



Медицинский вестник

№ 2 2016

ЮГА РОССИИ

РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

Ростов-на-Дону

Научно-практический медицинский журнал Медицинский вестник Юга России

№ 2 2016
(апрель–июнь)

Учредитель – ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Издание выходит ежеквартально

Главный редактор

Профессор, д.м.н. Шлык С.В.

Заместители главного редактора:

Д.м.н., проф. Волкова Н.И.

Д.м.н., доц. Набока Ю.Л.

Члены редакционной коллегии:

Проф., д.м.н. Амбалов Ю.М.

Проф., д.м.н. Балязин В.А.

Проф., д.м.н. Батюшин М.М.

Проф., д.м.н. Волков А.Г.

Проф., д.м.н. Домбровский В.И.

Проф., д.м.н. Дроботя Н.В.

Доц., д.м.н. Елисеев Д.Н.

Проф., д.м.н. Женило В.М.

Проф., д.м.н. Иванишко Ю.А.

Проф., д.м.н. Кастанаян

Проф., д.м.н. Коган М.И.

Проф., д.м.н. Кондратенко Т.А.

Проф., д.м.н. Лебедеенко А.А.

Проф., д.м.н. Макляков Ю.С.

Проф., д.м.н. Максюков С.Ю.

Проф., д.м.н. Рымашевский А.Н.

Проф., д.м.н. Сизякина Л.П.

Проф., д.м.н. Сикилинда В.Д.

Проф., д.м.н. Солдаткин В.А.

Д.м.н. Хоронько Ю.В.

Проф., д.м.н. Черкасов М.Ф.

Проф., д.м.н. Шамик В.Б.

Проф., д.м.н. Шатохин Ю.В.

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

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

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Технический редактор

Соколова А.В.

Ответственный секретарь

Богданова Д.П.

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

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

Редакция журнала

«Медицинский вестник Юга России»

E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2016 г.

Подписано в печать 02.06.2016 г. Зак. 197.

Тираж 1000

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

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

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

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

Содержание:

Обзоры

► **Баранова И. А., Клемушина Т. В., Зыкова Т. А.**

Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза – невидимая часть айсберга (обзор литературы)

Baranova I. A., Klemushina T. V., Zyкова T. A.

Epidemiology of primary hyperparathyroidism – nvisible part of the iceberg (literature review)4–8

► **Хрипун А. В., Кладова И. В., Кивва В. Н.,
Андреева Ж. А., Прудюс Е. П., Костюков Д. С.,
Баталина А. Ю., Гавашели Д. В., Куликовских И. В.**

Ботулинотерапия постинсультной спастичности: место в концепции успешной реабилитации

**Khripun A. V., Kladova I. V., Kivva V. N.,
Andreeva Zh. A., Prudius E. P., Kostyukov D. S.,
Batalina A. Yu., Gavashely D. V., Kulikovskikh I. V.**

Botulinum toxin treatment of poststroke spasticity: position in the concept of successful rehabilitation9–16

Оригинальные статьи

► **Адмакин А. Л.**

Оценка функциональной системы регуляции у тяжелообожженных в периоде ожогового шока

Admakin A. L.

Assessment of functional system regulation in patients with severe burns in the period of burn shock17–22

► **Андреева И. И., Сизякина Л. П., Гончарова З. А.**

Инверсия гомеостатических свойств иммунной системы при рассеянном склерозе

Andreeva I. I., Sizyakina L. P., Goncharova Z. A.

The inversion of homeostatic properties of the immune system in patients with multiple sclerosis.....23–27

► **Баширов Э. В., Крутова В. А., Мелконьянц Т. Г.**

Возможности прогнозирования исходов органосохраняющих вмешательств при миоме матки

Bashirov E. V., Krutova V. A., Melkonyanc T. G.

The possibility of predicting the outcomes of organ-preserving interventions for uterine fibroids.....28–32

► **Богданов С. Б., Терман Е. А., Богданова Ю. А.**

Патоморфологические аспекты современных способов хирургического лечения в комбустиологии

Bogdanov S. B., Terman E. A., Bogdanov Y. A.

Pathomorphological aspects of modern ways of surgical treatment in combustiology.....33–38

► **Быковская Т.Ю., Леонтьева Е.Ю., Тлепцеришев Р.А.**

Изучение заболеваемости кариесом зубов сотрудников РостГМУ, по данным обращаемости за стоматологической помощью

Bykovskaya T. Yu., Leontyeva E. Yu., Tlepzerishev R. A.

The study of dental caries incidence among the staff of the Rostov States Medical University according to the appeal ability for dental care.....39–41

► **Водяницкая С. Ю., Водопьянов А. С., Киреев Ю. Г.,
Водопьянов С. О., Судьина Л. В., Логвин Ф. В.**

О совершенствовании эпидемиологического надзора за сибирской язвой в ростовской области на основе новых компьютерных технологий

**Vodyanitskaya S. Yu., Vodop'ianov A. S., Kireev Yu. G.,
Vodop'ianov S. O., Sudin L. V., Logvin F. V.**

On improvement of the epidemiological surveillance of anthrax in the Rostov region on the basis of new computer technologies.....42–46

► **Грошили В. С., Чернышова Е. В., Узунян Л. В.**

Значение индивидуального подхода в выборе тактики лечения ректовагинальных свищей

V. S. Groshilin, E. V. Chernyshova, L. V. Uzunjan

The value of an individual approach in the choice of treatment tactics of rectovaginal fistula.....47–50

► **Дудникова Э. В., Гилис Э. В., Зазьян А. В.,
Зазьян В. Г., Бухтоярова М. В., Бадьян А. С.,
Азиева Н. У.**

Влияние факторов патогенности *HELICOBACTER PYLORI* CAGA, VACA, DUPA на формирование атрофических изменений слизистой оболочки желудка при заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей

**Dudnikova E. V., Gilis E. V., Zaz'yan A. V.,
Zaz'yan V. G., Buhtoyarova M. V., Badian A. S.,
Azyeva N. U.**

The influence of factors pathogenicity of *HELICOBACTER PYLORI* CAGA, VACA, DUPA on the development of atrophic changes in the mucous membrane of the stomach in diseases of the gastrointestinal tract in children.....51–53

► **Кивва А. Н., Новиков К. А., Тышлек Ю. В., Каймакчи
М. Ю., Войналович-Ханова Ю. А.**

Характеристика угла грудины у детей дошкольного возраста

**Kivva A. N., Novikov K. A., Tyshlek Y. V., Kaimakchi M.
Y., Voinalovich-Khanova Y. A.**

Characteristics of sternal angle in preschool children.....54–56

► **Лапшина И. С., Андреев В. А., Мякишева Т. В.**

Изучение эффективности работы противотуберкулезной службы в Калужской области

Lapshina I. S., Andreev V. A., Myakisheva T. V.

Study of performance of services in the Kaluga region.....57–62

► **Петрова О. В., Уртаева З. А., Шашин С. А.,
Тарасов Д. Г.**

Референтные интервалы показателей системы гемостаза у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического коагулометра «Sta Compact»

**Petrova O. V., Urtaeva Z. A., Shashin S. A.,
Tarasov D. G.**

Reference hemostasis intervals of values in the adult population of the Astrakhan region using automatic coagulometer «Sta Compact».....63–66

► **Сизьякина Л. П., Андреева И. И., Котиева Л. А.**

Особенности кооперации популяций лимфоцитов в динамике прогрессии ВИЧ-инфекции

Sizyakina L. P., Andreeva I. I., Kotieva L. A.

Features of cooperation lymphocyte populations in the dynamics of HIV infection.....67–71

► **Сорокин Э. П., Пономарев С. В., Шилиева Е. В.,
Грицан А. И.**

Влияние применения пентоксифиллина на показатели свертывающей системы у пациентов с торакоабдоминальными травмами

**Sorokin E. P., Ponomarev S. V., Shilyaev E. V.,
Grytsan I. A.**

The effect of pentoxifylline on the performance the coagulation system in patients with thoracoabdominal injuries.....72–74

Клинический случай

► **Афонин А. А., Лебеденко А. А., Шокарев А. В.,
Козырева Т. Б., Тараканова Т. Д.**

Случай врождённого буллёзного эпидермолиза у новорождённого ребёнка

**Afonin A. A., Lebedenko A. A., Shokarev A. V.,
Kozureva T. B., Tarakanova T. D.**

A case of the hereditary epidermolysis bullosa in a newborn child75–78

► **Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Константинова А. В.,
Франчук И. М.**

Дифференциально-диагностические признаки инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной)

**Shovkun L. A., Campos E. D., Konstantinova A. V.,
Franchuk I. M.**

Differential-diagnostic characteristics of infiltrative pulmonary tuberculosis depending on the nature of inflammatory tissue reaction (productive or exudative).....79–81

И.А. Баранова¹, Т.В. Клемушина², Т.А. Зыкова¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА – НЕВИДИМАЯ ЧАСТЬ АЙСБЕРГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»,²ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»,

Россия, 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: baranova.irina2601@gmail.com

В работе представлен обзор отечественной и зарубежной литературы с анализом эпидемиологии первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Отмечено, что ранее ПГПТ считался тяжелым инвалидизирующим заболеванием с развитием осложнений в виде нефролитиаза или остеопороза. Однако в последнее время благодаря данным, полученным в ряде стран Европы и в Северной Америке на базе популяционных и скрининговых исследований кальция крови, открылась «невидимая часть айсберга» – большое количество мягких (малосимптомных и бессимптомных) форм. В настоящее время, по мнению разных авторов, распространённость ПГПТ составляет от 0,5 до 34 случаев на 1000 населения, т.е. около 1%, а среди лиц старше 55 лет – около 2%. Особый интерес представляет исследование нормокальциемической формы ПГПТ, которая в последнее время диагностируется более часто. Поскольку в России анализ на кальций крови не является рутинным исследованием, то пациенты с ПГПТ получают специализированную помощь чаще всего на стадии необратимых осложнений. Поэтому в настоящее время назрела необходимость повышения осведомленности врачей об эпидемиологии и клинической картине ПГПТ и выявления групп риска этого заболевания с последующим внедрением алгоритма диагностики в повседневную практику.

Ключевые слова: гиперкальциемия, скрининг, первичный гиперпаратиреоз, нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз.

I.A. Baranova¹, T.V. Klemushina², T.A. Zyкова¹

EPIDEMIOLOGY OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM – INVISIBLE PART OF THE ICEBERG (LITERATURE REVIEW)

¹Northern State Medical University,²Arkhangelsk municipal clinical hospital named after E.E. Volosevich

51 Troitskaya st., Arkhangelsk, 163000, Russia. E-mail: baranova.irina2601@gmail.com

An overview of Russian and foreign literature data with an analysis of the epidemiology of primary hyperparathyroidism (PHPT) was made. It was noted, that previously PHPT was considered a severe disabling disease with the development of complications such as nephrolithiasis and osteoporosis. However, recently, the data of population-screening studies of blood calcium in several countries in Europe and North America opened the «invisible part of the iceberg» - a large number of mild (oligosymptomatic and asymptomatic) forms of the disease. According to different authors, the prevalence of PHPT is 0.5 to 34 cases per 1000 population, i.e. about 1%, and among people over 55 years – about 2%. Normocalcemic PHPT – a newly detected form nowadays is of particular interest. To date, analysis of blood calcium in Russia is not a routine biochemical test, and patients with PHPT often receive specialized care at the stage of irreversible complications. Therefore, it is necessary to increase the awareness of physicians about the epidemiology and clinical presentation of the disease, to identify risk groups of PHPT and implement the diagnostic algorithms in the daily doctor's practice.

Keywords: hypercalcemia, health screening, primary hyperparathyroidism, normocalcemic primary hyperparathyroidism.



Ежегодно в мире выявляется около 4 млн человек, страдающих первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) [1,2]. В настоящее время ПГПТ является третьим по распространенности эндокринным заболеванием после сахарного диабета и патологии щитовидной железы [3,4,5]. Однако несвоевременная диагностика данного заболевания может привести к запоздалому оперативному лечению и развитию тяжелых и необратимых осложнений у населения [6, 7, 8].

Данные последних исследований демонстрируют, что у пациентов с ПГПТ имеется высокий риск преждевременной смерти и инвалидности независимо от формы заболевания. К осложнениям ПГПТ относятся низкоэнергетические переломы, рецидивирующий нефролитиаз, а также метаболические нарушения во многих органах и системах. Так, в результате ряда исследований обнаружено, что гиперпаратиреоз сопряжен с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность [9,10]. Также, у этой группы пациентов отмечается повышенная частота развития ожирения и сахарного диабета второго типа [3].

Долгое время ПГПТ рассматривался во врачебной среде как редкое и тяжелое заболевание, но после ряда популяционных исследований с определением уровня кальция крови представление об эпидемиологии и клинической картине этого заболевания претерпело значительные изменения.

Большинство случаев ПГПТ составляют мягкие (малосимптомные и бессимптомные) формы, которые требуют от специалистов повышенного внимания и длительного наблюдения, а также принятия решений по тактике ведения данных пациентов (консервативное или оперативное лечение). Однако в связи с отсутствием в развивающихся странах целевой программы по скринингу ПГПТ многие случаи остаются недиагностированными, что негативно влияет на качество и продолжительность жизни этих лиц. Таким образом, сегодня все больше возрастает необходимость повышения осведомленности врачей разных специальностей об эпидемиологии и клинической картине ПГПТ, а также выявления групп риска и разработка более подробных алгоритмов обследования таких пациентов.

Мировая распространенность

В «доскрининговую эру» (1965-1973) заболеваемость ПГПТ в США (г. Рочестер) составляла 15 случаев на 100 тыс. человеко-лет. Однако после внедрения анализа уровня кальция крови в алгоритм рутинного биохимического обследования в июле 1974 г. заболеваемость увеличилась более чем в 7 раз — до 112 на 100 тыс. человеко-лет [11]. Столь значительный рост новых случаев ПГПТ был обусловлен широким выявлением малосимптомных и бессимптомных форм, составляющих, по данным разных авторов, до 80% всех случаев заболевания.

Далее «эпидемия» ПГПТ началась и в странах Европы, где было выполнено несколько крупных исследований в области эпидемиологии этого заболевания [12,13].

В Шотландии в период с 1997 по 2006 гг. было проведено проспективное исследование, основанное на скрининге уровня кальция крови у всех жителей старше 20 лет [14]. В исследование включали пациентов с подо-

зрением на ПГПТ при обнаружении гиперкальциемии однократно на уровне более 2,55 ммоль/л, затем у этих лиц дополнительно определяли уровень паратормона и данные по экскреции кальция с мочой. Диагноз ПГПТ считался окончательным при наличии гистологически подтвержденной аденомы или гиперплазии паращитовидной железы, а также при выполнении скинтиграфии с технецием-99. За десятилетний период исследования диагноз первичного гиперпаратиреоза был подтвержден у 2709 человек (1918 женщин (70,8%) и 791 мужчина (29,2%)). Распространенность диагностированного ПГПТ увеличилась более чем в 3,5 раза — с 1,82 на 1000 человек в 1997 г. до 6,72 на 1000 человек в 2006 г., что, вероятно, и было связано с улучшением диагностики. Заболеваемость ПГПТ составила в разные годы от 4,13 до 11,3 случаев на 10 тыс. жителей. Также авторы отметили, что распространенность ПГПТ увеличивалась с возрастом, а пик заболеваемости приходился на период 60-70 лет. Соотношение между женщинами и мужчинами с ПГПТ составляло 2:1 в возрасте 40-49 лет и повышалось до 4:1 у лиц старше 80 лет.

Поданным Richert L. и соавт., в период с 2000 по 2004 гг. в Швейцарии были госпитализированы 3502 пациента с ПГПТ, из них первичный диагноз данного заболевания был установлен лишь в 40% случаев. Заболеваемость ПГПТ составила 3,2 на 100 тыс. жителей, а распространенность среди всех госпитализированных в связи с различными заболеваниями лиц в клинику Швейцарии в эти годы составила 43,8 случая на 100 тыс. человек. Распространенность ПГПТ увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений у лиц 80 лет и старше — 63,7 на 100 тыс. жителей. У детей и подростков (от 0 до 19 лет) частота госпитализаций была самой низкой и составила 0,5 на 100 тыс. жителей, у пациентов от 20 до 49 лет — 2,1 случай на 100 тыс. жителей, а среди лиц старше 50 лет — 21,6 случаев на 100 тыс. жителей. Тенденция преобладания частоты госпитализаций была отмечена у женщин и имела место среди пациентов 50 лет и старше, где-то соотношение уже составило 3:1 (у женщин — 31,6 случая на 100 тыс. жителей и у мужчин — 9,7 случая на 100 тыс. жителей), но соотношение мужчины /женщины в группе лиц моложе 50 лет было не столь значительным (1,9 случая к 1,2 случая на 100 тыс. жителей соответственно) [15].

В Австрии в восьмилетнем исследовании (1983-1990 гг.) с участием 45217 госпитализированных пациентов устойчивая гиперкальциемия имела место у 124 (0,3%) человек. При дальнейшем клиническом и биохимическом обследовании диагноз ПГПТ был установлен у 40 человек (32%), а заболеваемость ПГПТ составила 89,6 на 100 тыс. пациентов в год. Заболеваемость ПГПТ у женщин и мужчин, так же как и в других исследованиях, значительно различалась — 124,2 против 31,5 на 100 тыс. человек соответственно. Самый высокий уровень заболеваемости был обнаружен у женщин старше 66 лет (268,8 на 100 000 человек). У 19 пациентов (48%) наблюдались классические симптомы ПГПТ, 14 пациентов имели минимальную симптоматику (35%), а у 7 (17%) пациентов была установлена бессимптомная форма ПГПТ. Авторы делают заключение, что заболеваемость и симптоматика ПГПТ в Австрии соответствует таковой в других странах, и подчеркивают необходимость рутинной диагностики уровня кальция сыворотки в популяции [16].



По данным другого популяционного исследования, выполненного в Дании, к 1993 г. распространенность ПГПТ составила от 0,4 до 1% у взрослых и достигала 3% у женщин старше 60 лет. Показатель заболеваемости составил около 25-30 новых случаев на 100 тыс. взрослых в год при выполнении рутинного скрининга на гиперкальциемию. У женщин старше 60 лет заболеваемость приближалась к 200 случаям на 100 тыс. населения. Патологоанатомическое исследование позволило установить наличие заболевания паращитовидных желез в 10% случаев, но из них аденомы составили 1/3 случаев, а гиперплазии имели место в 2/3 случаев. Ежегодная частота хирургических вмешательств в Дании, тем не менее, в настоящее время находится на низком уровне — всего около 2 случаев на 100 тыс. населения [17].

Исследования, основанные на скрининге уровня кальциемии, проведенные в Швеции в 1976-2002 гг., также продемонстрировали достаточно высокую распространенность ПГПТ среди женщин в период менопаузы (55-75 лет) — около 2,1% [18].

Следует отметить, что в странах Африки и Азии распространенность ПГПТ намного меньше, чем в других странах. По данным исследования в городе Бейджинг, Китай, распространенность ПГПТ составила 0,204% [19]. В странах Южной Африки — 1 случай на 1 тыс. жителей [1]. По данным исследований в Индии и Японии, частота ПГПТ остается недооцененной в большинстве случаев это заболевание выявляется на стадии костных и почечных осложнений, однако следует иметь в виду, что манифестация заболевания наступает в этой популяции в более молодом возрасте [20, 21].

Распространенность в России

В России до начала XXI в. проблема эпидемиологии ПГПТ была малоизученной в связи с отсутствием крупномасштабных клинических исследований, а также в связи с невозможностью выполнения на регулярной основе анализа на кальций крови в процессе рутинного биохимического обследования пациентов. Долгое время большинство научных работ в России описывали лишь осложненные формы ПГПТ на базе малых групп прооперированных пациентов, что не позволяло оценить истинную распространенность заболевания. Изучению различных аспектов ПГПТ были посвящены работы Е. И. Корхова (1960), А. Л. Стуккея (1966), О. П. Тиктинского и его сотрудников (1972, 1976, 1985), О. В. Николаева и В. Н. Таркаевой (1974), А. С. Игнатьевой и соавт. (1978, 1983), Е. Г. Цариковской и соавт. (1978, 1979), А. П. Калининой и соавт. (1990, 1992).

Из 183 пациентов, направленных в клинику госпитальной хирургии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени акад. И. И. Павлова с подозрением на ПГПТ или наблюдавших в других лечебных учреждениях в период с 1961 по 1994 г., диагноз был подтвержден у 107 пациентов во время операции. Среди обследуемых также преобладали женщины (75,7%). Возраст больных колебался от 10 до 69 лет, составляя, в среднем, 45 лет [22].

Цацев Д. А. обследовал 36 пациентов с ПГПТ, поступивших в клинику хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов с курсом урологии Ставропольской государственной ме-

дицинской академии в период с 1999 по 2008 гг. В этой группе преобладали пациенты женского пола: 82,4 % в основной группе и 89,4% в контрольной. Длительность симптомов ПГПТ, в среднем, составила $6,8 \pm 3,1$ лет [23].

Пархисенко Ю. А. и соавт. в своих публикациях отметили, что в период с 2003 по 2006 гг. 1080 пациентов были направлены на консультации в областную больницу Воронежской области с предположительным диагнозом ПГПТ. У 80 пациентов был выявлен ПГПТ, из них 75% пациентов были оперированы, но до 2003 г. в этой же клинике наблюдались только 3 пациента с ПГПТ [24].

Первые объективные данные о распространенности ПГПТ в России были получены в крупном исследовании, проведенном в период 1990- 2009 гг на базе ФГУ ЭНЦ в Москве, где была создана первая электронная база данных пациентов с ПГПТ. В исследование был включен 561 пациент из Москвы, Московской обл. и 53-х регионов России. В 2010 г. по результатам анализа этой базы данных выявили, что ПГПТ наиболее часто диагностировали в Москве — 0,042 на 1 тыс. взрослого населения, а также относительно высокий уровень выявления ПГПТ был отмечен в Московской области и Краснодарском крае — 0,01 на 1 тыс. взрослого населения. В остальных регионах (Тюменская область (n=28), Томская область (n=3), Ростовская область (n=10), Республика Карелия (n=5), Ульяновская область (n=4)) распространенность ПГПТ была значительно ниже — менее 0,009 на 1 тыс. населения. Однако в ряде регионов (Иркутск, Ставрополь, Московская область, Санкт-Петербург, Воронеж) количество пациентов с ПГПТ, возможно, было несколько выше, что может быть связано с автономной активностью хирургических клиник, различных ведомственных медицинских учреждений с квалифицированной и хорошо оснащенной клинической базой [25]. По окончании этого исследования заключили, что заболеваемость ПГПТ в Москве в 2007 г. составляла 6,8 на 1 млн взрослого населения, что значительно меньше данных зарубежных исследований. Распространенность ПГПТ в Москве в 2007 г. составила 2,42 на 100 тыс. взрослого населения, в 2008 г. — 2,8 на 100 тыс., а в 2009 г. — 3,1 на 100 тыс. взрослого населения, что также не соответствует уровню заболеваемости в других странах (от 0,5 до 34 случаев на 1000 жителей).

Среди пациентов с ПГПТ преобладали женщины (соотношение мужчин и женщин в среднем составляло 1:8). Пик заболеваемости приходился на период 50-60 лет, средний возраст составил 54 года. Основная часть пациентов с ПГПТ в России имела манифестную форму заболевания (в целом по группе — 79%) и нуждалась в проведении хирургического лечения. Частота костной формы была 43%, а в сочетании с висцеральными нарушениями — 46% [26].

Во многих областях России «эпидемия» ПГПТ еще не началась, поэтому требуется повышенное внимание врачей и проведение популяционных исследований для выявления истинной частоты ПГПТ в российской популяции.

Эпидемиология малосимптомных и бессимптомных форм ПГПТ. Одним из актуальных вопросов настоящего времени является изучение распространенности мягких (малосимптомных и асимптомных) форм ПГПТ. В большинстве случаев мягкие формы характеризуют-



ся отсутствием выраженных клинических признаков и развитием легкого остеопенического синдрома без переломов. Особый интерес к этим формам возник в связи с большей доступностью анализов на кальций и паратгормон, а также повсеместному активному скринингу на раннюю диагностику остеопороза, благодаря чему стали выявляться новые случаи и ПГПТ.

Распространенность мягких форм ПГПТ среди всех диагностируемых случаев в странах Западной Европы и Северной Америки до 1965 г. составляла не более 5%, однако к 1975 г., после введения в клиническую практику определения уровня кальция крови, частота выявления увеличилась до 25%, а в 1990 г. достигла 80% [1]. В России, по мнению некоторых авторов, вплоть до 2000 г. практически не выявляли и не лечили малосимптомные формы, в то время как манифестные наблюдали у 85-90% оперированных пациентов с ПГПТ.

В исследовании Мокрышевой Н. Г. доля пациентов с мягкой формой с 2004 по 2009 гг. достигала 31,8 (7% в предыдущие годы). В 7% случаев наблюдалась асимптомная форма ПГПТ. При мягкой и асимптомной формах не было значимых половых и возрастных особенностей [3].

По мере изменений в клиническом профиле ПГПТ в сторону бессимптомного течения возник вопрос о том, является ли паратиреоидэктомия необходимой рекомендацией для всех пациентов с этим заболеванием. Поэтому, в 1990 г. на конференции Национального института здоровья США были определены показания к хирургическому лечению таких пациентов: возраст моложе 50 лет, превышение уровня общего кальция в крови более, чем на 1,6 мг/дл выше верхней границы нормы (выше 3 ммоль/л), кальциурию более 400 мг/сутки, снижение клиренса креатинина более чем на 30%, наличие висцеральных осложнений ПГПТ, таких как нефролитиаз, а также снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при остеоденситометрии более, чем на -2 SD по Z-критерию в любом отделе скелета (позвоночнике, проксимальном отделе бедренной кости, лучевой кости), и невозможность полноценного динамического наблюдения, а также тяжелые психоневрологические расстройства [27]. Таким образом, при отсутствии медицинских показаний к операции устанавливалась мягкая форма ПГПТ.

В некоторых исследованиях были получены данные о возможности длительного доброкачественного течения мягкой формы ПГПТ у большинства пациентов, однако у другой части пациентов с течением времени наблюдалось прогрессирование клинических проявлений. Это обусловило необходимость пересмотра некоторых критериев в 2002 г., а затем и в 2008 г.: критичный уровень кальцеирии был определен не более, чем как на 1 мг/дл. (0,25 ммоль/л) превышающий верхнюю границу нормы, СКФ — не менее 60 мл/минуту и снижение МПКТ — более, чем на -2,5 SD по T-критерию в любом отделе скелета. Возраст старше 50 лет и наличие висцеральных осложнений, таких как нефролитиаз, остались неизменными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ [28].

Являются ли мягкие формы самостоятельным заболеванием или начальной стадией течения ПГПТ, на данный момент неясно. Требуется проведение дополнительных исследований для выявления более точной распространенности мягких форм в популяции и возможных предикторов прогрессирования заболевания.

Нормокальциемический вариант ПГПТ

Особый интерес в последнее время представляют нормокальциемические формы ПГПТ (нГПТ). За последние 10-20 лет исследователи стали отмечать, что имеются пациенты с повышенным паратгормоном и стойко нормальным уровнем кальция крови при отсутствии причин вторичного гиперпаратиреоза. Как правило, нормокальциемический вариант ПГПТ выявляется либо при подробном обследовании пациента для выяснения причины остеопороза или нефролитиаза, либо при случайных находках увеличенных паращитовидных желез на УЗИ.

Несколько последних исследований в данной области заслуживают особого внимания. В исследовании Mr. Os (The Osteoporotic Fractures in Men Study) выполнили определение остеопоротических переломов у мужчин, а также оценили распространенность нормокальциемического гиперпаратиреоза, которая составила 0,4% в популяции из 2364 мужчин, в то время как в DHS (Dallas Heart Study) в популяции 3450 лиц мужского и женского полов этот показатель составил 3,1 % [29].

В рамках исследования BOZ MONICA 1995 года, 608 мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет были выбраны в случайном порядке. В этой группе распространенность нГПТ составила 2,0%. При повторном обследовании этой группы в 2008 г., в возрасте уже 38-79 лет, нГПТ был выявлен у 45 из 410 пациентов (11%) [30].

В исследовании Vignali E. et al. в Италии в 2010 г. с участием 1046 человек частота нГПТ составила – 0,44% [31].

По данным ФБГУ ЭНЦ, за период с 2004 по 2009 гг. были обнаружены 68 случаев ПГПТ с нормальным уровнем общего кальция. 22% человек имели стойкое повышение уровня ионизированного кальция, который является более чувствительным маркером гиперкальциемии. В 9% случаев на фоне ПГПТ наблюдались нормальные уровни и общего, и ионизированного кальция. Динамическое наблюдение в течение 6-24 месяцев продемонстрировало спонтанное повышение уровня общего кальция у 30% пациентов [3].

К сожалению, в настоящее время в большинстве эпидемиологических работ, основанных на скрининге кальциемии, не учитывается наличие нормокальциемической формы ПГПТ [32, 33]. Выполнение дополнительных исследований с целью установления частоты этой формы ПГПТ позволило бы выяснить, является ли нормокальциемический вариант заболевания начальным этапом гиперкальциемического варианта или самостоятельным заболеванием.

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования истинная распространенность ПГПТ до сих пор остается малоизученной, а само заболевание принято считать редким, но с наличием тяжелых осложнений. В свете существенной распространенности мягких форм ПГПТ вопрос об адекватной тактике ведения таких пациентов с выбором лечебной тактики между оперативным вмешательством против консервативного лечения диктует необходимость разработки более подробных алгоритмов, определяющих этот выбор, и их внедрение в амбулаторные и стационарные учреждения. Таким образом, своевременная диагностика и лечение ПГПТ не только является одной из проблем для врачей-эндокринологов, но и требует повышения знаний в этой проблеме у врачей различных специальностей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Adami S., Marcocci C., Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe // *J Bone Miner Res.* – 2002; Nov 17(2): 1118 – 1123.
2. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.H., Kleerekoper M., Neer R., Peacock M. et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century // *J ClinEndocrinolMetab.* – 2002; Dec 87(12): 5353–61.
3. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): автореф. дис. ...докт.мед.наук/ ФГУ Эндокринологический Научный Центр Минздрава РФ. – Москва, 2011. – 44 с.
4. Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желёз // *Вестник хирургии им. И.М. Грекова.* – 2006. – №2. – С. 37–40.
5. Баранова И.А., Зыкова Т.А. Распространенность первичного гиперпаратиреоза// *Бюллетень СГМУ.* – Архангельск. – 2013. – №2. – С. 8–9.
6. Белобородов В.А., Маньковский В.А., Олифирова О.С. Поздняя диагностика первичного гиперпаратиреоза // *Современные аспекты хирургической эндокринологии / Материалы первого Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии с международным участием.* – Украина, 2006. – С. 103–104.
7. Кузнецов Н.С., Рожинская Л.Я., Лысенко М.А. Тяжелое течение гиперпаратиреоза у пожилых. Клинические наблюдения // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – № 1. – С. 33–36.
8. Салиба М.Б. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике и хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза: автореф. дис. ...канд.мед.наук/ Первый Моск. Гос. Мед. Университет им. И.М. Сеченова. – Москва, 2014. – 24 с.
9. Вороненко И.В., Сыркин А.Л., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Гиперпаратиреоз и патология сердечно-сосудистой системы // *Остеопороз и остеопатии.* – 2006. – № 2. – С. 33–41.
10. Anderson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review// *European Heart Journal.* – 2004; Vol. 25 (20): 1776–1787.
11. Wermers R.A., Khosla S., Atkinson E.J., Hodgson S.F., O'Fallon W.M., Melton L.J. 3rd. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965–1992// *Ann Intern Med.* – 1997; Vol. 126(6): 433–440.
12. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Rubin M., Silverberg S.J. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features // *Journal of Internal Medicine.* – 2005, 257: 6–17.
13. Bilezikian J.P., Potts J.T., Fuleihan G.H., et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperthyroidism: a perspective for the 21st century// *J ClinEndocrinolMetab.* – 2002; 87: 5353–5361.
14. Yu N., Donnan P.T., Murphy M.J., Leese G.P. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK// *ClinEndocrinol (Oxf).* – 2009; Vol. 71(4): 485–93.
15. Richert L., Trombetti A., Herrmann F.R., Triponez F., Meier C., Robert J.H., Rizzoli R. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy// *Swiss Med Wkly.* – 2009; Vol.139 (27–28): 400–4.
16. Niederle B., Stamm L., Längle F., Schubert E., Woloszczuk W., Prager R. Primary hyperparathyroidism in Austria: results of an 8-year prospective study, 1992;16(4):777–82
17. Blichert-Toft M., Mollerup C.L., Feldt-Rasmussen U.F., Dagaard H., Engel U.H. Primary hyperparathyroidism. An underdiagnosed disease in Denmark? *UgeskrLaeger.* – 1993. - Vol. 155(11): 765–9.
18. Lundgren E., Hagström E.G., Lundin J., Winnerbäck K., Roos J., Ljunghall S. et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago// *World J Surg.* – 2002; 26(8):931–6.
19. Yan S.T., Tian H., Li C.L., Zong W.Y., Shao Y.H., Zhong W.W. et al. A preliminary survey of primary hyperparathyroidism in middle-aged and elderly Beijing Chinese// *ZhonghuaNeiKeZaZhi.* – 2007;46(8):651–3.
20. Yamashita H., Noguchi S. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism // *Nihon GekaGakkaiZasshi.* – 2005; 106(8):468–71.
21. Bhansali A., Masoodi S.R., Reddy K.S., Behera A., das Radotra B., Mittal B.R. et al. Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases. *Ann Saudi Med.* – 2005;25(1):29–35.
22. Голохвастов Н.Н. Первичный гиперпаратиреоз – патогенез, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. ...докт. мед.наук / Санкт-Петербург, 1995. – 36 с.
23. Цаидиев Д.А. Диагностика и оперативное лечение первичного гиперпаратиреоза: автореф. дис. ...докт.мед.наук/ Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития. – Ставрополь, 2010. – 24 с.
24. Пархисенко Ю. А., Струкова О. Н., Струков Д. А. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза// *Сетевое электронное издание научно-практический журнал «Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья».* – 2007. – № 29.
25. Ростомян Л. Г., Рожинская Л. Я., Мокрышева Н. Г., Кирдянкина Н. О., Мирная С. С. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза// *Лечащий врач.* – 2010. – №11. – С.50–56.
26. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Ростомян Л.Г., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза в России (первые результаты по базе данных ФГУ ЭНЦ) // *Проблемы эндокринологии.* – 2011. – №3. – С. 3–9.
27. NIH Consensus Development Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement // *Ann Intern Med.* – 1991; 114:593–597.
28. Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L., Peacock M., Rubin M.R. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop// *J ClinEndocrinolMetab.* – 2009;94(2):351–65.
29. Cusano N.E., Naim M.M., Wang P.Y., Zhang C., Cremers S.C., Haney E.M., et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations// *J ClinEndocrinolMetab.* – 2013; 98(7): 2734–41.
30. Kontogeorgos G., Trimpou P., M. Laine C., Oleröd G. et al. Normocalcaemic, Vitamin D-sufficient Hyperparathyroidism// *Clinical Endocrinology.* – Gothenburg, Sweden. – 2015; 83(2): 277–284.
31. Vignali E., Cetani F., Chiavistelli S. et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of Southern Italy// *Endocrine connections.* – 2015 (4): 172–178.
32. Котова И.В., Титова Н.В. Бессимптомный и нормокальциемический первичный гиперпаратиреоз (обзор литературы и собственные наблюдения) // *Проблемы эндокринной патологии.* – Украина, 2003. – №1. – С.8–12.
33. Palmer M., Jakobsson S., Akerstrom G., Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values // *Eur J Clin Invest.* – 1988; 18(1): 39–46.



