограмма выявила наличие у ребенка низкой атрезии прямой кишки (рис. 2), что потребовало выполнения промежностной проктопластики на 17-е сутки после колостомии. Еще через неделю колостомы были закрыты анастомозом конец в конец с восстановлением непрерывности толстокишечной трубки.

Аналогичная картина была и у второго больного.

При атрезии прямой кишки с ректовестибулярным свищом мы выполняем 2 типа операций: через анальную ямку и задне-промежностным доступом по Рена. Предпочтение отдаем первому способу, помня о том, что при этом виде порока развития желудочно-кишечного тракта страдает иннервация прямой кишки, а хирургическое вмешательство, связанное с мобилизацией rectum, разрушает в определенной степени крестцово-копчиковое нервное сплетение, ослабляя иннервацию прямой кишки. В связи с этим мы применяем методику, когда в прямокишечно-вестибулярный свищ вводим диссектор, который продвигаем в слепо заканчивающийся конец прямой кишки и затем направляем бранши его в сторону кожи анальной ямки, выпячивая ее в сторону промежности, где и производится крестообразное сечение кожи анальной ямки. Края стенки прямой кишки сшивают с лепестками кожи, формируя anus. Операцию заканчивают иссечением ректовестибулярного свища с ушиванием боковой стенки прямой кишки.

Этому радикальному способу устранения порока при свищевых формах атрезии прямой кишки предшествует этап бужирования свищевого хода (ректотестибулярного или ректоперинеального), дилатацией которого создаем условия для опорожнения кишечника больного от каловых масс и выигрываем время для того, чтобы выполнить радикальное хирургическое вмешательство вне периода новорожденности. Это, как правило, удается сделать у большинства больных.

Второй тип хирургического вмешательства связан с выполнением задне-промежностного сагиттального доступа по Рена. Эту операцию выполняем в случаях, когда прямая кишка конусом переходит в свищ, не образуя зону выпячивания в сторону промежности. В этих случаях ребенку, находящемуся в положении «перочинно нога», рассекаем кожу по межгодоваличной складке от копчика до анальной ямки, где уже выполнен крестообразный разрез, и, рассекая мягкие ткани тазового дна, обнаруживаем прямую кишку, которую выделяем со всех сторон вместе со свищом. Выделяем прямую кишку максимально кверху. Выделение ее спереди облегчается при попадании в слой клетчатки между влагалищем и прямой кишкой. Пересечение *a. rectalis med.* обычно не нарушает гемоциркуляцию в прямокишечной стенке, которая обеспечивается *a. rectalis sup.*, являющейся конечной ветвью *a. mesenterica inf.* Свищ пересекаем и хоботок кишки выводим на промежность через центр сфинктерного кольца и крестообразный разрез кожи анальной ямки; формируем anus.



Рис. 1. Рентгенограмма больного с атрезией прямой кишки и ректоперианальным свищом. Исследование по Вангенстину через 24 часа после рождения. Определяется диастаз в 8 см между меткой (а) и последним газовым пузырем (б) брюшной полости.



Рис. 2. Рентгенограмма того же больного; ирригография через свищ на 9-е сутки после рождения: а – метка в области анальной ямки; б – заполненная бариевой взвесью прямая кишка; расстояние между ними составляет 9,4 мм.

Итак, на 27 исследований по Вангенстину у 4 новорожденных (15%) с результате применения этого метода получены ошибочные данные в отношении уровня атрезии прямой кишки. Проанализировав полученные результаты, мы изменили тактику ведения больных со свищевыми формами этого порока. После бужирования свища мы исследование по Вангенстину заменили на ирригографию через свищевое отверстие с меткой в зоне анальной ямки. Только в случаях узкого просвета свищевого хода или возникновения трудностей в процессе бужирования выполняем классическое исследование по Вангенстину.

Возникающие при исследовании ошибки, как нам кажется, обусловлены тем, что вязкие мекониевые массы в некоторых случаях интимно связаны со слизистой прямой кишки, и газ не способен пройти эту мекониевую

толщу и контурировать зону атрезии. В результате этого газ останавливается на более высоком уровне, давая ложную картину высокой прямокишечной атрезии.

Выводы

1. Исследование по Вангенстину дает в 15% случаев ошибочные результаты в отношении уровня атрезии прямой кишки.

2. Данное исследование является абсолютно показанным при простых формах атрезии rectum.

3. При атрезиях прямой кишки, сочетающихся с ректовестибулярными или ректоперианальными свищами, исследование по Вангенстину нецелесообразно; оно должно быть заменено ирригографией через свищ после бужирования свищевого хода и освобождения прямой кишки от мекония.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исаков Ю.Ф. (ред.) Хирургические болезни детского возраста. М. ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – Т. 1. – С. 398 – 399.

ПОСТУПИЛА 24.05.2013



В.Н. Чернов, С.Ю. Ефанов, А.Р. Сапралиев

РОЛЬ ИНТРАПОРТАЛЬНЫХ ИНФУЗИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ МАКРОФАГАЛЬНОЙ ПЕЧЁНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ ПЕРИТОНИТЕ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра общей хирургии,*

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: ahmed_s06@mail.ru

Цель: улучшить результаты лечения больных распространенным перитонитом, осложненным макрофагальной печеночной недостаточностью и эндотоксикозом (ЭТ).

Материалы и методы: проведен анализ результатов клинического, инструментально-лабораторного обследования, наблюдения и лечения 244 больных распространенным перитонитом.

Результаты: показано что лечение больных распространенным перитонитом должно проводиться с использованием комплекса современных медицинских технологий, включающего адекватное оперативное пособие, стартовую эмпирическую противомикробную терапию, подавляющую весь спектр патогенной флоры (как аэробной, так и анаэробной), методы интракорпоральной детоксикации (назоинтестинальная интубация, кишечный лаваж, энтеросорбция, раннее энтеральное питание, интрапортальные инфузии).

Заключение: установлено, что главным моментом в борьбе с эндотоксикозом и макрофагальной печеночной недостаточностью являются мероприятия, предупреждающие транслокацию симбионтной флоры и токсинов из просвета кишечника в порталный кровоток и внутренние среды организма больного.

Ключевые слова: эндотоксикоз, перитонит, макрофагальная печеночная недостаточность.

V.N. Chernov, S.Y. Efanov, A.R. Sapraliev

ROLE OF INTRAPORTAL INFUSIONS IN COMPLEX CORRECTION OF A MACROPHAGE LIVER FAILURE AND ENDOTOXICOSIS AT WIDESPREAD PERITONITIS

*Rostov State Medical University,
Department of general surgery.*

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: ahmed_s06@mail.ru

Purpose: to improve results of treatment of patients with the widespread peritonitis, complicated by a macrophage liver failure and endotoxiosis.

Materials and methods: this paper is based on the analysis of clinical, instrumental and laboratory examination, medical supervision as well as treatment of 244 patients with disseminated purulent peritonitis (DPR).

Results: it was indicated that treatment of the this patients with DPR shall be carried out using a complex of advanced medical technologies, which comprise adequate operational manual, initial empirical antimicrobial therapy, aimed at neutralizing the whole range of pathogenic flora (both aerobic and anaerobic) and intracorporal detoxification (nasointestinal intubation, intestinal lavage, enterosorption, early enteral nutrition, intraportal infusion).

Summary: the research revealed that the principal part of fighting endotoxemia and macrophage liver failure belong to measures, preventing translocation of symbiont flora and toxins from the intestine into the portal blood flow and internal environment of the patient.

Key words: endotoxiosis, peritonitis, macrophage liver failure.



Введение

Актуальность проблемы лечения распространенного перитонита является одной из основных проблем экстренной абдоминальной хирургии. Летальность при распространенном перитоните (РП) составляет 25-30% [1] а в терминальной его стадии, при развитии абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН) достигает 85-90% [2-4].

Среди причин послеоперационной летальности при перитоните, осложненным ПОН, одно из ведущих мест занимает острая печеночная недостаточность, обусловленная тяжелым эндотоксикозом. Однако современные направления интенсивной терапии перитонита ориентированы, прежде всего, на стабилизацию функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем, почек и борьбу с микробной инвазией. Развитие печеночной недостаточности, как правило, ассоциируется с гепатоцеллюлярной несостоятельностью [5-7].

Подобный подход обусловлен отсутствием информативных критериев недостаточности функций печени. Общепринятые лабораторные «печеночные пробы» не коррелируют ни с уровнем ее метаболической активности, ни с объемом и характером повреждения. Более того, у больных с перитонитом они не обладают прогностической ценностью. Между тем, необходимо учитывать фазу перитонита, которой соответствует начало печеночной недостаточности.

Наиболее специфичными для эндотоксикоза, по данным морфологического исследования внутренних органов, являются изменения клеток системы мононуклеарных фагоцитов и, прежде всего, макрофагов печени, которые составляют более 90% всей ретикулоэндотелиальной системы организма. Морфологические изменения в печени, как правило, предшествуют клинико-лабораторным проявлениям эндотоксикоза и развиваются уже на ранних стадиях перитонита.

Цель работы - улучшение результатов лечения больных РП путем разработки комплексной интрапортальной терапии: интрапортальные инфузии, ультрафиолетовое облучение аутокрови, введения гепатопротекторов, актопротекторов, антиоксидантов, антигипоксантов, незаменимых аминокислот и микроэлементов, антибактериальных препаратов.

Материалы и методы

Основу настоящей работы составил анализ клинического, инструментально-лабораторного обследования, наблюдения и лечения 244 больных РП. По принципу подхода к лечению все больные были распределены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, срокам и причинам заболевания. В I группу включены 127 больных, лечение которых проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами. II группу составили 117 больных РП, лечение которых проводилось с учетом степени выраженности эндотоксикоза, по разработанной в клинике и усовершенствованной нами методике, а также с учетом стадии МПН. В основу коррекции МПН положен используемый в клинике метод [8] и предложенный нами способ [9]. В соответствии с этим всем больным II группы выполнялось канюлирование пупочной вены с последующей ИТ, дезинтоксикационной, антибактериальной терапией, нутриционной поддержкой, введением акто- и гепатопротекторов, антиоксидантов и реинфузией

аутокрови, подвергшейся фотомодификации и оксигенации, ГБО, плазмаферез.

Результаты и обсуждение

Всем больным РП II группы выполнялось бактериологическое исследование экссудата брюшной полости, портальной и системной венозной крови. Основным возбудителем перитонита во II группе больных явилась аэробная и анаэробная грамотрицательная флора. При этом общее количественное содержание микрофлоры, в зависимости от фазы РП, колебалось от lg 3,5 до lg 7,6 КОЕ/мл. У больных в реактивную фазу перитонита в портальном и системном венозном кровотоке микрофлора не выявлялась.

Портальная бактериемия во II фазу РП выявлена во время оперативного вмешательства в 20 случаях. В течение 1-2-х суток портальная бактериемия сохранялась у 12 больных, а к 3-4-м суткам отмечена лишь у 2-х. Системная бактериемия при поступлении выявлена у 4 больных, в 1-2-е послеоперационные сутки - у 3, а уже к 3-4-м суткам купирована у всех пациентов. Портальная бактериемия в III фазу РП имела место в 29 случаях, а системная у 17 больных. В течение 1-2-х послеоперационных суток портальная бактериемия сохранялась у 15 больных, а системная отмечалась в 10 случаях. На 3-4-е сутки частота портальной бактериемии уменьшилась до 7 случаев, а системная отмечалась у 2 больных. На 5-е сутки портальную бактериемию удалось выявить у 1 больного, а исследование системной крови во всех случаях дало отрицательный результат. Таким образом, наличие системной бактериемии более чем в трети случаях у больных РП в III стадию заболевания является прямым подтверждением несостоятельности макрофагальной системы печени, а ее купирование к 3-4 суткам на фоне проведения патогенетически направленной терапии объясняется реабилитацией барьерной функции печени. Во II группе отмечался отчетливый регресс показателей ЭТ, и к 6-м суткам исследуемые параметры гомеостаза были в 2 раза ниже исходных. В I исследуемой группе положительная динамика была ощутимо менее выраженной.

Выводы

1. Лечение больных распространенным перитонитом должно осуществляться с использованием комплекса мероприятий, включающих адекватное оперативное пособие, устраняющее его причину, стартовую эмпирическую антибактериальную терапию, а также интенсивную терапию, нацеленную на борьбу с эндотоксикозом и купирование печеночной недостаточности.

2. Приоритетным в послеоперационном патогенетическом обоснованном лечении распространенного перитонита должен быть метод интрапортальных инфузий, включающий дезинтоксикационную, антибактериальную терапию, введение гепатопротекторов, антиоксидантов, антигипоксантов, незаменимых аминокислот и микроэлементов, реинфузию фотомодифицированной и оксигенированной аутокрови, а также НИИ с проведением энтеральных методов детоксикации, РЭЗП, введением пребиотиков и эубиотиков.

3. Коррекции макрофагальной недостаточности печени у пациентов с распространенным перитонитом должно уделяться приоритетное внимание наряду с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью.



4. Разработанные принципы внутрипортальных инфузий, используемые в комплексе лечебных мероприятий при распространенном перитоните с учетом фазы перитонита, стадии печеночной недостаточности и эндотоксикоза позволяют значительно улучшить результаты лечения этой категории пациентов: уменьшить количество

послеоперационных осложнений на 22,3%, сократить длительность стационарного лечения на 7,4 койко-дня, в том числе продолжительность интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения в среднем на 1,6 койко-дня и снизить послеоперационную летальность в целом на 24,6%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерюхин И.А. Хирургия гнойного перитонита / И.А. Ерюхин // 50 лекций по хирургии. – под ред. В.С.Савельева / – М.: Медиа Медика, 2003. – С. 320-326.
2. Алиев, С.Р. Антиоксидантная терапия в лечении больных с перитонитами / С.Р. Алиев, Е.В. Силина, В.А. Ступин // XI съезд хирургов Российской Федерации: Мат. съезда. – Волгоград, 2011. – С. 494-495.
3. Землянов В.П. Метод лапаростомии. Показания и основные принципы использования / В.Л. Котляр, А.К. Рыбкин, А.А. Кормаков // Новые технологии в хирургии: Сб. трудов Международ. Хирургического конгресса. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 68-69.
4. Костюченко К.В. Определение клинической эффективности методов хирургического лечения распространенного гнойного перитонита / А.Б. Граменицкий, В.В. Рыбачков, А.С. Конев // Мат. III Всероссийской конф. Общих хирургов. – Ростов-на-Дону-Анапа, 2005 - С. 21-22.
5. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: новый уровень познания и новые проблемы / И.А. Ерюхин // Инфекция в хирургии. – 2003. - № 1. – С. 2-7.
6. Манжос, А.Н. Оценка степени эндогенной интоксикации у больных с распространенным перитонитом / А.Н. Манжос, Н.В. Сидоренко // Новые технологии в хирургии: Сб. трудов Междунар. хирургического конгресса. – Ростов-на-Дону. – 2005 (а). – С. 82.
7. Ханевич, М.Д. Перитонит / М.Д. Ханевич, Е.А. Селиванов, П.М. Староконь // – М.: «МедЭкспертПресс», 2004. – С. 203.
8. Чернов В.Н. Способ лечения распространенного перитонита/ С.Ю. Ефанов, И.И. Таранов, Б.М. Белик, О.В. Баев // Патент РФ №2154997 от 27.08.2000 г.
9. Чернов В.Н. Способ лечения гнойно-некротического панкреонекроза / С.Ю. Ефанов, А.Р. Саприалиев, И.Е. Толстов, В.В. Скорляков // Патент на изобретение №2446756 от 10.04.2012 г.

ПОСТУПИЛА 25.09.2013

УДК 616.13-089

В.Е. Чубаров¹, М.Ф. Черкасов²

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ПРОТЯЖЕННОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ ИЗ АРТЕРИЙ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО СЕГМЕНТА

¹*Больница скорой медицинской помощи, отделение экстренной сосудистой хирургии, Россия, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая 88/35.*

²*Ростовский государственный медицинский университет, Кафедра хирургических болезней №4 ФПК и ППС Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29*

Цель: улучшить результаты хирургического лечения больных с комбинированными (многоэтажными) окклюзиями, стенозами и тромбозами артерий бедренно-подколенного сегмента путем внедрения нового метода реконструкции.

Материалы и методы: проанализировано 278 историй болезни. Сравнивается два вида реконструктивных операций: аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование и протяженная эндартерэктомия.

Результаты: В ближайшем послеоперационном периоде протяженная эндартерэктомия из подколенно-бедренной артерии позволяет получить положительный результат в 93,75% наблюдений, бедренно-подколенное и бедренно-бедренное шунтирование позволяет получить аналогичный результат в 81,2% наблюдений. В отдаленном послеопераци-



онном периоде эндартерэктомия позволяет сохранить 87,5% оперированных конечностей, из которых тромбоз подколленно-бедренной артерии был у 18,75%, а аутовенозный шунт 78,8% конечностей, тромбоз шунта в 57,6 % наблюдений.

Выводы: методика протяженной эндартерэктомии позволяет восстановить кровообращение в полном объеме и является операцией выбора. При выполнении операции протяженной эндартерэктомии кровотоков осуществляется по собственному артериальному руслу, с сохранением функционирующих коллатералей. В случае тромбоза дезоблитерированной поверхностной бедренной артерии реже возникает необходимость в ампутации конечности.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, протяженная эндартерэктомия, функционирующие коллатерали.

V.E. Chubarov¹, M.F. Cherkasov²

THE RESULTS OF APPLYING THE METHODOLOGY EXTENDED ENDARTERECTOMY OF THE FEMOROPOPLITEAL ARTERY SEGMENT

¹*Emergency care hospital, department of emergency vascular surgery,
88/35, Bodraya str., Rostov-on-Don, 344068, Russia.*

²*Rostov State Medical University,
Department of Surgical Diseases №4 Faculty of training and professional retraining,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia*

Purpose: To improve the results of surgical treatment of patients with combined (multi-storied) occlusions, stenosis and thrombosis of the femoro-popliteal arterial segment by introducing a new method of reconstruction.

Materials and Methods: 278 case histories were compared. Compared two types of reconstructive surgery: autovenous femoropopliteal bypass and extended endarterectomy.

Results: In the earlier postoperative period the extended endarterectomy method allows you to get a positive result in 93,8% of observations, femoropopliteal and femoro-femoral bypass allows you to get a similar result in 81,2% of cases. In the late postoperative period endarterectomy can save 87,5% of the operated limbs, the thrombosis of superficial femoral artery was 18,8%, and 78,8% in cases of autovenous bypass, the thrombosis of bypass in 57,6% of cases.

Summary: The technique of extended endarterectomy allows to restore circulation in its entirety and this method is the operation of choice. When performing an extended endarterectomy we save the bloodstream through the own arterial channel, preserving functioning collaterals. In the cases of thrombosis of the superficial femoral artery we rarely need to perform an amputation of the limb.

Keywords: atherosclerosis, extended endarterectomy functioning collaterals.

Введение

Атеросклероз — хроническое заболевание, возникающее в результате нарушения жирового и белкового обмена, характеризующееся поражением артерий эластического и мышечно-эластического типа в виде очагового разрастания в их стенке соединительной ткани с липидной инфильтрацией внутренней оболочки, ведущим к стенозированию просвета артерий и развитию недостаточности кровообращения в том или ином органе или бассейне [1]. Заболевание широко распространено среди населения экономически развитых стран Европы и Северной Америки.

Хронические облитерирующие заболевания сосудов (атеросклероз, облитерирующий артериит) приводят к сужению сосудов с частым переходом к полному их закрытию. Теория атеросклеротического поражения арты и артерий вследствие инфильтрации холестерина

была выдвинута Н. Н. Аничковым (1913 г.). Эта теория легла в основу клинического понимания процессов, вызывающих нарушение проходимости артерий. Наиболее актуальной задачей медицины в настоящее время является лечение атеросклероза. Это связано, прежде всего, с широкой распространенностью данного заболевания, что в значительной степени определяется «постарением» населения и малой эффективностью лечебных мероприятий. Для атеросклероза характерна мультифокальность, то есть поражение сразу несколько сосудистых областей.

Эпидемия атеросклероза началась, примерно, 100 лет назад, причем это заболевание чаще встречалось у людей богатых с большей продолжительностью жизни. В 1904 году на XXI Конгрессе по внутренней медицине был с прискорбием констатирован факт, что «в последнее десятилетие под видом этой все возрастающей болезни возник ужасный бич, по своей люлости не усту-



пающий туберкулезу». За 85 лет прошлого столетия от осложнений, вызванных атеросклерозом, только в США и СССР преждевременно погибло более 320 млн человек, то есть намного больше, чем во всех войнах XX века [2, 3]. Массовые эпидемиологические исследования показали, что в настоящее время практически все люди болеют атеросклерозом, однако тяжесть и скорость его развития очень широко варьируют [4].

Эпидемиологические исследования показывают, что число пациентов с заболеваниями периферических сосудов составляет 2-3% населения в целом. До 50 лет число больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) ниже 5%, старше 50 лет – более 20%. После 50 лет, по данным Dogmandy J.A. [5], в США и Западной Европе клинически проявляющаяся перемежающаяся хромота выявлена у 6,3 млн лиц. При этом действительная частота заболевания достигала 18,5 млн (9,5% всего населения старше 50 лет). Клинические проявления артериальной недостаточности нижних конечностей верифицируются у 6,3% пациентов, субклинические формы (лодыжечно-плечевой индекс меньше 0,9) обнаруживаются у 19,1%, в 3 раза чаще. [6, 7, 8].