УДК 616-009.12:616-035.1:615-038

А.В. Хрипун^{1,2}, И.В. Кладова¹, В.Н. Кивва², Ж.А. Андреева¹, Е.П. Прудюс¹,
Д.С. Костюков¹, А.Ю. Баталина^{1,2}, Д.В. Гавашели¹, И.В. Куликовских¹

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ СПАСТИЧНОСТИ: МЕСТО В КОНЦЕПЦИИ УСПЕШНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

¹Ростовская областная клиническая больница

Россия, 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170. E-mail: irinakladova-22@mail.ru

²Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

В обзоре литературы проанализирована современная концепция успешной реабилитации функционального двигательного дефицита после перенесенного инсульта, в частности необходимость коррекции спастичности как значимого компонента инвалидизации пациентов. Представлены эпидемиология, механизмы развития, феноменология и диагностика постинсультной спастичности. Отражены общие принципы лечения и выбора индивидуализированной терапевтической тактики, опирающиеся на современные методы доказательной медицины. Обсуждаются возможности использования ботулотоксина типа А в остром периоде инсульта при развитии спастичности. Обоснована необходимость системного подхода к внедрению ботулинотерапии в рутинную клиническую практику первичных сосудистых отделений, реализации образовательных программ.

Ключевые слова: инсульт, ранняя реабилитация, постинсультная спастичность, ботулотоксин типа А.

A.V. Khripun^{1,2}, I.V. Kladova¹, V.N. Kivva², Zh.A. Andreeva¹, E.P. Prudius¹,
D.S. Kostyukov¹, A.Yu. Batalina^{1,2}, D.V. Gavashely¹, I.V. Kulikovskikh¹

BOTULINUM TOXIN TREATMENT OF POSTSTROKE SPASTICITY: POSITION IN THE CONCEPT OF SUCCESSFUL REHABILITATION

¹Rostov regional clinical hospital

170 Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russia. E-mail: irinakladova-22@mail.ru

²Rostov State Medical University,
29 Nakhichevan st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.

The literature review analyzed the modern concept of successful rehabilitation of functional motor impairments after stroke, in particular the need for correction of spasticity as a significant component of the disability of patients. Submitted the epidemiology, occurrence, phenomenology and diagnostics of poststroke spasticity. Reflected the general principles of treatment and selection of individual treatment strategies based on modern methods of evidence-based medicine. Discussed the possibility of using botulinum toxin A in acute stroke in the development of spasticity. There is the reasonable necessity of a system approach to the implementation of Botulinum toxin therapy in routine clinical practice of primary vascular branches the implementation of educational programs.

Keywords: stroke, early rehabilitation, spasticity after stroke, poststroke spasticity, botulinum toxin A.



Введение

Проблема успешной реабилитации пациентов, перенесших инсульт, остается крайне актуальной, несмотря на активное внедрение и уже накопленный сегодня опыт практического применения современных реперфузионных технологий. По мнению профессора Вернера Хаке (W. Hascke), главного идеолога и основоположника тромболитической терапии в Европе, «даже при наличии оптимальной работы инсультного отделения, обеспечивающего возможность проведения тромболитической терапии, полностью восстанавливаются после инсульта менее трети пациентов» [1].

Постинсультная инвалидизация занимает в России первое место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения [2]. К трудовой деятельности после перенесенного инсульта возвращается от 3 до 23% людей трудоспособного возраста, а постоянная медико-социальная поддержка требуется 85% больных [3].

Одной из наиболее значимых проблем, определяющей собственно инвалидизацию после перенесенного инсульта, является проблема двигательных нарушений. Именно двигательный неврологический дефицит, развивающийся у 80-90% больных, снижает качество жизни пациентов, дезадаптирует их социально и тяжелым бременем ложится на плечи родственников.

Основным клиническим проявлением нарушения движения при инсульте является центральный спастический парез [4]. Причем физическую активность больного снижает не только сам парез, мышечная слабость, но и спастическое повышение мышечного тонуса, которое, нивелируя оставшуюся мышечную силу, еще более снижает функциональные возможности и затрудняет восстановление моторной функции [5].

Симптомокомплекс спастичности, по данным ряда многоцентровых исследований, развивается у 19-38% пациентов, выживших после инсульта [6,7,8]. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности в мире составляет 0,2%, или 200 человек на 100 тыс. жителей, спастичностью страдают более 12 млн. больных [6,8]. В отсутствие лечения, при длительно сохраняющейся спастичности развиваются вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах (фиброз, атрофии, контрактуры, пролежни, деформации), формируются различные болевые феномены и, в конечном счете, происходит утрата функции конечности [9]. Помимо объективных трудностей ухода за такими больными, активное применение технологичных реабилитационных методик оказывается в этой ситуации малоэффективным.

К сожалению, при всей очевидной важности оценки и коррекции спастичности при планировании и осуществлении реабилитационных мероприятий не все специалисты, особенно амбулаторного звена, представляют патофизиологию расстройств мышечного тонуса, феноменологию, сроки, возможности терапии и необходимость формирования взвешенной терапевтической тактики как значимой интегральной части реабилитационной программы восстановления движений.

Что же такое спастичность, каковы цели, принципы и сроки ее лечения, какие препараты с доказанной эффективностью мы имеем сегодня в своем арсенале?

В настоящее время под спастичностью понимают двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся

скорость-зависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [10]. Это наиболее цитируемое определение спастичности принадлежит J. W. Lance. Иными словами, спастичность характеризуется как повышенное сопротивление мышцы в ответ на ее быстрое растяжение, которое значительно ослабевает при продолжении движения, так называемый феномен «складного ножа» по Шеррингтону, и выявляется при исследовании пассивных движений в конечности [11].

Спастичность является превалирующим типом повышения мышечного тонуса при постинсультном гемипарезе и представляется многими авторами как отсроченная компенсаторно-приспособительная реакция структурно-функциональной реорганизации системы головного, спинного мозга и мышц [5].

В соответствии с современными представлениями о механизмах регуляции движений, в основе ее возникновения лежит дефицит тормозящих влияний на двигательные и вставочные нейроны сегментарного аппарата спинного мозга со стороны надсегментарных отделов нервной системы. По определению группы EU-SPASM, спастичность – это нарушение сенсомоторного контроля, проявляющееся перемежающейся или длительной непроизвольной активацией мышц [12].

Формирование постинсультной спастичности подчиняется временным закономерностям. Принято считать, что в острой стадии повреждения головного мозга развивается преимущественно спинальный шок со снижением спинальных рефлексов и вялостью мышц. На промежуточной стадии происходит повышение активности возбуждающих систем и начало функциональной перестройки двигательной системы, а на конечной стадии – аномальные и усиленные рефлекторные ответы и развитие собственно спастичности [13].

Вместе с тем динамика развития постинсультной спастичности в конкретные временные интервалы острого повреждения головного мозга нуждается в дальнейшем изучении. Чаще всего оценка спастичности происходит в наиболее привычные для анализа эффективности реабилитационных мероприятий сроки – через 3, 6, 12 и 18 месяцев от начала инсульта. По результатам исследования Р. Р. Urban с соавт., у 42,6% из 211 пациентов спастичность наблюдалась через 6 месяцев от начала инсульта [14]. В промежутке 1-3 и 6 месяцев от начала инсульта Е. Lundström и соавт. констатируют спастичность у 27% и 23% пациентов соответственно. D. K. Sommerfeld и соавт. указывают на развитие спастичности в сроке 1-3 мес. у 19% больных [7].

Как видно, данные достаточно разноречивы. Более того, в посвященных этой теме исследованиях представлены самые разнообразные выборки пациентов с отличающимися подходами к оценке двигательного и функционального дефицитов, отсутствует связь с проводимыми лечебными и реабилитационными мероприятиями.

В ряде работ, и в частности в работе J. Wissel и соавт., практически у четверти больных было (24,5%) было выявлено повышение мышечного тонуса уже через 2 недели от момента развития инсульта [8]. Это свидетельствует о целесообразности выявления спастичности именно на ранних сроках после инсульта, поскольку ее коррекция на этом этапе является одним из ключевых звеньев успешности индивидуальной программы восстановления двигательных функций.



В этой связи один из наиболее важных вопросов, который приходится решать при ведении больного с постинсультной спастичностью, сводится к следующему: ухудшает или нет спастичность функциональные возможности пациента? [15]. При этом цели лечения у пациентов с частично сохраненной функцией руки и у пациентов, у которых рука функционально неактивна, будут разными. В период максимальной пластичности нервной системы, когда сроки с момента развития инсульта минимальны, высока вероятность существенного улучшения двигательных функций, предотвращения развития контрактур и, соответственно, приемлемого функционального результата. Напротив, при длительном сроке заболевания менее вероятно улучшение функции движения, однако можно значительно облегчить уход за больным, уменьшить боль и дискомфорт, связанные с высоким мышечным тонусом, устранить имеющийся косметический дефект [16].

Диагностика спастичности после инсульта в рутинной клинической практике складывается из привычной для невролога методики исследования функции движения и количественной оценки с помощью набора тестов и шкал.

Уже один клинический неврологический осмотр больного (общий вид, поза, походка, определение объема и силы активных движений, исследование пассивных движений и тонуса мускулатуры, координации движений, определения сопутствующих движений) может быть информативен и способен направить внимание врача на тот или иной дефект в состоянии мышц и двигательной функции [5].



Рис. 1. Пациент со II типом спастичности.

Самыми известными и востребованными количественными шкалами являются модифицированная пятибалльная шкала спастичности Эшворта (Modified Ashworth Scale for Grading Spasticity), шкала Тардьё (Tardieu Scale), шкала частоты спазмов, болевые – визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и шкала боли Лидса (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs). Для оценки функциональных проблем, возникающих в быту, созданы: шкала оценки нетрудоспособности (Disability Assessment Scale), шкала функциональной независимости (Functional independence measure), индекс Бартела [17,18,19].

При определении целей медицинской реабилитации в последнее время все шире используется метод GAS (Goal Attainment Scaling) [20].

Общепринятая классификация подразделяет спастичность на генерализованную, регионарную и фокальную формы [13,21]. Формирование постинсультной спастичности происходит преимущественно в антигравитационных мышцах и в типичных случаях характеризуется сгибательным гипертонусом в руке, приведением бедра, разгибанием колена и эквиноварусной деформацией стопы (всем известная поза Вернике-Манна).

Сегодня на практике принято использовать термин «паттерн спастичности» или «мышечный паттерн», который отражает типичную повторяемость поз в конечностях. Выделяют паттерны спастичности, характерные для разных суставов и мышц верхней и нижней конечностей (рис. 1). Причем умение правильно выделять паттерн спастичности еще одно необходимое звено для построения индивидуальной фармакотерапевтической и реабилитационной программы.

Существует несколько различных методов лечения спастичности, которые в большинстве случаев используются в форме комбинированной терапии:

- функциональная реабилитация;
- физиотерапия;
- фармакотерапия;
- хирургическое лечение;
- химическая денервация [15,22].

Функциональная реабилитация направлена на обучение больного стоянию, сидению, ходьбе. К основным составляющим метода физиотерапии относят реабилитационные упражнения, массаж, иглорефлексотерапию, тепловое и электрическое воздействие на спастичные мышцы, применение ортопедических методик.

Фармакотерапия до недавнего времени сводилась к приему пациентом пероральных антиспастических средств. Однако ни один из лекарственных препаратов этой группы на сегодня не обладает необходимой доказательной базой для эффективного использования у больных с инсультом и не зарекомендовал себя в качестве средства, прием которого позволяет добиться каких-либо значимых функциональных улучшений.

Хирургическое лечение при спастичности возможно на четырех уровнях: головной мозг (электрокоагуляция бледного шара, вентролатерального ядра таламуса или мозжечка), спинной мозг (селективная задняя ризотомия), периферические нервы и мышцы. Ввиду высокой сложности и существенного риска осложнений основным показанием для хирургического лечения является развитие контрактуры. В этом случае ортопедическая хирургия – единственный метод лечения спастичности.

Наиболее интенсивно развивающимся методом лечения спастичности в современных условиях является химическая денервация, суть которой состоит в прерывании нервной передачи инъекцией химического состава. Для этих целей могут использоваться местные анестетики (краткосрочная денервация – от нескольких минут до нескольких часов) или ботулинический токсин типа А (долгосрочная денервация – срок действия несколько месяцев). Отмечены значительная продолжительность и стойкость лечебного эффекта, а также хорошая сочетаемость данного метода с кинезио- и физиотерапевтическими процедурами [23].



Переходя к проблеме выбора терапевтической тактики лечения спастичности, хотелось бы подчеркнуть следующее. В связи с активным внедрением в рутинную клиническую практику доктрины ранней реабилитации, заключающейся в активном осуществлении лечебно-реабилитационных мероприятий с первых дней развития инсульта, главным в современной концепции ведения пациентов со спастичностью становится отход от пассивной, выжидательной тактики, стимуляция компенсаторно-приспособительных реакций организма в период максимальной пластичности центральной нервной системы [24]. Причем наиболее эффективной признана комплексная терапия с применением нескольких технологий [5,25].

По мнению большинства авторитетных авторов, недостаточная эффективность лечебных мероприятий связана именно с поздним началом лечения после развития структурных изменений мышц, поддерживающих и усугубляющих спастичность [3,6,9,25].

Предпосылками успешного лечения считаются правильное позиционирование пациента в постели, раннее начало пассивных движений, поддержание максимального объема движений в суставах, кинезиотерапия, лечение растяжением (стретчинг), ортезирование, устранение боли [26,27].

При этом крайне важно найти компромисс между стремлением пациента быстрее восстановить свою мобильность и важностью сохранить правильный паттерн движений.

Сегодня оптимальным фармакологическим методом коррекции постинсультной спастичности признана ботулинотерапия.

Возможность использования терапевтического потенциала ботулинического токсина впервые была высказана Kerner J. еще в начале XIX столетия. Как метод лечения, инъекции препаратами ботулинического нейротоксина типа А предложены для освоения практикующим врачам сравнительно недавно, в 1981 г., когда офтальмолог Scott A. опубликовал первое сообщение о возможности лечения косоглазия. За прошедшие десятилетия препараты ботулотоксина типа А (БТА) прочно вошли в комплексную терапию различных заболеваний и состояний, значительно укрепилась доказательная база эффективности и безопасности их клинического применения [18,27,28].

Результаты контролируемых многоцентровых клинических исследований, метаанализов оценены по уровню доказательности и положены в основу международных консенсусов и национальных руководств. Так, в частности, Европейский консенсус представляет собой экспертное заключение, основанное на клиническом опыте, полученном в шестнадцать европейских странах, и освещает основной спектр вопросов, касающихся стратегии ведения больных с постинсультной спастичностью [29].

Ботулинический токсин типа А создает фокальный и управляемый парез мышц. При внутримышечном введении ботулинический токсин блокирует нервно-мышечную передачу, подавляя высвобождение нейромедиатора ацетилхолина в синаптическую щель. Клинически это проявляется в расслаблении инъецированных мышц и значительном уменьшении в них боли [30].

Прекращение действия токсина и восстановление способности мышцы к сокращению связано с восстановлением белков, разрушенных ботулиническим токсином, и разрастанием нервных окончаний (спраутинг), приводя-

щим к образованию новых нервно-мышечных синапсов. Иногда длительность эффекта сохраняется до 1 года и более. Гистологическими исследованиями доказано, что даже после 30 повторных инъекций в одну и ту же мышцу не возникают необратимые деиннервации и атрофии [31,32]. При локальном введении в терапевтических дозах ботулотоксин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов [33]. Реабилитационный потенциал ботулинотерапии определяется также управляемостью и предсказуемостью эффекта [34]. Врач имеет возможность выбора мышц (локально управляемый парез) и дозы препарата в зависимости от патологического паттерна и поставленной цели [5]. Доза ботулинического токсина должна быть достаточной, чтобы вызвать расслабление, но она должна быть не столь значительной, чтобы вызвать нежелательную слабость. Размер поля деиннервации, вызываемой инъекцией токсина, зависит от дозы токсина и объема вводимого раствора. Наилучшие результаты достигаются при равномерном распределении препарата в несколько точек вдоль одной мышцы, что особенно важно для больших мышц. Кроме того, более полная блокада нервных терминалей наступает при инъекции токсина вблизи концевых моторных пластинок периферического нерва [35]. Отдельную мышцу редко лечат изолированно, и важно, чтобы был понятен паттерн пониженной и повышенной активности мышц в покое и во время движения.

Для обоснованного назначения препарата С. O'Brien предлагает придерживаться определенного алгоритма назначения препаратов ботулотоксина при постинсультной спастичности и не рекомендует проведение ботулинотерапии при фиксированных контрактурах в суставах. Однако, по мнению Е. Д. Белоусовой, при наличии функционально невыгодной контрактуры, не обеспечивающей работоспособность конечности, при имеющемся выраженном болевом синдроме введение ботулинического токсина в спастичные мышцы является целесообразным.

В настоящее время расчет дозы препарата ботулотоксина типа А, а также точки его введения в мышцы-мишени при различных проявлениях постинсультной спастичности определяют по рекомендациям Brin M. F. and Spasticity Study Group [36]. По данным рекомендациям минимальные дозы нейротоксина вводят при легкой степени спастичности, максимальные дозы – при выраженной степени спастичности и больших размерах мышц. Общая доза препарата не должна превышать 400 ЕД. Выявлено, что более стойкие и полные эффекты токсина проявляются при максимальном мышечном сокращении, при достаточной внутриклеточной концентрации ионов кальция (возможно и калия), при воздействии низких температур. Поэтому во время подготовки к лечебной инъекции за 2 недели пациенту рекомендуется назначить прием препаратов кальция и калия с витамином D, непосредственно перед инъекцией и сразу после нее охлаждать область инъекции, а также интенсивно напрягать инъецируемые мышцы в течение 15-30 минут после процедуры [28].

У всех пациентов с постинсультными спастическими двигательными расстройствами в связи с повышением тонуса сгибателей запястья и пальцев рекомендуется обязательное введение ботулотоксина в следующие мышцы: лучевой сгибатель запястья по 20–40 ЕД, локтевой сгибатель запястья по 20–40 ЕД, поверхностный сгибатель пальцев по 20–40 ЕД, глубокий сгибатель пальцев по 30–



60 ЕД. Общая доза препарата составляет 75–150 ЕД [5].

Инъекции всех этих мышц (в 1-2 точки) осуществляются при введении инъекционной иглы в поперечном по отношению к предплечью направлении с поэтапным введением препарата в каждую мышцу. Выбор остальных мышц-мишеней верхней конечности зависит от клинического паттерна.

В настоящее время в комплексной медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью делается упор на восстановление функциональной активности верхней конечности. Это, безусловно, важно. Но также важно, чтобы пациент был максимально независим в своем передвижении, ограничение которого связано в первую очередь со спастичностью ноги.

В нижней конечности, в связи с повышением мышечного тонуса в задней группе мышц голени, выясняется, какая из мышц задней группы голени (икроножная или камбаловидная) играет ведущую роль в спастичности. При наличии ведущей роли икроножной мышцы в формировании патологического паттерна, в нее вводят 100–150 ЕД ботулотоксина в четыре точки (по 25–35 ЕД в каждую точку). В тех случаях, когда спастичность в равной мере вызвана как икроножной, так и камбаловидной, дополнительно, в дозе 50–100 ЕД в две точки (по 25–50 ЕД), препарат вводят в камбаловидную мышцу. Выбор остальных мышц-мишеней ноги также зависит от клинического паттерна [37].

Хотелось бы особенно подчеркнуть, что разработанные в течение многих лет схемы лечения пациентов со спастичностью в восстановительном периоде инсульта используются уже привычно как эффективное и безопасное средство.

Инновационным направлением ботулинотерапии является раннее начало применения ботулотоксина, вплоть до срока 2-12 недель от момента инсульта. Опыт наблюдения пациентов в остром периоде инсульта свидетельствует о том, что проблема именно ранней спастичности очень актуальна, поскольку она существенно ограничивает реабилитационные возможности пациента.

Вместе с тем, универсальных стандартов или клинических алгоритмов ведения таких больных в настоящее время не существует. Принято считать, что терапия ботулотоксином класса А проводится чаще всего в период не ранее 14 дней от момента развития инсульта у больных со стабильными витальными функциями. Выбор «мышц-мишеней» и доз препарата производится индивидуально в зависимости от клинического паттерна.

Некоторые авторы предлагают использовать в остром периоде инсульта половинные дозы от рекомендуемых [10]. Отсутствие на сегодня единого подхода в выборе доз препарата обуславливают необходимость проведения дополнительных исследований по изучению результативности различных схем применения БТА. Абсолютно очевидной представляется и актуальность разработки критериев, позволяющих добиться максимальной персонализации ботулинотерапии в этом периоде заболевания.

Максимальный эффект после проведения ботулинотерапии отмечается, в среднем, через 2-3 недели после проведения инъекций. Повторное нарастание мышечной спастичности происходит, как правило, через 4–6 месяцев после введения ботулотоксина, что требует повторения процедуры [34].

Для повышения эффективности инъекции и профилактики постинъекционных осложнений важно точное определение «мышц-мишеней», поскольку самым распространенным побочным эффектом ботулинотерапии может быть излишняя слабость в инъецированных мышцах, а также слабость рядом расположенных мышц (вследствие диффузии препарата).

Большей точности введения препарата позволяют добиться различные визуализационные методы.

Выделяют два вида электрофизиологических методов контроля инъекций БТА – электромиография и электростимуляция [38]. Для регистрации биоэлектрической активности в мышцу вводят специальный игольчатый электрод и производят запись патологической активности в покое и при произвольном напряжении. По характеру регистрируемого сигнала уточняют правильность выбора мышцы, положение электрода относительно концевых пластинок нейромышечного синапса. При электростимуляции на введенную в мышцу ЭМГ-иглу дополнительно подается электрический импульс, вызывающий сокращение мышцы-мишени. При правильном положении ЭМГ-иглы через нее вводят препарат. Данный метод контроля инъекций БТА широко используют при лечении цервикальной дистонии, писчего спазма, что позволяет достичь достоверно лучших результатов по сравнению с пальпаторно-анатомическим ориентированием иглы [39].

Кроме того, ЭМГ-контроль нередко требует повторного введения иглы для поиска ее оптимального расположения в мышце, что в сочетании с увеличенным диаметром самой иглы повышает болезненность процедуры. Возможное в этой ситуации использование наркоза приводит к общему снижению мышечного тонуса и уменьшению амплитуды ЭМГ-сигнала, что делает его неотличимым от ЭМГ-сигнала окружающих нецелевых мышц. Таким образом, метод ЭМГ-контроля инъекций БТА обладает определенной информативностью, но является инвазивным, требует зачастую не только адекватной седации и обезболивания пациентов, но и дополнительного оборудования, расходных материалов и знания врачом, проводящим инъекции, основ электрофизиологических методик.

Особенностью пациентов с постинсультными спастическими двигательными нарушениями является тот факт, что они зачастую не способны или отказываются осуществлять точные, изолированные движения в определенных группах мышц, а также расслаблять конечность с введенным в нее электродом. Это значительно затрудняет использование ЭМГ-контроля у данной группы больных или может вести к ошибочной интерпретации полученного ЭМГ-сигнала [40].

В этой связи представляется наиболее приоритетным именно у категории постинсультных больных использование ультразвукового контроля при выполнении инъекций ботулотоксина. На сегодняшний день ультразвуковой метод является ведущим при исследовании патологии мышечной ткани и идеальным инструментом навигации при проведении инвазивных вмешательств по поводу заболеваний костно-мышечной системы, обеспечивает не только хорошую информативность, но и высокую воспроизводимость результатов исследования.



Рис. 2. Инъекция ботулотоксина типа А в *m. brachialis* под УЗИ контролем

Диагностика проводится в режиме реального времени и позволяет обследовать мышцы при движении, провести корректный анализ движения, объективизировать выбор мишеней, заинтересованных в формировании спазма, а высокая разрешающая способность УЗ-аппарата с применением высокочастотных датчиков обеспечивает предельную точность введения препарата и, соответственно, успешность и эффективность процедуры.

Удобство, быстрота, неинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки позволяют осуществлять контроль проведения каждой манипуляции. Для УЗ-контроля инъекций БТА применяют стандартные линейные УЗ-датчики (7–18 МГц). Перед инъекцией определяют локализацию мышцы: глубину залегания и толщину, наличие структурных изменений в ней (степень фиброизирования), затем намечают точки для инъекции, используя специальные ручки-маркеры. Инъекции проводят иглами толщиной 25–27 G. Необходимую длину иглы можно рассчитать в ходе предварительного УЗ-исследования мышцы-мишени и измерения глубины ее залегания и толщины (рис.2).

При позиционировании датчика в нужном положении игла вводится на необходимую глубину, визуализируется диффузия препарата в пределах наибольшего спазма мышцы (рис. 3, 4).

Важнейшими преимуществами УЗИ перед другими методами контроля инъекций БТА при спастичности является возможность быстрой, неинвазивной, безболезненной и четкой визуализации не только целевых, но и соседних мышц и прилежащих структур. Кроме того, обеспечивается контроль введения и оптимального расположения иглы в инъецируемой мышце, а также ее безопасное прохождение вблизи сосудов, нервов, костей и связок [41].

Срезные изображения при томографических исследованиях также могут использоваться для локализации спастических мышц, но являются достаточно дорогостоящими методами контроля введения ботулотоксина в режиме реального времени, а некоторые из них могут нести «лучевую нагрузку».

В сравнении с имеющимися методами лечения мышечного гипертонуса локальное введение ботулоток-

сина имеет ряд несомненных преимуществ [34]. Во-первых, лечение хорошо переносится и не связано с риском серьезных осложнений, мала вероятность межлекарственных взаимодействий. Во-вторых, возможен выбор одной или нескольких мышц для инъекции (локально управляемый парез) и подбор дозы препарата, обеспечивающей желаемую степень расслабления [5].

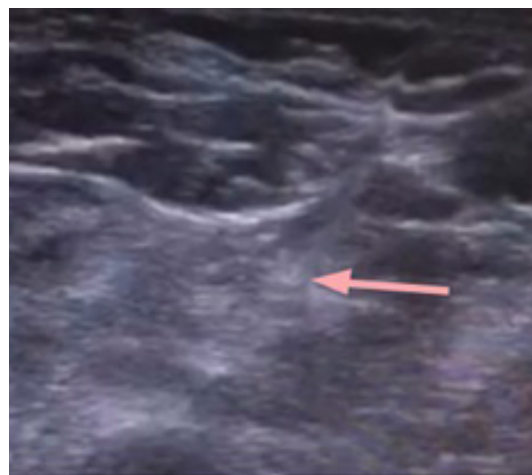


Рис. 3. Инъекция в *m. pronator teres* под УЗИ контролем

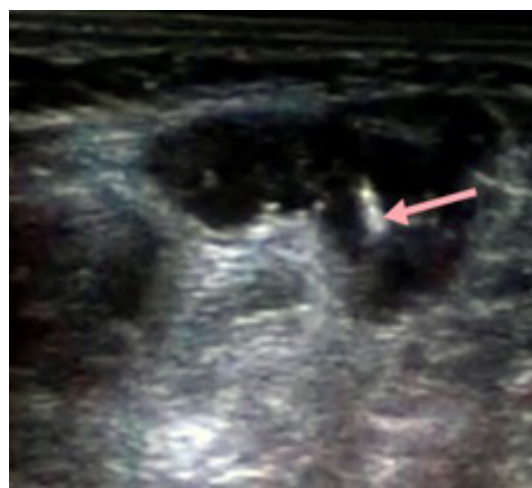


Рис. 4. УЗИ контроль препарата введенного в *m. flexor-carpi-radialis*

Вместе с тем, на сегодня исключительно важной остается проблема поиска способов усиления и prolongации эффекта инъекции, поскольку потребности реабилитации подразумевают повторные введения препарата, иногда с короткими интервалами и в малых дозах.

Всем больным должны проводиться комплексная мультидисциплинарная реабилитация, индивидуальный подбор специализированного комплекса лечебной физкультуры, физиотерапевтического лечения, массажа, механотерапии с учетом выявленных клинико-неврологических характеристик пациентов.

К сожалению, несмотря на очевидные преимущества использования ботулинотерапии в комплексной реабилитации пациентов со спастичностью, распространённость данной медицинской технологии в условиях российского здравоохранения остаётся недостаточной. Только около



10-20% пациентов с постинсультной спастичностью, которым необходима терапия препаратами ботулотоксина типа А, получают данный вид помощи [42].

Согласно данным большого отечественного фармакоэпидемиологического исследования, проведенного А.С. Колбиным с соавт., наиболее часто используемым БТА является Диспорт® (50%), Ботокс® и Ксеомин® используют примерно в одинаковом соотношении - 29% и 21% соответственно. Среднее количество процедур ботулинотерапии на пациента в год, по мнению экспертов, является одинаковым и составляет около 3 процедур в год. Анализ вопросов, описывающих безопасность применения БТА, показал примерно равный уровень безопасности всех оцениваемых препаратов с частотой развития несерьезных побочных эффектов не более 10% и отсутствие регистрации развития серьезных нежелательных явлений вследствие применения препаратов БТА в практике большинства опрошенных врачей. Применяемые в повседневной практике средние суммарные дозировки соответствуют инструкциям по применению и дозировкам, используемым в разработанной фармакоэкономической модели [42].

Помимо клинической эффективности, результаты фармакоэкономических исследований также расширяют перспективы востребованности препаратов ботулотоксина. Так, изучение эффективности трех вариантов лечения постинсультной спастичности (физиотерапия, ботулинотерапия + физиотерапия, баклофен + физиотерапия) показало, что снижение спастичности при сочетании ботулотоксина и физиотерапии было в три раза значительнее, чем при использовании баклофена и физиотерапии, и в десять раз больше, чем при применении одной физиотерапии. Оценка показателя стоимость/эффективность лечения постинсультной спастичности была ниже при использовании ботулотоксина и физиотерапии, чем при других методах лечения [5]. Между тем, именно стоимость препаратов является одним из существенных сдерживающих факторов расширения применения ботулотоксина в рутинной клинической практике.

Отдельной серьезной частью проблемы является адекватная профилактика спастичности. Здесь важно все: выявление предикторов высокого риска ее развития, информирование пациентов, их родственников, врачей-неврологов, к которым попадает пациент после

выписки из первичного стационара, о необходимости оценки спастичности и возможности её эффективного лечения на разных этапах и сроках реабилитации.

В этой связи наиболее рациональным представляется создание региональной организационной модели помощи пациентам с постинсультной спастичностью и разработки механизмов ее реализации [43].

Для этого целесообразно максимально актуализировать эту проблему среди врачей первичного звена (первичных сосудистых отделений, неврологических отделений, оказывающих помощь больным с инсультом, врачей-неврологов поликлиник).

Таким образом, необходимо формирование и внедрение единых критериев отбора пациентов для ботулинотерапии и оценки ее эффективности, создание алгоритмов ведения больных с постинсультной спастичностью на разных этапах реабилитации. Оценка реабилитационного потенциала и определение показаний для ботулинотерапии должны осуществляться на этапе выписки пациентов из отделений для больных с ОНМК с указанием в выписном эпикризе четких рекомендаций по проведению ботулинотерапии, ее сроках, месте получения процедуры, необходимых препаратах и их дозах. И эти рекомендации должны быть обязательны к исполнению амбулаторным звеном.

Безусловно обоснованным будет создание электронного регистра пациентов со спастичностью с возможностью обратной связи между специалистами стационара и поликлинического звена. Это необходимо не только для мониторинга состояния больных, коррекции программы реабилитации, контроля полноты и качества оказываемой им помощи. Это позволит значительно увеличить доступность реабилитационной помощи для населения. Быстрее и легче будут решаться вопросы, связанные с реализацией реабилитационных мероприятий: местом, сроками, своевременностью их выполнения. Кроме того, это позволит адекватно планировать финансовые расходы на лекарственное обеспечение и будет способствовать своевременному получению пациентами необходимых лекарственных средств.

Таким образом, с нашей точки зрения, эффективность современной концепции реабилитации предполагает не только внедрение инновационных программ и методик, но и создание организационной системы их успешного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363, N9411. - P. 768-774.
2. Елифанов В.А., Елифанов А.В. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М.: МЕДпресс-информ. - 2013. - 243 с.
3. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ. - 2015. - 560 с.
4. Иванова Г.Е., Петрова Е.А., Гудкова В.В., Микадзе Ю.В., Гордеев М.Н., Поляев Б.А., Скворцова В.И. Система реабилитации больных с церебральным инсультом в острый период течения заболевания. Сборник лекций и тезисов «Инсульт: мультидисциплинарная проблема». Челябинск. - 2008. - С. 28-32.
5. Королев А.А. К вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения. // *Лечащий врач*. - 2012. - № 2. - С. 78-84.
6. Антипова Л.Н. Постинсультная спастичность. Аспекты выбора терапии. // *Вестник МУЗ ГБ №2*. - 2011. - №13. - С. 73-89.
7. Sommerfeld D.K., Eek E., Svensson A.K., Holmqvist L.W., von Arbin M.H. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. // *Stroke*. - 2004. - V.35. - P. 134-140.
8. Wissel J., Schelosky L.D., Scott J. et al. Early development of



- spasticity following stroke: a prospective, observational trial. // J Neurol. - 2010. - Vol. 257(7). - P. 1067—1072.
9. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. // Русский медицинский журнал. - 2006. - №14 (23). - С. 3-10.
 10. Завалишин И. А., Стойда Н. И., Шитикова И. Е. Клиническая характеристика синдрома верхнего мотонейрона. В кн.: Синдром верхнего мотонейрона. Под ред. И. А. Завалишина, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда. - 2005. - С. 11-54.
 11. Kheder A., Nair K. P. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. // Pract. Neurol. — 2012. — Vol. 12 (5). — P. 289 — 298.
 12. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP et al. Spasticity: clinical perception, neurological realities and meaningful measurement. // Disabil Rehabil. - 2005. - V.27. - P. 2-6.
 13. Хатькова С. Е. Лечение спастичности после инсульта. // Журнал. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2010. - №3. - С. 76 - 78.
 14. P.P. Urban, T. Wolf, M. Uebele, J.J. Marx, T. Vogt, P. Stoeter, T. Bauermann, C. Weibrich, G.D. Vucurevic, A. Schneider, J. Wissel. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. // Stroke. - 2010. - V. 41 (9). - P. 2016-2020.
 15. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность. // Лечащий врач. - 2008. - №5. - С. 63-69.
 16. Парфенов В.А.. Спастичность В кн.: Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. М.: Каталог. - 2001. - С. 91—122.
 17. Bakheit M. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity. // AuthorHouse, 2 edition. - 2007. - 216 p.
 18. Ward A.B. Handbook of the management of adult spasticity course. // Stoke on Trent. - 2008. - 264 p.
 19. Elie Elovic, Allison Brashear, Spasticity: Diagnosis and Management Hardcover. // Demos Medical Publishing; 1 edition. - 2010. - 412 p.
 20. Ertzgaard P., Ward A.B., Wissel J., Borg J. Practical considerations for goal attainment scaling during rehabilitation following acquired brain injury. // J Rehabil Med. - 2011. - V. 43: 1. - P. 8—14.
 21. Ward A.B. Long-term modification of spasticity. // J Rehab Med. - 2003. - May,32 (Suppl. 41). - P. 60-65.
 22. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Лебедева А.В., Бойко А.Н. Комплексная реабилитация пациентов с постинсультной спастичностью руки в амбулаторно-поликлинических условиях. // Нервные болезни. - 2013. - №3. - С. 30-38.
 23. Королев А.А., Суслова Г.А. Нейрореабилитация: современные технологии восстановительного лечения постинсультной спастичности. // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 7-2. - С. 344-349.
 24. Хатькова С.Е. Современные тенденции в лечении постинсультной спастичности с использованием ботулинотерапии (Диспорт). // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - №8. - С. 92-99.
 25. Хасанова А.Р., Агафонова Н.В. Применение различных доз ботулотоксина типа А в лечении ранней постинсультной спастичности руки. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - №10. - С. 68-71.
 26. Костенко Е.В., Батышева Т.Т., Рябухина О.В., Петрова Л.В., Бойко А.Н. Современные методы лечения спастического мышечного тонуса с применением ботулинотерапии. Методическое руководство. М., 2011. 112 с.
 27. Rosales R., Chua-Yap A. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. // J. Neural. Transmits. — 2008. — Vol. 115. — P. 17-23.
 28. Simpson D.M., Gracies J.M., Graham H.K. et al. Assessment Botulinum toxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. // Neurology. - 2008. - V. 70-19. - P. 1691—1698.
 29. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P. et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. // J Rehabil Med. - 2009. - V. 41:13. — P. 25.
 30. Bakheit A. M., Fedorova N. V., Skoromets A. A. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2004. - Vol. 75. - P. 1558-1561.
 31. Autti-Ramo J., Larsen T., Peltonen J. The use of botulinum toxin treatment in children with movement disorders. // Europ. J. of Neurol. - 2007. - Vol. 4. - P. 23-26.
 32. Royal M. The use of botulinum toxin in the management of myofascial pain and other conditions associated with painful muscle spasm. In: Brin M., Jankovic J., Hallet M. eds. Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. 204 p.
 33. Davis E., Barnes M. The use of botulinum toxin in spasticity. // In: Upper motor neuron syndrome and spasticity. Cambridge University Press. - 2001. - P. 206-222.
 34. Орлова О.Р. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. Под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. М.: Каталог. 2001. 208 с.
 35. Watanabe Y., Bakheit A., McLellan D. A study of the effectiveness of botulinum toxin type A in the management of muscle spasticity. // Dis. Rehab. - 2008. - Vol. 20. - P. 62-65.
 36. Brin M. The spasticity Study Group. Dosing, administration and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. // Muscle and Nerve. - 1997. - Vol. 20. - P. 208-220.
 37. Крылова Л.В., Хасанова Д.Р. Применение ботулинотерапии при постинсультной спастичности нижней конечности (клинические наблюдения). // Нервно-мышечные болезни. - 2014. - №3. - С. 44-48.
 38. Wissel J., Poewe W. EMG for identification of dystonic, tremulous and spastic muscles and techniques for guidance of injections in Handbook of Botulinum Toxin Treatment, 2nd Edition (Moore N. M., ed.) Blackwell Science: Oxford. - 2003. - P. 76-98.
 39. Chin T. Y., Natrass G. R., Selber P., Graham H. K. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. J Pediatr Orthop. - 2005. - Vol. 25 (3). - P. 286-91.
 40. Schroeder A. S., Berweck S., Lee S. H., Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy — a short review of different injection techniques. // Neurotox Res. -2006. - Vol. 9 (2-3). - P. 189-96.
 41. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Мамедъяров А.М. Контроль точности инъекций ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича: выбор методики. // Педиатрическая фармакология. - 2013. - Том 10, №2. - С. 80-86.
 42. Колбин А.С. Виллом И.А. Фармакоэпидемиология препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии постинсультной спастичности в Российской Федерации. Данные опроса врачей неврологов. // Качественная клиническая практика. - 2014. - № 3. - С. 18-23.
 43. Хрипун А.В., Кладова И.В., Кивва В.Н., Андреева Ж.А. Постинсультная спастичность: современный взгляд на лечение, фармакологические и организационные возможности. // Медицинский форум. - 2015. - №2 (4). - С. 36-42

ПОСТУПИЛА: 14.03.2016



А.Л. Адмакин

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ У ТЯЖЕЛООБОЖЖЕННЫХ В ПЕРИОДЕ ОЖГОВОГО ШОКА

*Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.**Россия, 190013, Санкт-Петербург, пр. Загородный, 47. E-mail: admakin@ya.ru*

Цель: продемонстрировать возможность оценки состояния системы регуляции у пациентов с тяжелыми ожогами, используя тетраду Гейла и шкалу боли. **Материалы и методы:** у 150 пациентов, поступивших в клинику термических поражений с 2005 г. по 2012 г., оценивалась функциональная система регуляции. Пациенты были разделены на три равные группы в зависимости от степени тяжести ожогового шока. Отслеживали выполнение тетрады Гейла и уровень боли по десятибалльной шкале. Тетраду Гейла оценивали по шкале от 0 до 5 единиц. Данная оценка выполнялась при поступлении, через сутки, через двое суток. **Результаты:** значение тетрады Гейла меняется в зависимости от нарушения сознания. Правильная интерпретация позволяет оценить функционирование системы регуляции. 34% пациентов с ожоговой болезнью при поступлении могли выполнить элементы тетрады Гейла. Остальные имели отклонения, связанные с различными мероприятиями оказания догоспитальной помощи и состоянием пациентов. Оценены болевая реакция в различные периоды после ожоговой травмы и болевые реакции в разных степенях ожогового шока. Наиболее выраженная боль при поступлении уменьшается к моменту выведения из ожогового шока. **Выводы:** определение нарушения системы регуляции позволяет целенаправленно воздействовать на звенья патогенеза в конкретной ситуации.

Ключевые слова: ожоги, тяжелые ожоги, система регуляции, обезболивание.

A.L. Admakin

ASSESSMENT OF FUNCTIONAL SYSTEM REGULATION IN PATIENTS WITH SEVERE BURNS IN THE PERIOD OF BURN SHOCK

*Medical Military Academy named S.M.Kirov.**47 Zagorodny st., St. Petersburg, 190013, Russia. E-mail: admakin@ya.ru*

Purpose: to demonstrate the ability to assess the state regulation system in patients with severe burns, using the tetrad of Gale and scale of pain. **Materials and methods:** we assessed the functional regulation of the system of 150 patients. All patients were treated in the clinic of thermal injuries from 2005 to 2012. Patients were divided into three groups, depending on the severity of burn shock. We assessed the execution of the tetrad Gale and the level of pain on a 10-point scale. The tetrad of Gale was scored on a scale from 0 to 5 units. This assessment was performed on admission, one day, two days. **Results:** meaning of the tetrad of Gale varies depending on the disturbance of consciousness. The correct interpretation allows to evaluate the functioning of the system of the regulation. 34% of patients with burn disease were able to perform elements of the tetrad of Gale. Others have abnormalities associated with various events of pre-hospital care and the patient's condition. Pain reaction were assessed in different periods after burn injury. Also pain responses in different degrees of burn shock were evaluated. We have found that the most severe pain from admission decreases to the time elimination of burn shock. **Summary:** determination dysregulation system allows purposefully to influence the pathogenesis in a particular situation.

Keywords: burns, severe burns, the system of regulation, analgesia.



Введение

Адекватное своевременное лечение тяжелообожженных невозможно без проведения опережающего наблюдения за всеми жизненно важными органами и системами организма. Использование различных диагностических методик в нарастающей сложности сопряжено с увеличением стоимости аппаратуры и расходных материалов, с потребностью в хорошо обученном персонале и в соответствии других мощностей лечебного подразделения возможностям диагностических манипуляций [1].

Вместе с тем, следует трезво оценивать ситуацию, в которой находится конкретное медицинское учреждение или подразделение. В условиях специализированной помощи возможно проведение наиболее сложных диагностических мероприятий в отношении самой тяжелой категории обожженных. В отделении анестезии, реанимации и интенсивной терапии, травматологических отделениях и отделениях хирургической инфекции госпиталей, на долю которых легло обеспечение квалифицированной медицинской помощью менее сложных и менее тяжелых категорий обожженных, диагностический поиск не может быть исчерпывающим по причине неприемлемости сочетания сложного диагностического поиска имеющимися силами и средствами [2]. Но это не оправдывает недостаточное мониторирование жизненно важных систем тяжелообожженных. Таким образом, необходимо привести в соответствие уровень медицинской помощи и возможности диагностического поиска максимально эффективно. Установить тяжесть травмы и определить состояние пострадавшего совершенно необходимо, чтобы определить минимальную, но эффективную помощь.

Традиционно тяжесть травмы тяжелообожженных оценивается по индексу тяжести поражения (ИТП) или индексу Франка (ИФ). В последнее время используют шкалу SOFA, которая показала высокую диагностическую значимость для оценки полиорганной дисфункции у обожженных. Кроме того, необходимо учитывать состояние тяжелообожженного как интегральной системы, включающей возраст, сопутствующие заболевания [2, 3]. В ряде случаев необходимо оценить уровень сознания обожженных пациентов, когда имеет смысл провести дифференциальную диагностику многофакторного поражения. Помимо банального исследования уровня сознания предполагается исследование когнитивных функций, которые могут страдать при воздействии на организм различных вредных факторов горения любого материала. Следует отметить, что большинство клинических методик, применяемых на этапе первой помощи, подходит к применению и на других этапах. Особо следует выделить тетраду Гейла, с помощью которой удастся оценить функционирование жизненно важных систем организма [4, 5]. Достаточно простые команды врача, которые должен выполнить пострадавший, в комплексе являются весьма информативными. Сюда входят следующие команды:

1. «Пожмите мне руку, как при обычном рукопожатии». Если есть возможность, то надо сравнить с дооперационной силойжатия.

2. «Дотроньтесь указательным пальцем левой руки (правой руки) правого (левого) уха, а теперь носа».

3. «Я буду спрашивать о дате вашего рождения, вначале год, затем день и месяц». Если больной интубирован эндотрахеальной трубкой, то при положительном от-

вете он должен кивнуть головой, при отрицательном – покачать головой из стороны в сторону. Вначале 2-3 раза называют неверную дату.

4. Подаете команду «Поднимите голову так, чтобы подбородок коснулся груди» если пациент лежит, если сидит – «Голову нагните так, чтобы подбородок коснулся груди».

Свободное выполнение тетрады Гейла свидетельствует о достаточном восстановлении сознания, дыхания, кровообращения и других функциональных систем. Тетрада Гейла вполне заменяет шкалу Глазго, а в экстремальных ситуациях, т.е. в практике скорой помощи и в военно-полевых условиях является более удобной.

Невозможно представить себе оценку состояния пациента без оценки боли [6; 7]. Адекватная оценка боли, с учетом некоторых критериев, позволит выбрать оптимальный метод обезболивания и сохранить качество жизни [8, 9]. При этом появляется возможность обеспечить воздействие на функциональные системы, напрямую не связанные с болью [10, 11]. Ответная реакция нервной системы на ожоговую травму зависит как от уровня ишемического воздействия, так и от интенсивности болевой импульсации [12]. «Нет более ужасных мучений, чем боли при ожогах, причем боли в самый момент происшествия – безделица по сравнению с нечеловеческими муками при перевязке ран. Перевязки для всех обожженных в тысячу раз ужаснее первых страданий при ожоге. Это медленный страшный хирургический ритуал, который превращает лечение ожогов в сердцераздирающую пытку», – ссылался на слова Поля де Крюи Т. Я. Арьев в предисловии к монографии «Обезболивание у обожженных» Л. Б. Розина [14]. Сильнейшая болевая импульсация из области обожженной кожи способствует нарушению системы регуляции. Если при поверхностном ожоге выраженные боли беспокоят пострадавших в первые часы и дни после травмы, то глубокие ожоги сопровождаются болевым синдромом на протяжении нескольких недель, а иногда и месяцев [13]. Нестерпимые боли, возникающие в момент получения глубокого ожога, заметно уменьшаются в ближайшие часы после травмы и сравнительно мало беспокоят больных в период, когда ожоговая поверхность представлена в виде струпа. По мере отторжения последнего и образования на его месте гранулирующих ран болевой синдром становится доминирующим в ощущениях пострадавшего и представляет собой источник страдания тяжелообожженного вплоть до оперативного восстановления кожного покрова [14].

В то же время, объективных критериев боли, доступных в повседневной врачебной практике, не разработано. Но при поступлении пациентов и проведении местного консервативного лечения, включая перевязки, приходится обеспечивать многокомпонентное обезболивание, вплоть до наркоза [14, 15].

Цель исследования – продемонстрировать возможность оценки состояния системы регуляции у пациентов с тяжелыми ожогами, используя тетраду Гейла и шкалу боли.

Материал и методы

У 150 пациентов, поступивших в клинику термических поражений с 2005 г. по 2012 г., в состоянии ожогового шока оценивались показатели, необходимые для мониторинга жизненно важных функций



организма. В данном исследовании акцент делался на оценку функциональной системы регуляции. Пациенты в состоянии легкого, тяжелого и крайне тяжелого ожогового шока, распределены в равных пропорциях. Оценивали в каждой группе выполнение тетрады Гейла и уровень боли по десятибалльной шкале. Тетраду Гейла оценивали по шкале от 0 до 5 единиц. Уровень боли оценивали при опросе пациента с просьбой выразить свои болевые ощущения по шкале от 0 до 10 баллов. Такая оценка выполнялась при поступлении, через сутки, через двое суток и при выведении из состояния ожогового шока.

Результаты и их обсуждение

При поступлении тяжелообожженного пациента необходимо обращать внимание на наиболее важные для

начала адекватного лечения показатели на каждом этапе оказания медицинской помощи.

В табл. 1 представлен возможный в различных ситуациях объем диагностических мероприятий обожженным, основанный на клинических данных. Тетрада Гейла и болевые ощущения, рассмотренные в данной статье, дополняются исследованием других функциональных систем. Среди них наибольшее значение в диагностике течения острого периода ожоговой болезни имеют пульс и артериальное давление (АД), диурез и частота дыхания (ЧД). Для оценки возможных осложнений следует проводить аускультацию легкого и интенсивность тошноты и рвоты, а также перистальтику кишечника. В экстремальной ситуации, а также на ранних этапах эвакуации можно сокращать объем диагностического минимума, что может быть наверстано в последующие периоды.

Таблица 1

Возможный объем клинического исследования тяжелообожженного в остром периоде ожоговой болезни

Этап помощи	Тетрада Гейла	Болевые ощущения	Тошнота, рвота	Пульс и АД	ЧД	Выслушивание легкого	Диурез	Перистальтика кишечника
Первая медицинская	+	+	+	+	+	□		
Первая врачебная	+	+	+	+	+	+		
Квалифицированная	+	+	+	+	+	+	+	+
Специализированная	+	+	+	+	+	+	+	+

При оценке тетрады Гейла у 150 пациентов клиники, поступивших в состоянии ожогового шока, установлено следующее распределение (табл. 2).

При поступлении в клинику 34% пациентов могли вы-

полнить элементы тетрады Гейла, позволяющие установить с ними полный контакт и предположить достаточное функционирование функциональных систем регуляции, кровообращения, дыхания.

Таблица 2

Распределение пациентов, поступивших в клинику в состоянии ожогового шока, по тетраде Гейла

Тяжесть ожогового шока	Тетрада Гейла, ед					
	0	1	2	3	4	5
Легкий (n=50)	3	3	4	7	8	25
Тяжелый (n=50)	5	3	7	7	9	19
Крайне тяжелый (n=50)	9	9	9	9	7	7
Всего	17 (11,3%)	15 (10%)	20 (20%)	23 (15,3%)	24 (16%)	51 (34%)

На рис. 1 представлено графическое распределение пациентов в остром периоде ожоговой болезни при поступлении в клинику. Несмотря на то что пострадавшие имели тяжелую термическую травму, практически все они могли выполнить ряд команд, обеспечивающих возможность диагностики состояния по тетраде Гейла. Даже

пациенты в состоянии крайне тяжелого шока, как правило, поступали в клинику в сознании, что позволяло выяснить их данные и обстоятельства травмы.

Вместе с тем, следует отметить, что при легком и тяжелом ожоговом шоке поступившие в клинику пациенты, имеющие пять баллов по тетраде Гейла, составляли большинство.



Не могли получить достаточно баллов по данной шкале обожженные в состоянии медикаментозной, алкогольной или наркотической седации (12 человек), с многофакторными поражениями (тахикардия в покое, доброкачественное пароксизмальное пози-

ционное головокружение и отравлением СО) (11 человек).

У других пациентов, которые набирали менее пяти баллов, вышеуказанные причины присутствовали в меньшей степени.

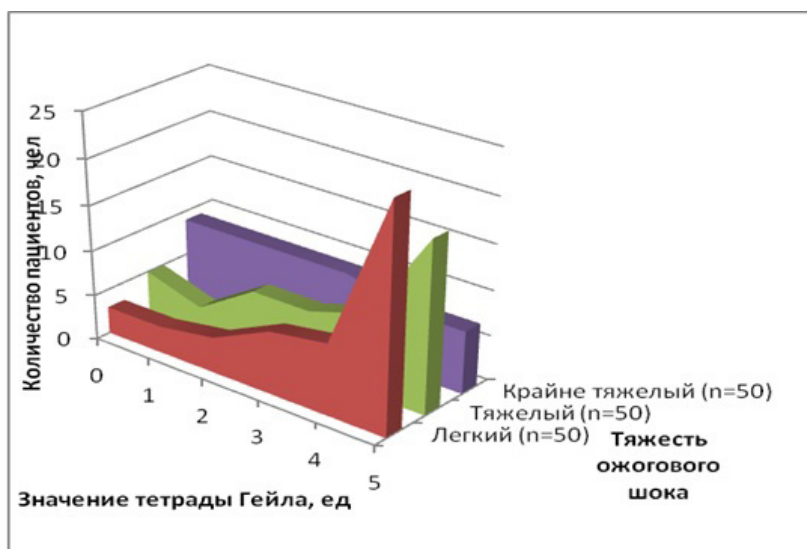


Рис. 1. Уровень значений тетрады Гейла при поступлении пострадавших в клинику.

Для чрезвычайных ситуаций и боевых условий такая оценка приобретает качественно другое значение. Она позволяет быстро оценить тяжесть нарушений жизненно важных функциональных систем пораженных, определить у них наличие комбинированной травмы (например, ожог+черепно-мозговая травма), многофакторное поражение и возможное отравление ядовитыми веществами. Такая оценка тем более необходима при отсутствии на ранних этапах возможности диагностики с помощью

сложной аппаратуры.

В дальнейшем лечении тяжелообожженных определение тетрады Гейла помогает быстро оценить их состояние и принять соответствующее решение по диагностике и терапии.

В клинике был оценен болевой синдром у 150 пациентов в состоянии легкого, тяжелого и крайне тяжелого ожогового шока по десятибалльной шкале. Полученные данные представлены в рис. 2.

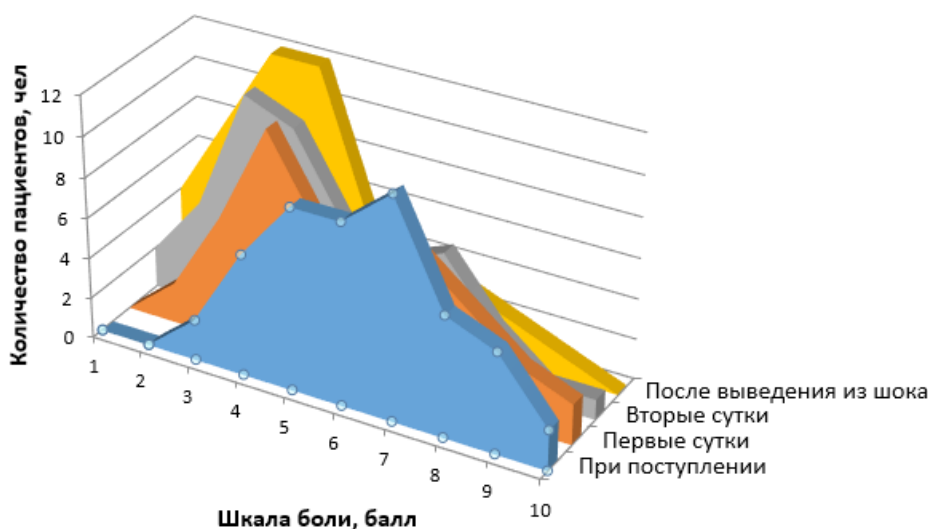


Рис. 2. Уровень болевого синдрома у пациентов в состоянии легкого ожогового шока.



В соответствии с полученными данными становится понятным, что наибольшая интенсивность боли, связанной с ожогом, наблюдали при поступлении пациентов в клинику. Вместе с тем следует отметить, что порог болевых ощущений у ряда пациентов был весьма высоким, что послужило поводом к завышению ими уровня балльной оценки боли. Так у двух пациентов имелась явная переоценка боли. Это привело к постановке максимально количества баллов (10 баллов).

При следующих оценках болевых ощущений наметилась четкая тенденция к их снижению, особенно на фоне адекватного обезболивания и седации. Уровень болевых ощущений резко возрастал при перевязках пациентов, что в ряде случаев требовало дополнительного обезболивания

и даже введения пациентов в наркоз. Похожую картину наблюдали у пострадавших, поступивших в клинику в состоянии тяжелого ожогового шока (рис. 3). Эти пациенты доставлялись в приемное отделение в сознании и могли ответить на вопросы врача, количественно оценить болевые ощущения.

Наиболее выраженный болевой синдром наблюдали при поступлении. В последующие сутки обезболивание и седативная терапия несколько уменьшали болевой синдром.

При тяжелом ожоговом шоке боль наиболее интенсивна в первые сутки после травмы и, несмотря на максимальную анальгезирующую терапию, сохраняется на уровне 5-6 баллов в последующие сутки вплоть до выведения из ожогового шока.

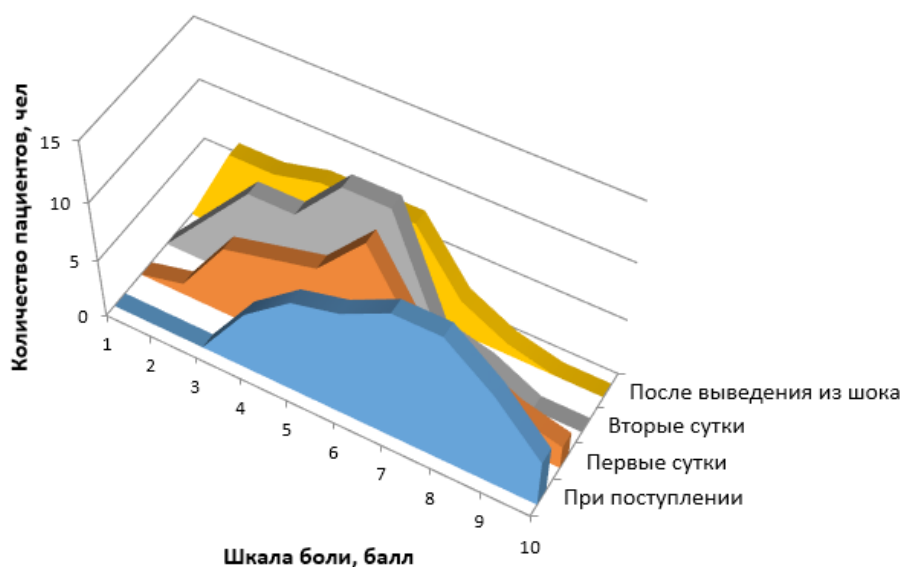


Рис. 3. Уровень болевого синдрома у пациентов в состоянии тяжелого ожогового шока.

При крайне тяжелом ожоговом шоке (рис. 4) выраженный болевой синдром сохраняется на протяжении всего периода шока. Пациенты тяжело переносят перевязки,

несмотря на то что в обожженных участках кожи поражение было на всю глубину с гибелью болевых рецепторов и формированием струпа.

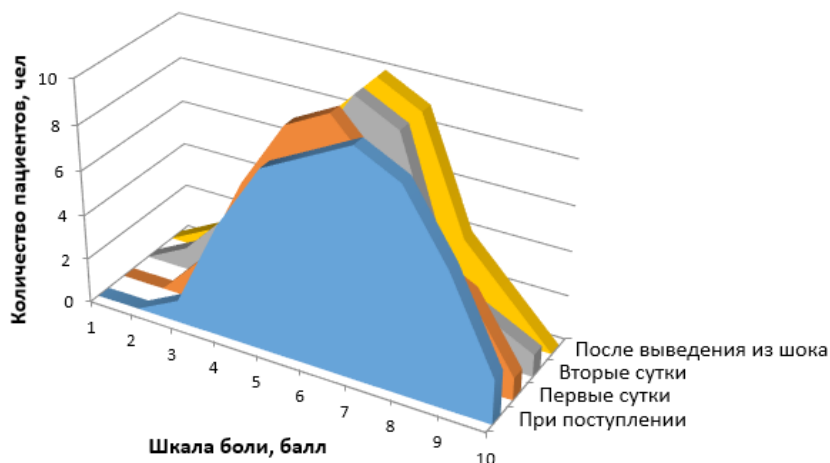


Рис. 4. Уровень болевого синдрома у пациентов в состоянии крайне тяжелого ожогового шока.



В таких случаях особые усилия направлены не только на соответствующую противоболевую терапию, но и на стабилизацию жизненно важных функций организма. Следует отметить, что современное лечение тяжелообожженных в состоянии крайне тяжелого шока предполагает введение их в состояние искусственной комы и переводом на искусственную вентиляцию легких. В процессе такого лечения обеспечивается постоянное обезболивание. Однако уровень обезболивания оценить можно только косвенно по клинико-лабораторным данным.

Выводы

Рассмотрение системы регуляции в плане диагностики состояния центральной нервной системы и уровня болевого восприятия позволяет целенаправленно воздействовать на процесс ведения пациентов в состоянии ожогового шока. Тотальная оценка боли позволяет более осмысленно решить, какое обезболивание оптимально для конкретного пациента в конкретное время и какие изменения можно ожидать в определенный период. В экстремальных условиях такая оценка позволяет определиться с начальным обезболиванием и его усилением при необходимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А. Актуальные вопросы организации и состояние медицинской помощи пострадавшим от ожогов в Российской Федерации / А.А.Алексеев, В.А.Лавров // II Съезд комбустиологов России. – Сб. науч. тр. – М., 2008. – С. 3-5.
2. Алексеев А.А. Ожоговый шок: проблемы остаются / А.А.Алексеев, Т.А.Ушакова // IV Съезд комбустиологов России. – Сб. науч. тр. – М., 2010. – С. 40.
3. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care / Jeschke MG1, Pinto R, Kraft R. et al. // Crit. Care Med. – 2015. – №43(4). – P. 808-15.
4. Крутиков, М.Г. Ожоговая болезнь и сепсис в свете теорий «адаптационного синдрома» и «системного восполительного ответа» / М.Г. Крутиков // Мир без ожогов: Сб. науч. трудов I Съезда комбустиологов России. – Москва, 2005. – С.62-63.
5. Шанин, Ю.Н. Послеоперационное обезболивание как элемент системы интенсивного наблюдения, профилактики, лечения и реабилитации раненых и больных / Ю.Н.Шанин // Клиническая патофизиология. – 2011. – №1-2-3. – С.3-18.
6. Шанин, Ю.Н. Вадемекум / Ю.Н.Шанин, Б.Н.Котив, В.И.Ионцев // СПб., 2013. – 64 с.
7. Castro, R.J. Pain management in burn patients / R.J. Castro, P.C. Leal, R.K. Sakata // Braz. J. Anesthesiol. – 2013. – T.63. – №1. – P.149-53.
8. Breivik, H. Assessment of pain / H.Breivik, P.C.Borchgrevink, S.M.Allen, et al. // British Journal of Anaesthesia. – 2008. – №101(1). – P.17-24.
9. Арбух Д. Обзор механизмов хронической боли и рациональное применение лекарственных препаратов в лечении хронического болевого синдрома / Д. Арбух // Всеросс. конгр. анест. и реан. XI съезд Федер. анест. и реан. – Сборн. науч. тр. – 2008. – С. 3-12.
10. The management of pain associated with wound care in severe burn patients in Spain / Mendoza A., Santoyo F.L., Agulló A. et al. // Int. J. Burns Trauma. – 2016. – №6(1). – P.1-10.
11. Singleton A. Sedation and analgesia for critically ill pediatric burn patients: the current state of practice / A.Singleton, R.J.Preston, A.Cochran // J. Burn Care Res. – 2015. – №36(3). – P.440-5.
12. Difficulties in controlling mobilization pain using a standardized patient-controlled analgesia protocol in burns / Nilsson A., Kalman S., Sonesson L.K. et al. // J. Burn Care Res. – 2011. – №32(1). – P.166-71.
13. Хоженко, Е.В. Болевой синдром и нейроэндокринные нарушения при посттравматическом стрессовом расстройстве / Е.В. Хоженко // Военно-медицинской журнал, 2008. – №4. – С.30-34.
14. Розин, Л.Б. Обезболивание у обожженных / Л.Б. Розин // Л.: Медицина, 1970 – 216 с.
15. Овсянников, В.Г. Особенности патогенеза висцеральной боли / В.Г.Овсянников, С.В.Шлык, А.Е.Бойченко // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №3 – С.12-19.
16. Seol, T.K. Propofol-ketamine or propofol-remifentanyl for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing burn dressing changes: a randomized clinical trial / T.K. Seol, J.K.Lim, E.K.Yoo et al. // Paediatr Anaesth. – 2015. – T.25. – №6. – P.560-6.
17. Small, C. Virtual restorative environment therapy as an adjunct to pain control during burn dressing changes: study protocol for a randomised controlled trial / C. Small, R. Stone, J. Pilsbury et al. // Trials. – 2015. – №16. – 239 с.

ПОСТУПИЛА: 09.02.2016



И.И. Андреева, Л.П. Сизякина, З.А. Гончарова

ИНВЕРСИЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: iai3012@rambler.ru*

Цель: комплексная характеристика факторов адаптивного и врожденного иммунитета у больных рассеянным склерозом. **Материалы и методы:** с помощью проточной цитофлюориметрии, реакции бласттрансформации лимфоцитов, иммуноферментного анализа оценивали количественные и функциональные показатели иммунокомпетентных клеток. Под наблюдением находилось 85 больных рассеянным склерозом. **Результаты:** показаны особенности иммунного статуса в условиях обострения и клинической ремиссии рассеянного склероза. С позиции патогенетического подхода оценки изменений иммунного статуса дана характеристика процессам распознавания, активации, пролиферации, дифференцировки, эффекторным потенциям иммунокомпетентных клеток. **Выводы:** что в период обострения рассеянного склероза нарушены все этапы иммуногенеза. Ремиссия клинической манифестации ассоциирована со стабилизацией процессов распознавания антигена. Однако последующие этапы иммуногенеза не восстанавливаются.

Ключевые слова: рассеянный склероз, этапы иммуногенеза.

I.I. Andreeva, L.P. Sizyakina, Z.A. Goncharova

THE INVERSION OF HOMEOSTATIC PROPERTIES OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

*Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: iai3012@rambler.ru*

Purpose: the features of the innate and adaptive immunity of patients with multiple sclerosis was investigated. **Materials and methods:** the results of flow cytometry, reaction of blast transformation of lymphocytes, immunosorbent assay and other parameters of innate immunity of 85 patients with multiple sclerosis was investigated. **Results:** It is determined that the factors of innate immunity play a significant role in the pathogenesis of multiple sclerosis. We can see the evaluation of such immunogenesis stages as recognition, activation, proliferation, differentiation of immune cells. **Summary:** all stages of the immune response were disturbed during exacerbation of multiple sclerosis. The antigen recognition processes are restored with the remission of this disease. The stages of the activation, proliferation and differentiation of immune cells were without changes.

Keywords: multiple sclerosis, immunogenesis stages.



Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся многоочаговостью поражения центральной нервной системы (ЦНС) — в настоящее время рассматривается в качестве классического примера патологического процесса, в основе которого лежит аутоиммунный вариант реакции иммунной системы [1]. Иммунологические подходы к диагностике, терапии, профилактике клинического обострения РС находят широкое распространение в практической медицине, что является доказательным критерием вовлечения иммунных механизмов в генез данного заболевания [2]. В то же время, иммунопатогенетические механизмы срыва толерантности и формирования аутоагрессивных процессов при РС далеки от окончательной расшифровки. Стремительное развитие клинической иммунологии, появление новых данных о регуляторном влиянии системы врожденного иммунитета на течение иммунологических процессов адаптивного иммунитета открывают новые перспективы в изучении аутоиммунного воспаления [3]. При этом особого интереса заслуживает анализ исследования иммунных процессов больных РС с позиции комплексной характеристики этапности иммунного ответа и выявления наиболее значимого уровня дефекта иммуногенеза [4]. Принципиально важно изучение взаимосвязи и взаимообусловленности регуляторного и эффекторного этапов аутоиммунной агрессии для выявления механизмов трансформации саногенетических иммунных реакций в патогенетически значимые [5].

Цель исследования — комплексный анализ системных реакций факторов адаптивного и врожденного иммунитета и их изменений исходя из патогенетического принципа оценки иммунного статуса у больных рассеянным склерозом.

Материалы и методы

Обследованы 85 человек с рецидивирующе-ремитирующим течением РС. Все пациенты находились на стационарном лечении и (или) амбулаторном наблюдении в отделении неврологии и нейрохирургии клиники РостГМУ. Диагноз РС выставлялся на основании критериев McDonald W. Ian с соавт. [6]. Все обследованные больные были разделены на 2 группы. В первую вошли 54 пациента, находившиеся в периоде обострения заболевания (PCO), вторая группа представлена 31 больным в стадии стойкой клинической ремиссии (PCP). Фенотипический анализ лимфоцитов, а именно определение экспрессии CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD45RA, CD95, HLA DR, внутриклеточного содержания ИЛ-4, ИФН- γ , Foxp3 проводили с помощью реакции иммунофенотипирования с учетом результатов на проточном лазерном цитофлуориметре «FC 500» и с использованием соответствующих моноклональных антител с двойной и тройной меткой (BeckmanCoulter). Оценка пролиферативной способности Т-клеток осуществлялась посредством реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) на ФГА с радиометрическим учетом и расчётом индекса стимуляции (ИС). Апоптоз

лимфоцитов изучали методом, основанным на выявлении потери клетками части ДНК (гиподиплоидных клеток) с помощью пропидиума иодида и учета результатов на проточном цитофлуориметре. Результаты выражены в % гиподиплоидных МНПК при спонтанном и стимулированном ФГА культивировании и определении индекса стимуляции. Цитолитическую активность НК оценивали по опосредованной Fc γ R III типа (CD16) способности лизировать антиген и выражали показателем относительной и абсолютной цитотоксической активности (ЦТА) [7]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определяли в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Уровень фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона- γ (ИФН- γ) в сыворотке крови определяли методом ИФА в тест-системах производства ЗАО «Вектор-Бест». Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров крови. Математическую обработку полученных данных проводили на ПК Microsoft Windows XP professional, используя программу Statistica 7.0. Достоверность различий в группах оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия в тех случаях, если вероятность случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Данные, характеризующие Т-систему адаптивного иммунитета при обострении РС, свидетельствуют об увеличении абсолютного количества Т-лимфоцитов в циркуляции. При этом отмечается усиление экспрессии маркеров, характеризующих раннюю (CD25) и позднюю (HLA DR) активацию. Исключение составил поздний активационный маркер CD95. Сниженная готовность к апоптозу, верифицируемая экспрессией CD95, нашла свое подтверждение при изучении количества лимфоцитов, вступивших в процесс программированной клеточной гибели. Так, количество гиподиплоидных лимфоцитов при добавлении Т-клеточного митогена меньше, чем в группе сравнения. Эти изменения отразились на снижении индекса стимуляции, что является свидетельством угнетения апоптоза Т-клеток. Соответственно, изучение пролиферативной активности Т-лимфоцитов демонстрирует активацию бласттрансформации. Увеличенное значение ИС РБТЛ подтверждает сопряженную с угнетением апоптоза высокую пролиферативную готовность Т-лимфоцитов. Усиление процессов созревания Т-лимфоцитов сопряжено с более значимым увеличением CD4+-лимфоцитов, что нашло свое отражение в значении ИПИ (табл. 1). CD4+-субпопуляция характеризуется также изменением структурно-функционального потенциала. Так, практически втрое больше, чем в контроле, CD4+CD45RA+-наивных Т-клеток. При этом в циркуляции существенно снижен пул CD4+CD25+Foxp3+-регуляторных лимфоцитов, обеспечивающих супрессию иммунного ответа. Дифференцировка Th0 усилена в сторону Th1, что подтверждается увеличением коэффициента соотношения Th1/Th2 (табл. 1). В гуморальном звене пациентов с обострением РС следует отметить увеличение количества



зрелых В-клеток. При этом статистически достоверно по отношению к контрольным цифрам усилена продукция только IgM, тогда как уровень сывороточных IgA и IgG не изменен. Тем не менее, содержание ЦИК повышено (табл.2). Весьма интересны данные, характеризующие клеточное звено врожденного иммунитета. Так, выявлено увеличение активности фагоцитирующих клеток – нейтрофилы статистически достоверно, в отношении контрольных данных, продуцируют большее количество активных метаболитов кислорода. Еще большее вовлечение в иммунопатогенез РС демонстрируют лимфоидные клетки врожденного иммунного ответа. У больных в период обострения отмечается статистически достоверная активация созревания НК, что документируется практически двукратным их абсолютным увеличением в циркуляции. В сочетании с повышением относительного литического потенциала это приводит к весьма значительному суммарному увеличению цитолитической активности. Изменения цитокинового спектра сыворотки крови проявляются отчетливо выраженной дихотомией – увеличением содержания провоспалительных цитокинов и снижением медиаторов противовоспалительной направленности. Как следствие, коэффициент соотношения основных иммунорегуляторных цитокинов изменен в сторону активации клеточноопосредованных процессов (табл. 3).