По данным Widmer L. K. [9] распространенность бессимптомного течения облитерирующего заболевания в три раза выше, чем симптоматическая форма с перемежающейся хромотой. При этом внутригоспитальная смертность в этой группе составляет 33%, и ампутация должна была быть выполнена в 19%. Для мужчин в возрасте 35-64 года в течение ближайших 5 лет риск развития ОААНК составляет 76%, то есть в 3 раза выше, чем встречаемость перемежающейся хромоты. В этой же группе внушительная дополнительная смертность (33% против 11%) из-за коронарных осложнений.

У пациентов с перемежающейся хромотой риск развития гангрены и прегангрены в течение первого года достигает 5% и увеличивается на 2% каждый год. Из 100 пациентов с перемежающейся хромотой у 40% происходит улучшение, 40% будут сохранять симптоматику и 20% потребуются оперативное вмешательство.

Точной информации о частоте встречаемости критической ишемии нижних конечностей нет. Результаты национального исследования, проведенного Vascular Society of Great Britain, говорят о 400 больных на 1 млн населения в год. Если учесть, что 3% населения страдают перемежающейся хромотой и у 5% из них в течение 5 лет может развиться критическая ишемия, то частота ее встречаемости равна 300 случаев на 1 млн населения в год [2].

Цель исследования - улучшить результаты хирургического лечения больных с комбинированными (многоэтажными) окклюзиями, стенозами и тромбозами артерий бедренно-подколенного сегмента путем внедрения нового метода реконструкции артерий и разработки способа медикаментозной профилактики тромбозов.

Материалы и методы

Были проанализированы 278 историй болезни пациентов, проходивших лечение в отделении экстренной сосудистой хирургии.

Всем больным проводилось ультразвуковое триплексное сканирование (УЗТС), при необходимости ангиографическое исследование, спиральная компьютерная томография.

Ультразвуковое триплексное сканирование УЗТС выполнялось на оборудовании Siemens G-50, Siemens G-60S производства Германия. При обследовании сосудов использовался конвексный датчик 2,5 мГц при изучении брюшной аорты и подвздошных сосудов и линейный датчик с частотой 5,1 мГц при исследовании артерий нижних конечностей. Визуализация артерий нижних конечностей выявила, что магистральный тип кровотока был сохранен только на бедре, в бедренно-подколенном и подколенно тиббиальном сегменте тип кровотока коллатеральный.

Во время исследования изучалось состояние артерий, диаметр сосуда, толщина стенки (КМИ - комплекс медиа интима), степень окклюзии, ее протяженность; линейная скорость кровотока; состояние дистальных отделов сосудистого русла, наличие коллатерального кровотока, лодыжечно плечевой индекс.

Протяженность окклюзии поверхностной бедренной артерии составляла от 15 до 37 см, стеноз подколенной артерии - до 75-80%. При планировании вмешательства контролировалось наличие коллатерального кровотока в артериях голени.

При малой информативности ультразвукового исследования или получении сомнительных данных в 25 случаях выполнена пункционная ангиография по методу Сельдингера. Исследование проводилось на игле Сельдингера или с использованием прямого катетера или катетера поросычий хвост (pig tail), диаметр до 9F. Контрастное вещество Омнипак 300, 370, в дозировке 20-40 мл.

Ангиографические исследования выполнялись на аппаратуре: установка рентгенодиагностическая хирургическая передвижная РТС-612 (v.4.2) с использованием шприца инфузомата Chiratrix производства Чехословакия. В последнее время работы проводятся на установке Philips Allura Xper FD-20.

В сосудистой операционной используется аппарат Арман-1 (передвижной), фокусное расстояние 10-120 см, размер кассеты 30x40 см. Применялись ионные (урографин, верографин) и неионные рентгенконтрастные препараты (омнипак, ультравист).

Ангиографическое исследование позволяет точно локализовать участки стеноза и окклюзии ветвей бедренной артерии, наличие коллатерального заполнения дистальных отделов поверхностной бедренной и подколенной артерии, русла сброса и возможность выполнения восстановительной операции.

Спиральная компьютерная томография выполнялась больным на оборудовании Phillips-MX 8000 IDT (16 срезовый) с дополнительным болюсным контрастным усилением.

В работе проведен анализ результатов обследования и лечения 114 пациентов: первая группа (82 пациента, 85 операций) перенесли аутовенозное бедренно-подколенное и бедренно-бедренное шунтирование. Пациентам второй группы (32 наблюдения) выполнена операция протяженной эндартерэктомия из поверхностной бедренной артерии.

Выбор оперативного пособия определялся наличием проходимой подколенной артерии (выход из канала приводящих мышц), отсутствием достаточной по калибру большой подкожной вены, ее ранним делением.

Анамнез заболевания до 10 лет. Все больные поступили в стационар по неотложным показаниям. Возраст



больных колебался от 44 до 81 года. Средний возраст больных составил $62,15 \pm 8,46$ года в первой группе, во второй группе - $63,94 \pm 8,2$ года. Распределение по ста-

дии ишемии - $2,86 \pm 0,64$ в первой группе, во второй - $3,06 \pm 0,62$ (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение основной и контрольной групп по стадии заболевания

	2 стадия	3 стадия	4 стадия	3 и 4 стадии
Группа 1	24 (28,2%)	49 (57,6%)	12 (14,1%)	61 (71,7%)
Группа 2	5 (15,6%)	20 (62,5%)	7 (21,9%)	27 (84,4%)

При изучении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) до операции получены следующие результаты: в первой группе ЛПИ среднее $0,54 \pm 0,14$, по результатам реконструкции - $0,57 \pm 0,21$. Во второй группе ЛПИ среднее до операции $0,47 \pm 0,13$, после реконструкции - $0,66 \pm 0,21$.

Ранее считалось нецелесообразным выполнение данного вмешательства, если протяженность окклюзии составляет более 7 см из-за раннего развития тромбозов. Применение гепарина не давало должного эффекта. Этот препарат при дробном введении не обеспечивает устойчивый антитромботический эффект. При длительном его применении существует опасность развития тромбоцитопении и тромбоцитопении с тромбозами. Нами разработана методика послеоперационного ведения этой группы больных, позволяющая избежать тромбозов артерии.

В раннем послеоперационном периоде использовались: эноксапарин натрия 0,4 мл x 1 раз в сутки или надропарин кальция в дозе 0,4x 1 раз в день в течение 4 дней подкожно, при необходимости дозу доводим до 1 мг\кг веса 2 раза в сутки. При длине разреза на стенке артерии более 30 см, у больных возможно истечение крови в послеоперационную рану в первые 2 суток. В наших наблюдениях у 1 (3,125%) больного второй группы развилась анемия, потребовавшая повторных переливаний эритроцитарной массы.

К 5 дню применение низкомолекулярных гепаринов прекращалось. Больным назначалась комбинация анти-тромбоцитарных и дезагрегантных препаратов.

Ацетилсалициловая кислота в дозировках 125-250 мг в сутки, тиклопидин 250 мг x 2 раза в сутки, или клопидогрель 75 - 37,5 мг (1/2 таблетки) [4].

Тиклопидин и клопидогрель ингибируют АДФ-индуцированную тромбоцитарную агрегацию и агрегацию, вызванную коллагеном, снижают адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке (особенно в зоне атеросклеротической бляшки), нормализуют деформируемость эритроцитов, уменьшают вязкость крови и удлиняют время кровотечения. Клопидогрель и тиклопидин способны повышать концентрацию простагландина E1 в эндотелии сосудов. Пентоксифиллин в комбинации с реополиглокином в виде внутривенной инфузии начинают во время операции и далее до 10 суток.

Дезагреганты: пентоксифиллин назначаются длительно.

Результаты и обсуждение

Больным первой группы (82 пациента) выполнялась аутовенозная пластика бедренно-подколенного сегмен-

та - 85 шунтирующих операций. Производилось два вида шунтирующих операций бедренно-подколенное и бедренно-бедренное.

Бедренно-подколенное шунтирование выполнялась при тотальном поражении поверхностной бедренной артерии, или при множественных стенозах и окклюзии подколенно-бедренных артерий (ПБА) - 59 случаев.

Бедренно-бедренное аутовенозное шунтирование выполнялось при сегментарной окклюзии ПБА, при сохраненном просвете сосуда в нижней трети бедра в канале приводящих мышц - 26 больных.

Больным второй группы (32 пациента) выполнена протяженная эндартерэктомия из артерий бедренно-поколенного сегмента.

В первой группе при бедренно-подколенном шунтировании в 36 случаях произошел тромбоз, что закончилось ампутацией у 14 больных. При бедренно-бедренном шунтировании тромбоз зоны реконструкции наступил у 13 больных, ампутация выполнена в 4 случаях. В целом по группе тромбоз произошел в 49 случаях (57,6%), из них ранние тромбозы 16 (18,8%).

При анализе результатов операции выявлено увеличение количества тромбозов при выполнении бедренно-подколенного шунтирования, по сравнению с бедренно-бедренным, и соответственно, увеличение количества ампутаций в группе.

Причиной частых тромбозов после бедренно-подколенных реконструкций по сравнению с бедренно-бедренным аутовенозным шунтированием является длительное время пережатия артерий, выключение коллатерального кровотока в артериях бедра и более прямой угол нижнего анастомоза (до 90°), изменяющий тип кровотока от ламинарного к турбулентному.

Во второй группе частота тромбозов составила 6 (19,4%), из них ранние 2 (6,25%), что в одном случае потребовало выполнения шунтирующей операции. Ампутация после протяженной эндартерэктомии и тромбоза выполнена у 4 (12,9%) больных.

Процент развития тромботических осложнений и выполненных ампутаций в первой группе (57,6% и 21,2%) превосходит показатели второй группы (18,75% и 12,5%).

Длительность среднего койко-дня при аутовенозной пластике составила 20,22 дня. При протяженной эндартерэктомии длительность пребывания больных в стационаре - 20,44 дня (табл. 2).



Сравнительные показатели послеоперационного периода

Показатель	Группа 1	Группа 2
Средний койко-день в реанимации	0-1	0-1
Средний койко-день в стационаре	20,22	20,44
Осложнения:		
Тромбоз	49 (57,6%)	6 (18,75%)
Из них ранний тромбоз (до месяца)	16 (18,8%)	2 (6,25%)
Лимфоррея	-	2 (6,25%)
Кровотечение на фоне назначения НМГ (анемия)	-	1 (3,125%)
Несостоятельность шва артерии (разрыв нити), гематома, кровотечение	1(1,17%)	1(3,125%)
Ложная аневризма анастомоза (нагноение)	1(1,17%)	-
Нагноение раны, флегмона	3(3,53%)	1(3,125%)
Вторичный варикоз	3(3,53%)	-
Послеоперационная летальность	0	0
Частота сопутствующей патологии		
	Группа 1	Группа 2
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия	32	17
Аортокоронарное шунтирование	1	
Инфаркт, постинфарктный коронарокардиосклероз	16	8
Гипертоническая болезнь	17	10
Нарушения ритма/ имплантация ЭКС	8/1	1/1
Хронический обструктивный бронхит бронхит курильщика	7 11	3 7
Эмфизема		2
Сахарный диабет	7	6
Дисциркуляторная энцефалопатия, ОНМК	4 5	2 1
Злокачественные новообразования	1	3
Гастрит, язвенная болезнь	4	1
Холестит, панкреатит	1	
Аденома простаты	3	1
Мочекаменная болезнь	2	

Заключение

В ближайшем послеоперационном периоде открытая эндартерэктомия из ПБА позволяет получить положительный результат в 93,75% наблюдений, бедренно-подколенное и бедренно-бедренное шунтирование позволяет получить аналогичный результат в 81,2% наблюдений.

В отдаленном послеоперационном периоде эндартерэктомия позволяет сохранить 87,5% оперированных конечностей, из которых тромбоз ПБА был у 18,75%, а аутовенозный шунт – у 78,8% конечностей, тромбоз шунта в 57,6 % наблюдений.

Выполнение протяженной эндартерэктомии возможно всем пациентам, что позволяет восстановить кровоток по собственному руслу и сохраняет все коллатерали.

Различие результатов при тромбозе реконструированного сегмента обусловлено более медленным прогрессированием атеросклероза в тех наблюдениях, в которых была выполнена протяженная эндартерэктомия, и тем, что при эндартерэктомии освобождаются устья ветвей ПБА, что увеличивает резерв коллатерального кровотока. Также имеет значение тот факт, что замедление развития ишемии конечности приводит к обогащению коллатерального кровотока, что в ряде случаев приводит к тому, что пациенты затрудняются определить время окклюзии ПБА из-за невыраженной клинической картины этого события, протекающего незаметно для пациента. В случае тромбоза дезоблитерированной ПБА реже возникает необходимость в ампутации конечности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Струков А.И. Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 1993
2. Покровский А.В. Российский консенсус. Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей. – М., 2002. - с. 25
3. Э.Отева, А.Масленников, А.Николаева. Ускоренное развитие атеросклероза //Журнал Врач. – 1994. - №3. - С.50-52
4. М.Р.Кузнецов, В.М.Кошкин, А.В.Каралкин. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. – Ярославль: Медицина-нюанс, 2007. - С. 43, 86, 96, 99.
5. Dormandy J.A., Heeck L., Vig S. The fate of patients with critical leg ischaemia //Semin. Vasc. Surg. 1999; 12: 142-147
6. Гавриленко А.В. «Критическая ишемия нижних конечностей» URL: <http://medgazeta.rusmedserv.com>. Дата обращения: 28.04.2013
7. Гавриленко А.В. Современные возможности реконструктивной сосудистой хирургии и перспективы применения генной инженерии при критической ишемии нижних конечностей. //Вестник Российской академии медицинских наук. - 2003. - №12. - С.74-77
8. Каримов З.З., Хирургия окклюзий бедренно-подколенно-берцового сегмента при критической ишемии //Ангиология и сосудистая хирургия – 2001. - Т.7, №2. - С.88-92.
9. Widmer L. K., Biland L., Delley A., A da Silva. The importance of peripheral-arterial occlusive diseases in medical practice. Conclusions from the Basel study //Schweiz Med Wochenschr. - 1983 Dec 10, 113 (49), P.1824-7 6676932 (P,S,E,B).

ПОСТУПИЛА 18.05.2013

УДК 617.764.1- 008.8 - 007.681: 617.753.2

Г.В. Шкребец, В.Г. Овсянников

СОСТОЯНИЕ ГЛИКОЛИЗА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ЛИЦ С ГЛАУКОМОЙ ПРИ БЛИЗОРУКОСТИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра офтальмологии ФПК и ППС и патологической физиологии,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: shkrebetz@rambler.ru*

Цель: изучить интенсивность гликолиза и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов с разным клиническим течением миопии высокой степени.

Материал и методы: обследованы 3 группы пациентов в возрасте 15-27 лет: 1 группа – с быстропрогрессирующей близорукостью высокой степени, 2 группа – со стационарной близорукостью высокой степени, 3 группа (контрольная),

Результаты: выявлено повышение содержания молочной, пировиноградной кислот в сочетании со снижением активности антиоксидантной системы в слезной жидкости.

Заключение: совокупность показателей: повышение коэффициента гипоксии выше 1,0, снижение концентрации супероксиддисмутазы в слезной жидкости более чем на 40%, - могут служить прогностическим критерием развития глаукомы у лиц с быстропрогрессирующей близорукостью высокой степени.

Ключевые слова: глаукома, близорукость, биохимия, слезная жидкость, гипоксия.



G. V. Shkrebetz, V.G. Ovsinnikov

STATE OF GLYCOLYSIS AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN TEAR FLUID IN PATIENTS WITH GLAUCOMA WITH HIGH MYOPIA

Rostov State Medical University,

Department of Ophthalmic and Pathophysiology Diseases

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: shkrebetz@rambler.ru

Purpose: To study the intensity of glycolysis and antioxidant system (AOS) in patients with varying clinical course of high myopia.

Material and methods: The examination of 3 groups of patients, from 15 to 27 years old: the 1st group – those with fast-progressive high myopia, the 2nd group – those with slowly-progressive high myopia and the 3rd (control) group.

Results: Has revealed the increased level of lactic acid and pyruvic acid combined with the decreased activity of antioxidant system in the lachrymal fluid.

Summary: The combination of such indices as the increase of hypoxia ratio by more than 1.0 and the decrease of superoxide dismutase content in the lachrymal fluid by more than 40% can serve a prognostic criterion of glaucoma development with the persons suffering from fast-progressive high myopia.

Key words: glaucoma, myopia, biochemistry, lachrymal fluid, hypoxia.

Введение

Глаукома при миопии представляет определенные трудности в ранней диагностике [1, 2] в силу особенностей ее клинического проявления. В последние годы некоторыми авторами [3, 4, 5] показана значимость новых методов исследования в ранней диагностике глаукомы при близорукости, однако такие методы, как ретиальная томография, не доступны районным пациентам. Учитывая роль метаболических нарушений в патогенезе открытоугольной глаукомы [6, 7], заслуживает внимания изучение некоторых показателей местного метаболизма в прогнозировании развития глаукомы у лиц с прогрессирующей близорукостью.

Цель - изучить интенсивность гликолиза по содержанию пировиноградной кислоты (ПВК), молочной кислоты (МК) и антиоксидантной системы (АОС) по содержанию супероксиддисмутазы (СОД) в слезной жидкости у пациентов с разным клиническим течением миопии высокой степени.

Материал и методы

Обследованы 3 рандомизированные группы пациентов (критерии рандомизации: возраст пациентов 18 - 32 года, близорукость от 6,5 до 9,0 дптр, в среднем - $7,2 \pm 0,15$ дптр; у всех пациентов с миопией visus с коррекцией равен 1,0).

В 1 группу вошел 31 пациент с быстро прогрессирующей близорукостью высокой степени. Во 2 группу были объединены 32 пациента со стационарной или медленно прогрессирующей близорукостью высокой степени. 3 группа (контрольная) включала 15 здоровых лиц аналогичного возраста.

Наряду с традиционными методами использовали компьютерную периметрию на аппарате Topcon (Япония) и лазерную ретинотомографию головки зрительного нерва с использованием Heidelberg Retina Tomograph II (Германия). Определяли площадь нейроретинального ободка (Rim Area), отношение линейного размера экскавации и диска (Linear Cup/Disk), максимальную глубину экскавации (Maximum Cup Depth) [8].

Биохимические исследования в слезной жидкости проведены по стандартным методикам, адаптированным к малому объему биологического материала, и включали определение содержания ПВК, МК и активности СОД на финском анализаторе СФ-46 при длине волны 540 нм. Все количественные показатели обработаны методом вариационной статистики по программам Statistica – 6,0. Рассчитывали средние значения (M) и средние квадратические отклонения (m). Достоверность различий (p) между сравниваемыми величинами определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Уровень достоверности (p) принимали значимым при 95% вероятности (p < 0,05).

Результаты и обсуждение

Пациенты 1 группы отмечали, что миопия усилилась за последние 2 года на 3,0 – 4,0 дптр, в то время как у пациентов 2 группы сила миопии не изменилась или усилилась на 1,0 – 1,5 дптр. ТонOMETрическое давление у пациентов 1-ой группы варьировало в течение дня в пределах 19,0 - 24,0 мм рт. ст., а во 2 группе - 16,0 - 18,0 мм рт. ст. Периферические границы поля зрения достоверно не отличались в сравниваемых группах. При офтальмоскопии установлено, что показатель отношения диа-



метра экскавации к диаметру диска зрительного нерва (Э/Д) варьировал от 0,4 до 0,6 у пациентов обеих групп. Признаки периферической хориоретинальной дистрофии диагностировали чаще в 1 группе (70,9%), чем во 2 группе (43,7%).

Результаты биохимических исследований

У всех пациентов с миопией установлено увеличение содержания молочной кислоты и снижение СОД в слезной жидкости по отношению к данным здоровых лиц, но с разной степенью в сравниваемых группах (табл. 1).

Таблица 1

Показатели МК, ПВК, СОД в слезной жидкости у пациентов с миопией и здоровых лиц (M ± m)

Показатели	Группы пациентов, n - число глаз		
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 32)	3-я группа (n = 30)
МК, мМоль/л	0,507 ± 0,0055*	0,289 ± 0,006*	0,188 ± 0,005
ПВК, мкМоль/л	0,311 ± 0,006*	0,308 ± 0,004*	0,251 ± 0,0055
СОД, усл. ед./млн. эр.	18,9 ± 0,11*	29,0 ± 0,26*	36,8 ± 0,56

Примечание: * - обозначена достоверность различий показателей у пациентов с миопией по сравнению с данными здоровых лиц (p < 0,05).

Данные таблицы 1 показывают, что у лиц с миопией высокой степени наблюдаются нарушения метаболизма глазных структур, которые приводят к развитию дистрофических изменений. Анализ степени отклонения биохимических показателей в группах сравнения по отношению к контролю позволил установить, что у пациентов 1 группы с быстро прогрессирующей миопией содержание МК в слезной жидкости повышено в 2,7 раза, а во 2 группе с медленно прогрессирующей близорукостью – в 1,5 раза. Содержание ПВК в слезной жидкости повышено соответственно на 24,4% и 22,7%.