В период стойкой клинической ремиссии рассеянного склероза Т-лимфоциты и их активационные потенции не отличаются от показателей практически здоровых, однако при расчете абсолютных значений выявляется снижение общего числа зрелых Т-клеток и угнетение апоптотической готовности. В то же время, реализация процессов апоптоза, оцениваемая в тесте распределения ДНК в культуре клеток, демонстрирует отсутствие выраженных изменений запрограммированной клеточной гибели Т-лимфоцитов в сравнении с контрольными данными. В то же время способность отвечать на стимуляцию митогеном пролиферацией у CD3+-популяции больных РС в период ремиссии остается повышенной. Нарушение созревания Т-клеток в период ремиссии РС сопряжено с уменьшением как CD4+, так и CD8+-субпопуляций, однако их перерас-

пределение не нарушено. Значение ИРИ соответствует контрольным данным, так же, как и количество обеспечивающих антигенспецифическую индукцию иммунного ответа наивных лимфоцитов с фенотипом CD4+CD45RA+. Тем не менее, количество Т-клеток с супрессорной активностью продолжает оставаться ниже, чем в контроле. Показатели, характеризующие трансформацию Th0 в Th1 и Th2, свидетельствуют об увеличении IFN γ +CD4+-Т-клеток, что подтверждает превалирующую настроенность в сторону индукции клеточно-опосредованных иммунных реакций у больных РС даже в период клинической ремиссии (табл. 1). В гуморальном звене адаптивного иммунитета изменений, в сравнении с контрольными данными, не выявляется. Отмечается лишь незначительное увеличение уровня ЦИК, что, видимо, связано с дефектом элиминирующих свойств иммунной системы (табл. 2). Это предположение подтверждается анализом функциональных параметров фагоцитирующих клеток, свидетельствующих о снижении компенсаторных резервов в сравнении с нормативными данными (табл. 3). В то же время в условиях клинической ремиссии спонтанная продукция активных метаболитов кислорода нейтрофилами остается повышенной. Снижение процессов созревания НК в период клинической ремиссии документируется уменьшением количества CD16+-популяции. В результате общий литический потенциал, рассчитанный исходя из количества циркулирующих НК, соответствует нормативным данным, хотя относительная цитолитическая активность НК превышает контрольные цифры. Снижение активности воспалительных процессов в период клинической ремиссии находит свое подтверждение сывороточным содержанием провоспалительного медиатора ФНО- α на уровне контрольных значений, ИЛ-4 определяется в тех же концентрациях, что и в группе сравнения. Однако содержание ИФН- γ даже при клинической ремиссии остается повышенным. Соответственно, соотношение регулирующих направленность иммунных реакций цитокинов изменено и демонстрирует сдвиг в сторону клеточноопосредованных процессов (табл. 3).

Таблица 1

**Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов больных РС
при обострении и ремиссии**

Показатели	PCO	PCP	Контрольная группа
1	2	3	4
CD3+, %	67,36 $\pm$ 1,10	65,50 $\pm$ 1,55	68,88 $\pm$ 0,38
CD3+, 10 ⁹ /л	**1,91 $\pm$ 0,06	**0,81 $\pm$ 0,03*	1,22 $\pm$ 0,03
CD3+CD25+, %	**2,77 $\pm$ 0,24	2,49 $\pm$ 0,12	2,15 $\pm$ 0,17
CD3+CD25+, 10 ⁹ /л	**0,08 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01*	0,04 $\pm$ 0,01
CD3+HLA DR+, %	**9,49 $\pm$ 0,51	7,66 $\pm$ 0,44*	8,04 $\pm$ 0,14
CD3+HLA DR+, 10 ⁹ /л	**0,27 $\pm$ 0,02	**0,10 $\pm$ 0,01*	0,14 $\pm$ 0,01
CD3+CD95+, %	**3,18 $\pm$ 0,24	4,28 $\pm$ 0,72	5,08 $\pm$ 0,22
CD3+CD95+, 10 ⁹ /л	0,09 $\pm$ 0,01	**0,05 $\pm$ 0,01*	0,09 $\pm$ 0,01
Гиподиплоидные МНПК сп, %	**9,89 $\pm$ 0,50	9,50 $\pm$ 2,50	11,12 $\pm$ 0,36
Гиподиплоидные МНПК ФГА, %	**17,70 $\pm$ 0,87	18,50 $\pm$ 4,50	22,64 $\pm$ 0,89



1	2	3	4
Гиподиплоидные МНПК ИС	**1,83±0,06	1,96±0,14	2,04±0,06
РБТЛ сп, имп/мин	209±11	195±5	197±3
РБТЛ ФГА, имп/мин	**16971±932	**14202±852	12581±204
РБТЛ ИС	**72,12±1,97	**73,14±4,91	63,60±0,87
CD4+, %	43,15±1,18	40,88±1,13	41,92±0,35
CD4+, 10 ⁹ /л	**1,23±0,05	**0,50±0,02*	0,74±0,02
CD8+, %	22,28±1,02	23,44±1,06	21,88±0,33
CD8+, 10 ⁹ /л	**0,63±0,03	**0,29±0,02*	0,39±0,01
ИРИ	**2,20±0,15	1,89±0,11*	1,93±0,04
CD4+CD45+RA+, %	**40,9±2,55	22,5±3,11*	29,2±6,1
CD4+CD45+RA+, 10 ⁹ /л	**1,17±0,06	0,29±0,05*	0,4±0,23
CD4+CD25+Foxp3+, %	**0,42±0,02	**0,66±0,03*	1,3± 0,3
CD4+CD25+Foxp3+, 10 ⁹ /л	**0,014±0,002	**0,009±0,004	0,023±0,006
CD4+ IFNγ+ (Th1), %	**5,70±0,24	**4,87±0,16*	3,50±0,04
CD4+ IL4+ (Th2), %	**1,02±0,06	1,49±0,10*	1,52 ±0,02
Th 1 / Th 2 сп., у.е.	**6,16±0,52	**3,41±0,26*	2,32±0,04

Примечание: Статистическая значимость различий $p < 0,05$ между группами обозначена: ** – по отношению к контролю; * — PCO-PCP.

Таблица 2

Показатели гуморального звена больных РС при обострении и ремиссии

Показатели	PCO	PCP	Контрольная группа
CD20+, %	7,36±0,46	6,93±0,52	6,20±0,24
CD20+, 10 ⁹ /л	**0,21±0,01	0,09±0,01*	0,11±0,01
IgA г/л	1,79±0,09	1,63±0,08	1,4 ±0,3
IgM г/л	**1,57±0,04	1, 08±0,04*	1,1 ±0,1
IgG г/л	10,82±0,25	10,20±0,28	10,3± 1,3
ЦИК, у.е.	**94,39±4,20	**81,07±3,93*	64,20±1,54

Примечание: Статистическая значимость различий $p < 0,05$ между группами обозначена: ** – по отношению к контролю; * — PCO-PCP.

Таблица 3

Показатели клеточного звена врожденного иммунитета и цитокинового спектра больных РС при обострении и ремиссии

Показатели	PCO	PCP	Контрольная группа
НСТсп., у.е.	**105,45±7,34	**108,70±7,92	90,12±1,01
НСТ ст., у.е.	**162,64±9,97	**171,00±11,85	193,64±2,03
Кст.	**1,55±0,04	**1,58±0,03	2,15±0,02
CD16+, %	**21,36±2,89	10,57±1,25*	12,12±0,25
CD16+, 10 ⁹ /л	**0,40±0,07	**0,14±0,02*	0,21±0,01
ЦТА, у.е.	**9,65±0,56	**6,59±0,89*	3,54±0,12
ЦТА, 10 ⁹ /л	**3,78±0,72	0,88±0,12*	0,75±0,02
ФНО-α, пг/мл	**9,48±0,96	1,46±0,11*	1,14 ±0,16
ИЛ-4, пг/мл	**0,85±0,36	1,69±0,12*	1,9± 0,2
ИФН- γ, пг/мл	**38,37±16,91	**19,98±8,50	6,2± 3,3
КИФН-γ/ИЛ-4,	**45,14±8,72	**11,75±7,23*	3,3±1,5

Примечание: Статистическая значимость различий $p < 0,05$ между группами обозначена: ** – по отношению к контролю; * — PCO-PCP.



Таким образом, при клинически выраженном течении аутоиммунного процесса регистрируется значимая активация всех составных компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Период клинической ремиссии не сопровождается абсолютной нормализацией параметров функционирования иммунокомпетентных клеток. Полученные данные являются объективным доказательством трансформации защитных потенций иммунной системы в повреждающие.

В этой связи представляет несомненный интерес использование патогенетического подхода для интерпретации выявленных изменений применительно к этапам иммуногенеза.

Этап распознавания антигена при аутоиммунном процессе, оцениваемый количеством CD4+CD45RA+-наивных Т-клеток, ответственных за процессы антигенного распознавания, демонстрирует отчетливую активацию в условиях клинического обострения. В период ремиссии процессы антигенного распознавания находятся в пределах контрольной группы практически здоровых. Этап активации ИКК также имеет зависимость от клинических проявлений. Этап пролиферации иммуногенеза при РС демонстрирует усиление вне зависимости от клинических проявлений. Пролиферативная способность клеток адаптивного иммунитета в условиях аутоиммунного процесса не приходит в норму при клинической ремиссии. Данный этап иммуногенеза определяет особенности реагирования иммунной системы, свидетельствуя о постоянном напряжении пролиферативной способности в условиях срыва толерантности и развитии аутоагрессии. Этап дифференцировки ИКК свидетельствует об изменении процессов, его характеризующих, даже при отсутствии выраженных клинических проявлений. Эти изменения проявляются в снижении количества регуляторных клеток, обеспечивающих иммуносупрессивный эффект, преимущественной направ-

ленностью дифференциации в сторону клеточноопосредованных иммунных реакций. В условиях обострения РС эти изменения выражены в существенно большей степени. Итоговый этап реализации всех предшествующих стадий иммуногенеза демонстрирует наличие изменений функционирования клеток-эффекторов даже при клинической ремиссии РС. Этот вывод подтверждается повышенной продукцией активных форм кислорода нейтрофилами, превышающей контрольные значения литической активностью НК, высоким уровнем сыровоточного ИФН- γ . Обострение аутоиммунного процесса приводит к дальнейшей активации эффекторных реакций, повышенных в ремиссию, а также к изменениям остальных параметров, а именно гипериммуноглобулинемии, дихотомии цитокинов в пользу провоспалительного ответа.

Заключение

Клиническое обострение РС проявляется на фоне совокупных изменений всех этапов иммуногенеза и характеризуется усилением процессов распознавания и активации, угнетением иммуносупрессии, доминированием пролиферации над апоптотической гибелью Т-лимфоцитов, дифференцировочным дисбалансом, усилением эффекторных реакций. Ремиссия клинической манифестации ассоциирована со стабилизацией процессов распознавания антигена. Однако последующие этапы иммуногенеза не восстанавливаются и проявляются угнетением супрессии, повышением пролиферации Т-клеток, изменениями направленности дифференцировки, высокой эффекторной реакцией клеточного звена врожденного иммунитета. Выявленные изменения иммуногенеза у больных рассеянным склерозом обеспечивают патогенетическую базу эффективности иммунного ответа в отношении собственных антигенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leist, T. P. The potential role for cladribine in the treatment of multiple sclerosis: clinical experience and development of an oral tablet formulation / T. P. Leist, P. Vermersch // *Curr Med Res Opin.* - 2007. - №23. - P.2667–2676.
2. Бойко, А. Н. Патогенетическое лечение рассеянного склероза: настоящее и будущее / А. Н. Бойко [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова.* - 2009. - № 7. - С. 90–99.
3. Маркова Е.А., Сизякина Л.П., Балязин В.А., Гончарова З.А. Взаимосвязь систем врожденного и адаптивного иммунитета при различных клинических вариантах рассеянного склероза / Е.А. Маркова [и др.] // *Российский Аллергологический Журнал.* - 2013. - №2, ч.2. - С.191-192.
4. Пинегин Б.В., Чередеев А.Н., Хаитов Р.М. Оценка иммунной системы человека: сложности и достижения / Б.В.Пинегин [и др.] // *Вестник Российской Академии медицинских наук.* - 1999. - № 5. - С. 11-15.
5. Janssen E., Morbach H., Ullas S., Bannock J. M. Deducator of cytokines 8-deficient patients have a breakdown in peripheral B-cell tolerance and defective regulatory T cells/ E. Janssen [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* - 2014. - №134. - P.1365-74.
6. Mc Donald W. I., Compston A., Edan G., MD, Goodkin D. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis/ W. I. Mc Donald [et al.] // *AnnNeurol.* - 2001. - №50ю - P.121–127
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. - 345 с.

ПОСТУПИЛА: 02.03.2016



Э.В. Баширов, В.А. Крутова, Т.Г. Мелконьянц

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

*Базовая акушерско-гинекологическая клиника**Кубанского государственного медицинского университета,**Россия, 350072, Краснодар, ул. Зиповская 4/1. E-mail: klinika@bagk-med.ru. Тлф: (861)2756097.*

Цель: оценить влияние комплексной реабилитационной терапии на исходы органосохраняющих технологий лечения миомы матки на основании изучения характера адаптационных реакций и цитокинового профиля. **Материалы и методы:** обследованы 265 женщин с миомой матки, после лапароскопической миомэктомии (ЛСМ), лапаротомической (ЛТМ) и эмболизацией маточных артерий (ЭМА) — с наличием и без комплексной реабилитации после вмешательств. Изучены типы адаптационных реакций после различных технологий лечения и цитокиновый профиль после ЭМА (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4, ИНФ- γ , Fas-L). **Результаты:** рецидивы миоматозного роста за время наблюдения отмечены у 12 больных после ЛСМ, 16 — после ЛТМ, 11 — ЭМА. Уточнены молекулярные механизмы рецидивов заболевания, преимущественно – в отсутствие реабилитации: долгосрочная сохранность характерного для раннего послеоперационного периода провоспалительного сдвига, усугубление деструктивных процессов в травмированной миометриальной ткани с нарастанием в динамике антиапоптотической активности (дефицит Fas-L), истощения факторов Th1-клеточного звена и развития иммуносупрессии. **Выводы:** профиль адаптационных реакций выступает не только предиктором рецидива заболевания, но и критерием полноценности курса реабилитации. Изучение цитокинового профиля после ЭМА способствует прогнозированию неэффективности технологии лечения.

Ключевые слова: миома матки, цитокины, эмболизация маточных артерий, адаптационные реакции, комплексная реабилитация.

E. V. Bashirov, V. A. Krutova, T. G. Melkonyanc

THE POSSIBILITY OF PREDICTING THE OUTCOMES OF ORGAN-PRESERVING INTERVENTIONS FOR UTERINE FIBROIDS

*Fundamental obstetric-gynecological clinic of Kuban state medical university,**4/1 Zipovskaya st. Krasnodar, 350072, Russia. E-mail: klinika@bagk-med.ru. Tel: (861)2756097*

Purpose: to evaluate the impact of a comprehensive rehabilitation therapy on the results of organ-preserving UF treatment technology being based on the study of adaptation reactions nature and cytokine profile. **Materials and methods:** the study involved 265 women with uterine fibroids after laparoscopic myomectomy, laparotomic myomectomy and UAE (with and without complex rehabilitation after surgery). Adaptation reactions after different treatment technologies and cytokine profile after UAE (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-4, IFN- γ , Fas-L) were under thorough study. **Results:** myoma growth relapses during the observation period were distinguished among 12 patients after LSM, 16 – after LTM, 11 – after UAE. Molecular mechanisms of disease recurrence were clarified, especially in the absence of rehabilitation: long-term proinflammatory shift characteristic of an early postoperative period, destructive processes aggravation in the injured myometrial tissue with the increase in the dynamics of anti-apoptotic activity (Fas-L lack), Th1-cell factors depletion and immunosuppression development. **Summary:** the profile of adaptation reactions is shown to be not only the predictor of disease recurrence but also the criterion of a full-course rehabilitation. Cytokine profile study after UAE contributes to the prediction of treatment technology ineffectiveness.

Keywords: uterine fibroids, cytokines, uterine artery embolization, adaptation reactions, complex rehabilitation.



Введение

Вероятность рецидивов миомы матки, ухудшение репродуктивного здоровья и утрата фертильности после оперативного лечения наиболее распространенной доброкачественной опухоли матки (миомы (18-40%)) требуют пристрастного анализа преимуществ, недостатков и рисков имеющихся технологий ее лечения. Неоднозначные данные об эффективности органосохраняющих эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств, сменивших нередко неоправданную гистерэктомию, объясняются отсутствием дифференцированного выбора технологии, необходимого объема до- и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий [1].

По определению, приоритет выбора вмешательства определяют симптомы, размеры и локализация опухоли, количество миоматозных узлов, желание пациентки сохранить матку и репродуктивную функцию [2,3]. Вопреки обнадеживающим результатам, большинство гинекологов неблагосклонны к условно «неагрессивным», основанным на ишемизации тканей, способам лечения миомы матки (ММ) – эмболизации маточных артерий (ЭМА). Продуктивное использование возможностей малоинвазивной хирургии затрудняют различные данные о темпах сокращения размеров и объеме деваскуляризации миоматозных узлов, частоте рецидивов [4]. Несмотря на внушительное количество отечественных и иностранных источников об исходах органосохраняющих технологий лечения ММ, патогенетические механизмы рецидивов миоматозного роста малоизучены, что обосновывает перспективность поиска предикторов заболевания на основании изучения показателей иммунного блока – адаптационной изменчивости и цитокинового профиля [4,5].

Изменения, определяемые влиянием различного воздействия на организм и ткани матки в ходе органосохраняющих вмешательств различного характера, с патофизиологических позиций в научной литературе освещены фрагментарно [5]. Благоприятный исход после лечения ММ складывается не только из продуктивного использования возможностей малоинвазивной хирургии, но и системного оздоровления женщин, испытавших операционный стресс. Суть восстановительной терапии сводится не только к созданию оптимальных условий для регенерации травмированных тканей матки, но и к профилактике рецидива роста миоматозных узлов и сохранности фертильности [6]. Согласно данным, анализ характера адаптационных реакций (АР) у гинекологических больных как предикторов наличия и продолжительности явлений десинхронизации регуляторных систем организма способствует последующей коррекции выявленных нарушений [7]. Опыт прогнозирования послеоперационных осложнений после абдоминальных вмешательств на придатках и матке позволяет углубиться в расширенный анализ адаптационной изменчивости организма больных в зависимости от выбранной технологии (лапароскопический доступ, лапаротомный, ЭМА) и с учетом наличия и объема реабилитационных мероприятий. Значимость

донозологической диагностики АР, строго специфичных параметрам лейкоцитарных формул доказана основами учения о реакциях целостного организма Г. Селле (1960) и дополнена Л. Х. Гаркави (1999) [8].

Достижение адекватной реабилитационной терапии невозможно вне воздействия на ключевые звенья патогенеза ММ. Полагают, что молекулярно-биологическая основа ММ складывается из сложного взаимодействия в миометрии и опухоли стероидных гормонов и их рецепторов, межклеточных регуляторных структур и иммунных факторов, дополняющих локальные гормональные сдвиги [8,9]. Значимым признано нарушение баланса экспрессии отдельных факторов роста и ингибиторов опухолевых ангиогенных факторов, контроля половыми стероидами механизмов процессов апоптоза. Роль цитокинов, обуславливающих развитие Th1-типа (клеточного) либо Th-2 (гуморального) ответа, как кофакторов неконтролируемой пролиферации миоцитов и коллагена остается малоизученной [10]. Однако их причастность к процессам дифференцировки клеток, апоптоза и активации факторов роста общеизвестна, что обосновывает интерес к влиянию ЭМА на отдельные иммунные параметры. Идентификация молекулярных предикторов риска рецидивирования ММ будет способствовать разработке рациональной реабилитационной терапии после вмешательства и своевременной коррекции выявленных отклонений в динамике, начиная с раннего послеоперационного периода.

Цель исследования — оценить влияние комплексной реабилитационной терапии на исходы органосохраняющих технологий лечения ММ на основании изучения характера адаптационных реакций и цитокинового профиля.

Материалы и методы

Для достижения цели проведено проспективное исследование 265 женщин с ММ, обратившихся в клинику для проведения органосохраняющих вмешательств. В зависимости от технологии лечения женщин и наличия в послеоперационном периоде реабилитационных мероприятий весь контингент поделили на группы: I – после лапаротомической миомэктомии (ЛТМ) и комплексной реабилитации (КР) (n=68), II – после ЛТМ и без КР (n=16), III – после лапароскопической миомэктомии (ЛСМ) и КР (n=82), IV – после ЛСМ и без восстановительных мероприятий (n=12), V группа – после ЭМА и КР (n=76), VI – после ЭМА без реабилитации (n=11).

Комплексное дооперационное обследование предусматривало ультразвуковое исследование с доплерографией, гистероскопию, гистологическое исследование соскоба слизистой матки, лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, по показаниям обострение хронического воспалительного процесса гениталий с выделением инфекта в диагностически значимом титре) проводили антимикробную терапию.

Оценку характера адаптационных реакций (АР) (тренировки (РТ), спокойной активации (РСА), повышенной активации (РПА), хронического стресса (РХС))



проводили через месяц после вмешательства (в зависимости от наличия КР и без нее) на основании подсчета лейкоцитарной формулы в мазке периферической крови по методике Л.Х. Гаркави с соавт. (1975 г.).

Определение уровней цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6, Fas-L) проводили в группах с ЭМА (группа с КР (n=76) и без реабилитации (n=11)) и использовали иммуноферментные тест-системы (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) – на 7-е сутки после ЭМА, через 3 и 6 мес.

ЭМА выполняли при наличии противопоказаний к иным органосохраняющим вариантам лечения или их неэффективности (гормонотерапия), в том числе - узлах более 10 см в диаметре, по общепринятой методике, с предварительным ангиографическим исследованием, сонографией узлов, доплерометрией; в качестве эмболов использовались частицы поливинилалкоголя (ПВА) размерами от 350 до 900 или гидрогеля (ААА-Компани, Россия).

Комплексная реабилитация (КР) после вмешательства предусматривала: антифиброзирующую терапию (лонгидаз 3000 МЕ в суппозиториях или внутримышечно №10), иммунокоррекцию (в зависимости от характера нарушения неспецифической резистентности применяли индукторы эндогенного интерферона №10, УФО аутокрови №7-10), антиоксиданты (токоферола ацетат 200 мг ежедневно в течение месяца), дезагреганты (курантил 75 мг 2 раза в день в течение 3-х недель), восстановление

нормоценоза гениталий (гинофлор Э, нормофлорины).

Для профилактики рецидива роста миоматозных узлов назначали: с учетом сопутствующих заболеваний гормонозависимых органов и заинтересованности в последующей реализации репродуктивной функции женщин - агонист ГнРГ - золадекс, депо-систему «Мирена», мифепристон, низкодозированные гормональные контрацептивы (регулон, жанин).

Длительность наблюдения за пациентками после лечения ММ – 12 мес.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.0. и программы Microsoft Office Excel 2003. Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Суммарно рецидивы за время наблюдения отмечены у 12 больных после ЛСМ, 16 - после ЛТМ, 11 – ЭМА, преимущественно – в отсутствие КР после вмешательства (75%, 68,7% и 72,7% соответственно).

Анализ вариабельности АР через месяц после оперативного вмешательства показал, что в отсутствие курса реабилитации, независимо от технологии лечения ММ достоверно чаще регистрировали РХС: в два раза при ЛТМ (68,8%, $p < 0,05$) и при ЛСМ (41,7%), в четыре раза – при ЭМА (45,4%, $p < 0,05$) (рис. 1).

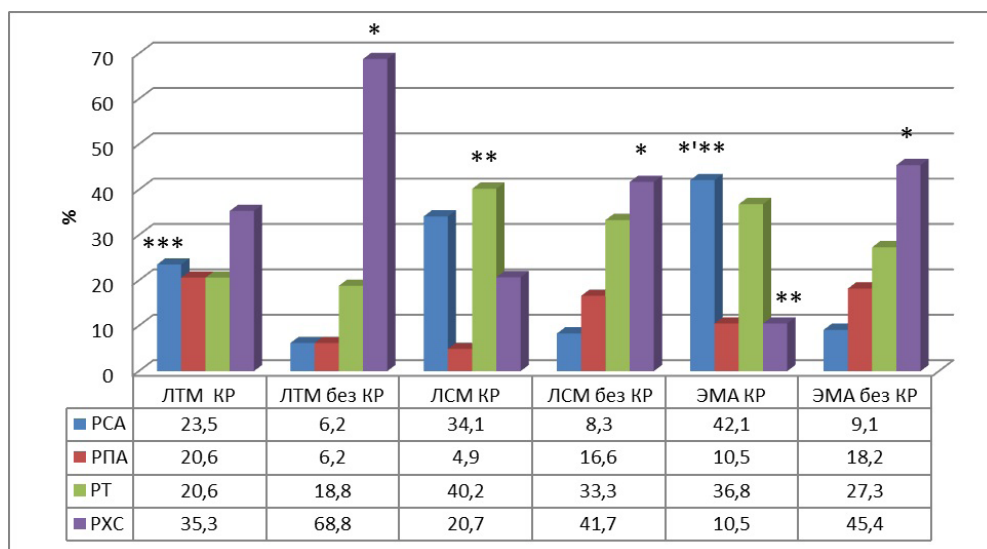


Рис. 1. Варианты адаптационного профиля через месяц после различных технологий лечения при миоме матки в зависимости от наличия/отсутствия реабилитационной терапии.

Примечание: * ($p < 0,05$) – достоверность отличий от одноименной группы без комплексной реабилитации, ** - от группы с другими технологиями лечения (ЛТМ) и одноименным типом реакции, *** - от группы с ЛСМ (ЛТМ – лапаротомическая миомэктомия, КР – комплексная реабилитация, ЛСМ – лапароскопическая миомэктомия, ЭМА – эмболизация маточных артерий).

В группах с КР РХС преобладала при ЛТМ у трети в полтора раза чаще, чем в группе, где проводилась ЛСМ; в три раза – при ЭМА (10,5%). Наибольшая частота РСА

определена при ЭМА – в пять раз в сравнении с показателем женщин без КР (9,1%) ($p < 0,05$), у трети – после ЛСМ, у каждой пятой – ЛТМ. По истечении месяца после



вмешательства частота РТ возрастала только вне КР, наибольший показатель был определен после ЛСМ – у трети (33,3%), в 1,2 раза больше, чем после ЭМА (27,3%), практически в два раза – после ЛТМ (18,8%).

Оценка АР после вмешательств позволяет прогнозировать течение послеоперационного периода, обосновывает целесообразность КР и убеждает в приоритете ЭМА и лапароскопической миомэктомии как наименее травматичных методов воздействия на ткани матки. Положительное влияние указанных технологий в сочетании с КР объясняет переход из стресса в антистрессорные реакции. О неблагоприятных последствиях операционного стресса можно утверждать на основании долгосрочного преобладания стрессовых АР, характерных для групп без КР. Суммарная частота рецидивов/неэффективности ЭМА в отсутствие реабилитации составила 73,1%.

С учетом наибольшей частоты регистрации рецидивов миоматозного роста или продолжения роста нераспознанных во время вмешательства узлов в группах, где курс реабилитационной терапии не проводился, следует указать на предиктивную роль некорректируемых после органосохраняющих технологий лечения нарушений иммунного и гормонального фона. Очевидно, что сам факт

вмешательства – консервативной миомэктомии или ЭМА не приводит к устранению причины заболевания, следовательно – не исключает вероятность рецидивов.

При оценке уровня про- и противовоспалительных цитокинов после ЭМА неоднозначные результаты связывали с наличием/отсутствием КР. В раннем послеоперационном периоде (на 7-е сутки) у всех пациенток отмечали избыточную активность цитокинов провоспалительного профиля, наряду с компенсаторным возрастанием уровня интерлейкина-4. Подобный иммунологический дисбаланс может объясняться сопутствующей ЭМА операционной травмой – с развитием на фоне альтерации тканевой гипоксии, нарушения микроциркуляции, окислительного стресса.

Пациенткам с неэффективностью технологии лечения ММ (отсутствием уменьшения размеров матки и доминантного миоматозного узла) уже к 3-му мес. после ЭМА оказалось свойственно длительное сохранение активности Th1-клеточного звена иммунитета и избыточной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ) и снижения концентрации Fas-L в два раза в сравнении с группой с регрессом узлов (рис. 2).

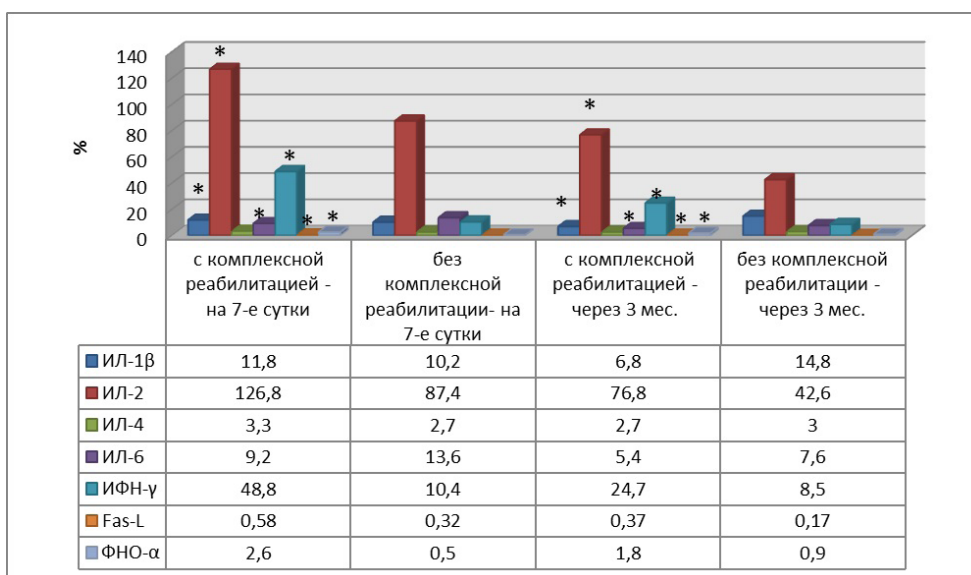


Рис. 2. Динамика показателей цитокинового ряда после ЭМА на 7-е сутки и через 3 мес.

Примечание: * ($p < 0,05$) – достоверность отличий от одноименной группы без комплексной реабилитации.

Подобная категория пациенток преобладала в группах, где комплексная реабилитация не проводилась.

Постепенное разрешение реакций избыточного метаболизма без развития синдрома системного воспалительного ответа после ЭМА через три и шесть мес. отмечали у 84,2% и 91,7% пациенток соответственно с реализацией КР.

При анализе цитокинового профиля через 6 мес. после ЭМА у больных с клиникой миоматозного роста или неэффективностью технологии отмечали иммунологический дисбаланс с подавлением активности клеточного звена и снижением показателей провоспалительного блока цитокинов. Подобные дисметаболические сдвиги с

развитием иммуносупрессии в совокупности с угнетением апоптоза определяли склонность к прогрессированию миометриальной пролиферации. С учетом доказанной полифункциональности провоспалительных медиаторов как кофакторов индукции синтеза других цитокинов, адгезии нейтрофилов и межклеточной кооперации макрофагов [5], следует предположить об их значимой роли в стимуляции миометриального роста и рецидиве ММ после ЭМА. Определенную роль в развитии иммунологического дисбаланса играет отсутствие в послеоперационном периоде корригирующей терапии пробиотиками для восстановления нормоценоза, что наглядно продемонстрировано в исследовании Е.С. Никитиной и соавт. (2013),



обнаруживших дисбиотические сдвиги у 75% женщин с ММ [11].

Длительная (до трех мес. после ЭМА) сохранность агрессивной гиперпродукции цитокинов провоспалительного профиля свидетельствовала о снижении способности организма к регуляции иммунного ответа, также, вероятно – и наличии латентной инфекции органов малого таза, деструктивных процессов, сопровождающих нарушение клеточного метаболизма миометриальной ткани. Последующее снижение продукции факторов Th1-клеточного звена иммунитета на фоне монотонно низкой продукции Fas-L указывало на подавление цитотоксической активности клеточного звена иммунитета, следовательно – апоптоза – в группах с неэффективностью ЭМА. Снижение уровня ИЛ-4 отразилось на инверсии иммунорегуляторного индекса ИНФ-γ/ИЛ-4 в сравнении с пациентками с регрессом ММ.

Таким образом, рецидивы ММ с прогрессированием после ЭМА роста узлов (отсутствием эффекта от лечения) и реактивацией миометриального кровотока детерминированы дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза на фоне активации провоспалительных цитокиновых каскадов. Исследование доказывает целесообразность изучения цитокиновых профилей после ЭМА как характеристик состоятельности иммуногенеза, наиболее контролируемого при обязательной периперационной восстановительной терапии. Прогнозирование исходов органосохраняющего лечения ММ и неэффективности технологий/рецидивов миоматозного роста достигается при суммации слагаемых – периперационной тактики ведения, наличии реабилитационной терапии, коррекции выявленных дисметаболических нарушений на основании маркеров неспецифической резистентности организма и цитокинового профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evolution of Genetic Techniques: Past, Present, and Beyond / The management of uterine leiomyomas / G.A. Vilos, C. Allaire, P.Y. Laberge [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2015. – V.37. – N 2. – P.157–81.
2. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids / S. Okolo // Best Pract Res Clin Obst Gyn. – 2008. – N 22. – P.571–88.
3. Synchronous uterine artery embolization and laparoscopic myomectomy for massive uterine leiomyomas / T.K. Madhuri, W. Kamran, W. Walker, S. Butler- Manuel // JSLS. – 2010. – N.14 (1). – P. 120–2.
4. Гурьева В.А. Место эмболизации маточных артерий в терапии миом матки / В.А. Гурьева, А.А. Карпенко, О.Г. Борисова // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2008. – № 2. – С. 40 – 44.
5. Levy B.S. Modern management of uterine fibroids / B.S. Levy // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2008. – V.87. – N 8. – P. 812–23.
6. Давыдов А.И. Восстановительное лечение после органосохраняющих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом / А.И. Давыдов, В.В. Панкратов, И.П. Ягудева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (6). – С.13–21.
7. Долгов Г.В. Гнойно-воспалительные осложнения в оперативной гинекологии. Прогнозирование. Профилактика: Учеб. пособие для высших мед. учеб. заведений.
8. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 172 с.
9. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия: Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко – М.: Имедис, 1999. – 655 с.
10. Pathophysiology of fibroid disease: angiogenesis and regulation of smooth muscle proliferation / R. Fleischer, G.C. Weston, C. Wood, [et al.] // Best Pract Res Clin Obst Gynaecol. – 2008. – N.22 (4). – P.603–14.
11. Immunohistochemical localization of selected proinflammatory factors in uterine myomas and myometrium in women of various ages / A. Plewka, P. Madej, D. Plewka, [et al.] // Folia Histochem Cytobiol. – 2013. – V.51. – N 1. – P. 73–83.
12. Никитина Е.С., Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста при миоме матки / Е.С. Никитина, А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С.63–65.

ПОСТУПИЛА: 25.03.2016



С.Б. Богданов, Е.А. Терман, Ю.А. Богданова

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ СПОСОБОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В КОМБУСТИОЛОГИИ

*Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
им. проф. С. В. Очаповского,
Кубанский государственный медицинский университет,
Россия, 350086, Краснодар, ул. 1 мая, д. 167. E-mail: bogdanovsb@mail.ru*

Цель: изучить патоморфологические аспекты раневого ложа в комбустиологии в зависимости от методов оперативного лечения. **Материалы и методы:** изучены гистоморфологические препараты приживления после ранней некрэктомии под жгутом неперфорированных трансплантатов на 3, 5 и 7 день после операции; изучена рана фиброзного слоя грануляций перед пластикой полнослойным кожным аутоотрансплантатом. **Результаты:** изучена патоморфологическая динамика изменений мягких тканей в процессе приживления трансплантата в области верхних и нижних конечностей, в том числе с использованием методики первичной пластики под жгутом. Изучены и описаны патоморфологические изменения в области краев и дна гранулирующей ожоговой раны лица перед пластикой свободным кожным трансплантатом. **Заключение:** гистоморфологическое исследование приживления аутоотрансплантатов после раннего лечения и изучение фиброзного слоя грануляций является актуальным в комбустиологии, поскольку позволяет прогнозировать качество приживления трансплантата в зависимости от локализации ожоговой раны.

Ключевые слова: ожог, кожа, пластика, приживление.

S.B. Bogdanov, E.A. Terman, Y.A. Bogdanov

PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF MODERN WAYS OF SURGICAL TREATMENT IN COMBUSTIOLOGY

*Research Institute - Regional Clinical Hospital №1 named after Professor S.V. Ochapovsky,
Kuban State Medical University,
167 st. 1st of May Krasnodar, 350086, Russia. E-mail: bogdanovsb@mail.ru*

Purpose: to study the pathological aspects of the wound bed in combustiology depending on the surgical treatment methods. **Materials and Methods:** the histomorphological drugs early after early necrectomy under tow non-perforated grafts at 3, 5 and 7 days after surgery; studied the wound fibrous layer to the plastics granulation by full-thickness transplant. **Results:** the study examined the dynamics of pathological soft tissue changes in the process of engraftment in the upper and lower extremities, including the use of primary techniques for plastic harness. Studied and described pathological changes in the edges and bottom of the burn wound granulation face to plasticity free skin graft. **Summary:** histomorphological study engraftment autografts after early treatment, and study of the fibrous layer of granulation is relevant in combustiology, as it allows to predict the quality of engraftment, depending on the localization of the burn wound, healing techniques used, as well as the quality of debridement in the transplant skin graft.

Keywords: burn, leather, plastic, engraftment.



Введение

В хирургической тактике активного лечения ожоговых ран важнейшее значение занимает их своевременное закрытие. Успешность аутодермопластики во многом зависит от сроков выполнения операции. Несмотря на многочисленные исследования процессов заживления ран после ожогов, вопросы репарации и ангиогенеза в аутотрансплантатах остаются до сих пор недостаточно изученными [1]. Основным видом операций для восстановления целостности кожных покровов у обожженных является дерматомная кожная аутопластика расщепленным трансплантатом, однако результаты пластики полнослойным кожным аутотрансплантатом максимально приближены к здоровой коже [2]. Приживление трансплантатов зависит от уровня васкуляризации раневого ложа и степени его инфицирования. Неблагоприятными местными факторами являются обнаженная рыхлая подкожная жировая клетчатка, сухожилия, недостаточный гемостаз, неполнота удаления некроза, воспаление в ране в связи с поздними сроками операции после травмы [3].

Хирургическое лечение глубоких ожогов лица продолжает оставаться одной из самых сложных проблем в комбустиологии и реконструктивно-пластической хирургии, что обусловлено особой значимостью лица в эстетическом и функциональном плане. Достижение максимального функционального косметического результата лечения, удовлетворяющего пациента является главной целью хирургического лечения [4].

Гистологическая структура кожных покровов и мягких тканей в области лица и головы имеет ряд отличий от аналогичных тканей других локализаций. Наиболее значимыми из этих отличий являются: 1) хорошо выраженная сосудистая сеть, обеспечивающая богатое кровоснабжение тканей; 2) более выраженная иннервация, морфологически проявляющаяся в большем количестве нервных стволиков на определенную площадь тканевых препаратов; 3) значительное преобладание пронизанной сосудистой сетью соединительной ткани в области дермы, богатой клеточными мезенхимальными элементами и коллагеновыми волокнами. Именно наличие большого количества незрелых клеточных элементов, способных при определенных условиях к быстрому делению, обеспечивает мягким тканям лица и головы высокий регенераторный потенциал [5].

Питание расщепленного трансплантата на грануляционную ткань в первое время осуществляется пропитыванием его межклеточных щелей тканевой жидкостью [6]. Спайный слой первоначально состоит из фибрина и клеток крови. Через двое суток появляются фибробласты. Вследствие неполноценного питания трансплантата в первые несколько суток в тканевых элементах развиваются дистрофические и некробиотические изменения, которые прежде всего наступают в эпидермисе. Значительные изменения претерпевают сосуды аутотрансплантатов. В только что пересаженной коже и через 6 часов после пластики сосуды пустые и спавшиеся, а через 12 часов они расширяются, но остаются пустыми. Лишь к концу первых суток сосуды приобретают нормальную ширину и наполняются кро-

вяными клетками, в том числе лейкоцитам. Пользуясь изучением обычных гистологических срезов, трудно выявить степень развития сосудистой сети в кожных трансплантатах. Поэтому зрелость и функциональную активность регенерирующих капилляров определяют по степени активности транспортного фермента - щелочной фосфатазы. К 4-5 дню в спайном слое появляются сосуды. Все исследователи сходятся в том, что к 6-7 дню трансплантаты получают полноценное питание через сосуды, растущие как вдоль старых, так и образующихся анастомозов между сосудами трансплантата и сосудов ложа и спайного слоя [7].

На сегодняшний день мало изученным остаются вопросы приживления расщепленных трансплантатов после ранней некрэктомии проводимой под жгутом, а так же полнослойного трансплантата на гранулирующую рану.

Цель исследования — изучить патоморфологические аспекты раневого ложа в комбустиологии в зависимости от методов оперативного лечения.

Материалы и методы

Материалом для изучения послужили биопсии двух группы больных: I – изучение дна раны при выполнении пластики полнослойным аутотрансплантатом при глубоком ожоге лица (Премия Призвание 2014, в номинации «За создание нового метода лечения»); II – приживление трансплантата в области кистей и стоп полученных от семи больных с глубокими ожогами тыла стоп и кистей, оперированных разработанным авторами методом ранней некрэктомии с первичной кожной аутопластикой неперфорированным трансплантатом проводимой под жгутом («Способ пластики кожных покровов конечностей после ранней некрэктомии» Патент РФ № 2248757).

В I группе фрагменты ткани у пяти больных иссекали под общим обезболиванием в ходе оперативного лечения перед пластикой полнослойными аутотрансплантатами. Забор производили дна грануляционной раны перед её иссечением, нижнего фиброзного слоя грануляций после их иссечений, краевых участков раны на границе со здоровой кожей.

Во II группе биопсию производили на 3, 5, 7 день после пластики неперфорированными расщепленными аутотрансплантатами при глубоком ожоге тыльной поверхности стоп (подгруппа 1 А пластика под жгутом, подгруппа 1 Б без жгута) и кистей (подгруппа 2 А пластика под жгутом, подгруппа 2 Б без жгута).

Все биоптаты подвергались стандартной гистологической обработке, включающей в себя предварительную фиксацию тканевых фрагментов в 10% забуференном растворе формалина в течение 18-24 часов, гистологическую проводку в изопропиловом спирте с использованием гистологического процессора STP-120 Microm, заливку биоптатов гистомиксом в пластиковые кассеты с использованием заливочной станции Microm. Резка материала с приготвлением тонких парафиновых срезов осуществлялась ротационным микротомом Microm E-340n. Окраска препаратов проводилась по стандартной методике гематоксилин-эозином, окраской по методу Ван-Гизон. Кроме того, препа-



раты окрашивали фукселином на эластические волокна по Вейгерту. Микроскопическое исследование с фотоархивированием производилось с помощью микроскопа Nikon Eclipse с системой визуализации Nikon DS-FI 2 при увеличении x200.

Результаты и их обсуждение

В I группе сравнительный анализ тканевых биоптатов краев и дна ожоговых ран лица до и после хирургической обработки показал, что васкуляризированная соединительнотканная основа (дно раны) на 19-22 сутки покрыта толстым слоем созревающей грануляционной ткани, богатой незрелыми клетками соединительной ткани и густо инфильтрированной смесью полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, тканевых гистиоцитов и плазматических клеток. Условно пласт грануляционной ткани можно разделить на два слоя: 1) поверхностный слой, характеризующийся преобладанием капиллярных петель и клеточных элементов; 2) глубокий слой, в котором преобладает межучточное вещество, богатое молодыми соединительнотканными волокнами. Под слоем грануляций располагается рыхлая, достаточно толстая соединительнотканная основа, представленная пучками коллагеновых волокон с большим количеством крупных фибробластов с гиперхромными ядрами, пророщенных мелкими капиллярами. Вокруг пучков коллагеновых волокон определяются множественные лимфоцитарные инфильтраты с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, встречаются небольшие группы макрофагов, единичные эпителиоидные клетки. В глубоких отделах фиброзного ложа раны соединительнотканные волокна

значительно утолщены, клеточный воспалительный инфильтрат выражен слабо, отмечаются небольшие скопления крупных гиперхромных фибробластов. Сосудистая сеть глубоких участков раны большей частью представлена крупными толстостенными сосудами, в просветах некоторых сосудов имеются стазы и сгустки эритроцитов. Встречается большое количество нервных стволиков. Кроме того, среди фиброзной ткани имеются небольшие группы мышечных волокон с явлениями незначительного межмышечного отека, небольшими диапедезными скоплениями полиморфноядерных лейкоцитов вокруг мелких сосудов. Придатки кожи большей частью сохранены, со слабо выраженной лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрацией прилежащих тканей.

В биоптатах из краев ран отмечается значительное утолщение фиброзной основы с прорастанием коллагеновых волокон до близлежащего базального слоя сохраненного эпидермиса, что на последующих этапах приживления может послужить источником формирования грубого краевого рубца. Сам эпидермис в краях раны резко утолщен, с грубыми акантотическими разрастаниями.

После хирургической обработки (рис. 1) дно раны представлено оголенным слоем рыхлой волокнистой, хорошо васкуляризированной соединительной ткани с большим количеством мелкоочаговых кровоизлияний, покрытой тонким слоем фибрина. Края раны морфологически имеют вид кожного трансплантата обычного гистологического строения с множественными мелкими артериальными кровоизлияниями, слабо выраженным отеком дермы, небольшими хроническими воспалительными инфильтратами.

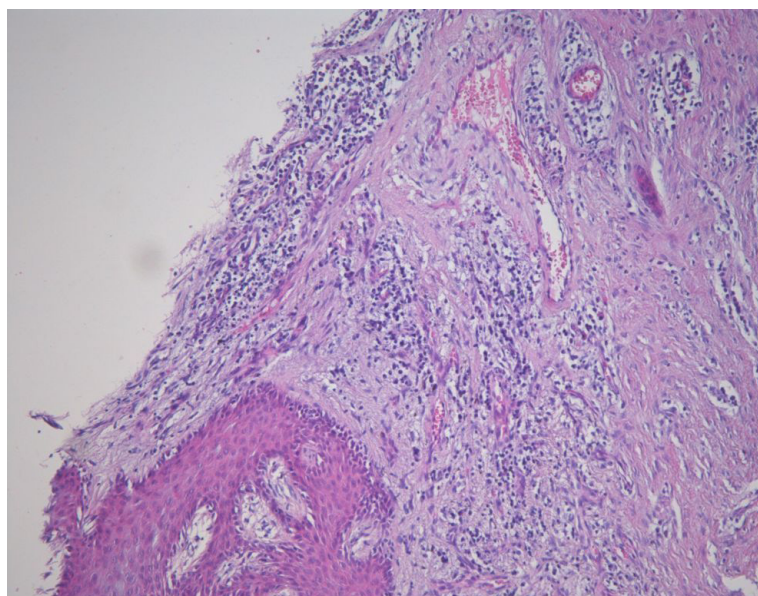


Рис. 1. Дно раны глубокого ожога лица на 22 день от травмы после иссечения грануляций.

Во II группе на третьи сутки после трансплантации кожи в области ожоговых ран тыльной поверхности в подгруппе 1 Б клетки эпидермиса неперфорированного трансплантата претерпевают определенные изменения.

Базальные эпидермоциты характеризуются наличием гиперхромных и пикнотичных ядер. Наиболее существенные изменения наблюдаются в слое шиповатых клеток: в некоторых отмечается гиперконденсация хроматина,



ядра приобретают уплощенную форму, интенсивно окрашиваются гематоксилином. При этом целостность ядерной и цитоплазматической мембраны сохраняется, что является признаком их апоптоза. Явления некроза эпителиальных клеток выражены слабо. Трансплантат содержит в себе эпидермис и подлежащий сосочковый слой дермы. Спайный слой, свидетельствующий о начале приживления трансплантата и обнаруживается лишь на отдельных участках. Он очень тонкий и состоит из нежных, хаотично расположенных коллагеновых волокон, находящихся между ними фибробластов, а также вновь образованных сосудов, обеспечивающих трофику новообразованной соединительной ткани. Между трансплантатом и ложем имеются выраженные кровоизлияния с наличием разрушенных эритроцитов, на отдельных участках биоптата определяются прослойки бесструктурного тканевого детрита. Местами визуализируется подобие оптически пустой щели. Эритроциты имбибируют как поверхностные слои ложа, так и сосочковый слой трансплантата. Подкожно-жировая клетчатка и придатки кожи выглядят вполне жизнеспособными. В просветах сосудов различного калибра встречаются стазы и сладжи эритроцитов. В части сосудов встречаются тромбы, вокруг сосудов опре-

деляются воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из гранулоцитов. На отдельных участках видны умеренная дезинтеграция клеток базального слоя и их гибель. В области спайного слоя отмечаются выраженные явления ангиогенеза с формированием многочисленных капилляров. Под спайным слоем, отделяя его от ложа трансплантата, заметны множественные мелкоочаговые кровоизлияния. Сетчатый слой предшествующей дермы содержит незначительные очаги некроза соединительной ткани, в подкожно-жировой клетчатке преобладают явления отека и воспаления. В подгруппе 1 А, в отличие от трансплантата пересаженного традиционным способом, явлений стаза эритроцитов в сосудах сосочкового слоя кожи практически не наблюдается. Формирующийся спайный слой по своей толщине и структуре практически аналогичен подгруппе 1 Б. Однако при трансплантации, проведенной с использованием жгута, отмечается существенное уменьшение количества и распространенности кровоизлияний в сосочковом и сетчатом слое дермы, значительное уменьшение признаков некроза и некробиоза тканей трансплантата, а также практически полное отсутствие признаков нарушения в системе микроциркуляции, что является хорошим прогностическим признаком.

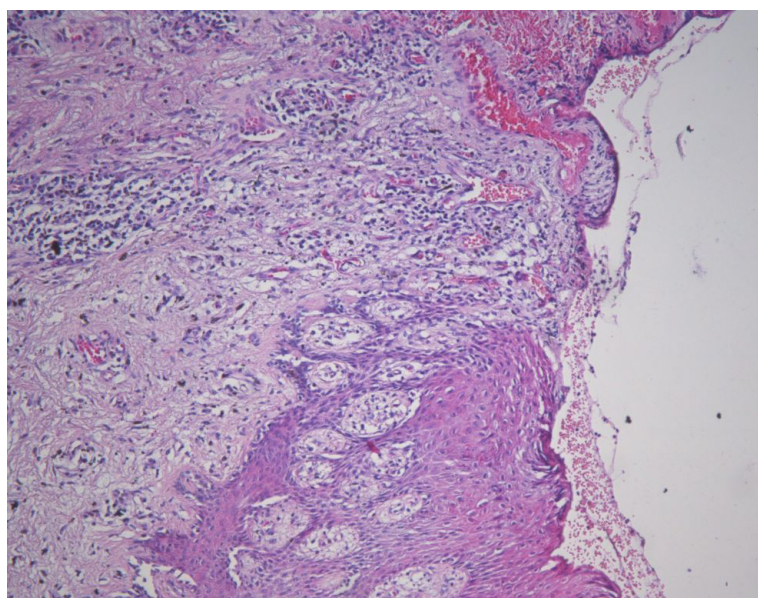


Рис. 2. Приживления аутоотрансплантата на 3 день после операции (подгруппа 2 Б).

В биоптатах подгруппы 2 Б (рис. 2), взятых на третьи сутки из аутоотрансплантатов в области кистей, отмечаются более выраженное изменение гистоархитектоники эпидермиса, на фоне которого встречается большое количество фокальных некрозов. Имеется резко выраженная гиперхромия ядер клеток шиповатого слоя, ядра отдельных клеток сильно пикнотизированы. В соединительной ткани трансплантата имеются обширные участки отека и разрыхления. В просветах мелких сосудов видны частично лизированные сладжи эритроцитов. Поверхностные слои ложа имбибированы большим количеством эритроцитов, вокруг сосудов имеются умеренно выраженные лейкоцитарные инфильтраты. Подкожно-жировая клетчатка ложа отечна, сосуды ее эктазированы, в просветах

сосудах отмечаются стазы и сладжи. Отмечается более интенсивный ангиогенез, в сравнении с биоптатами из трансплантатов нижних конечностей. В подгруппе 2 А морфологические изменения биоптатов практически идентичны изменениям в подгруппе 2 Б, за исключением практически полного отсутствия стазов и сладжей в просветах мелких сосудов. Также в подгруппе 2 А не наблюдались явления десквамации эндотелия сосудов.

Через пять суток после трансплантации кожи в клетках базального слоя эпидермиса аутоотрансплантата, пересаженного традиционным способом, обнаруживаются более выраженные, чем на третьи сутки дистрофические и некробиотические изменения. Визуализируются отдельные фигуры митозов. Цитоплазма клеток содержит



зерна кератогиалина. В сетчатом слое трансплантата определяются участки некроза и лизиса коллагеновых волокон. Вокруг сосудов имеются хорошо выраженные воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из гранулоцитов с примесью макрофагов. Отмечается значительная пролиферация фибробластов сосочкового слоя трансплантата, а также увеличение числа лимфоидных клеток вокруг сосудов. Молодые коллагеновые волокна спайного слоя расположены хаотично. Спайный слой достаточно хорошо просматривается по всей длине трансплантата, содержит значительное количество новообразованных сосудов капиллярного и синусоидного типа. В дне ложа и в толще предсуществующего сохранного сетчатого слоя дермы отмечаются мелкие очаговые кровоизлияния, на отдельных участках с гемолизом эритроцитов. Патоморфологические исследования биопсий трансплантата в подгруппе 1 А показали, что альтеративные изменения его эпидермиса выражены слабее, чем при традиционном методе трансплантации. На границе сосочкового и сетчатого слоев трансплантата отмечаются большое количество тонкостенных сосудов. Спайный слой несколько толще, чем в подгруппе 1 Б. На пятые сутки в биоптатах подгруппы 2 Б отмечается хорошо выраженная васкуляризация трансплантата, заключающаяся в достаточно густом переплетении мелких, резко кровенаполненных капилляров трансплантата и подлежащей соединительной ткани. Сосочковый слой богат пучками пролиферирующих крупных фибробластов, содержащих большое количество гиперхромных крупных ядер. Вокруг сосудов определяются густые лимфо-лейкоцитарные инфильтраты с примесью гистиоцитов и плазматических

клеток. В сравнении с подгруппой 2 Б, в подгруппе 2 А более высокая пролиферативная активность клеток эпидермиса с большим количеством митозов, значительно большее количество фибробластов, а также отмечалась менее выраженная воспалительная инфильтрация.

При проведении биопсии после пересадки кожи на седьмой день и изучении биоптатов в подгруппе 1 Б отмечается значительное снижение выраженности некротических и дистрофических изменения клеток эпидермиса трансплантата. Встречаются лишь единичные клетки в состоянии апоптоза. В сосочковом слое определяются сосуды, содержащие эритроциты, что свидетельствует о восстанавливающемся кровообращении трансплантата. Спайный слой отчетливо выражен, состоит из молодой отечной соединительной ткани и большого количества фибробластов. В предсуществующем сетчатом слое ложа сохраняются умеренные явления отека и очагового некроза соединительной ткани. В подгруппе 1А в сосочковом слое трансплантата имеется хорошо выраженная пролиферация пучков фибробластов и вращение большого количества тонкостенных кровеносных сосудов из спайного слоя. Сетчатый слой трансплантата представлен очень тонкой прослойкой соединительной ткани, в которой коллагеновые волокна находятся в состоянии умеренного отека, дистрофические изменения практически отсутствуют. Спайный слой хорошо выражен и состоит из молодой соединительной ткани, содержащей значительное количество сосудов, врастающих в подлежащее ложе. Коллагеновые волокна спайного слоя ориентированы параллельно поверхности кожи.

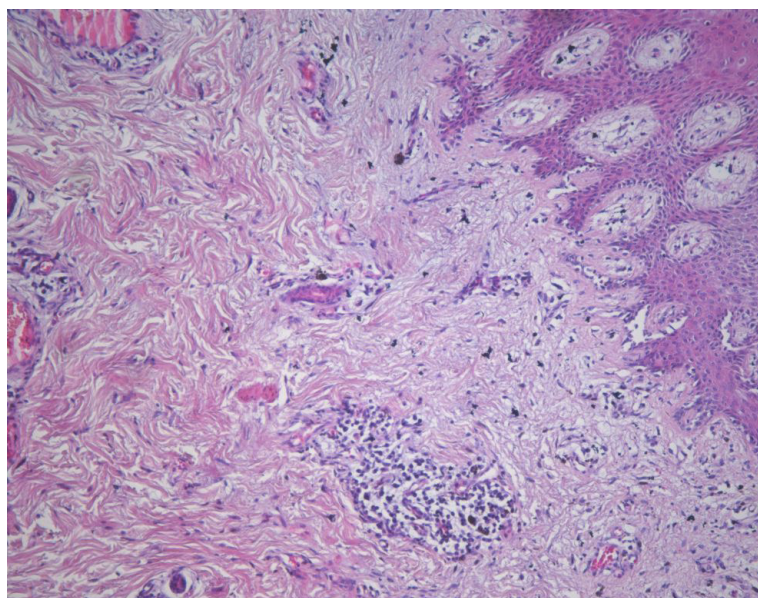


Рис. 3. Адаптация расщеплённого трансплантата на 7 день после операции.

На седьмые сутки в биоптатах трансплантатов верхних конечностей при традиционном способе пересадки (подгруппа 2 Б, рис. 3) обращает на себя внимание частичное отслоение рогового слоя эпидермиса. Сосочковый слой сглажен, в нем отмечается хорошо выраженная пролиферация соединительнотканых клеток фибробласти-

ческого ряда. Сетчатый слой трансплантата частично замещен фиброзной тканью. Отмечается хорошо выраженная васкуляризация. В сетчатом слое ложа сохраняются явления умеренно выраженного отека, имеются небольшие периваскулярные лимфоидные инфильтраты с гигантоклеточной реакцией «рассасывания». Спайный



слой представлен толстым слоем соединительной ткани, имеет хорошо выраженную сосудистую сеть, содержит большое количество молодой соединительной ткани, содержащий значительное количество сосудов. Граница с подлежащим ложем практически не определяется, на отдельных участках соединительная ткань в большей степени напоминает рубцовую. В подгруппе 2 А патоморфологическая картина изменений в эпидермисе практически не отличается от подгруппы 2 Б. Значительные отличия наблюдаются в зоне спайного слоя, который в подгруппе 2 А имеет большую толщину и значительно более васкуляризирован.

Особенности кровоснабжения, иннервации, а также выраженная пролиферативная активность клеточных стромальных элементов репаративного фиброзного слоя в области лица способствуют быстрому и надежному приживлению послойного кожного аутоотрансплантата. Хорошее приживление возникает только после тщательного иссечения грануляций до рыхлого репаративного фиброзного слоя. Тонкий слой выпотевающего на поверхность раны фибрина способствует более быстрому формированию спайного слоя.

Профилактика формирования краевого рубца в зонах с избыточной регенерацией соединительной ткани обеспечивается полным иссечением разрастаний коллагеновых волокон в краях гранулирующей ожоговой раны вместе с участками акантоотически измененного многослойного плоского эпителия.

При проведении пластики под жгутом отсутствие между трансплантатом и дном раны комплекса структурно-тканевых компонентов после гемостаза способствует ускорению регенераторных процессов, а следовательно и приживление трансплантата начинается раньше, идет опережающими темпами и, как правило, является необратимым.

Выводы

Гистоморфологическое исследование приживления неперфорированных кожных аутоотрансплантатов показало что, у больных с проведением пересадки кожи в условиях операции, проводимой с применением жгута, регенераторные процессы, а следовательно и приживление трансплантата, начинаются ранее, идут опережающими темпами с приблизительной разницей в одни сутки. Аналогичная разница наблюдается при приживлении трансплантатов в области тыльной поверхности кистей и стоп: все морфологические изменения в области ожоговых ран кистей наступают быстрее примерно на сутки.

В области лица приживление трансплантата происходит на более выраженную и более васкуляризированную соединительнотканную основу (репаративный фиброзный слой).

ЛИТЕРАТУРА

1. Усов В.В. Морфологические изменения в аутодермотрансплантате в зависимости от сроков кожной пластики. // Материалы VII всероссийской научно-практической конференции. - Н. Новгород, 2007.- С.182-183.
2. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Богданов С.Б., Будкевич Л.И., Крутиков М.Г., Тюрников Ю.И. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов. // Методические рекомендации. - М.: 2015. - С. 12.
3. Джанелидзе Ю.Ю. Свободная пересадка кожи. // Медгиз.- М., 1952. - С. 70.
4. Короткова Н.Л., Митрофанов Н.В., Иванов С.Ю. и др. Со-временные принципы хирургического лечения больных с рубцовыми деформациями лица после ожогов. // III Нац. конгр. «Пластическая хирургия». - М., 2013. - С. 68 - 69.
5. Улумбекова Э.Г., Чулышев Ю.А. Гистология (введение в патологию). // Москва, ГЭОТАР, 1997.- 960с. ил.
6. Клатт Э.К. Атлас патологии Роббинса и Котрана; пер. с англ. Мишнёва О.Д., Щеголева А.И. — Москва, Логосфера, 2010. - 544с. ил.
7. Зайратьянс О.В. Атлас патологической анатомии. Москва, ГЭОТАР — Медиа, 2012. - 960с.

ПОСТУПИЛА: 19.02.2016



УДК. 616.314-002(470.61-25)

Т.Ю. Быковская, Е.Ю. Леонтьева, Р.А. Тлепцеришев

ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КАРИЕСОМ ЗУБОВ СОТРУДНИКОВ РОСТГМУ ПО ДАННЫМ ОБРАЩАЕМОСТИ ЗА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ

Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 34022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: leont06@list.ru

Цель: изучение стоматологической заболеваемости сотрудников РостГМУ по данным обращаемости. **Материалы и методы:** изучение стоматологической заболеваемости проводилось по данным обращаемости сотрудников РостГМУ в стоматологическое отделение клиники РостГМУ в 2014 г. **Результаты:** наиболее частой причиной обращения среди кариозной патологии был неосложненный кариес зубов – 81,9%, частота осложненного кариеса зубов составила 18,1% (пульпит 10,2%, периодонтит 7,9%). **Выводы:** распространенность кариозных разрушений среди работников Ростовского медицинского университета составляет 100%. В среднем, поражаемость кариозной патологией твердых тканей зубов составляет 1,6 зуба на каждого обратившегося сотрудника. Заболеваемость кариесом имеет выраженную зависимость от возраста и пола.

Ключевые слова: кариес зубов, периодонтальные болезни, стоматологическая заболеваемость.

T.Yu. Bykovskaya, E.Yu. Leontyeva, R.A. Tlepzerishev

THE STUDY OF DENTAL CARIES INCIDENCE AMONG THE STAFF OF THE ROSTOV STATES MEDICAL UNIVERSITY ACCORDING TO THE APPEAL ABILITY FOR DENTAL CARE

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: leont06@list.ru

Purpose: the study of dental morbidity of Rostov state medical University staff according to the appealability. **Materials and methods:** the study of dental morbidity was carried out according to the appealability of Rostov state medical University staff to the dental Department of the clinic during 2014. **Results:** the most frequent cause of carious pathology was uncomplicated caries - 81,9%, the incidence of complicated dental caries was 18.1% (pulpitis of 10.2%, periodontitis 7.9%). **Summary:** the prevalence of carious destruction among the Rostov state medical university staff was 100%. The incidence of tooth decay depends on age and sex.

Keywords: caries, periodontal diseases, stomatological disease.



Введение

Стоматологическая служба в структуре первичной медико-санитарной помощи является массовым видом медицинского обслуживания. Обусловлено это высокой распространенностью заболеваний полости рта среди всех слоев населения [1, 2]. Проблема совершенствования качества, доступности и эффективности лечебно-профилактической помощи в стоматологии остается актуальной как для практического здравоохранения, так и для научно-исследовательских изысканий [3, 4]. Среди основных задач государственной программы России «Развития здравоохранения» на первое место выходит обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья и развития первичной медико-санитарной помощи [5]. Внедренные в последние годы различные профилактические программы показывают разную степень эффективности в плане стабилизации или снижения стоматологических заболеваний и положительного влияния на гигиенические показатели состояния полости рта [6, 7]. Среди взрослого населения эффективными оказываются программы учитывающие особенности распространения, развития и течения стоматологических заболеваний. Наилучшие результаты показали программы, реализованные в организованных группах населения, особенно в ограниченных трудовых коллективах, где учитывается влияние производственных факторов и весь комплекс этиологических и патогенетических механизмов развития стоматологических заболеваний [8, 9].

Одним из методов изучения заболеваемости является анализ данных учета обращаемости населения за стоматологической помощью [10, 11]. Ретроспективный анализ стоматологического здоровья представляет большой интерес для целей текущего и перспективного планирования стоматологической помощи и позволяет использовать данные обращаемости для рациональной организации стоматологической службы.

Стоматологическое отделение клиники РостГМУ открылось в конце 2012 г., первоначально прием пациентов оказывался на платной основе. С 2014 г. стоматологическая помощь осуществляется в системе государственных гарантий (по ОМС), что позволяет наиболее полно проводить санацию полости рта у сотрудников РостГМУ и внедрять профилактические программы.

Цель исследования – изучение стоматологической заболеваемости сотрудников РостГМУ по данным обращаемости для разработки программ профилактики кариеса зубов.

Материалы и методы

В ходе исследования изучение стоматологической заболеваемости проводилось по данным обращаемости сотрудников РостГМУ в период 2014 г. в стоматологическое отделение клиники РостГМУ. Необходимые сведения о состоянии полости рта были получены путем выкопировки данных из первичных документов, а именно из медицинских карт стоматологического больного (учетная форма № 043/у) на специальные карты учета для проведения анализа. В специально разработанной карте учета фиксировались возраст, пол пациента, место работы, занимаемая должность, наличие вредных производственных факторов и оценка их влияния на здоровье сотруд-

ника (класс/подкласс производственной вредности), даты посещения, их характер (первичное или повторное), причины посещения (острая боль, плановое лечение, профилактический или диспансерный осмотр), окончательный диагноз, перечень выполненных лечебно-профилактических мероприятий, рекомендации лечащих врачей.

В ходе анализа амбулаторных карт рассчитаны и проанализированы показатели интенсивности кариеса зубов (индекс КПУ зубов), распространенность неосложненно-го кариеса и его осложнений.

Результаты и их обсуждение

В 2014 г. за стоматологической помощью обратились 1372 сотрудника (78% женщин, 22% мужчин, средний возраст – $37,3 \pm 5,7$ лет).

По данным амбулаторных карт установлено, что в среднем на одного обратившегося в год приходится следующие значения случаев стоматологического лечения: восстановление коронковой части по поводу разрушения зубов – 1,6; неосложненного кариеса зубов – 1,3; осложнения кариеса (пульпит и периодонтит) – 0,3. Распространенность кариозных изменений зубов составила 100%, т.е. каждый сотрудник на момент обращения нуждался в лечении 1,6 зуба по поводу кариеса зубов или его осложнений.

Данные анализа карт лечения кариеса зубов показали, что наиболее частой причиной обращения среди кариозной патологии был неосложненный кариес зубов – 81,9%, частота осложненного кариеса зубов составила 18,1% (пульпит 10,2%, периодонтит 7,9%).

Существенно различаются частота и характер пораженности кариесом зубов у пациентов разного пола. Среди пациентов мужского пола чаще встречается пульпит. На момент обращения 51,9% пациентов мужского пола имели симптомы пульпита. На долю неосложненного кариеса на момент обращения приходилось 39,0%, периодонтита – 9,1%.

При изучении структуры кариозной патологии в расчете на 100 пациентов мужского пола выявлено, что 61 пациент мужского пола обращаются на прием по поводу осложненного кариеса зубов и 39 – с неосложненным кариесом.

У женщин распределение кариозной патологии по обращаемости выглядит следующим образом: 62,1% – неосложненный кариес, пульпит – 29,6% и периодонтит – 8,3%. Изучение структуры заболеваемости кариесом в расчете на 100 женщин выявило противоположные значения по сравнению с данными у мужчин: 62 женщины обращались по поводу неосложненного кариеса зубов и 38 пациенток отмечали жалобы пульпитного и периодонтитного характера.

Проведенный анализ показал, что распространенность кариеса имеет зависимость от возраста сотрудников РостГМУ. Обращает на себя внимание тот факт, что с увеличением возраста резко снижается распространенность и характер кариозных разрушений зубов. Так, в возрастной группе до 45 лет распространенность неосложненного кариеса зубов составила 81,9%, после 45 и старше – 69,5%. Наиболее вероятной причиной таких данных является то, что с увеличением возраста возрастает доля пациентов, имеющих удаленные зубы. Так, в возрастной группе до 45 лет удаленные зубы регистрировались у 90% пациентов, в возрасте после 45 лет, по полученным дан-



ным, в 100% случаев имелись зубы, удаленные по поводу кариеса или пародонтита.

Анализ индекса интенсивности кариеса зубов (КПУз) показал, что средние значения индекса КПУз составили 13,2 ед. По оценочным критериям ВОЗ [12], для возрастной группы 33–44 года, данный показатель интенсивности по индексу КПУз соответствует «высокому уровню». По структуре индекса КПУз, 26,3% составляли удаленные зубы, 42,4% – пломбированные, 17,1% – зубы под искусственными коронками и 14,2% – кариозные зубы. Среди пломбированных зубов больше половины ($62,4 \pm 4,2\%$) были лечены по поводу осложненного кариеса. Кариозные зубы в 37,5 % случаев имели периодонтальные осложнения в виде деструктивных изменений в костной ткани челюстей и требовали серьезного эндодонтического лечения. У многих сотрудников старше 45 лет отмечено сильное разрушение коронок зубов, так составляющая «К» в индексе интенсивности кариеса зубов в 79,2% случаев требовала серьезного восстановления коронок разрушенных зубов, в более раннем возрастном периоде, до 45 лет, составляющая «К», и восстановительное лечение требовалось в только 58,1% случаев. Гендерный анализ интенсивности кариеса зубов выявил, что индекс КПУз у женщин значительно выше за счет составляющих, «П» и зубы под искусственными коронками. Среднее значение индекса КПУз женщин составляло 15,2 и по структуре 19,1% составляли удаленные зубы, 47,0% – пломбированные, 27,1% – зубы под искусственными коронками и 6,8% – кариозные зубы. Среднее значение индекса КПУз мужчин составляло 13,8 и по структуре 31,8% – удаленные зубы, 38,0% – пломбированные, 17,4% – зубы под искусственными коронками и 12,8% – кариозные зубы.