Соотношение концентрации МК к ПВК известно как коэффициент гипоксии (КГ) тканей. У лиц контрольной группы КГ = 0,74 ± 0,006, 1-ой группы - 1,62 ± 0,09; 2-ой группы - 0,93 ± 0,008, т.е. КГ повышен в 2,2 раза у пациентов 1-ой группы, а во 2 группе - только на 25,6% по сравнению с контролем. Очень высокий коэффициент гипоксии у пациентов 1 группы свидетельствует об анаэробном характере гликолиза и наличии выраженной гипоксии глазных структур. При длительной гипоксии отмечается интенсификация процессов пероксидации с нарастанием окислительной деструкции клеточных элементов [6,

7]. Развитие таких процессов у обследованных больных подтверждается снижением активности СОД в слезной жидкости. Установлено, что у пациентов 1 группы содержание СОД в слезной жидкости снижено на 48%, во 2 группе – на 20,2% по отношению к норме. Эти данные свидетельствуют о значительном нарушении окислительно-восстановительных процессов на локальном уровне, особенно у пациентов 1 группы. Следует отметить, что у всех пациентов в поликлинике был выставлен диагноз близорукость высокой степени, т.к. тонометрическое давление выше 24,0 мм рт. ст. не определялось. Нами проведены дополнительные исследования в связи с подозрением на глаукому.

Компьютерная периметрия у пациентов 1 группы выявляла скотомы в верхней и верхне-носовой части поля зрения, а у пациентов 2 группы - единичные скотомы в темпоральной части. Лазерная ретинотомография головки зрительного нерва позволила установить, что наиболее информативными оказались 2 показателя: площадь ободка (Rim Area) и максимальная глубина экскавации (Maximum Cup Depth), позволившие диагностировать глаукому у пациентов 1 группы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ретинальной томографии головки зрительного нерва (M ± m)

Показатели	Группы пациентов, n - число глаз			P1-2
	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 32)	3-я группа (n = 30)	
Rim Area (мм ²)	1,520 ± 0,014*	1,627 ± 0,02*	1,643 ± 0,06	< 0,05
Linear Cup / Disk	0,679 ± 0,08	0,572 ± 0,09	0,457 ± 0,06	> 0,05
Maximum Cup Depth (мм)	0,681 ± 0,09*	0,446 ± 0,06*	0,431 ± 0,08	< 0,01

Примечание: * - обозначена достоверность различий показателей у пациентов с миопией по сравнению с данными здоровых лиц (p < 0,05).



При анализе результатов таблицы 2 отмечается, что средние значения площади нейроретинального ободка и максимальной глубины экскавации с быстро прогрессирующей близорукостью и глаз со стационарной близорукостью имеют высокие статистически достоверные различия. У пациентов 1 группы установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) различие площади нейроретинального ободка на 7,5% и максимальной глубины экскавации на 58,0% по отношению к контрольной группе.

Совокупность результатов исследования: световой чувствительности сетчатки и ДЗН, - подтвердили наличие глаукомы у лиц 1 группы.

При оценке корреляционных связей установлены прямые корреляционные связи: между степенью повышения МК в слезной жидкости и количеством скотом в носовой половине поля зрения ($r_1 = 0,78$, $p < 0,05$), между степенью повышения КГ в слезной жидкости и глубины экскавации ($r_2 = 0,76$, $p < 0,05$), между степенью снижения СОД в слезной жидкости и площади нейроретинального ободка ($r_3 = 0,80$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты исследования показателей гипоксии глазных структур и активности антиоксидантной системы могут служить прогностическим критерием развития глаукомы на ранних этапах заболевания у пациентов с быстро прогрессирующей близорукостью высокой степени.

Выводы

1. У пациентов с близорукостью высокой степени наблюдается повышение содержания молочной кислоты, пировиноградной кислоты в сочетании со снижением супероксиддисмутазы в слезной жидкости, что свидетельствует о нарушении метаболизма в тканях глазного яблока.

2. Совокупность показателей: повышение коэффициента гипоксии выше 1,0, снижение концентрации СОД в слезной жидкости более чем на 40% по отношению к возрастной норме, - могут служить прогностическим критерием развития глаукомы у лиц с быстро прогрессирующей близорукостью высокой степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Близорукость. – М.: Медицина, 2002. – 286 с.
2. Ботабекова Т.К., Маликова Г.А. Особенности глаукомы у лиц молодого возраста // Глаукома: проблемы и решения: Сб. статей Всероссийской научно-практич. конф. – М., 2004. – С. 30–33.
3. Должич Р.Р. Анатомо-топографические и клиничко-функциональные параметры при различном клиническом течении глаукомы у пациентов с приобретенной близорукостью // Глаукома. – 2004. – №2. – С. 9–14.
4. Макашова Н.В., Елисеева Э.Г. Взаимосвязь изменений зрительных функций и диска зрительного нерва у больных глаукомой в сочетании с миопией // Вестн. офтальмол. – 2007. – №1. – С. 9–11.
5. Мачехин В.А. Ретинотомографические исследования диска зрительного нерва в норме и при глаукоме. – М.: издательство «Офтальмология», 2011. – 334 с. Клиничко-лабораторные методы в гематологии /Под ред. В.Г. Михайлова. – Ташкент: Медицина, 1986. – С. 106–108.
6. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2008. – 352 с.
7. Курышева Н.И. Глаукоматозная оптическая нейропатия. – М.: МЕД пресс-информ, 2006. – 136 с.

ПОСТУПИЛА 15.10.2013



Л.А. Шовкун, Н.Э. Романцева, Е.Д. Кампос

ДИАГНОСТИКА АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИАСКИНТЕСТА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра туберкулеза,*

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: lshovkun@mail.ru

Цель: оценить эффективность пробы Диаскинтест для определения активности латентной туберкулезной инфекции и возможность её использования для решения вопроса о превентивной терапии туберкулеза.

Материалы и методы: в исследование были включены 220 детей и подростков.

Результаты: из 220 обследуемых у 92 пациентов установлена положительная реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и отрицательная на пробу Диаскинтест. У 79 человек были положительные результаты обеих проб. Из их числа у 40 человек был выявлен активный туберкулез, у 2 – неактивные изменения, у 25 – данных за туберкулез не выявлено. У 10 человек были отрицательные результаты обеих проб. Инфицированными МБТ были признаны 25 пациентов. Дети с ПМ+ и ДТ- (92 чел.) не нуждались в проведении превентивной терапии, а 25 пациентов с ПМ+ и ДТ+ нуждались в проведении превентивной терапии в связи с наличием латентной туберкулезной инфекции.

Выводы: показана эффективность Диаскинтеста в диагностике активной и латентной туберкулезной инфекции, возможность его использования в качестве индикатора высокого риска развития активного туберкулеза и решение вопроса о необходимости проведения превентивной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, Диаскинтест, диагностика, дети.

L.A. Shovkun, N.E. Romantseva, E.D. Kampos

DIAGNOSTICS OF THE ACTIVE AND LATENT TUBERCULAR INFECTION AMONG CHILDREN AND TEENAGERS USING DIASKINTEST PREPARATION

Rostov State Medical University

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lshovkun@mail.ru

Purpose: To estimate the efficiency of test using Diaskintest preparation for tubercular infection's identification and an opportunity of its usage in decision the problem of preventive tubercular therapy.

Materials and methods: There have been included 220 children and teenagers in the research.

Results: Of the total number of children, 92 patients with positive reaction to Mantu test Манту with 2 TE PPD-L and negative reaction to the test with Diaskintest preparation have been recognized infected with MBT. 79 person had positive results of the both tests. 40 person of this number had an active tuberculosis, 2 – inactive changes, and among 25 person – tuberculosis data has not been revealed. 10 person had negative results of the both tests. 117 patients have been recognized infected with MBT, however children with PM+DT (92 people.) did not require usage of the preventive therapies, and 25 patients with PM+DT required usage of the preventive therapies in connection with presence of a latent tubercular infection.

Summary: There has been shown the efficiency of Diaskintest preparation in diagnostics of an active and latent tubercular infection and an opportunity of its usage as an indicator of high risk of an active tuberculosis development while decision the question on the necessity of the preventive therapy usage.

Keywords: a tuberculosis, Diaskintest, diagnostics, children..



Введение

По данным ВОЗ, наиболее актуальной проблемой здравоохранения в настоящее время является туберкулез. В странах Европейского региона ежегодно регистрируют около 500 тыс. новых случаев туберкулеза и более 70 тыс. связанных с ним смертей [1]. Российская Федерация занимает 12-е место среди 22 стран мира с наибольшей распространенностью туберкулеза [1,2]. В 2012 году заболеваемость туберкулезом в России составила 68,1 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации число детей с латентной туберкулезной инфекцией в начале этого столетия увеличилось более чем в два раза и составило 3% детского населения [3], а заболеваемость детей туберкулезом составила в 2012 году 16,6 на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость туберкулезом детей – важный прогностический показатель эпидемической ситуации по туберкулезу [4]. При высокой заболеваемости детей можно прогнозировать рост общей заболеваемости туберкулезом в ближайшие годы. В связи с этим актуальной проблемой фтизиатрии в настоящее время является улучшение качества ранней диагностики и профилактики туберкулеза у детей и подростков.

Массовое ежегодное обследование детей для активного выявления туберкулеза проводят согласно закону № 77-ФЗ от 18.06.2011 г. [5], методом туберкулинодиагностики. До настоящего времени туберкулинодиагностика являлась основным методом раннего выявления туберкулеза у детей и подростков. Реакцию на введение туберкулина (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л) используют как диагностический тест для выявления специфической сенсибилизации организма к микобактериям туберкулеза. Однако в условиях массовой вакцинопрофилактики туберкулеза возникают трудности при дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии [3]. Из-за перекрестной сенсибилизации организма вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG (в случае прививки) и *Mycobacterium tuberculosis* (при инфицировании), положительная реакция на туберкулин может иметь место в обоих случаях [6]. Использование дорогостоящих клиничко-рентгенологических и лабораторных методов исследования не всегда позволяют выявить латентную туберкулезную инфекцию [3]. Кроме того, туберкулин не обладает строгой специфичностью, за счет чего до 59,0% реакций бывают ложноположительными [7]

С целью повышения качества диагностики туберкулеза в России создан препарат для внутрикожной пробы Диаскинтест® – аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, основой которого стали белки ESAT-6 и CFP-10, продуцируемые генетически модифицированной *Escherichia coli*, для выявления гиперчувствительности замедленного типа [8,9]. Высокая чувствительность и специфичность Диаскинтеста позволяет использовать кожную пробу с препаратом для проведения дифференциальной диагностики и уточнения активности туберкулезных изменений [8]. Согласно исследованиям [8], при уточнении активно-

сти туберкулезного процесса кожная проба с препаратом Диаскинтест является эффективнейшей пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Результат туберкулиновой пробы у детей и подростков с остаточными изменениями перенесенного первичного туберкулеза на многие годы остается положительным, что приводит к недостаточному обоснованному назначению дополнительного обследования и терапии противотуберкулезными препаратами. В связи с этим актуальным остается вопрос об эффективности использования кожной пробы Диаскинтест для диагностики активной и латентной туберкулезной инфекции и принятии решения о необходимости проведения превентивной терапии противотуберкулезными препаратами.