Анализ лечебных манипуляций показал, что в общем объеме манипуляций 80,7% занимают консервативные методы лечения, позволяющие сохранить зубы, и только 19,3% приходится на хирургические вмешательства, а

именно на удаление зуба. Среди причин удаления зубов, по данным анализа, в 93,1% случаев являлось обострение периодонтита. Анализ соотношения объемов консервативного лечения к хирургическим вмешательствам при патологии кариеса зубов соотносится $\frac{1}{4}$. Данный коэффициент имеет выраженную зависимость от возраста и пола. При анализе данных карт у пациентов в возрасте до 45 лет преобладали терапевтические методы лечения зубов, анализируемый коэффициент имеет значение $\frac{1}{5}$. В возрасте после 45 лет консервативные методы лечения уступают хирургическим вмешательствам; значение коэффициента соответствует $\frac{1}{3}$. Гендерный анализ амбулаторных карт выявил, что у мужчин коэффициент соотношение сохранения зубов и их удаления соответствует $\frac{1}{5}$, что ниже, чем у женщин ($\frac{1}{3}$).

Таким образом выявлено, что распространенность кариозных разрушений достигает 100%. В среднем, поражаемость кариозной патологией твердых тканей зубов оставляет 1,6 зуба на каждого обратившегося сотрудника. Заболеваемость кариесом имеет склонность к осложнениям, примерно каждый четвертый кариозный процесс характеризуется воспалением пульпы и периодонтальных тканей. Кариес зубов обследованных сотрудников, характеризуется высокой интенсивностью и имеет выраженную зависимость от возраста и пола.

Выводы

Полученные данные говорят о необходимости организации стоматологической помощи активного характера с внедрением плановой санации и диспансеризации сотрудников, а широкая профилактическая работа противокариозного направления позволит сохранить здоровье зубов и излечить большую часть патологии на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разумова С. Н. Стоматологическая заболеваемость в возрастном аспекте // Здоровье и Образование в XXI веке : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф. – М., 2006. – С. 420.
2. Кузьмина Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России как основа для составления программ подготовки врача-стоматолога / Э. М. Кузьмина // Актуальные вопросы модернизации и повышения качества высшего стоматологического образования в России: материалы междунар. конф. – М., 2006. – С. 52–59.
3. Кицул И. С. Специфика спроса на стоматологические услуги: научно-практический аспект // Менеджер здравоохранения. – 2006. – № 8. – С. 31 – 36.
4. Сохов С.Т., Павлов Н.Б. Подходы к охране здоровья полости рта в Европе и перспективы их применения в России // Проблемы управления здравоохранением. – 2010. – № 3. (52). – С. 32–38.
5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. N 2511-р г. Москва «Собрании законодательства Российской Федерации», 31.12.2012, N 53 (часть II), ст. 8019.
6. Бутова В. Г. Система организации стоматологической помощи населению России / В. Г. Бутова, В. Л. Ковальский, Н. Г. Ананьева. – М. : Мед. кн., 2005. – 166 с.
7. Кузьмина И.Н., Лапатина А.В. Опыт применения комплекса лечебно-профилактических средств для профилактики стоматологических заболеваний // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 33–39.
8. Олесов Е.Е., Хавкина Е.Ю., Рева В.Д., Шаймиева Н.И., Лукьянова Е.Г., Соболев А.А., Олесов А.Е. Современные тенденции в развитии ведомственной стоматологии (на примере ФМБА России) Учебно-методическое пособие // ИПК ФМБА России. – Москва. – 2014. – 20с.
9. Олесов Е.Е., Бронштейн Д.А., Шаймиева Н.И., Олесов А.Е. Клинико-экономическая эффективность профессиональной гигиены рта у молодых работников предприятия с опасными условиями труда // Стоматология для всех. – 2014. – №. – 1 С.43–46.
10. Абдуллаева К.А., Гринин В.М. Клинико-социальные аспекты стоматологического здоровья лиц пожилого и старческого возраста, обращающихся за терапевтической стоматологической помощью в муниципальную поликлинику. Клиническая стоматология 2012; 2(62): 70–72.
11. Вишняков Н. И. Изучение заболеваемости кариесом зубов по данным обращаемости населения за стоматологической помощью / Н. И. Вишняков, Е. О. Данилов, Н. В. Прозорова // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. – 2007. – Вып.4.- С. 133 – 142.
12. Руководство по методам регистрации стоматологического статуса населения. / ВОЗ. - Женева, 1995. - 28 с.

ПОСТУПИЛА: 18.01.2016



С.Ю. Водяницкая¹, А.С. Водопьянов¹, Ю.Г. Киреев¹,
С.О. Водопьянов¹, Л.В. Судьина¹, Ф.В. Логвин²

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА СИБИРСКОЙ ЯЗВОЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ОСНОВЕ НОВЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

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

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

Цель: совершенствование эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Ростовской области с использованием геоинформационной системы (ГИС). **Материалы и методы:** при создании ГИС использованы почвенные карты «Единого государственного реестра почвенных ресурсов России»; информация о заболеваемости сибирской язвой, предоставленная специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» с 1990 по 2014 гг.; компьютерная программа Quantum GIS 2.2. **Результаты:** ГИС позволяет проводить многофакторный анализ, выявлять закономерности распространения заболеваний сибирской язвой людей и животных, проводить сравнительно-исторический анализ данных, отследить динамику и тенденцию заболеваемости. **Заключение:** содержащаяся в ГИС информация будет служить основой для анализа, планирования и осуществления санитарно-эпидемиологического и санитарно-ветеринарного надзора в Ростовской области.

Ключевые слова: сибирская язва, геоинформационная система, эпидемиологический надзор, Ростовская область.

S.Yu. Vodyanitskaya¹, A.S. Vodop'ianov¹, Yu.G. Kireev¹,
S.O. Vodop'ianov¹, L.V. Sudin¹, F.V. Logvin²

ON IMPROVEMENT OF THE EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF ANTHRAX IN THE ROSTOV REGION ON THE BASIS OF NEW COMPUTER TECHNOLOGIES

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

²Rostov State Medical University,
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: epideniolog.rostgmu@mail.ru

Purpose: improvement of epidemiological surveillance of anthrax in the Rostov region with the use of a geoinformational system (GIS). **Materials and methods:** for GIS development soil maps of «The Unified State Register of Soil Resources of Russia» are used; information on incidence of anthrax provided by experts of «The Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region» from 1990 to 2014; computer Quantum GIS 2.2 program. **Results:** GIS allows carrying out the multiple-factor analysis, to reveal patterns of anthrax spread among people and animals, to carry out the comparative historical analysis of data, to monitor dynamics and a trend of incidence. **Summary:** GIS information will form a basis for the analysis, planning and implementation of epidemiological and veterinary surveillance in the Rostov region.

Keywords: anthrax, geoinformational system, epidemiological surveillance, the Rostov region.



Введение

Сибирская язва – острое инфекционное заболевание, общее для животных и человека, вызываемое *Bacillus anthracis*. Болезнь распространена по всему земному шару и известна давно. Первые упоминания о сибирской язве были представлены римлянами, арабами и греками в научных трактатах по медицине. В древнерусских летописях содержатся сведения о массовых болезнях, одновременно возникающих среди животных и людей вызывающих их гибель. В настоящее время сибирская язва продолжает представлять серьезную проблему в России и за рубежом [1, 2, 3].

Более 35 тыс. стационарно неблагополучных пунктов по сибирской язве, имеющих на территории нашей страны, обуславливают постоянно сохраняющийся риск заражения сельскохозяйственных животных и людей. В то же время надежные методы прогнозирования активности почвенных очагов данной инфекции отсутствуют. Оценка зависимости распределения почвенных очагов сибирской язви и проявления их активности от природно-географических особенностей территорий и организационно-хозяйственной деятельности человека носят разрозненный, а зачастую, противоречивый характер.

Основными функциями эпизоотологического и эпидемиологического надзора за сибирской язвой является выявление, учет, паспортизация и постоянный мониторинг санитарно-ветеринарного состояния и проявления эпизоотической и эпидемической активности стационарно неблагополучных пунктов. В связи с этим требуется детальный анализ эпидемиологической обстановки по сибирской язве, изучение территориального распределения стационарно неблагополучных пунктов и региональных особенностей проявления заболеваемости за многолетний период.

Заболевания сибирской язвой людей и сельскохозяйственных животных в Ростовской области регистрировались на протяжении XIX и XX вв. На территории Ростовской области, входившей в состав Земли Войска Донского, согласно документально подтвержденным данным, с конца XIX в. эпизоотии сельскохозяйственных животных постоянно приводили к массовому падежу скота, а также заболеваниям сотен людей. Так, с 1883 по 1908 гг. падеж составлял ежегодно от 422 до 1124 голов. В этот же период регистрировалось от 166 до 315 заболеваний людей сибирской язвой в год. Захоронения павшего скота в прошлом на месте падежа или вынужденного убоя без достаточно надежной изоляции мест захоронения и сожжения трупов павших животных вели к формированию стойких почвенных очагов сибирской язви. При этом с 1882 по 1990 гг. были зарегистрированы 818 неблагополучных пунктов. В период с 1991 по 2014 гг. отмечено проявление инфекции в 30 населенных пунктах, и только четыре из них не являлись ранее неблагополучными по сибирской язве [1,2].

Ростовская область занимает важное экономико-географическое положение и отличается благоприятными климатическими, географическими и почвенными условиями и развитым животноводством. Почвенный покров области достаточно разнообразен и представлен различными видами черноземов (64,2% площади

области), каштановыми (20,8%), луговыми и луго-болотными почвами (7,7%), а также песками, солонцами и солончаками (7,3 %) всего почвенного состава [4]. Развитие сети магистралей всех видов транспорта – наземного, воздушного, морского, а также выгодность географического положения дали возможность называть область воротами Северного Кавказа. Богатство и разнообразие донских степей способствовали развитию многоотраслевого сельского хозяйства.

Экономическое использование и хозяйственное освоение территории области под застройку, севооборот, прокладку газопроводов может быть ограничено в связи с отсутствием данных о местах сибирезаженных захоронений в районах области. Традиционно сложившаяся привязка неблагополучия к населенным пунктам часто препятствует объективной оценке потенциала опасности. Изменение названий деревень и исчезновение сел привело к тому, что некоторые неблагополучные пункты остались без «точного адреса». Необходимо использовать другие способы топографического обозначения на местности, в том числе определение географических координат [5]. Выполнить эту работу позволит использование современных компьютерных технологий.

Использование новых компьютерных технологий и разработка информационно-аналитических и информационно-прогностических программ становится все более актуальной задачей современной медицины, а внедрение геоинформационных систем (ГИС) в значительной мере будет способствовать оптимизации слежения за инфекциями в повседневной деятельности не только специалистов Роспотребнадзора, но и ветеринарных служб [6].

Цель исследования – совершенствование эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Ростовской области с использованием геоинформационной системы (ГИС).

Материалы и методы

Материалами для работы послужили данные Государственного архива Ростовской области, источники литературы и справочные материалы, в том числе, почвенные карты «Единого государственного реестра почвенных ресурсов России» Почвенного института им. В.В. Докучаева Минсельхоза России, а также информация, предоставленная специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» с 1990 г. по 2014 г.

При создании ГИС «Сибирская язва. Ростовская область» использовали компьютерную программу QuantumGIS, версия 2.2.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время в Ростовском противочумном институте Ростова-на-Дону создана ГИС «Сибирская язва. Ростовская область» с глубиной ретроспективы 132 года (1882-2014 гг.), получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620562 от 30.03.2015 г.

С помощью запросов ГИС «Сибирская язва. Ростовская область» возможно проведение сравнительно-исторического анализа данных о стационарно неблагополучных пунктах.



гополучных пунктах за любой временной интервал (от 1 года до 132 лет), как в целом по Ростовской области (рис. 1), так и по каждому административному району (рис. 2, 3); построение динамики заболеваемости людей и животных с определением тенденций (рис. 4).

ГИС позволяет проводить многофакторный пространственный анализ с привязкой к виду почв (рис. 5) и другим геофизическим факторам (среднегодовое количество осадков, и проч.). Так как с почвенно-климатическими условиями, влияющими на биологию возбудителя сибирской язвы, тесно связана активность

эпизоотических процессов в стационарно неблагополучных пунктах, наиболее длительное сохранение возбудителя наблюдается в черноземах и других богатых гумусом почвах при щелочной и нейтральной реакции среды и увлажненности почв [5]. Достаточно теплая весна с разливами рек и паводками, жаркое засушливое лето с высокими среднемесячными температурами, относительно теплая дождливая осень с сильными восточными ветрами и бесснежная зима с резкими перепадами температур способствуют эрозии почв и как следствие укоренению возбудителя в окружающей среде.

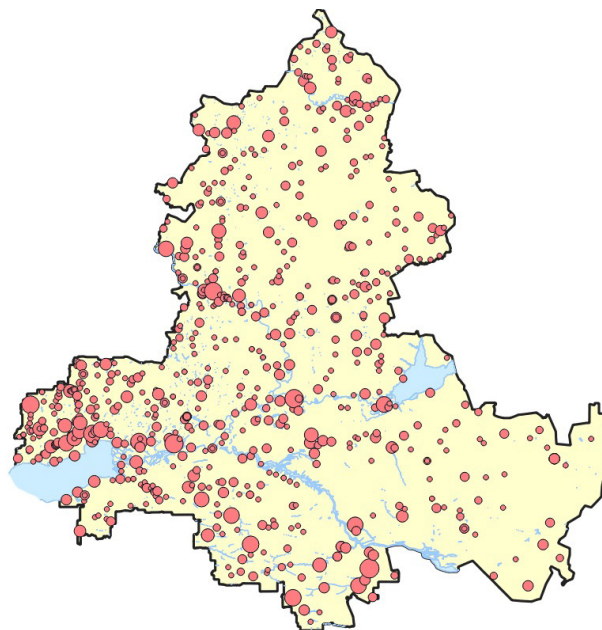


Рис. 1. Стационарно неблагополучные по сибирской язве пункты. Ростовская область, 1882-2014 гг.

○ – стационарно неблагополучный по сибирской язве пункт (размер кружочка отражает число лет регистрации заболеваемости людей и животных)



Рис. 2. Населенные пункты в Ростовской области, в которых были зарегистрированы случаи сибирской язвы в 1895 г.

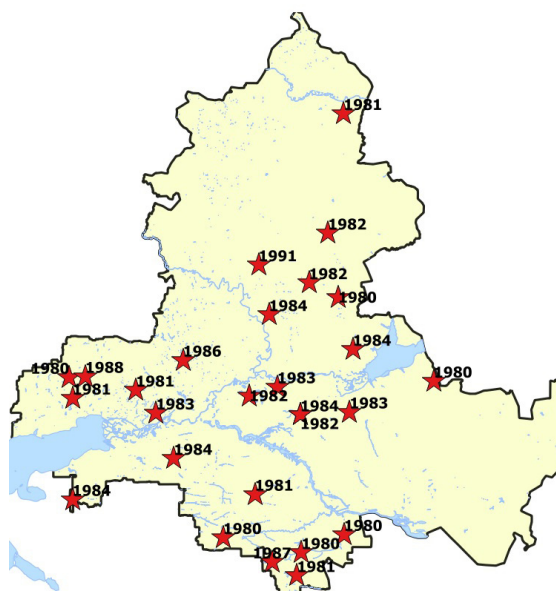


Рис. 3. Населенные пункты в Ростовской области, в которых были зарегистрированы случаи сибирской язвы в 1980-1991 гг.

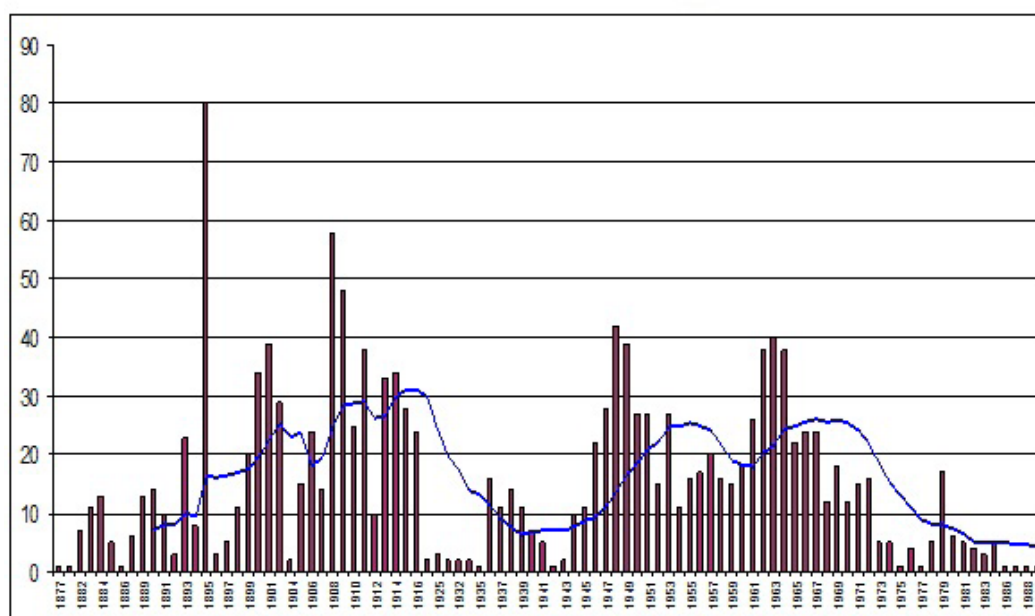


Рис. 4. ГИС «Сибирская язва. Ростовская область». Пример временного анализа (по оси ординат – количество населенных пунктов в Ростовской области, в которых были зарегистрированы случаи сибирской язвы по годам; линия тренда отображена синим цветом).

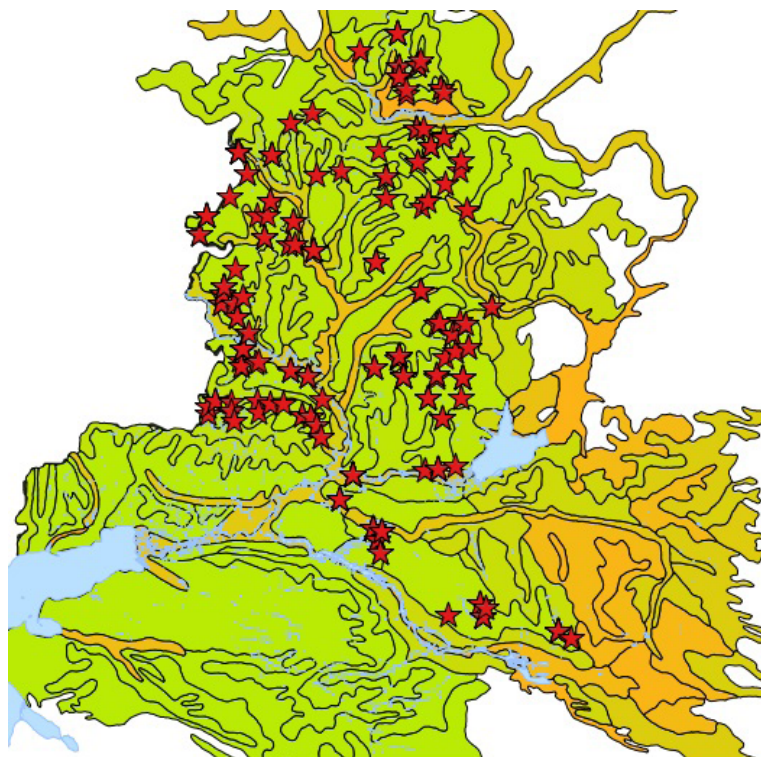


Рис. 5. Случаи сибирской язвы, зарегистрированные исключительно на территории «Черноземы южные».

ГИС позволяет выявлять пространственно-временные закономерности распространения заболеваний сибирской язвой людей и животных, устанавливать связь

между числом лет регистрации заболеваемости сибирской язвой и плотностью населения (рис. 6), поголовьем скота, площадями, используемыми под пастбища.

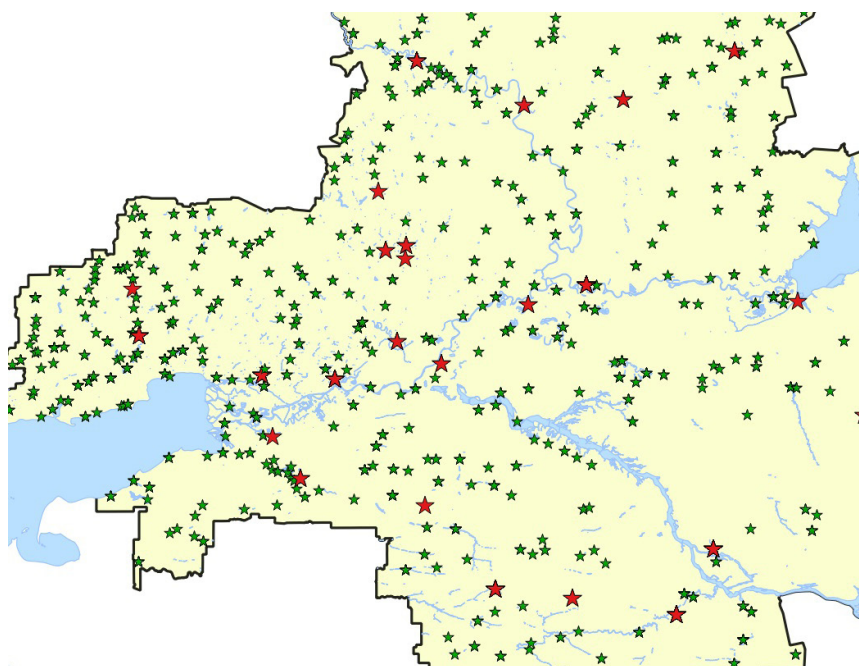


Рис. 6. Случаи заболеваний сибирской язвой в населенных пунктах (красным цветом отмечены пункты с населением более 10 000 человек, зеленым цветом – пункты с населением менее 10 000 человек)

Выводы

Таким образом, разработанная геоинформационная система «Сибирская язва. Ростовская область» даёт возможность обеспечения достоверной и актуальной информацией, отражающей эпизоотолого-эпидемиологическую обстановку, полную характеристику административных районов по учету стационарно неблагополучных пунктов, экологическую приуроченность к почвенным и ландшафтным зонам, климатогеографическим условиям. Картографический анализ данной информации дает возможность выявить районы Ростовской области, характеризующиеся разной концентрацией неблагополучных по сибирской язве пунктов, разной тенденцией проявления

их активности и разной степенью риска пунктов в отношении сибирской язвы. Содержащаяся в ГИС информация, визуализированная в электронные карты, в дальнейшем будет служить не только основой для сопряженного анализа экологической приуроченности стационарно неблагополучных пунктов к почвенным, климатическим и ландшафтным зонам на территории Ростовской области, но и для анализа закономерностей возникновения и распространения стационарно неблагополучных пунктов, дифференцированного планирования и осуществления санитарно-эпидемиологических (профилактических) и санитарно-ветеринарных мероприятий, комплекс которых должен отличаться для территорий с разной степенью концентрации и проявлению их активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Водяницкая С.Ю., Водопьянов А.С., Киреев Ю.Г., Водопьянов С.О., Айдинов Г.В., Швагер М.М., Гайбарян К.С., Половинка Н.В., Иванова Н.Г. Совершенствование эпидемиологического надзора за сибирской язвой на территории Ростовской области на основе геоинформационной системы // Современные аспекты изучения особо опасных и других инфекционных болезней: Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию Ростовского-на-Дону науч.-иссл. противочум. ин-та. – Ростов н/Д.: МиниТайп, 2014. – С. 34-38.
2. Киреев Ю.Г. Влияние почвенно-климатических и антропогенных факторов на формирование и активность почвенных очагов сибирской язвы: Автореф. ... канд. мед.наук. – М., 1990. – 15 с.
3. Сибирская язва человека: эпидемиология, профилактика, диагностика, лечение/ Маринин Л.И., Онищенко Г.Г., Кравченко Т.Б., Дятлов И.А., Тюрин Е.А., Степанов А.В., Никифоров В.В.- М.: ЗАО МП «ГИГИЕНА», 2008, -416 с.
4. Хрусталева В. П., Смагина Т. А., Меринов Ю. Н. и др. Природа, хозяйство и экология Ростовской области.- Ростов-на-Дону, 2002, - 446 с.
5. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы.- М.: «ИНТЕРСЭН», 2002. - 384с.
6. Черкасский Б.Л., Форстман Д.В., Локтионова М.Н., Шабейкин А.А., Фаизов Т.Х. Опыт использования ГИС-технологий для изучения закономерностей пространственно-временного распределения стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов// Эпидемиол. и инф. бол.-2005.-№6.- С. 19-23.

ПОСТУПИЛА: 15.05.2016



В.С. Грошин, Е.В. Чернышова, Л.В. Узунян

ЗНАЧЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДХОДА В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОВАГИНАЛЬНЫХ СВИЩЕЙ

Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: stella-star23@mail.ru

Цель: улучшение результатов лечения больных с ректовагинальными свищами за счет индивидуального обоснования выбора способа операции и формирования дифференцированного лечебно-диагностического алгоритма. **Материалы и методы:** проведена оценка результатов хирургического лечения 17 пациенток с ректовагинальными свищами. Применены две категории оперативных вмешательств. Восемью пациенткам проведено иссечение свищей с последующим послойным ушиванием операционной раны наглухо без использования компонентов сфинктеролеваторопластики. У остальных девяти пациенток операция дополнена выполнением сегментарной проктопластики, пластики стенки влагалища мобилизованным слизисто-подслизистым лоскутом после выполнения передней сфинктеролеваторопластики. **Результаты:** в первой группе больных зарегистрировано 2 рецидива заболевания. Во второй группе больных рецидивов отмечено не было. **Заключение:** использование методики радикального иссечения ректовагинального свища, дополненной передней сфинктеролеваторопластикой, является наиболее перспективным способом, позволяющим уменьшить число послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания за счет восстановления послойного строения ректовагинальной перегородки.

Ключевые слова: ректовагинальный свищ, ректовагинальная перегородка, рецидив, передняя сфинктеролеваторопластика.

V.S. Groshilin, E.V. Chernyshova, L.V. Uzunjan

THE VALUE OF AN INDIVIDUAL APPROACH IN THE CHOICE OF TREATMENT TACTICS OF RECTOVAGINAL FISTULA

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: stella-star23@mail.ru

Purpose: to improve the results of treatment in patients with recto-vaginal fistulas by individual justification of selection the method and formation of differential diagnostic and treatment algorithm. **Materials and methods:** results of surgical treatment 15 patients with rectovaginal fistulas have been evaluated. Applied two categories of surgical procedures: 8 patients underwent excision of the fistula, followed by stratified suturing wound tight without of components sfinkterolevatoroplasty. 7 patients supplemented operation performing segmental proctoplasty, plastic vaginal wall mobilized mucous and submucosal graft after anterior sfinkterolevatoroplasty. **Results:** two cases of recurrence were registered in the first group occurring. In the second group was not registered any recurrences. **Summary:** the use of radical excision techniques of rectovaginal fistula, supplemented anterior sfinkterolevatoroplasty is the most promising way to significantly reduce the number of postoperative complications and recurrence of the disease by restoring the layered structure of the rectovaginal septum.

Keywords: rectovaginal fistula, rectovaginal septum, recurrence, anterior sfinkterolevatoroplasty.



Введение

Прямокишечно-влагалищные свищи являются одной из трудных и до конца не решенных проблем колопроктологии, тазовой хирургии, гинекологии и урологии. Предложены разнообразные методы хирургического лечения ректовагинальных свищей. Несмотря на это, удельный вес рецидивов заболевания и послеоперационных осложнений остается высоким. Основной причиной этого является отсутствие индивидуального подхода к определению способа хирургического лечения ректовагинальных свищей, что побуждает к поиску более новых хирургических технологий и разработке алгоритмов лечения. Из всех генитальных свищей наиболее часто (49,3% наблюдений) встречаются кишечно-генитальные [1]. Удельный вес ректовагинальных свищей составляет 59,1% [2]. Наиболее часто встречаются фистулы низкого и среднего уровней [3].

Ректовагинальные свищи являются сложной социальной проблемой, вызывают дезадаптацию, ведут к тяжелым моральным и физическим страданиям пациентки, ставят ее в сложное взаимоотношение с семьей и окружающими.

Рассматриваемые патологические состояния способны приводить к возникновению расстройств, связанных с недержанием газов и кала, зачастую свищи развиваются на фоне аноректальной хронической патологии, осложняющейся гнойной инфекцией. Заболевание при длительном непрерывном течении отличается сложностью хирургического лечения и высоким риском развития послеоперационных рецидивов [4]. Наиболее часто ректовагинальные свищи возникают у больных молодого и трудоспособного возраста. Чаще всего производящим фактором возникновения ректогенитальных свищей являются патологические роды, отличающиеся затяжным характером с длительным безводным промежутком, возникновение разрывов промежности после родов и другие послеродовые травмы. При этом свищи характеризуются низкой локализацией, губовидным строением, рубцовым поражением тканей промежности. В таких случаях, нередко развивается недостаточность анального сфинктера. Прорыв гноя во влагалище при остром парапроктите, осложнения воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона, дивертикулярная болезнь, а также травмы ректовагинальной перегородки и операции на органах малого таза также могут послужить причиной развития прямокишечно-влагалищных свищей [5].

Непроизвольное выделение кала и газов, попадание их во влагалище вызывают мацерацию и раздражение кожи перианальной области и слизистой влагалища. Дополнительные трудности в сложившуюся ситуацию вносит и упорное, порой безуспешное лечение вагинита, поддерживаемого постоянным обсеменением кишечной микрофлорой. При наличии постоянной высокопатогенной бактериальной инфекции в области влагалища часто происходит обострение воспалительных заболеваний и со стороны мочевыводящих путей [6]. У 25% больных, вследствие травматических повреждений (разрывы в родах, перенесенные операции), длительно текущего гнойного процесса в ректовагинальной перегородке развивается различной степени недостаточность сфинктеров прямой кишки, обусловленная дефектом анального сфинктера по передней полуокружности [7].

В зависимости от причины возникновения ректовагинального свища заболевание имеет различные топографо-анатомические особенности, что требует дифференцированного подхода в выборе методов лечения. Единственный метод радикального излечения ректовагинальных свищей

— хирургический. Несмотря на то, что в настоящее время предложено более 100 способов операций, число рецидивов составляет 10-40% [8, 9]. Основными причинами раннего рецидива являются нагноения ран, неправильный выбор метода операции, технические трудности, обусловленные локализацией свища, деструкцией, рубцовой трансформацией и массивным поражением тканей промежности [9]. После многочисленных операций в ректовагинальной перегородке и промежности формируются обширные морфологические изменения, представленные рубцовыми деформациями. Современные исследования показали важность индивидуального выбора метода операции у каждой пациентки. Однако унифицированных и адаптированных алгоритмов выбора хирургической тактики, учитывающих такие факторы, как этиология свища, его синтопия, положение и ход относительно края заднего прохода, промежности, взаимоотношение дефекта или свищевого хода с мышечным аппаратом прямокишечного жома, выраженность рубцового перипроцесса, функциональное состояние запирающего аппарата прямой кишки на сегодняшний день не создано. Большинство авторов пытаются создать один, универсальный метод лечения всех форм прямокишечно-влагалищных свищей. В этой связи оптимизация лечебной тактики при ректовагинальных свищах остается весьма актуальной проблемой современной проктологии [10].

Для оптимизации хирургического лечения больных с ректовагинальными свищами необходимо четко определить тактические подходы и способы технического выполнения этапов операции, которые должны быть строго индивидуализированы с учетом клинических и объективных проявлений заболевания. Проводимые исследования позволяют уменьшить число послеоперационных рецидивов и неудовлетворительных исходов лечения до минимума [10].

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с ректовагинальными свищами за счет индивидуального обоснования выбора способа операции и формирования дифференцированного лечебно-диагностического алгоритма.

Материалы и методы

Проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения 17 пациенток с ректовагинальными свищами различной степени сложности, находившихся на лечении в клинике ГБОУ ВПО РостГМУ с 2012 по 2015 гг. Сроки послеоперационного мониторинга составляли не менее 6 месяцев. Все больные — первично поступившие в клинику РостГМУ. Доминирующим этиопатогенетическим фактором была родовая травма, разрыв промежности в родах II-III ст. с последующим инфицированием из просвета прямой кишки, в двух наблюдениях имело место самопроизвольное дренирование острого парапроктита в просвет влагалища. Пациенты исследуемых групп поступили в клинику со сформированными ректовагинальными свищами, для радикального оперативного лечения.

Пациенткам, в первую очередь проводили осмотр гинеколога, влагалищное исследование для исключения сопутствующей органической патологии и оценку состояния микрофлоры влагалища.

Больным выполнялся стандартный комплекс объективных исследований: пальцевое исследование прямой кишки, вагинальное и бимануальное исследование, при котором определяли длину анального канала, локализацию внутреннего отверстия, его размеры, высоту, наличие воспали-



тельного инфильтрата, рубцовой деформации дистального отдела прямой кишки, обычно возникающие вследствие перенесенной травмы или проведенных ранее оперативных вмешательств. Также оценивался функциональный статус внутреннего и компонентов наружного сфинктера.

Диагностический алгоритм инструментальных методов исследования включал в себя ано- и ректоскопию, ано-ректальную комплексную манометрию и профилометрию, фистулографию, эндоректальное и вагинальное УЗИ. При исследовании сложных, рецидивных свищей и последствий тяжелых разрывов промежности дополнительно выполняли проктографию, спиральную или магнитно-резонансную томографию (для оценки топографии свища и при необходимости исключения сопутствующей хирургической или онкологической патологии), при грубых рубцовых деформациях — электромиографию.

В рамках дооперационного периода больным выполнен стандартный комплекс лабораторных обследований. Проводилась оценка количественного и качественного состава патогенной микрофлоры влагалища и прямой кишки для коррекции антибактериальной терапии в послеоперационном периоде, что особенно учитывалось для больных с рецидивными ректовагинальными свищами.

Предоперационная подготовка пациенток заключалась в санации влагалища антисептиками, при возможности проводилась санация (промывание) свищевого хода растворами антисептиков.

Применены две категории оперативных вмешательств, которые представляются наиболее патогенетически обоснованными. Распределение больных на группы проведено с учетом принципов стратификационной рандомизации, включающих максимальное сходство определяющих послеоперационный прогноз качественных признаков. Так, во вторую группу клинических наблюдений (основная группа) включены исключительно пациентки, перенесшие разрыв промежности в родах III ст., острый парапроктит, а также больные с опущением и релаксацией тазового дна, то есть когорты пациенток с наилучшим послеоперационным прогнозом при выполнении стандартных вмешательств. Обязательным компонентом обеих групп являлось радикальное иссечение ректовагинальных свищей. В контрольной группе девяти пациенткам проведено иссечение свищей с ушиванием внутреннего отверстия в прямой кишке или закрытием его слизисто-подслизистым лоскутом с последующим послойным ушиванием операционной раны наглухо и пластикой стенки влагалища собственной слизистой без использования компонентов сфинктеролеваторопластики. У остальных восьми пациенток (основная группа) примененная операция модифицирована за счет выполнения сегментарной проктопластики зоны внутреннего свищевого отверстия в прямой кишке П-образным перемещенным полнослойным лоскутом стенки кишки, фиксированным швами по периметру раны стенки кишки, а дефект стенки влагалища «укрыт» мобилизованным слизисто-подслизистым лоскутом после выполнения предварительной передней сфинктеролеваторопластики (подобно операциям при ректоцеле) с ушиванием передних порций мышц, поднимающих задний проход и созданием фасциально-мышечной прослойки в ректовагинальной перегородке в зоне иссеченного свища (подана заявка на получение патента РФ, получена приоритетная справка).

Использование синтетических пластических материалов (полипропиленовые сетки и аллопластические материалы), как то описано во многих отечественных и зарубежных ис-

следованиях, в данных группах больных не применялось ввиду высокого удельного веса нагноения ран, септических осложнений, возникающих вследствие использования пластических материалов при хронической гнойной инфекции. Даже при отсутствии рецидивов у данной категории больных осложнениями могут являться грубые рубцовые деформации промежности, дисфункция мышечного аппарата промежности и тазового дна, диспареунии.

Результаты и их обсуждение

В послеоперационном периоде создавались наиболее благоприятные условия для заживления раны и быстрого восстановления больных, а именно режим, диета, коррекция общих и местных нарушений, перевязки.