Цель данного исследования – оценка эффективности кожной пробы Диаскинтест для идентификации активной и латентной туберкулезной инфекции.

Задачи исследования:

дать сравнительную оценку чувствительности Диаскинтеста и пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л у больных активными формами туберкулеза детей и подростков;

оценить возможность использования кожной пробы Диаскинтест для решения вопроса о назначении превентивной терапии туберкулеза детям и подросткам, инфицированным микобактериями туберкулеза (МБТ).

Материалы и методы

Исследование проводилось на клинической базе кафедры туберкулеза Рост ГМУ – в детском отделении ГУЗ «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области в 2010 – 2011 г. В соответствии с поставленной целью и задачами в исследование были включены 220 пациентов (112 детей и 8 подростков). Всем пациентам пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробу Диаскинтест проводили одновременно, внутрикожно. В левое предплечье вводили 0,1 мл (2 ТЕ) стандартного очищенного туберкулина ППД-Л, в правое предплечье – 0,1 мл (0,2 мкг) препарата Диаскинтест. Результаты учитывали через 72 часа, согласно приложению № 4 к приказу № 109 от 21.03.2003 г. [10]. Оценку результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л проводили в соответствии с инструкцией № 4 [11], пробы Диаскинтест – с приложением № 2 к инструкции [9]. Клинические методы обследования включали опрос, сбор анамнеза, осмотр с пальпацией, перкуссией и аускультацией. Параклинические исследования предусматривали выполнение лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи и лучевых методов диагностики (обзорная полипозиционная рентгенография, спиральная компьютерная томография). Диагноз туберкулеза подтверждали на основании совокупности анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических данных, а также результатов кожных проб с туберкулином и препаратом Диаскинтест.

По результатам туберкулиновой пробы Манту (ПМ) и пробы Диаскинтест (ДТ) пациенты были разделены на три группы (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования

Первую группу составили дети и подростки с положительными результатами обеих проб (ПМ+ДТ+), вторую группу – дети и подростки с положительным результатом на ПМ и отрицательным результатом с препаратом ДТ (ПМ+ДТ-), у детей третьей группы результаты обеих проб были отрицательными (ПМ-ДТ-). Положительных результатов на кожную пробу Диаскинтест у детей и подростков и отрицательными результатами на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л установлено не было.

Результаты и обсуждение

Из 220 обследованных детей и подростков у 79 человек были отмечены положительные результаты обеих проб (ПМ+ДТ+). Результаты назначенного обследования на туберкулез 12 детей не известны. У остальных обследуемых данной группы результаты распределились следующим образом: у 40 человек был выявлен активный туберкулез, у 2-х – неактивные остаточные посттуберкулезные изменения, у 25 пациентов данных за локальный туберкулез не выявлено.

Таким образом, активный туберкулез был зарегистрирован у 40 пациентов, что составило 18,2% от общего числа обследованных и 50,6% от числа пациентов с положительными результатами на пробу Манту и Диаскинтест.

Наиболее часто встречающейся клинической формой был туберкулез внутригрудных лимфоузлов. Эта форма туберкулеза составила 47,5% случаев выявлен-

ного активного туберкулеза у обследуемых. Средний размер папулы у этой группы пациентов составил: на пробу Манту – $16,5 \pm 0,01$ мм, на Диаскинтест – $17,0 \pm 0,02$ мм. Удельный вес гиперергических реакций был достоверно выше при постановке пробы с препаратом Диаскинтест (18 чел. – $94,7 \pm 5,1\%$), чем при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л (12 чел. – $63,2 \pm 11,0\%$).

Туберкулезная интоксикация была выявлена у 12 детей (30,0% от числа случаев активного туберкулеза). Размеры инфильтратов при постановке пробы Диаскинтест составили $18,0 \pm 0,01$ мм, при проведении пробы Манту – $17,5 \pm 0,01$ мм. При этом частота гиперергических реакций была выше при проведении пробы Диаскинтест ($83,3 \pm 8,6\%$), чем при пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($50,0 \pm 14,4\%$).

Первичный туберкулезный комплекс наблюдали у 3 детей (7,5% случаев активного туберкулеза). Средний размер папулы при проведении Диаскинтеста был $14,3 \pm 0,04$ мм, при пробе Манту – $13,3 \pm 0,04$ мм. Частота гиперергических реакций на препараты была одинаковой – $33,3 \pm 13,6\%$.

Экссудативный плеврит был выявлен у 2 человек (5,0% случаев активного туберкулеза). Средний размер инфильтрата при постановке пробы Манту составил $13,5 \pm 0,1$ мм, одна из проб была гиперергической. Реакция на пробу Диаскинтест у обоих пациентов была гиперергической. Средний размер папулы составил $20,5 \pm 0,09$ мм, что свидетельствовало о гиперергической реакции плевры и экссудативном типе воспалительного процесса.



У двух детей при обследовании был выявлен туберкулез периферических лимфатических узлов (5,0% случаев активного туберкулеза). Средний размер папулы при постановке пробы Манту составил $17,0 \pm 0,8$ мм, при пробе с Диаскинтестом – $23,5 \pm 0,8$ мм. Гиперергическая реакция на пробу Манту отмечена у 1 ребенка, на Диаскинтест – у обоих детей.

У одного ребенка был выявлен очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации. Гиперергическая реакция отмечена на Диаскинтест (20,0 мм), реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была нормергической (15 мм). У одного подростка был выявлен инфильтративный туберкулез легких. При этом реакция на пробу Манту была 16 мм, а на Диаскинтест – гиперергическая, 20 мм.

Таким образом, у 40 пациентов 1 группы (ПМ+ДТ+) средний размер папулы при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л составил $16,4 \pm 0,03$, а при проведении пробы Диаскинтест – $19,1 \pm 0,02$ мм. Удельный вес гиперергических реакций на пробу с Диаскинтестом был достоверно выше ($87,5 \pm 5,2\%$), чем на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($55,0 \pm 7,9\%$). Более выраженные размеры инфильтратов и высокий удельный вес гиперергических реакций при постановке пробы с Диаскинтестом у больных активными формами туберкулеза свидетельствует о более высокой чувствительности и специфичности данной пробы.

В первой группе детей с ПМ+ДТ+ у 25 человек проведенное обследование не выявило данных за туберкулез. Однако положительные реакции на туберкулин и Диаскинтест свидетельствовали о наличии латентной туберкулезной инфекции. В данную подгруппу вошли 23 ребенка и 2 подростка. Средний размер папулы при постановке пробы Манту был $14,5 \pm 0,02$ мм, при пробе с Диаскинтестом – $8,9 \pm 0,03$ мм. Из 25 положительных проб с Диаскинтестом 18 проб было нормергическими (средний размер папулы – $5,5 \pm 0,01$ мм) и 7 проб были гиперергическими (средний размер папулы – $17,8 \pm 0,02$ мм). Реакция на пробу Манту у этих пациентов была более выраженной, гиперергических реакций отмечено 12, средний размер папулы $19,4 \pm 0,02$ мм. Таким образом, у пациентов с латентной туберкулезной инфекцией и без локальных форм туберкулеза, удельный вес гиперергических реакций при постановке пробы Диаскинтест был достоверно ниже ($28,0 \pm 8,9\%$), чем при проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л ($48,0 \pm 9,9\%$).

Во 2 группе пациентов (ПМ+ДТ-) из 131 человека у 39 детей и подростков была установлена поствакцинальная аллергия. Препарат Диаскинтест содержит антигены ESAT6 и CFP10, которые отсутствуют у вакцинного штамма *M. bovis* BCG, что позволяет провести дифференциальную диагностику между поствакцинальной и инфекционной аллергией. Положительный результат на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л проявлялся умеренно выраженными инфильтратами (средний размер – $6,7 \pm 0,05$ мм) в течение года после проведения профилактической прививки вакциной БЦЖ, БЦЖ-М или ревакцинации вакциной БЦЖ. У всех детей и подростков 2-й группы при обследовании туберкулез не выявлен. Остальные 92 пациента с положительной ре-

акцией на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и отрицательной на пробу с Диаскинтест не были признаны достоверно инфицированными МБТ. Гиперергических реакций на пробу Манту не было, а средний размер папулы составил $11,8 \pm 0,01$ мм, что было достоверно выше, чем у детей с поствакцинальной аллергией.

Из числа обследованных детей и подростков у 10 человек были зафиксированы отрицательные результаты как пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, так и пробы Диаскинтест. При проведении обследования детей группы ПМ-ДТ- клинико-лабораторных и рентгенологических данных, свидетельствующих об инфицировании и наличии симптомов туберкулезной интоксикации, не выявлено. Детям из группы ПМ-ДТ- наблюдение у фтизиатра и превентивная терапия не показаны.

Таким образом, из общего числа обследованных инфицированными МБТ были признаны 25 пациентов 1 группы. Эти дети с ПМ+ и ДТ+ нуждались в проведении превентивной терапии туберкулеза и динамическом наблюдении фтизиатра в связи с наличием латентной туберкулезной инфекции. Дети из 2 группы с ПМ+ДТ- в количестве 92 человек были взяты на диспансерное наблюдение. При отсутствии данных об активности туберкулезной инфекции, о чем свидетельствовала отрицательная проба с Диаскинтестом, эти дети и подростки не нуждались в проведении превентивной терапии туберкулеза.

Различная тактика ведения пациентов группы ПМ+ДТ- и группы ПМ+ДТ+ может быть обоснована следующими положениями. Рекомбинантные белки ESAT6 и CFP10 являются одними из ключевых молекул, которые определяют вирулентные свойства *M. tuberculosis* и формируют длительный иммунный ответ [3]. При этом экспрессия и секреция белков ESAT6 и CFP10 связана с процессом размножения МБТ и развитием специфического воспалительного процесса [3]. Следовательно, положительная кожная проба у 25 пациентов 1 группы свидетельствовала о наличии в их организме активных, вирулентных и размножающихся МБТ, способных привести к развитию специфических воспалительных реакций. Можно с высокой долей вероятности утверждать, что локальных форм туберкулеза мы у данной группы детей не обнаруживаем из-за несовершенства существующих методов обследования на туберкулез и проба с Диаскинтест дает возможность диагностировать латентную туберкулезную инфекцию и решить вопрос о необходимости превентивной терапии. Проведение кожной пробы Диаскинтест позволяет осуществлять дифференцированный подход к отбору детей для проведения превентивной терапии туберкулеза, так как она не целесообразна у детей с отрицательными результатами пробы. Это позволяет избежать медикаментозной нагрузки на организм ребенка и излишних материальных затрат, связанных с диспансерным наблюдением и обследованием у фтизиатра. А детям с высоким риском развития активного туберкулеза должен быть проведен 3-х месячный курс превентивной химиотерапии изониазидом и рифампицином.

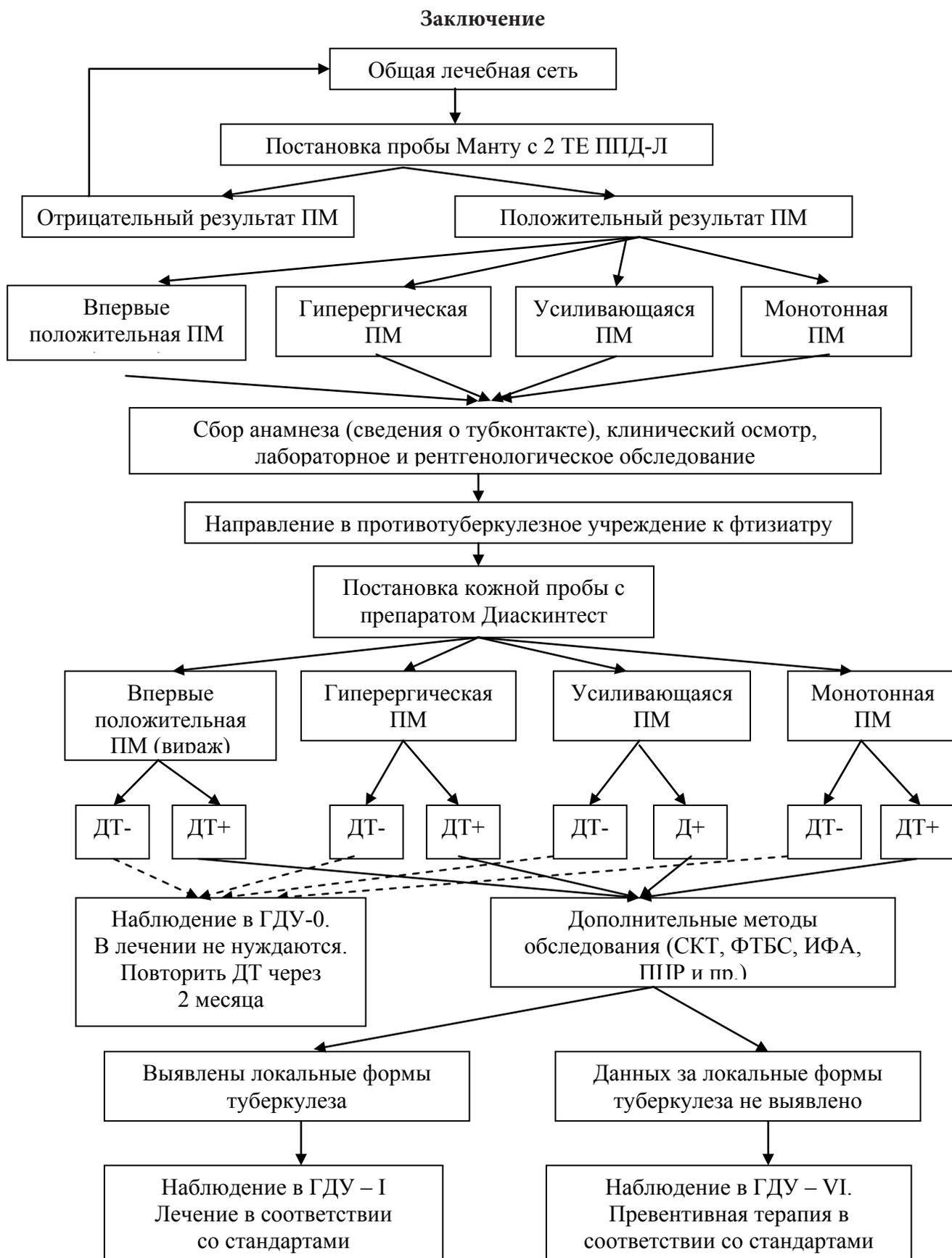


Рис. 2. Алгоритм обследования на туберкулез детей и подростков с положительными реакциями на туберкулин



Проведенные исследования показали высокую эффективность препарата Диаскинтест в диагностике активной и латентной туберкулезной инфекции. Диаскинтест дает возможность дифференцировать поствакцинальную и инфекционную аллергию, что позволяет избежать направления на обследование у фтизиатра детей и подростков с поствакцинальной аллергией к туберкулину. Чувствительность пробы Диаскинтест выше чувствительности туберкулина, это подтверждают средние размеры папул и удельный вес гиперергических реакций у пациентов с активной туберкулезной инфекцией. Положительный результат пробы Диаскинтест при отсутствии локальных форм туберкулеза у детей и подростков свидетельствует о латентной туберкулезной инфекции. Таким образом, Диаскинтест можно ис-

пользовать для диагностики высокого риска развития активного туберкулеза и решения вопроса о необходимости проведения превентивной терапии. Отбор детей и подростков на основании результатов кожной пробы Диаскинтест позволяет избегать лекарственной нагрузки на организм детей или подростков с положительными реакциями на туберкулин при отрицательной реакции на Диаскинтест.

Предложенный алгоритм обследования на туберкулез детей и подростков с положительными реакциями на туберкулин (рис. 2) направлен на выявление локальных форм активного туберкулеза и латентной туберкулезной инфекции, что дает возможность дифференцированного подхода к решению вопроса о проведении превентивной терапии туберкулеза в группах риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/2006.326)
2. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (http://www.eurotb.org/rapporst_2003.htm, accessed 7 August 2006). Дата обращения: 31.01.2013
3. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под ред. М.А. Пальцева. – М.: «Медицина», 2010. – С. 14.
4. Петлюк Н.В., Довгальук И.Ф. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей на отдельных территориях Северо-Западного федерального округа //Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 7 – 9.
5. Федеральный закон № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» от 18.06.2001 г.
6. Медников Б.Л., Слогодская Л.В. Кожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (аллерген туберкулезный рекомбинантный 0,2 мкг в 0,1 мл раствор для внутрикожного введения) для идентификации туберкулезной инфекции. Пособие для врачей. – Москва, 2009. – 28 с.
7. Лебедева Л.В. Чувствительность к туберкулину и инфицированность микобактериями туберкулеза у детей //Туберкулез и болезни легких. – 2007. – № 1.
8. Слогодская Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. с соавт. Чувствительность нового кожного теста (Диаскинтеста®) при туберкулезной инфекции у детей и подростков //Туберкулез и болезни легких. 2010. – № 1. – С. 10 – 15.
9. Приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб (приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»).
10. Приказ Минздрава России от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»
11. Инструкция по применению туберкулиновых проб (приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»).

ПОСТУПИЛА 07.02.2013



Л.А. Анисимова, О.А. Сидоренко, В.В. Старостенко

ПОРОКЕРАТОЗ ПОВЕРХНОСТНЫЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ АКТИНИЧЕСКИЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра кожных и венерических болезней № 1.
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: ola_ps@mail.ru*

Приведено клиническое наблюдение порокератоза диссеминированного поверхностного актинического у мужчины 56 лет. Описаны клинические и лабораторные критерии диагностики, обсуждаются вопросы лечения.

Ключевые слова: порокератоз, патоморфология, ПУВА-терапия..

L.A. Anisimova, O.A. Sidorenko, V.V. Starostenko

DISSEMINATED SUPERFICIAL ACTINIC POROKERATOSIS: A CLINICAL CASE REPORT

*Rostov State Medical University,
Department of Skin and Venereal Diseases
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: ola_ps@mail.ru*

We present a case of superficial disseminated actinic porokeratosis in a 56-year-old male patient. Clinical and laboratory criteria of the disease and approaches to its treatment are discussed in the article.

Key words: superficial disseminated actinic porokeratosis, pathomorphological examination, PUVA-therapy..

Введение

Порокератоз – хроническое прогрессирующее заболевание, связанное с нарушением кератинизации и проявляющееся характерными морфологическими признаками. В литературе описано шесть клинических вариантов порокератоза, несмотря на это четкого разграничения между ними нет, так как для разновидностей заболевания характерно множество перекрестных признаков [1]. Порокератоз является генетически гетерогенным заболеванием. Дерматоз развивается вследствие нарушения кератинизации не только в выводных протоках эккринных потовых желез, но и в устьях волосяных фолликулов и межфолликулярных зонах эпидермиса, что дает основание называть его паракератозом [1, 2]. Образование роговидной пластинки происходит, по мнению некоторых авторов, в результате двух процессов: внутриэпидермального разрушения клеток (апоптоз) и нарушения кератинизации по типу дискератоза. Т. Wade и А.В. Askerman (1980) в формировании роговидной пластинки основное значение придают воспалительным из-

менениям в дерме, S. Margheseu и соавт. (1987) - микроциркуляторным нарушениям, а R. Heed и P. Leone (1970) высказали предположение, что в основе гистогенеза порокератоза лежит появление клона измененных эпителиоцитов в основании паракератотического столбика, формирующего роговидную пластинку

Клиническая картина порокератоза характеризуется поверхностными, эксцентрически растущими очагами с центральной атрофией и приподнятым гиперкератотическим краем.

Выделяют несколько клинических вариантов порокератоза [2-7]:

- классический Мибелли;
- поверхностный диссеминированный эруптивный Респиги;
- диссеминированный поверхностный актинический;
- точечный ладонно-подошвенный;
- ладонно-подошвенный и диссеминированный, сетчатый;
- гиперкератотический веррукозный, гиперпластический, линейный.



Для всех клинических вариантов характерна общность клинических проявлений и идентичная гистологическая картина. В зоне рогового гребешка отмечается резко отграниченный акантоз и порокератотическое утолщение рогового слоя, отсутствие зернистого слоя под ним, истончение мальпигиевого, в дерме – расширение сосудов, периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты. При актиническом и ладонно-подошвенном вариантах эти изменения менее выражены. В очагах нарушения кератинизации по типу дискератоза выявлена патологическая плоидность ДНК, а также неопластические клоны в эпидермальных клетках, что может привести к трансформации в плоскоклеточный рак, реже – в базальный, что свойственно актиническому кератозу [1,7]. Чаще заболевание встречается в виде классического порокератоза Мибелли и диссеминированного поверхностного актинического.

Классическая форма порокератоза – порокератоз Мибелли – редкое наследственное заболевание, передающееся аутосомно-доминантно или возникающее спорадически, впервые описано в 1889 году итальянским дерматологом V. Mibelli [6].