Начиная с первых суток после оперативного вмешательства пациенткам выполнялись ежедневные перевязки, во время которых производилось спринцевание влагалища растворами антисептиков.

Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных ректовагинальными свищами. Среди пациенток, которым выполнено иссечение свища с послойным ушиванием операционной раны наглухо и пластикой стенки влагалища собственной слизистой без использования компонентов сфинктеролеваторопластики (сроки заживления ран составляли до 20 дней), зарегистрировано 2 рецидива заболевания, возникших через 1-1,5 месяца после операции, связанных с отсутствием адекватного разобщения между стенками влагалища и прямой кишки, инфицированием раны, прорезыванием швов. Для профилактики гнойно-септических осложнений больным проводилась антибактериальная терапия, длительность которой у данной группы пациенток составила от 7 до 10 дней. Купирование послеоперационного умеренно выраженного болевого синдрома (от 3,5 до 6 баллов по визуально-аналоговой шкале в первые сутки после операции), осуществляемое ненаркотическими анальгетиками, выполнялось в течение 3-6 дней.

В группе больных, которым выполнено иссечение ректовагинального свища с сегментарной проктопластикой, передней сфинктеролеваторопластикой и пластикой стенки влагалища мобилизованным слизисто-подслизистым лоскутом (сроки заживления составили до 15 дней), рецидивов заболевания не зарегистрировано. Однако в одном наблюдении после применения комбинированной методики отмечено инфильтративное воспаление в послеоперационной ране с прорезыванием швов, не повлекшее за собой развитие рецидива, купированное консервативными методами в течение двух недель.

Длительность антибактериальной терапии составила 5-7 дней. Купирование болевого синдрома проводилось до 6 суток, в более поздние сроки продолжающейся потребности в парентеральном введении анальгетиков не было. По результатам анализов, при стандартном течении послеоперационного периода у больных обеих групп данных за наличие значимых воспалительных реакций не отмечалось (лейкоцитоз не превышал $9,3 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево был минимален — палочкоядерных не более 10%, лимфопении не было). Исключения составили наблюдения с рецидивами и пациентки с инфильтративными изменениями раны в раннем послеоперационном периоде, что проявилось умеренным лейкоцитозом. У данной больной отмечалось повышение температуры до субфебрильных цифр. На фоне проводимой терапии данные проявления



были ликвидированы в течение трёх суток. Отметим, что у двух пациенток, с выявленными впоследствии рецидивами ректовагинальных свищей все же отмечались воспалительные сдвиги лабораторных тестах (на 5-е и 7-е сутки после операции, максимальный лейкоцитоз составлял $12,5 \times 10^9/\text{л}$). В совокупности с данными объективного физикального контроля мы трактуем это как ранние «предвестники» рецидивов, вероятными причинами которых считаем микроабсцедирование инфильтратов, нагноение гематомы ректовагинальной перегородки в зоне операционных ран и негерметичность швов прямой кишки.

В сроки от 6 до 12 месяцев восьми больным, которым выполнено иссечение ректовагинального свища с применением модифицированной методики проведены контрольные эндоректальные ультразвуковые исследования, которые показали положительную динамику изменений – отсутствие диастаза между леваторами, разрешение воспалительного инфильтрата соответствие толщины ректовагинальной перегородки нормальным показателям.

Таким образом, в результате исследования были определены значимые преимущества и перспективность предложенного способа с использованием передней сфинктеропластики. Предложенная методика позволяет послойно восстановить структуру ректовагинальной перегородки, препятствуя распространению инфекции из просвета прямой кишки на ректовагинальную перегородку и во влагалище, тем самым являясь необходимым этапом профилактики послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания, о чем свидетельствуют непосредственные и отдаленные результаты исследования. Уменьшение сроков заживления послеоперационной раны, длительности применения антибактериальной терапии, меньшая потребность в использовании обезболивающих и противовоспалительных средств, также показывают перспективность предложенного способа.

Выводы

Проведенные исследования показали, что использование методики радикального иссечения ректовагинального

свища, дополненной сегментарной проктопластикой, передней сфинктеропластикой и пластикой стенки влагалища мобилизованным слизисто-подслизистым лоскутом (с его боковым перемещением) является наиболее перспективным способом, позволяющим значительно уменьшить число послеоперационных осложнений и рецидивов заболевания.

Разобщение стенок ректовагинальной перегородки, создание между ними фасциально-мышечной прослойки за счет передней сфинктеропластики обеспечивает восстановление анатомических структур промежности и тазового дна, препятствуя распространению инфекционного процесса из просвета прямой кишки в ректовагинальную перегородку и во влагалище. Полученные во второй клинической группе стабильные положительные результаты, подчеркивают правильность выбранной тактики, поскольку именно эти пациентки исходно имели наибольший риск развития осложнений и послеоперационных рецидивов заболевания.

Данный способ способствует уменьшению болевого синдрома, восстановлению функциональных характеристик прямой кишки и ее запирающего аппарата, о чем свидетельствуют полученные нами непосредственные и отдаленные результаты. Метод отличается хорошим косметическим эффектом.

Практическое внедрение разработанной и патогенетически обоснованной модифицированной методики операции позволит уменьшить продолжительность пребывания больных в стационаре за счет ранней реабилитации и уменьшения числа послеоперационных осложнений. Уменьшение рецидивов заболевания позволяет сократить число повторных госпитализаций больных, что подчеркивает социальную и экономическую эффективность предложенного метода. Отдельные хирургические приемы при выполнении мобилизации лоскута стенки влагалища и пластического этапа операции нуждаются в техническом анализе и совершенствовании по мере набора материала, что требует дальнейших исследований, однако уже сейчас преимущества метода убедительны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. – М., 2006. – 432с.
2. Van der Hagen S., Baeten C., Soeters P. B., van Gemert W. Long-term outcome following mucosal advancement flap for high perianal fistulas and fistulotomy for low perianal fistulas. // *Colorectal Dis.* - 2006. - V. 21. - P. 784-790.
3. Мусаев Х.Н. Хирургическое лечение прямокишечно-влагалищных свищей. *Хирургия*, 2009. - N 9. - С.55-58.
4. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Этиология, диагностика и основные хирургические принципы лечения кишечно-генитальных свищей // *Акуш. и гин.* – 2001. - №9. – С.21-23
5. Додица А.Н. Лечение больных с неполными внутренними, коловагинальными свищами, после сфинктеросохраняющих операций на прямой кишке: Дис. ... канд. Мед. наук. – М., 1998. – 122с.
6. Ommer A, Herold A., Berg E. S3-Leitlinie: Rectovaginal Fisteln (ohne M. Crohn) // *Coloproctology*. – 2012. – Vol. 34. – P. 211 – 246.
7. Holtmann M., Neurath M. Anti-TNF strategies in stenosing and fistulizing Crohn's disease // *Colorectal Dis.* - 2005. - V. 20. - P. 1-8.
8. Смирнов В.Е., Лаврешин П.М., Муравьев А.В., Гобеджишвили В.К., Линченко В.И. Хирургическая тактика в лечении больных с ректовагинальными свищами. // *Материалы Всероссийской конференции заведующих кафедрами общей хирургии ВУЗов РФ, Ростов-на-Дону*, 2001.
9. Проценко В.М. Хирургическое лечение толстокишечно-влагалищных свищей: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 267с.
10. Шелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. *Справочник по колопроктологии*. – М.: Литтерра, 2012. – 608с.

ПОСТУПИЛА: 02.03.2016



УДК 616.33-002.153-007.23-053.2

Э.В. Дудникова, Э.В. Гилис, А.В. Зазьян, В.Г. Зазьян, М.В. Бухтоярова,
А.С. Бадьян, Н.У. Азиева

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ HELICOBACTER PYLORI CAGA, VACA, DUPA НА ФОРМИРОВАНИЕ АТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

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

Цель: выявить взаимосвязь между развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка и наличием факторов патогенности *Helicobacter pylori* у детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД). **Материалы и методы:** обследованы 96 детей (8-14 лет). Всем детям были проведены эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка, гистологическое исследование биоптатов, диагностику *H. pylori*, генотипирование *H. pylori*. **Результаты:** для группы с атрофическими изменениями характерен значительно больший процент *H. pylori*-позитивных пациентов, I серотип *H. pylori* (CagA+ и VacA+) и превалировал субтип VacAm1 (χ^2 : $p < 0,005$), а у пациентов без атрофических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) достоверно чаще определялся VacAm2. Наличие *dupA* гена ассоциировано с низким шансом развития атрофии. **Выводы:** выявлены взаимосвязи между формированием атрофических изменений слизистой оболочки желудка и наличием *vacA*, *cagA*, *dupA* *Helicobacter pylori* у детей с хроническим гастродуоденитом.

Ключевые слова: *H. pylori*, факторы патогенности, хронический гастрит, гастродуоденит, дети.

E.V. Dudnikova, E.V. Gilis, A.V. Zaz'yan, V.G. Zaz'yan, M.V. Buhtoyarova,
A.S. Badian, N.U. Azyeva

THE INFLUENCE OF FACTORS PATHOGENICITY OF HELICOBACTER PYLORI CAGA, VACA, DUPA ON THE DEVELOPMENT OF ATROPHIC CHANGES IN THE MUCOUS MEMBRANE OF THE STOMACH IN DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: emmazazyan@mail.ru

Purpose: to identify the relationship between the development of atrophic changes of gastric mucosa and the presence of *Helicobacter pylori* pathogenicity factors in children with CGD. **Materials and Methods:** the study involved 96 children (8-14 years). All children were held esophagogastroduodenoscopy with biopsy mucosa antrum, histological examination of biopsy samples, diagnose *H. pylori*, genotyping of *H. pylori*. **Results:** in the group with atrophic changes characterized by a significantly higher percentage of *H. pylori*-positive patients, I serotype of *H. pylori* (CagA + and VacA +) and prevailed subtype VacAm1 (χ^2 : $p < 0,005$), and in patients without atrophic changes in the coolant significantly more often determined VacAm2. Availability *dupA* gene is associated with a lower chance of atrophy. **Summary:** the relationships between the formation of atrophic changes of gastric mucosa and the presence of *vacA*, *cagA*, *dupA* *Helicobacter pylori* in children with chronic gastroduodenitis

Keywords: *H. pylori*, pathogenicity factors, chronic gastritis, gastroduodenitis, children.



Введение

В структуре заболеваний органов пищеварения устойчиво доминируют хронические воспалительные болезни верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), имеющие преимущественно сочетанное поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). В России ежегодно регистрируется более 1 млн случаев заболеваний ВОПТ. Известно, что пик заболеваемости ВОПТ приходится на период полового созревания. В последнее время в мире регистрируется снижение частоты язвенной болезни (ЯБ) при одновременном увеличении числа больных, страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), что дало основание называть XX в. веком ЯБ, а XXI в. – веком ГЭРБ [1].

В настоящее время инфекция *H. pylori* считается важнейшим этиопатогенетическим звеном развития хронического гастрита (тип В), дуоденита (гастродуоденита), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфомы и некардиального рака желудка (РЖ) [2].

Согласно современным представлениям, *H. pylori* вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: микроорганизм обуславливает (прямо или косвенно) дисрегенераторные процессы, которые служат важной составляющей в патогенезе гастрита; *H. pylori* влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов слизистой оболочки желудка.

Под воздействием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка развиваются процессы дистрофии и атрофии. Это уменьшает продукцию желудочной слизи, которая предохраняет эпителий от действия агрессивных факторов желудочного сока и приводит к развитию кишечной метаплазии [3].

Эпидемиологические исследования показали тесную связь между РЖ и *H. pylori*. Присутствие данного микроорганизма в 4-5 раз увеличивает риск развития данной онкопатологии, в большей степени, если инфицирование произошло в детском возрасте [4,5].

Атрофические изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ), развивающиеся на фоне хронического воспаления, являются предпосылкой для развития дисрегенераторных изменений, метаплазии, дисплазии, которые резко увеличивают риск развития РЖ [6,7,8,9].

При наличии хронического атрофического пангастрита, ассоциированного с *H. pylori*, вероятность возникновения РЖ возрастает многократно [10]. С ним связывают развитие до 80% дистальных аденокарцином желудка [11].

Цель исследования – выявить взаимосвязь между развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и наличием факторов патогенности *vacA*, *cagA*, *dupA* *Helicobacter pylori* у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 96 детей (49 мальчиков и 47 девочек). Всем детям был проведен комплекс

специальных методов обследования, включающий в себя общеклиническое исследование, оценку стадии полового развития по J. M. Tanner, эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой оболочки антрального отдела желудка, гистологическое исследование биоптатов, диагностику *H. pylori*, УЗИ органов брюшной полости и почек, генотипирование *H. pylori*.

Верификацию *H. pylori* осуществляли при помощи ультра-экспресс уреазного дыхательного теста «ХЕЛИК-тест», быстрого уреазного теста «ХЕЛПИЛ-тест», а также с использованием быстрого уреазного теста «RU-тест», полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бактериоскопического метода в гастробиоптатах, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови.

Для определения генов факторов вирулентности среди полногеномных последовательностей штаммов *H. pylori* использовали программу для ПЦР *in silico*, разработанную во ФКУЗ РостНИПЧИ Роспотребнадзора [Водопьянов А.С., 2013].

Для генотипирования штаммов *H. pylori* в отношении *cagA*, *vacA* использовали набор реагентов НПФ «Литех»: «Хеликопол СА» и «Хеликопол ВА», «Хеликопол ВА» (Москва) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Критерии включения в исследование:

1. Дети в возрасте 8–14 лет, находящиеся в I–III СПР, самостоятельно и родители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие заболеваний ВОПТ (гастрит, гастродуоденит).

Критерии исключения:

1. Нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании.
2. Наличие противопоказаний для проведения процедур, входящих в комплекс обследования.
3. Несоблюдение требований, предъявляемых протоколом исследования.
4. Дети, которые в течение месяца до начала исследования принимали препараты, к которым чувствителен *H. pylori*.
5. Наличие у пациента клинически значимых сопутствующих заболеваний, требующих активного лечения.
6. Онкологические заболевания любой локализации.
7. Сопутствующие врожденные заболевания желудка, тонкого и толстого кишечника.

В зависимости от наличия атрофических изменений СОЖ, были сформированы 2 клинические группы: I – дети, у которых не выявлена атрофия (76 детей); II – атрофия обнаружена (20 человек). Группы сопоставимы по возрасту, полу и стадиям полового развития.

Для изучения особенностей клиники воспалительных заболеваний верхнего отдела ЖКТ использовали метод клинической оценки заболевания, разработанный Л.К. Андрищевой, С.М. Макеевым (1985 г.). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев χ^2 , Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМУ).



Результаты и их обсуждение.

На основании данных комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, включая ЭГДС с прицельной биопсией антрального отдела желудка, ГЭРБ диагностирована у 97 % (74) обследуемых I группы и 90% (18) II группы. Характерной особенностью было сочетанное поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

В исследовании был использован интегральный показатель патологии для более точной оценки клинической картины в зависимости от наличия атрофии. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимых различий в выраженности клинических симптомов у пациентов I и II групп ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли эндоскопического исследования со взятием биоптатов для своевременного диагностирования атрофических изменений СОЖ.

В результате проведенного анализа данных о наличии и степени обсемененности *H. pylori* установлено, что для группы с атрофическими изменениями характерен значимо больший процент *H. pylori*-позитивных пациентов (χ^2 : $p < 0,05$).

При оценке данных морфологического исследования выявлено, что слабая степень активности гастрита достоверно чаще встречалась у пациентов I группы, в то время как высокая у детей из II группы (χ^2 : $p = 0,017$), а также атрофические изменения СОЖ были сопряжены с наличием склеротических изменений (χ^2 : $p = 0,045$).

При оценке влияния наличия *H. Pylori* на развитие

атрофических изменений в СОЖ достоверных различий не получено. При отдельном рассмотрении влияния *CagA* или *VacA* на развитие атрофии статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$), однако все дети с атрофическими изменениями в СОЖ имели I серотип *H. pylori* (*CagA*+ и *VacA*+).

Частота субтипа *VacAm1* превалировала в группе детей с атрофией (χ^2 : $p < 0,005$), а у пациентов без атрофических изменений в СОЖ достоверно чаще определялся *VacAm2* (χ^2 : $p < 0,05$). При различных комбинациях аллелей *s* и *m* статистически значимых различий в частоте выявления атрофии не получено ($p > 0,05$).

При рассмотрении влияния фактора *dupA* на развитие атрофии получены статистически значимые различия (χ^2 : $p < 0,05$). При наличии атрофии *dupA*+ штамм был выявлен у 1 ребенка, а при отсутствии – у 11 детей. Таким образом, наличие *dupA* гена ассоциировано с низким шансом развития атрофии.

Заключение

Выявленные взаимосвязи между формированием атрофических изменений слизистой оболочки желудка и наличием *vacA*, *cagA*, *dupA* *Helicobacter pylori* у детей с хроническими воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта могут быть использованы в качестве биомаркера неблагоприятного течения *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дудникова Э.В. Персонализированный подход к лечению хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с учётом полиморфизма гена CYP2C19 / Азиева Н.У., Бадьян А.С., Чернова М.С., Азиева Л.Д. // Медицинский вестник Юга России. - 2015. - №.4. - С. 44-47.
2. Маев И.В. Кларитромицин как основной элемент эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, С.А. Кочетов // Consilium medicum. Гастроэнтерология, - 2011. - №1. - С. 88- 93.
3. Шкитин В.А. Роль *Helicobacter pylori* в патологии человека / В.А. Шкитин, А.И. Шпирна, Г.Н. Старовойтов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2002. - Т. 4. - №. 2. - С. 128-145.
4. Дудникова Э.В. Генный полиморфизм фактора торможения миграции макрофагов и *helicobacter pylori* / Э.В. Дудникова, М.С. Чернова, А.С. Бадьян, А.С. Водопьянов, Р.В. Писанов, С.А. Заруцкий, Э.В. Зазьян, Н.У. Азиева // Медицинский вестник Волгоградского медицинского университета. - 2011. - №. 107. - С. 66-69.
5. Маев И.В. Что мы знаем о хроническом гастрите / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Г. Андреев, С.А. Кочетов // Фарматека. - 2011. - Т. 10. - С. 10-17.
6. Агеева Е.С. Роль TNF- α в развитии *helicobacter pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита. / Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева // Сибирское медицинское обозрение. - 2013-№ 3. - с.30-32.
7. Соломенцева Т. А. Хроническое воспаление в желудке - путь к канцерогенезу // Сучасна гастроентерологія. - 2013. - №. 5. - С. 73.
8. Янкин А.В. Скрининг рака желудка / А.В. Янкин // Практическая онкология. - 2010. - Т. 11, № 2. - С. 96-101.
9. Uemura N. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer / Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 784-789.
10. Ando T. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer / Ando T., Goto Y., Maeda O. et al. // World J. Gastroenterol. - 2006. - Vol. 12. - P. 181-186.
11. Баранская Е.К. Клинический спектр предраковой патологии желудка / Е.К. Баранская, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - Т. 12. - №. 3. - С. 7-14.

ПОСТУПИЛА: 14.02.2016



А.Н. Кивва¹, К.А. Новиков¹, Ю.В. Тышлек¹,
М.Ю. Каймакчи², Ю.А. Войналович-Ханова³

ХАРАКТЕРИСТИКА УГЛА ГРУДИНЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

¹Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. E-mail: kivva@aaanet.ru

²Областной консультативный диагностический центр,
Россия, 344010, Ростов-на-Дону, Пушкинская ул., 127. E-mail: despreg@omldc-rnd.ru

³Областная клиническая больница № 2,
Россия, 344029, Ростов-на-Дону, 1-й Конной Армии ул., 33. E-mail: ob2-polik@mail.ru

Цель: определение величины угла грудины у детей дошкольного возраста. **Материалы и методы:** посредством ультразвукового исследования определена величина угла грудины у 27 детей (12 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от четырех до шести лет, разделенных в зависимости от возраста на три группы. В каждой возрастной группе имелись подгруппы мальчиков и девочек. **Результаты:** у детей дошкольного возраста угол грудины равен $189,74 \pm 1,29^\circ$. У мальчиков дошкольного возраста он составляет $189,54 \pm 1,8^\circ$, а у девочек этой возрастной группы величина угла грудины достигает $190 \pm 1,76^\circ$. **Заключение:** проведенное исследование выявило, что величина угла грудины у детей дошкольного возраста достаточно стабильна и не зависит от возраста и пола ребенка. Вместе с тем, у детей дошкольного возраста наблюдается индивидуальный характер отклонения (до 25°) рукоятки грудины относительно её тела кзади, что необходимо учитывать при выполнении оперативных вмешательств.

Ключевые слова: угол грудины, дети, ультразвуковое исследование.

A.N. Kivva¹, K.A. Novikov¹, Y.V. Tyshlek¹, M.Y. Kaimakchi²,
Y.A. Voinalovich-Khanova³

CHARACTERISTICS OF STERNAL ANGLE IN PRESCHOOL CHILDREN

¹Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: okt@rostgmu.ru

²Regional Advisory Diagnostic Center,
127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don, 344010, Russia. E-mail: despreg@omldc-rnd.ru

³Regional Clinical Hospital No. 2,
33 Pervoy Konnoy Armii St., Rostov-on-Don, 344029, Russia. E-mail: ob2-polik@mail.ru

Purpose: the paper is devoted to the study of sternal angle in preschool children. **Materials and methods:** ultrasonography was used to detect the sternal angle value in 27 children (12 boys and 15 girls) at the age from four to six years, subdivided into 3 groups according to age. Each age-based group included subgroups of boys and girls. **Results:** it has been established that the sternal angle in preschool children is $189,74 \pm 1,29^\circ$. Its value for the preschool boys was $189,54 \pm 1,8^\circ$, in girls of the same age group the sternal angle reached $190 \pm 1,76^\circ$. **Summary:** performed study has revealed that the sternal angle value in preschool children is sufficiently stable and independent from the child's age and sex. At the same time, preschool children exhibit individual reclination (up to 25°) of the manubrium relatively to the body of sternum, which should be considered during surgery.

Keywords: sternal angle, infants, ultrasonography.



Введение

В последние годы для различных целей разработаны новые методы оперативного воздействия на грудину у детей [1,2]. В связи с этим, актуальным является дальнейшее всестороннее изучение грудины [3,4,5], в том числе и с помощью ультразвукового исследования [6,7]. Особенно важными в прикладном аспекте являются сведения о характере соединения рукоятки грудины с телом. При сочленении этих составных частей грудины образуется угол грудины, являющийся наружным ориентиром, важным для врачей различных специальностей [8]. Однако существуют лишь единичные работы, определяющие величину этого угла [9,10]. Работ, оценивающих угол грудины у детей дошкольного возраста, чрезвычайно мало.

Цель исследования – определение величины угла грудины у детей дошкольного возраста.

Материалы и методы

Были обследованы 27 детей в возрасте от 4 до 6 лет (12 мальчиков и 15 девочек). Эти дети были разделены в зависимости от возраста на 3 группы (четырёхлетние, пятилетние и шестилетние). Каждая возрастная группа делилась на подгруппы мальчиков и девочек. Первая возрастная группа включала 7 человек, вторая группа – 11 детей, третья – 9 человек. Всем детям при помощи УЗИ аппарата Samsung Medison Accuvix V20 было выполнено измерение величины угла грудины, между наружными поверхностями рукоятки и тела грудины при помощи инструмента «прямая линия», входящего в стандартный набор измерительно-вычислительных функций аппарата УЗИ. Исследованные величины угла грудины в группах и подгруппах были представлены в виде выборочного среднего значения и его стандартной ошибки средней величины, которые рассчитаны в модуле описательная статистика. Различия между двумя группами (подгруппами) оценивались с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия между средними величинами одновременно во всех группах оценивали с помощью дисперсного анализа и критерия Крускала-Уоллиса. Все проведенные нами исследования были разрешены и одобрены на заседании Локального независимого этического комитета ГБОУ ВПО «Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России». Выписка из протокола заседания ЛНЭК № 12/14 от 26.06.2014.

Результаты и их обсуждение

Методика ультразвукового исследования угла грудины является простой, доступной, неинвазивной и информативной.

Максимальная величина угла грудины у обследованных детей дошкольного возраста составила 205 градусов и выявлена у девочки шести лет. Минимальный же угол грудины у наблюдаемых детей дошкольного возраста равен 180 градусам и зарегистрирован у двух детей: мальчика 5 лет и девочки 4 лет. Следовательно, размах величины угла грудины в данной возрастной группе достиг 25 градусов. Средняя величина угла грудины для всех детей дошкольного возраста равнялась $189,74 \pm 1,29$ градусов.

Максимальное значение величины угла грудины среди мальчиков дошкольного возраста (198 градусов), отмечено у мальчика пяти лет. Показатель минимального угла грудины равнялся 180 градусам и зафиксирован также у мальчика пятилетнего возраста. Размах между максималь-

ным и минимальным значениями величины угла грудины у мальчиков дошкольного возраста составил 18 градусов. Среднее же значение величины угла грудины у мальчиков раннего возраста достигло $189,54 \pm 1,80^\circ$.

Среди девочек дошкольного возраста наименьшая величина угла грудины (180 градусов) выявлена у четырехлетней девочки. Максимальная величина угла грудины, достигшая 205 градусов, наблюдалась у девочки в возрасте шести лет. Размах величины угла грудины среди девочек этой возрастной группы, превысил аналогичный показатель мальчиков и был равен 25 градусам. Среднее значение угла грудины у девочек дошкольного возраста составило $190 \pm 1,76^\circ$. Это несколько больше чем у мальчиков, но статистически достоверной разницы (при использовании критерия Манна-Уитни) между величинами угла грудины у мальчиков и девочек дошкольного возраста не выявлено.

Вероятно, отсутствие статистически значимых различий в величинах угла грудины у мальчиков и девочек дошкольного возраста жизни указывает на то, что исследуемая величина не зависит от пола ребенка дошкольного возраста. Фактом, подтверждающим это заключение, является и небольшая разница между крайними показателями величины угла грудины в подгруппах мальчиков и девочек дошкольного возраста. Так, разница между максимальными величинами угла грудины у девочек и мальчиков исследуемой возрастной группы составляет лишь 7 градусов. А разница между минимальными величинами угла грудины у девочек и мальчиков дошкольного возраста вообще отсутствует. Вместе с тем, значительный показатель (25 градусов) размаха величины угла грудины у детей дошкольного возраста свидетельствует об индивидуальном характере смещения рукоятки грудины кзади относительно тела грудины у детей этой возрастной категории.

При обработке результатов внутригруппового сравнения было установлено, что максимальный угол грудины среди детей четырех лет составил 189 градусов, минимальный – 180 градусов, размах – 9 градусов (у девочек). Проведенное статистическое исследование с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни выявило, что разница средних значений угла грудины у мальчиков и девочек четырехлетнего возраста статистически не значима.

Среди пятилетних детей максимальный угол грудины 205 градусов зарегистрирован у девочки, а минимальный – 180 градусов – выявлен у мальчика. Размах величины угла грудины у детей пятилетнего возраста составил 25 градусов. Это наибольший размах угла грудины среди всех возрастных групп. У пятилетних мальчиков максимальный угол грудины составил 198 градусов. А минимальный угол грудины в подгруппе девочек был равен 185 градусов. Размах угла грудины у девочек пятилетнего возраста был 20 градусов, а у мальчиков этой группы – 18 градусов. Разница между средними значениями угла грудины у пятилетних мальчиков и девочек очень незначительна и статистически не достоверна (оценка производилась при помощи порядкового критерия Манна-Уитни).

В группе детей шестилетнего возраста у девочки максимальный угол грудины – 200 градусов, у мальчика минимальный – 183 градуса. Размах между максимальным и минимальным значениями величины угла грудины у детей третьей возрастной группы составил 17 градусов. У мальчиков этой группы регистрировались максимальное значение угла грудины – 195 градусов, а у шестилетних девочек минимальное – 190 градусов. Таким образом, размах между максимальным и минимальным значением угла грудины у шестилетних девочек равнялся 10 градусам, а в подгруппе мальчиков – 12 градусов. Различия между величинами угла грудины у мальчиков и девочек третьей



возрастной группы статистически значимым не является (исследование проводилось с применением рангового критерия Манна-Уитни).

Статистически недостоверно и определяемое по критерию Крускала-Уоллиса различие групп четырехлетних, пятилетних и шестилетних детей по величине угла грудины. Также не выявлена статистически значимая разница по показателю угла грудины между возрастными группами мальчиков. Аналогичные результаты получены и при сравнении возрастных групп девочек.

Проведенный анализ полученных результатов исследования не выявил четкой связи между максимальными либо минимальными величинами угла грудины и возрастом ни у мальчиков, ни у девочек.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание очень незначительное, статистически незначимое отличие средних групповых показателей величин угла грудины у мальчиков и девочек во всех трех возрастных группах. Статистически незначимо (при использовании непараметрического критерия Манна-Уитни) разнятся между собой и величины угла грудины у всех обследованных мальчиков и у всех обследованных девочек дошкольного возраста. Применение непараметрического критерия Крускала-Уоллиса не обнаружило статистически достоверных различий выборок четырехлетних, пятилетних и шестилетних мальчиков между собой по величине угла грудины. Также не выявлена с помощью критерия Крускала-Уоллиса статистически значимая разница по показателю угла грудины между возрастными группами девочек. Всё это, несомненно, показывает, что у мальчиков и девочек дошкольного возраста во всех возрастных группах величина угла грудины примерно одинакова. Следовательно,

величина угла грудины у детей дошкольного возраста не зависит от пола.

Практически совпадают между собой и средние групповые показатели величины угла грудины. Это указывает на то, что величина угла грудины у детей почти не меняется в возрасте от четырех до шести лет. Следовательно, у детей дошкольного возраста величина угла грудины не зависит от возраста. Данный вывод удостоверяет и отсутствие статистически достоверных различий показателей угла грудины в группах четырехлетних, пятилетних и шестилетних детей, обнаруженное с помощью критерия Крускала-Уоллиса.

Вместе с тем, само наличие размаха величины угла грудины, достигающее у детей дошкольного возраста 25 градусов, свидетельствует о возможности индивидуальных особенностей взаиморасположения рукоятки и тела грудины.

Выводы

1. Угол грудины у детей дошкольного возраста равен $189,74 \pm 1,29^\circ$. У мальчиков дошкольного возраста он составляет $189,54 \pm 1,8^\circ$, а у девочек этой возрастной группы величина угла грудины достигает $190 \pm 1,76^\circ$.
2. Проведенное исследование выявило, что величина угла грудины у детей дошкольного возраста достаточно стабильна и не зависит от возраста и пола ребенка.
3. Вместе с тем, у детей дошкольного возраста наблюдается индивидуальный характер отклонения (до 25°) рукоятки грудины относительно её тела кзади, что необходимо учитывать при выполнении оперативных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чепурной Г.И., Кивва А.Н., Чепурной М.Г., Новиков К.А., Каймакчи М.Ю., Войналович-Ханова Ю.А. Способ наложения шейного эзофагоколоанастомоза при пластике пищевода у детей // Патент России. № 2552095. 2015. Бюл. № 16.
2. Чепурной М.Г., Чепурной Г.И., Кацупеев В.Б. Способ наложения шейного эзофагоколоанастомоза при пластике пищевода у детей // Патент России №. 2438606. 2012. Бюл. №1.
3. Созыкин А.А., Кивва А.Н., Новиков К.А. Относительные объемы морфологических компонентов, составляющих рукоятку грудины у детей раннего возраста// Медицинский вестник Юга России.- 2014.-№3.-С.136-139.
4. Созыкин А.А., Кивва А.Н., Новиков К.А. Гистотопографические особенности мышц, расположенных на рукоятке грудины у детей раннего возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5; URL: www.science-education.ru/119-14737 (дата обращения: 03.10.2014).
5. Созыкин А.А., Кивва А.Н., Овсиенко Т.Е., Новиков К.А., Войналович-Ханова Ю.А. Иммуногистохимическое исследование процессов пролиферации и апоптоза в клетках костной и гемопоэтической тканей рукоятки грудины у детей раннего возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/123-19751> (дата обращения: 17.06.2015).
6. Biswas S. Emergent Median Sternotomy for Mediastinal Hematoma: A Rare Complication following Internal Jugular Vein Catheterization for Chemoport Insertion-A Case Report and Review of Relevant Literature / Biswas S., Sidani M., Abrol S. // Case Rep Anesthesiol. 2014. Vol. 2014. P. 172-190.
7. Кивва А.Н., Новиков К.А., Каймакчи М.Ю., Войналович-Ханова Ю.А., Дошина М.Ю. Ультразвуковое исследование толщины рукоятки грудины в разных её отделах у детей раннего возраста// Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–7. – С. 1366-1369.
8. Swartz M. H. Textbook of physical Diagnosis, seventh edition / Swartz M. H. – Elsevier. 2014. Chapter 10. P. 315-342.
9. Кивва А.Н., Новиков К.А., Каймакчи М.Ю., Войналович-Ханова Ю.А., Дошина М.Ю. Характеристика угла грудины у детей раннего возраста. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3; URL: www.science-education.ru/123-19482 (дата обращения: 03.06.2015).
10. Fokin A. A. Anatomical, Histologic, and Genetic Characteristics of Congenital Chest Wall Deformities / Fokin A. A., Steuerwald N. M., Ahrens W. A., et. al. // Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2009. Vol. 21. P. 44-57.

ПОСТУПИЛА: 10.02.2016



И.С. Лапшина¹, В.А. Андреев², Т.В. Мякишева¹

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАБОТЫ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ СЛУЖБЫ В КАЛУЖСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Смоленский государственный медицинский университет,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

²Областная туберкулезная больница,
Россия, 248016, Калуга, ул. М. Горького, 85. E-mail: andreev.vladimir@list.ru

Цель: изучить эффективность работы противотуберкулезной системы в Калужской области в условиях модернизации и оптимизации здравоохранения. **Материалы и методы:** проведен анализ медицинских карт впервые выявленных больных туберкулезом. **Результаты:** уровень своевременного выявления туберкулеза в Калужской области достаточно низок. Установлено неоднородное поквартальное выявление больных туберкулезом. Проведен анализ эффективности работы противотуберкулезной системы в Калужской области. **Выводы:** полученные результаты показывают слабые места в организации выявления и лечения туберкулеза в регионе

Ключевые слова: туберкулез, организация выявления и лечения, эффективность работы.

I.S. Lapshina¹, V.A. Andreev², T.V. Myakisheva¹

STUDY OF PERFORMANCE TB SERVICES IN THE KALUGA REGION

¹Smolensk State Medical University,
28 Krupskaya st., Smolensk, 214019, Russia. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

²Regional TB Hospital,
85 Gorky st., Kaluga, 248016, Russia. E-mail: andreev.vladimir@list.ru

Purpose: to examine the effectiveness of the TB control system in the Kaluga region in the modernization and optimization of health. **Materials and methods:** the medical records of the analysis of new TB cases. **Results:** the article shows that timely detection of tuberculosis in the Kaluga region at a low level. It was established nonhomogeneous quarterly detection of TB patients. The analysis of the effectiveness of the TB system in the Kaluga region. **Summary:** the results show weaknesses in the organization of detection and treatment of tuberculosis in the region

Keywords: tuberculosis, the organization of detection and treatment, the effectiveness of the.



Введение

В 2011-2012 гг. в Российской Федерации была реализовывана программа модернизации здравоохранения, в рамках которой проводилось внедрение и расширение применения высокотехнологичной медицинской помощи, информатизации здравоохранения. В связи с этим возникла необходимость проанализировать состояние и приоритеты развития сети современных противотуберкулезных учреждений [2, 4]. На сегодня мониторинг результатов деятельности противотуберкулезных учреждений является важным компонентом действующей информационно-аналитической системы управления противотуберкулезной службой, обеспечивая решение задачи динамического контроля наблюдения за показателями заболеваемости туберкулезом, используемыми в Российской Федерации [1, 3, 6]. В 2011 г. была проведена корректировка работы противотуберкулезной службы, в ходе которой был усилен контроль за лечением больных, установлены сроки обязательного повторного представления больного на центральной врачебной комиссии (ЦВКК) для контроля лечения (2 месяца для I и III режимов, 3 месяца для II и IV режимов); кроме того, в обязанности ЦВКК входит не только выбор и изменение режима химиотерапии, но и составление схемы лечения с дозировками препаратов для каждого больного.

Цель исследования – изучить эффективность работы противотуберкулезной системы в Калужской области в условиях модернизации и оптимизации здравоохранения.

Материалы и методы

Изучены и проанализированы медицинские карты больных туберкулезом легких, впервые выявленных

(в/в) в 2010 и 2012 гг. Все больные являлись гражданами РФ, постоянно проживающими на территории Калужской области в возрасте от 18 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: районные (больные, проживающие в муниципальных образованиях (районах) Калужской области и состоящие на диспансерном учете в туберкулезных кабинетах центральных районных больниц (ЦРБ)) и городские (больные, проживающие в Калуге и состоящие на диспансерном учете в поликлиническом отделении областной туберкулезной больницы (ГБУЗ КО ОТБ)). Статистическая обработка проводилась методом доверительных интервалов с помощью программы NanoStat2, статистически значимыми различия признавались при вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Количество в/в больных в районах области и в Калуге в 2010 и 2012 гг. было примерно одинаковым (табл. 1). В области это число уменьшилось с 246 до 219 человек, но количество бактериовыделителей (МБТ+) и больных с деструктивными формами (CV+) туберкулеза увеличилось. В областном центре количество больных увеличилось с 97 до 108 человек, несмотря на то что бактериовыделителей и деструктивных форм стало меньше. Эти цифры отражают ситуацию по своевременному выявлению туберкулеза. Следует отметить, что достоверных различий по указанным показателям между районными и городскими больными, а также в сравнении 2010 и 2012 гг. не установлено ($p > 0,05$). Это говорит о том, что своевременное выявление туберкулеза было на одном и достаточно низком уровне в районах области и в Калуге в 2010 и 2012 гг.

Распределение по гендерному признаку среди районных и городских больных в 2010 и 2012 гг. было одинаковым, без статистических различий ($p > 0,05$).

Таблица 1

Количество наблюдаемых больных и структура по бактериовыделению, деструктивным формам и гендерному признаку (абс.ч. (%))

	в/в		МБТ+		CV+		Мужчины		Женщины	
Годы	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012
Районы	246	219	117 (47,5%)	110 (50,2%)	101 (41%)	98 (44,7%)	165 (67%)	145 (66%)	81 (33%)	74 (34%)
Калуга	97	108	49 (55,5%)	43 (40%)	45 (46,4%)	36 (33,3%)	62 (64%)	65 (60%)	35 (36%)	43 (40%)

Примечание: $p < 0,05$

Далее было изучено распределение больных туберкулезом по возрасту (табл. 2). Для оценки возрастной структуры больные были разделены на 6 групп, на основании классификации Организации объединенных наций возрастных периодов: I группа (юноши – 17-21 год, девушки – 16-20 лет), II группа (1 период зрелости) (мужчины –

22-35 лет, женщины 21-35 лет), III группа (2 период зрелости) (мужчины – 36-60 лет, женщины – 36-55 лет), IV группа (пожилые люди) (мужчины – 61-74 года, женщины – 56-74 года), V группа (старые люди) (мужчины и женщины – 75-90 лет), VI группа (долгожители) (старше 90 лет).



Таблица 2

Распределение больных туберкулезом по возрасту (абс.ч.(%))

Группы	Годы	I	II	III	IV	V	VI	Всего
Районы	2010	8 (3,2%)	76 (31%)	127 (51,6%)	23 (9,3%)	12 (4,9%)	0	246 (100%)
	2012	3 (1,4%)	75 (34,2%)	111 (50,7%)	19 (8,7%)	11 (5%)	0	219 (100%)
Калуга	2010	3 (3%)	32 (33%)	49 (50,5%)	11 (11,3%)	2 (2,2%)	0	97 (100%)
	2012	1 (0,9%)	42 (38,9%)	43 (40%)	15 (13,8%)	7 (6,4%)	0	108 (100%)

В исследование включены больные в возрасте от 18 лет, поэтому в группу юношей и девушек включались больные в возрасте от 18 лет до 21 и 20 лет соответственно. Установлено, что почти половина всех больных попали в III возрастную группу. Около трети пациентов оказались во второй возрастной группе. Таким образом, основная часть больных туберкулезом в Калужской области – это люди зрелого трудоспособного возраста. Также установлено, что в распределении больных по возрастным груп-

пам значимой разницы между районными и городскими больными нет ($p > 0,05$).

При сравнении регистрации в/в больных туберкулезом в районах и областном городе в течение года (табл. 3) следует отметить, что меньше всего случаев зафиксировано в четвертых кварталах 2010 и 2012 гг. Возможно, это говорит о том, что в 4 кварталах тормозится целевое профилактическое обследование на туберкулез в общей лечебной сети. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таблица 3

Регистрация в/в больных по кварталам в течение года (абс.ч.(%))

Район	1 квартал		2 квартал		3 квартал		4 квартал	
	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012
Районы	78 (31,7%)	83 (38%)	67 (27,2%)	53 (24%)	70 (28,5%)	52 (23,7%)	31 (12,6%)	31 (14,3%)
Калуга	33 (34%)	22 (20,4%)	26 (26,8%)	38 (35,1%)	22 (22,7%)	28 (26%)	16 (16,5%)	20 (18,5%)

При изучении клинических форм туберкулеза у в/в больных туберкулезом (табл. 4) преобладал инфильтративный туберкулез. Процентное распределение всех

остальных форм туберкулеза достоверно не отличалось ($p > 0,05$) у больных из области и Калуги, а также при сравнении 2010 и 2012 гг.

Таблица 4

Клинические формы туберкулеза легких (абс.ч.(%))

Формы туберкулеза	Годы	Районы	Калуга
Очаговый	2010	28(11,4%)	15(15,5%)
	2012	16(7,3%)	6(5,6%)
Инфильтративный	2010	161(65,3%)	58(60%)
	2012	141(64,4%)	77(71,3%)
Диссеминированный	2010	40(16,3%)	17(17,5%)
	2012	40(18,3%)	16(14,8%)
Фиброзно-кавернозный	2010	12(5%)	4(4%)
	2012	10(4,5%)	1(0,9%)
Казеозная пневмония	2010	2(0,8%)	1(1%)
	2012	4(1,8%)	3(2,7%)
Цирротический	2010	1(0,4%)	0
	2012	3(1,4%)	1(0,9%)
Туберкулема	2010	2(0,8%)	2(2,1%)
	2012	5(2,3%)	4(3,8%)
Всего	2010	246 (100%)	97 (100%)
	2012	219 (100%)	108 (100%)



Для изучения эффективности лечения проанализировано назначение режимов химиотерапии (ХТ). В 2010 г. примерно половине больных назначался ПБ режим (табл.5). В 2011 г. в Калужской области при содействии Организации Красного Креста и Полумесца началась программа «Усиление межведомственного взаимодействия эффективной борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью». Поэтому с 2011 г., согласно новым Рекомендациям ВОЗ по лечению туберкулеза, ПБ режим ХТ стал применяться только по строгим показани-

ям. Следует отметить, что I режим более дешевый, а также при контролируемом лечении по этому режиму ХТ риск развития устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам 2 ряда значительно ниже. Установлено, что в 2012 г. почти всем больным (районным – 98,6%, городским – 97,2%) назначалось контролируемое лечение через ЦВКК по I режиму ХТ, при этом подбором схемы лечения, дозировок и контролем лечения через 2 или 3 месяца, в зависимости от режима ХТ, также занималась ЦВКК.

Таблица 5

Режимы лечения (абс.ч.(%), * – $p < 0,05$)

	I		II A		II B		III		IV	
Годы	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012	2010	2012
Районы	110 (44,7%)	216 (98,6%)*	4 (1,7%)	0	122 (49,6%)*	2 (0,9%)	10 (4%)	0	0	1 (0,5%)
Калуга	43 (44,3%)	105 (97,2%)*	0	0	52 (53,7%)*	1 (1%)	2 (2%)	2 (1,8%)	0	0

Далее была изучена эффективность лечения и сравнены исходы ХТ в когортах больных 2010 и 2012 гг. (табл. 6), то есть до и после изменения работы ЦВКК.

Таблица 6.

Исходы основного курса лечения впервые выявленных больных (абс.ч.(%)), * – $p < 0,05$

Результаты лечения	Годы	Районы	Калуга
Эффективный курс	2010	189(77%)	68(70%)
	2012	166(75,8%)	80(74%)
Неэффективный курс	2010	6(2,4%)*	9(9,3%)*
	2012	5(2,3%)	2(1,8%)*
Умер от туберкулеза до и во время лечения	2010	14(5,7%)	5(5,1%)
	2012	10(4,6%)	5(4,7%)
Умер от других причин	2010	8(3,2%)	5(5,1%)
	2012	1(0,5%)	4(3,8%)
Выбыл во время лечения	2010	6(2,4%)	2(2%)
	2012	9(4,1%)	3(2,7%)
Прервал лечение	2010	10(4%)	3(3,4%)
	2012	15(6,8%)	8(7,4%)
Перерегистрация МЛУ	2010	13(5,3%)	5(5,1%)
	2012	13(5,9%)	6(5,6%)
Всего	2010	246	97
	2012	219	108

При сравнении исходов лечения больных из группы 2010 г. следует отметить, что в Калуге доля неэффективных курсов была достоверно больше, чем в районах области. В когорте 2012 г. среди городских больных показатель неэффективного лечения значительно снизился ($p < 0,05$) и стал на уровне районных больных. Улучшение этого показателя связано с введением контролируемого лечения.

Все остальные исходы лечения в районах области и Калуге достоверно не различались и были на одном уровне в 2010 и 2012 гг.

Наблюдение за больными проходило в течение 2 лет, что соответствует сроку наблюдения в первой группе диспансерного учета по приказу № 109. В табл. 7 представлены результаты.



Таблица 7.

Результаты наблюдения за больными туберкулезом в течение 2 лет (абс.ч.(%), * – $p < 0,05$ при сравнении 2010 и 2012 гг., ()- $p < 0,05$ при сравнении районов и Калуги**

Результаты наблюдения	Годы	Районы	Калуга
Клиническое излечение	2010	155(63%)	67(69%)
	2012	161(73,5%)	76(70,3%)
Умер от туберкулеза за весь период наблюдения	2010	17(7%)	10(10,3%)
	2012	16(7,3%)	6(5,6%)
Умер от других причин за весь период наблюдения	2010	26(10,5%)*	10(10,3%)
	2012	2(0,9%)*(**)	6(5,6%)(**)
Продолжают лечение	2010	10(4,1%)	0
	2012	11(5%)	5(4,6%)
Выбыл за весь период наблюдения	2010	23(9,3%)	3(3,1%)
	2012	10(4,6%)	8(7,4%)
Прервавшие лечение и непривлеченные в конце периода наблюдения	2010	2(0,8%)*	4(4,2%)
	2012	9(4,1%)*	5(4,6%)
Рецидив	2010	13(5,3%)	3(3,1%)
	2012	10(4,6%)	2(1,9%)
Всего	2010	246	97
	2012	219	108

Доля клинического излечения, отражающего эффективность работы противотуберкулезной системы, не имела статистических различий ($p > 0,05$) в 2010 и 2012 гг., кроме того, у районных и городских больных была на одном уровне. Таким образом, изменение режима ХТ с ПБ в 2010 году на контролируемое лечение по I режиму в 2012 г. не повлияло на количество эффективно законченных курсов лечения и на долю клинического излечения. Это доказывает целесообразность назначения контролируемого лечения по I режиму химиотерапии, в силу экономической выгоды и уменьшения риска развития устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам 2 ряда. Важно отметить, что в среднем по России клиническое излечение в/в больных, взятых на учет в 2010 г. достигнуто лишь в 48,6%, в 2012 – в 47,9% [5].

При сравнении количества умерших от туберкулеза за весь период наблюдения среди районных и городских больных достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Но эти показатели значительно превышают средние по России среди в/в больных в 2010 году – 4,7%, в 2012 году – 4,0% [5].

Количество умерших от других причин за весь период наблюдения в районах области достоверно снизилось ($p < 0,05$) в группе 2012 г., по сравнению с группой 2010 г., что свидетельствует о повышении качества оказания медицинской помощи больным туберкулезом в районных ЦРБ. В Калуге доли умерших от других причин за все время наблюдения в группах 2010 и 2012 гг. достоверно не различались ($p > 0,05$), но в группе больных 2012 г. в Калуге этот показатель был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в районах области. В среднем, по России показатель умерших от других причин среди в/в больных в 2010 г. составил 5,0%, в 2012 году – 5,9% [5]. Такой разброс данных требует более детального изучения показателя умерших от других причин в Калужской области.

Число больных, которые продолжают лечение через 2 года после регистрации, включает тех пациентов, кто прерывали лечение, но были привлечены, а также больных со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Этот показатель в районах и Калуге не имел достоверных различий ($p > 0,05$).

Число больных туберкулезом, выбывших с территории Калужской области во время наблюдения, в районах и в Калуге было на одном уровне, без статистических различий ($p > 0,05$).

Доля прервавших лечение и не привлеченных в конце периода наблюдения больных в районах области достоверно увеличилась с 0,8% в группе 2010 г., до 4,1% в группе 2012 г. ($p < 0,05$). Это свидетельствует об ухудшении работы по привлечению больных туберкулезом к лечению и понижению у них комплаентности к лечению. При сравнении этого показателя в районах и в Калуге в группах больных 2010 и 2012 гг. достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

При анализе количества рецидивов в районах и городе Калуга, а также при сравнении когорт 2010 и 2012 гг. этот показатель оказался приблизительно на одном уровне, достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Выводы

1. Необходимо усилить работу по своевременному выявлению туберкулеза в общей лечебной сети.
2. Анализ поквартального выявления больных туберкулезом показал необходимость изучения и последующей корректировки плана целевого профилактического обследования на туберкулез в районах области и в городе Калуге.
3. Доказано, что преобразования в работе противотуберкулезной системе Калужской области ока-



зались результативными и привели к снижению доли неэффективного лечения, а также к снижению уровня его стоимости и риска развития лекарственной устойчивости возбудителя.

4. Неоднозначные результаты по таким показателям, как доля умерших от туберкулеза и умерших от других причин, доказывают необходимость глубокого изучения этой проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белиловский Е.М., Якубовяк В., Борисов С.Е. Неоднородность эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России: роль анализа данных в системе мониторинга туберкулеза / Туберкулез в России год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 10-11.
2. Борисов С.Е. Белиловский Е.М., Авдентова В.Б. Когортный анализ как метод оценки эффективности помощи больным туберкулезом / Туберкулез в России год 2007. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 47-48.
3. Подгаева В.А., Голубев Д.Н., Медвинский И.Д., Шулев П.Л. Инновационный подход к управлению противотуберкулезной службой на Урале // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 10. – С. 101-104.
4. Сон И.М., Обухова О.В., Вечорко В.И., Антонова Е.Г., Перчаткина Г.В., Гордина А.В. Анализ деятельности противотуберкулезных учреждений в субъектах Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – Т. 19. – № 3. – С. 18.
5. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 году / М.В. Шилова – М., 2014. – 244 с.
6. Шовкун Л.А., Романцева Н.Э., Кампос Е.Д. Актуальные проблемы эпидемической ситуации по туберкулезу на юге России, тенденции и перспективы // Медицинский вестник Юга России. 2013. – № 3. – С. 90-95.

ПОСТУПИЛА: 15.02.2016



О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов

РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АВТОМАТИЧЕСКОГО КОАГУЛОМЕТРА «STA COMPACT»

*Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии,
Россия, 414011, Астрахань ул. Покровская роща дом 4. E-mail: students_asma@mail.ru*

Цель: установить референтный интервал протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у взрослого населения Астраханской области. **Материалы и методы:** референтная группа была сформирована из 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин в возрасте от 21 до 60 лет (средний возраст $37,59 \pm 0,88$ года). Исследование показателей системы гемостаза в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция). **Результаты:** статистически достоверных различий в средних значениях изучаемых показателей у мужчин и женщин не выявлено. Референтный интервал у взрослого населения Астраханской области на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция) составил протромбинового времени – 12,3-15,07 секунд, активированного частичного тромбопластинового времени – 26,9-35,75 секунд, фибриногена – 2,13-4,23 г/л. **Заключение:** установленные средние значения и интервалы протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена, могут быть использованы в качестве референтных в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань), в лабораториях Астраханской обл. при работе на аналогичных аналитических системах (на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция).

Ключевые слова: референтный интервал, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, автоматический коагулометр, взрослое население Астраханской обл.

O.V. Petrova, Z.A. Urtaeva, S.A. Shashin, D.G. Tarasov

REFERENCE HEMOSTASIS INTERVALS OF VALUES IN THE ADULT POPULATION OF THE ASTRAKHAN REGION USING AUTOMATIC COAGULOMETER «STA COMPACT»

*Federal center cardiovascular surgery,
4 str. Pokrovsk grove, Astrakhan, 414011, Russia. E-mail: students_asma@mail.ru*

Purpose: to establish a reference interval of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen at adult population of the Astrakhan region. **Materials and methods:** the reference group was formed of 120 men and 120 women of healthy residents of Astrakhan and the Astrakhan region in age from 21 to 60 years (middle age $37,59 \pm 0,88$ years). The study of hemostasis in the blood plasma was performed using automatic coagulometer «Sta Compact» («Stago Diagnostica», France). **Results:** statistically significant difference in the mean values of studied parameter in men and women have been identified. The reference interval at adult population of the Astrakhan region on an automatic coagulometer of «Sta Compact» («Stago Diagnostica», France) made: prothrombin time – 12,3 – 15,07 seconds, activated partial thromboplastin time – 26,9 – 35,75 seconds, fibrinogen – 2,13 – 4,23 g/l. **Summary:** the average values and intervals of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen established by us can be used as reference in clinico-diagnostic laboratory Federal state budgetary establishment «Federal center cardiovascular surgery» (Astrakhan), in laboratories of the Astrakhan region during the work on similar analytical systems (on an automatic coagulometer «Sta Compact» («Stago Diagnostica», France)).

Keywords: reference interval, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, automatic coagulometer, adults population Astrakhan region.



Введение

На сегодняшний день лабораторные исследования на 80% обеспечивают лечащего врача диагностической информацией о состоянии пациента, которая позволяет поставить диагноз, оценить тяжесть состояния, назначить лечение, проводить его мониторинг, предупреждать развитие осложнений [1, 2].

Интерпретация результата лабораторного исследования проводится с помощью сравнения его с референтным интервалом (РИ). РИ – это ориентир, справочная информация, необходимая врачу для правильной и грамотной трактовки (интерпретации) результата лабораторного исследования. РИ имеет верхнюю и нижнюю границы, которые служат линиями раздела между здоровьем и болезнью в лабораторном смысле [3, 4, 5].

На сегодняшний день клинические лаборатории используют РИ, указанные в инструкциях к реактивам, получены при обследовании населения стран-производителей реактивов (с их расовыми, этническими и географическими особенностями). Использование РИ, установленных на другой популяции, может привести к ошибкам при интерпретации результатов исследования [6, 7, 8, 9].

Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, США) и Международная Федерация клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) рекомендуют клиническим лабораториям самостоятельно определить РИ для каждого теста, используемого для обследования населения, которое они обслуживают [10].

В литературе описаны следующие способы установления РИ [11, 12, 13, 14, 15, 16]:

1. Локальное установление: а) классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, обследование и расчет РИ; б) косвенный подход – использование для расчета РИ по результатам ранее обследованных в данной лаборатории пациентов, хранящихся в базе данных лаборатории за определенный период времени;

2. Установление РИ по результатам проведенного мультицентрового исследования (в исследовании принимают участие одновременно несколько лабораторий);

3. Перенос данных из справочной литературы и инструкций производителей реактивов и оборудования.

Разработка РИ для каждого вида исследования является трудоемким и дорогостоящим процессом. Тем не менее, каждая лаборатория обязана проверить эти данные и убедиться в том, что характеристики референтной популяции и уровень выполненных аналитических процедур в лаборатории и в используемых источниках сопоставимы.

Цель исследования — установить РИ показателей системы гемостаза у взрослого населения Астраханской обл. на автоматическом коагулометре «Sta Compact».

Материалы и методы

Исследование проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань). Все участники исследования дали свое информированное согласие. Для определения РИ использовали классический подход с

применением строгих критериев включения и исключения.

Критерий включения в данное исследование – практически здоровые мужчины и женщины.

Критерий исключения – наличие соматической патологии: заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, почек, печени, желудочно-кишечного тракта.

Референтная группа была сформирована из 120 здоровых мужчин и 120 здоровых женщин в возрасте от 21 до 60 лет, жителей Астрахани и Астраханский обл. (средний возраст $37,59 \pm 0,88$ года).

Стандартизация преаналитического долабораторного этапа была обеспечена инструкциями для медицинского персонала (инструкцией по подготовке пациентов к лабораторным исследованиям, инструкцией по правилам взятия крови для лабораторных исследований, хранения и транспортировки биологического материала).

Забор крови осуществляли в утренние часы (с 07-30 до 08-30) натощак. Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 минуты) в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови – одноразовых полипропиленовых пробирок с 3,2% цитратом натрия (фирмы Sarstedt, Германия).

Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15-20 минут после венепункции и анализировали в течение 30-35 минут с момента поступления.

Стандартизация преаналитического лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающего биологического материала в лабораторию (до центрифугирования на наличие стустков и после центрифугирования – гемолиза) и пробоподготовкой (для получения плазмы пробирки с кровью центрифугировали 15 минут при 3000 оборотов в минуту).

При проведении исследования в каждом случае использовали первичную пробирку и систему автоматической подачи образцов.

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического анализатора «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция);
- ежедневной проверкой стабильности аналитической системы с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества, согласно инструкции по эксплуатации прибора;
- участием лаборатории в Федеральной системе внешней оценки качества;
- наличием лабораторной информационной системы.

Исследование показателей системы гемостаза в плазме крови проводили на автоматическом коагулометре «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция), согласно инструкциям производителя: протромбиновое время (ПВ, сек), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, сек), фибриноген (Фг, г/л) определяли с помощью клоттингового метода.

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, Inc., США). Вычисляли X (среднее арифметическое) и SD (стандартное отклонение). Тип распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для



оценки различий средних тенденций между группами использовали t-критерий Стьюдента. Разделение считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Для определения РИ для показателей системы гемостаза использовали статистические подходы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов CLSI A28-3 [10].

Исследование состояло из двух этапов.

На первом этапе исследования определяли и исключали из дальнейшего исследования статистические выбросы по результатам определения ПВ, АЧТВ и Фг. Вы-

бросы определяли с помощью метода Тьюки на основе интервала «нормальных» значений [10]: $[Q1 - 1,5 \times IQR, Q3 + 1,5 \times IQR]$, где $Q1$, $Q3$ – границы первого и третьего квартилей, $IQR = Q3 - Q1$ – межквартильный размах. С помощью метода Тьюки из исследования исключили 9 результатов определения Фг в плазме крови на «Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция), что составило 6%.

На втором этапе исследования для расчета РИ определяли X и SD для показателей системы гемостаза у мужчин и женщин, и тип распределения значений ПВ, АЧТВ и Фг с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты определения X и SD ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин представлены в табл. 1.

Таблица 1

X и SD ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин

Показатель, единицы измерения	Мужчины (n=115)		Женщины (n=115)	
	X	SD	X	SD
ПВ, сек	13,71	0,75	13,69	0,63
АЧТВ, сек	31,23	2,05	31,29	2,11
Фг, г/л	3,14	0,58	3,21	0,63

Статистически достоверных различий в средних значениях изучаемых показателей у мужчин и женщин не выявлено. В связи с отсутствием статистически значимых различий у мужчин и женщин, для получения единых РИ значения определения ПВ, АЧТВ и Фг мужчин и женщин объединили в одну группу. ПВ X составило 13,68 сек, SD - 0,71; АЧТВ X - 31,32 сек, SD - 2,26; Фг X - 3,13 г/л, SD - 0,56 (табл. 2).

Расчет РИ зависит от численности референсной группы и типа распределения значений лабораторного показателя. При численности группы меньше 120 человек и «ненормальном» распределении лабораторных показателей используется расчет РИ в виде 5-5%, согласно которому у 90% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и у 10% здоровых лиц «ненор-

мальные». При численности группы больше 120 человек и «нормальном» распределении лабораторных показателей используют расчет РИ в виде $X \pm 1,96SD$, согласно которому у 95% здоровых лиц обнаруживают «нормальные» лабораторные показатели и 5% здоровых лиц «ненормальные» [3, 10].

В настоящем исследовании распределение изучаемых показателей было «нормальным» и численность референтной группы составила 230 человек (115 мужчин и 115 женщин), следовательно, РИ должен быть рассчитан по формуле $X \pm 1,96SD$ [3, 10].

В табл. 2 представлены X и SD ПВ; АЧТВ и Фг, РИ ПВ, АЧТВ и Фг, установленные нами у взрослого населения Астраханской области, и РИ фирмы-производителя.

Таблица 2

Референтные интервалы ПВ, АЧТВ и Фг

Показатель, единицы измерения	X	SD	РИ, установленный нами	РИ фирмы-производителя
ПВ, сек	13,68	0,71	12,3 – 15,07 (n=230)	12,8 – 17,4 (n=20)
АЧТВ, сек	31,32	2,26	26,9 – 35,75 (n=230)	26,3 – 40,3 (n=26)
Фг, г/л	3,13	0,56	2,13 – 4,23 (n=230)	1,9 – 4,3 (n=55)

Сопоставить полученные РИ ПВ, АЧТВ и Фг с данными фирмы-производителя не представляется возможным (табл. 2), так как численность референтных групп была разная, а следовательно, и способ расчета РИ использовался разный.

Показатели системы гемостаза (ПВ, АЧТВ, Фг) позволяют оценить активность факторов свертывания, степень

нарушения печеночной функции (синтеза факторов коагуляции), используются при оценке системы гемостаза в целом, эффективности терапии прямыми (гепарин) и непрямими (варфарин) антикоагулянтами, диагностики ДВС-синдрома [17, 18, 19, 20].

Обсуждая полученные результаты исследования, хотелось бы отметить, что статистически значимых разли-



чий в средних значениях ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин не выявлено.

Полученные данные совпали с результатами, полученными ранее при установлении РИ антитромбина III у взрослых и показателей системы гемостаза у детей Астраханской обл. [6, 7, 8, 9].

Таким образом, пол не влияет на значения ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин, а, следовательно, можно производить расчет единых РИ, объединив мужчин и женщин в одну референтную группу. Референтная группа составила 230 человек (115 мужчин и 115 женщин), тип распределения значений был «нормальным», в связи с чем РИ рассчитали в виде $X_{ср} \pm 1,96SD$.

Сопоставить полученные РИ ПВ, АЧТВ и Фг с данными представленными фирмой-производителем не представляется возможным, так как численность референтных групп разная, а, следовательно, и способы расчета РИ использовались разные.

Выводы

1. Пол не влияет на средние значения ПВ, АЧТВ и Фг.
2. Референтный интервал ПВ в плазме крови у взрослого населения Астраханской области составил – 12,3 – 15,07 секунд, АЧТВ – 26,9 – 35,75 секунд, Фг – 2,13 – 4,23 г/л.
3. Установленные средние значения и интервалы ПВ, АЧТВ и Фг могут быть использованы в качестве референтных в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии» (Астрахань), так как они были разработаны с учетом всех особенностей формирования референтных групп и стандартизацией всех этапов лабораторных исследований.
4. Приведенные средние значения и интервалы ПВ, АЧТВ и Фг у мужчин и женщин могут быть использованы как референтные в лабораториях Астраханской обл. при работе на аналогичных аналитических системах (на автоматическом коагулометре Sta Compact» (фирмы «Stago Diagnostica», Франция).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алан, Г.Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г.Б. Алан. - М.: Лабора, 2013. - 1279 с.
2. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун - М.: ГЭОТАР – Медиа; 2007. - 822 с.
3. ГОСТ Р 53022.3-2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов / ред. Л. В. Коретникова. - М.: ФГУП «Стандартинформ», 2009. - 19 с.
4. Казакова, М.С. Референсные значения показателей общего анализа крови взрослого работающего населения / М.С. Казакова, С.А. Луговская, В.В. Долгов // Клиническая лабораторная диагностика – 2012. - №6. - С. 43 - 49.
5. Казакова, М.С. Референсные интервалы при применении современных гематологических анализаторов / М.С. Казакова, С.А. Луговская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. - №9. – С.10 - 12.
6. Референсные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, №4. - С. 122 - 125.
7. Референсные значения протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у детей Астраханской области / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – Т.3, №59. – С. 50 - 52.
8. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра «ACL 9000» / О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т.10, №1. – С. 90 - 95.
9. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра STA COMPACT/ О.В. Петрова, З.А. Уртаева, С.А. Шашин и др. // Клиническая медицина. – 2015. – Т.93, №10. – С. 43 - 46.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition CLSI document. 2008; 28-3.
11. Bertholf, R.L. Statistical methods for establishing and validating reference intervals / R.L. Bertholf // Lab. Medicine. – 2006. - Vol 37, №5. – P. 306 - 310.
12. Bolann, B.J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals / B.J. Bolann // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. - Vol. 51, №11. – P. e279-e281.
13. Horowitz, G.L. Estimating reference intervals / G.L. Horowitz // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. – Vol. 133, №2. – P. 175-177.
14. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? / A. Katayev, C. Balciza, D.W. Seccombe // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. - №133. – P. 180 - 186.
15. Ridefelt, P. Estimating reliable pediatrics reference intervals in clinical chemistry and haematology / P. Ridefelt, D. Hellberg, M. Aldrimer, J. Gustafsson // Acta Paediatr. – 2014. – Vol. 103, №1. P. 10 - 15.
16. Shaw, J.L. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children / J.L. Shaw, A. Cohen, D. Konforte et al. // Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 47, №3. – P/ 166 - 172
17. Баркаган, З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - М.: Ньюдиамед, 2008. – 289 с.
18. Вавилова, Т.В. Гемостазиология в клинической практике: пособие для врачей / Т.В. Вавилова. - СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 2005. – 92 с.
19. Дементьева, И.И. Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах / И.И. Дементьева, М.А. Чарная, Ю.А. Мороз. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 432 с.
20. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, В.П. Свирин. Тверь: Триада, 2005. – 227 с.

ПОСТУПИЛА: 20.02.2016



Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Л.А. Котиева

ОСОБЕННОСТИ КООПЕРАЦИИ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ ПРОГРЕССИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: iai3012@rambler.ru.*

Цель: характеристика количественных и функциональных параметров Т-, В- лимфоцитов и натуральных киллеров в динамике прогрессии ВИЧ-инфекции. **Материалы и методы:** исследованы количественные и функциональные показатели Т-, В-лимфоцитов, натуральных киллеров у инфицированных ВИЧ, использовали иммунофенотипирование, реакцию бласттрансформации лимфоцитов, иммуноферментный анализ. Обследованы 50 человек. При определении стадий инфекционного процесса ориентировались на клинко-иммунологическую классификацию центра контроля по болезням (CDC, 1993). **Результаты:** прогрессия вторичного иммунодефицита связана не только с количественными изменениями Т-лимфоцитов, но и нарушениями их регуляторных функций, которые влекут за собой несостоятельность и неэффективность В-лимфоцитов. **Выводы:** лимфоидная популяция врожденного иммунитета проявляет максимально выраженную сохранность механизмов функционирования.

Ключевые слова: ВИЧ, Т-, В-лимфоциты, натуральные киллеры.

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, L.A. Kotieva

FEATURES OF COOPERATION LYMPHOCYTE POPULATIONS IN THE DYNAMICS OF HIV INFECTION

*Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: iai3012@rambler.ru*

Purpose: the determination of quantitative and functional parameters of T, B lymphocytes and natural killer cells in patients in the dynamics of HIV infection. **Materials and methods:** the immunophenotyping, reaction of blast transformation of lymphocytes, enzyme immunoassay were used in 50 HIV-infected patients. Clinical stage was determined in accordance with the classification of the CDC (1993). **Results:** the progression of HIV infection connected with impaired function of regulatory T-lymphocytes. B cells lost their ability to produce high-affinity antibodies in the dynamics of HIV infection. **Summary:** the innate immune cells retain their functional capacity at the same time.

Keywords: HIV, T-, B-lymphocytes, natural killer.



Введение

ВИЧ-инфекция, как модель формирования вторичного иммунодефицита, по-прежнему является объектом пристального исследования [1]. Это определяется уникальностью патогена, точкой приложения которого являются Т-лимфоциты: клетки иммунной системы, влияющие на процессы становления, дифференцировки и реализации иммунного ответа [2]. Изучить функциональные, компенсаторные и адаптивные свойства иммунной системы в условиях прогрессии ВИЧ-инфекции значит познать механизм реализации иммунной защиты [3]. В связи с этим принципиально важным представляется анализ функционального потенциала не только CD4⁺-Т-лимфоцитов как основной мишени вирусной экспансии, но и других составляющих лимфоидной клеточной линии в силу существенной взаимосвязи и взаимообусловленности функционирования иммунокомпетентных клеток (ИКК). Эти исследования интересны для изучения механизмов прогрессии иммунной дисфункции при ВИЧ-инфекции как с позиции прямой вирусной экспансии, так и с точки зрения выявления тех реакций иммунной системы, которые, с одной стороны, способствуют ее сдерживанию, а с другой, вносят вклад в формирование патологически значимых изменений прогрессии иммунодефицита [4,5,6]. Каждая из популяций лимфоцитов обладает отличительными механизмами противовирусного реагирования, которые обеспечивают комплекс адаптивных и неспецифических защитных реакций. Сопоставительный анализ динамики этих процессов в условиях прогрессирующего вторичного иммунодефицитного состояния представляет несомненный интерес.

Цель исследования – изучить характеристику количественных и функциональных параметров Т-, В-лимфоцитов интатуральных киллеров в динамике прогрессии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Представлены результаты оценки параметров иммунной системы 50 инфицированных ВИЧ пациентов в возрасте 22-36 лет. Диагноз ВИЧ-инфекция был поставлен на основании обнаружения в сыворотке обследуемых лиц антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с дальнейшим подтверждением в иммуноблоте. Определение стадий ВИЧ-инфекции осуществлялось по клинико-иммунологической классификации центра контроля по болезням (CDC, 1993), в соответствии с которой разграничиваются три категории, обозначаемые как А (генерализованная лимфаденопатия — ГЛАП), В (пре-СПИД) и С (СПИД). Клиническая категория А соответствует стадии первичных проявлений, С — развитию СПИДа. Категория В выделена как промежуточная. В исследованиях стадия ГЛАП зарегистрирована у 14 пациентов, пре-СПИД — у 26, СПИД — у 10 человек. В качестве контрольной группы обследованы 10 практически здоровых доноров крови. Фенотипический анализ лимфоцитов, а именно определение экспрессии CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, HLA DR проводили методом иммунофенотипирования с учетом результатов на проточном лазерном цитофлуориметре «FC 500» и использованием соответствующих

моноклональных антител с двойной и тройной меткой (BeckmanCoulter). Оценка пролиферативной способности Т-клеток осуществлялась посредством реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) при спонтанном и стимулированном ФГА культивировании с радиометрическим учетом и расчётом индекса стимуляции (ИС) [7]. Определение относительной аффинности антител IgG к антигенам ВИЧ проводили на основании методики, предложенной R.W. Luxton, E.J. Thompson (1990) с вычислением коэффициента снижения аффинности (К.С.аф.) [8]. Цитолитическую активность НК определяли по их способности, опосредованной FcγRIII типа (CD16), лизировать комплекс эритроцитов барана (ЭБ)-IgG. Степень лизиса оценивали по выходу гемоглобина из разрушенных ЭБ, предварительно инкубированных с гипериммунной антисывороткой при совместном культивировании с лимфоцитами и выражали показателем относительной и абсолютной цитотоксической активности (ЦТА) [9]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G оценивали в реакции радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