Классический порокератоз Мибелли (ПМ) начинается в детстве, но может возникнуть в любом возрасте, в 2 раза чаще у мальчиков [6]. Наиболее типичной локализацией высыпаний являются лицо, разгибательные поверхности верхних и нижних конечностей. Очаги поражения могут быть одиночными и множественными, линейными, в виде исключения располагаться на слизистых оболочках, роговице глаз, на половом члене. Высыпания начинаются с появления точечных сероватых папул с роговым шипиком в центре, которые по мере роста приобретают округлую, кольцевидную или фестончатую форму, сливаются в бляшки диаметром до 5 – 10 см. Центр очага западает, становится атрофичным, по периферии отмечается приподнятый на 1 – 2 мм плотный роговой валик в виде гребешка. Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют.

Поверхностный актинический диссеминированный порокератоз (ПАДП), впервые описанный в 1937 г. Andrews, наследуется по аутосомно-доминантному типу. В культуре фибробластов нередко выявляется нестабильность короткого плеча хромосомы 3, что может служить причиной малигнизации данного варианта порокератоза [8]. Дерматоз чаще встречается у женщин, живущих в зонах с высокой инсоляцией, и проявляется обычно во второй половине жизни, в молодом возрасте – редко, не раньше 16 лет. Первые высыпания появляются в весенне-летние месяцы и локализуются на участках кожного покрова, доступных инсоляции (преимущественно на разгибательных поверхностях предплечий, голени, на тыле кистей, лице). В дальнейшем может происходить диссеминация высыпаний на другие участки кожного покрова, в том числе и защищенные от воздействия солнечных лучей. Очаги представлены милиарными роговыми папулами, постепенно формирующимися элементами более крупных размеров с возвышающимся краевым валиком и атрофичной розовой центральной частью. В отличие от классической формы порокератоза Мибелли в картине высыпаний при поверхностном актиническом диссеминированном порокератозе более выражен воспалительный компонент. Поражение часто сопровождается зудом. Ухудшение наступает летом.

ПАДП необходимо дифференцировать от кольцевидной гранулемы, дискоидной красной волчанки, стойкого лентикулярного гиперкератоза Флегеля, солнечного кератоза, красного плоского лишая, псориаза.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Пациент Г., 56 лет, житель Ростовской области, поступил с жалобами на распространенные высыпания на коже туловища и конечностей, сопровождающиеся непостоянным легким зудом. Считает себя больным в течение 10 лет, когда впервые, без видимой причины, появились высыпания по разгибательным поверхностям плеч, которые постепенно распространились на туловище и нижние конечности. При появлении новых высыпаний отмечался умеренный зуд. По мере разрешения элементы сыпи оставляли после себя поверхностную атрофию. В течении заболевания отмечалось улучшение в зимнее время. Через 3 года после начала заболевания пациент обращался к врачу дерматологу, диагноз поставлен не был. В связи с отсутствием изменений в самочувствии к другим врачам не обращался, лечения не проводил.

17.05.2012 г. пациент госпитализирован в клинику кожных болезней РостГМУ с диагнозом направления лимфоматоидный папулез?

При осмотре: кожный патологический процесс носит распространенный характер с поражением преимущественно разгибательной поверхности плеч, предплечий, бедер, голени, спины, груди (рис. 2, 4). Высыпания представлены изолированно расположенными бляшками округлой формы, размером 5 – 12 мм, коричневатого-розового цвета. Центральная часть бляшек с признаками атрофии, слегка западает, гипопигментирована, гладкая и блестящая. Периферическая – приподнята в виде нечетко выраженного гиперкератотического ободка. Субъективно умеренный зуд в области свежих высыпаний.

Предварительный диагноз: порокератоз актинический диссеминированный поверхностный. Предположение о лимфоматоидном папулезе отвергнуто в связи с отсутствием на поверхности бляшек кровозилияний, изъязвлений, корочек. С целью уточнения диагноза произведена диагностическая биопсия очага высыпаний на коже левой голени.

Результаты гистологического исследования. Гиперкератоз. В устье волосяного фолликула и углублениях эпидермиса располагается паракератотический столбик по типу роговой пластинки. Под пластинкой вакуолизированные дискератотические эпидермоциты. Эпидермис атрофичен. Вакуольная дистрофия клеток базального слоя. В сосочковом слое дермы отек и базофилия коллагеновых волокон. Сосуды поверхностной сети расширены, стенки утолщены. Под эпидермисом диффузные, периваскулярные и перифолликулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью меланофагов.

Заключение: морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует порокератозу актиническому диссеминированному поверхностному (рис. 1).

Лечение. Порокератоз характеризуется хроническим медленно прогрессирующим, зачастую бессимптомным течением. Универсального терапевтического подхода при данном дерматозе не существует. При распространенных формах заболевания, при наличии косметических дефектов назначают длительный прием витамина А, в случае актинического варианта – в комбинации с хлорохином, местно – топические кортикостероиды сильного действия, кератолитики, наружные ретиноиды, возможно разрушение с помощью криотерапии, дермобразии, лазерного испарения.

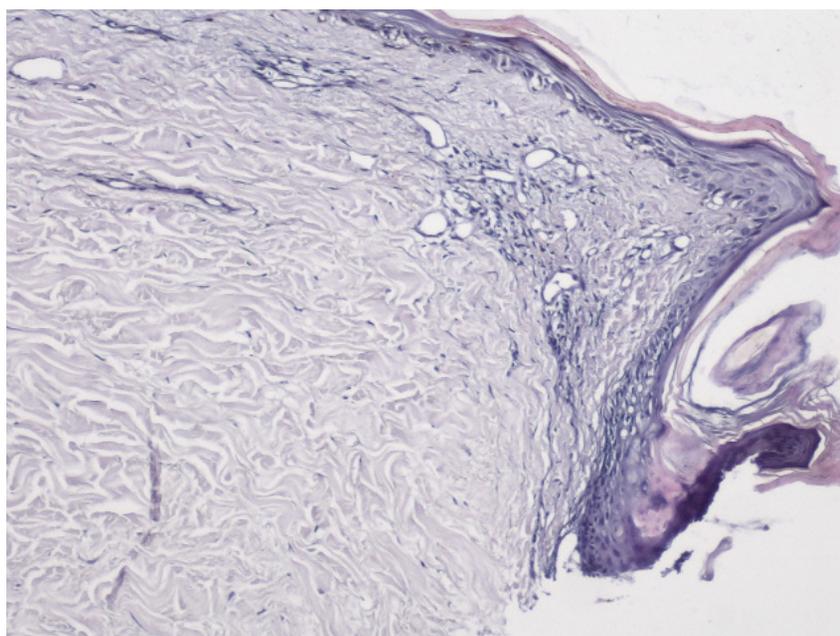


Рис. 1. Гисталогия пациента

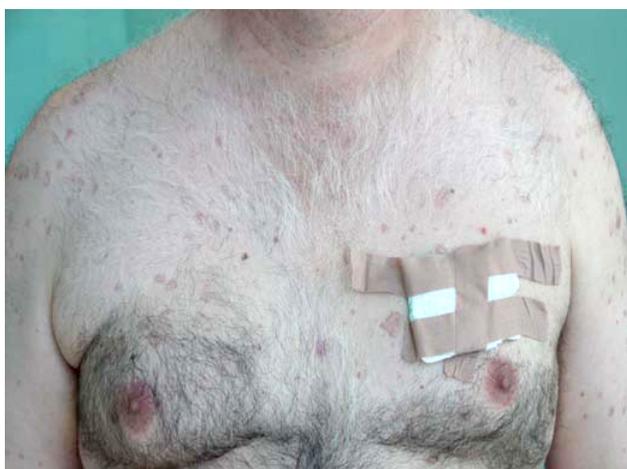


Рис. 2. До лечения



Рис. 3. Через 1 месяц после лечения



Рис. 4. До лечения



Рис. 5. Через 1 месяц после лечения



Имеющиеся данные о патоморфологических изменениях, указывающих на наличие нарушений процессов кератинизации, явлений апоптоза, присутствие воспалительных изменений в дерме, возможных иммунологических сдвигах с аутоиммунным компонентом позволили нам использовать ПУВА-терапию как основную терапевтическую модальность.

Была применена стандартная методика ПУВА-терапии с использованием ламп УФА облучения длиной волны 320-400 нм, фотосенсибилизатор - оксорален внутрь, на курс 20 процедур. Следует отметить ухудшение в течение заболевания в середине курса лечения на фоне облучения в виде усиления эритемы и появления геморрагического компонента высыпаний, что явилось причиной временного прерывания курса процедур. Продолжение ПУВА-терапии привело к полному разрешению высыпаний (рис. 3, 5). Данное осложнение было расценено как реакция самого дерматоза на ПУ-

ВА-терапию, а не нарушение проведения методики или индивидуальная реакция со стороны кожи пациента. Возможно подобные осложнения и приводили многих авторов к выводу о непереносимости или противопоказанию к использованию ПУВА-терапии в лечении порокератоза. Приведенный клинический случай демонстрирует сложность постановки диагноза редкого дерматоза в течении ряда лет, что обусловлено удовлетворительным состоянием пациента, доброкачественным течением заболевания и отсутствием четкой клинической картины ПАДП с локализацией высыпаний и на коже туловища. Решающее диагностическое значение в таких случаях играет морфологическое исследование. Диспансерное наблюдение пациентов с данной формой порокератоза требует повторных диагностических биопсий с целью исключения злокачественной трансформации. Особый интерес представляет высокая клиническая эффективность ПУВА-терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: Д36 В 3 т./ Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012 – Т. 1. – 2012. С. 482 – 486.
2. Кубанова А.А., Акимов В.Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: Атлас-справочник. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 304 с.: ил.
3. Клиническая дерматовенерология : в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С.Бутова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. С. 750 – 753.
4. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. Под ред. Ю.К. Скрипкина, В.Н. Мордовцева. М.: Медицина, 1999. 880 с.
5. Прошутинская Д.В., Текучева Л.В. и др. Случай порокератоза Мибелли с унилатеральным расположением очагов поражения //Вестн. дерматол. и венерол. - 2010. - №6. – С.68—70.
6. Textbook of pediatric dermatology. Edited by J. Harper, A. Oranje, N. Prose. - 2006. - P. 2251.
7. Shimizu's Textbook of dermatology. Hiroshi Shimizu, MD, PhD. - 2007.
8. Otsuka F., Umabayashi Y., Watanabe S. et al. Porokeratosis large skin lesions are susceptible to skin cancer development: histological and cytological explanation for the susceptibility //J Cancer Res Clin Oncol, 1993, 119, P. 395—400.

ПОСТУПИЛА 14.04.2013

Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.

УДК: 612.23:616.12

Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.

НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ростовский государственный медицинский университет,

кафедра общей и клинической биохимии № 1,

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: olempieva@yandex.ru

3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru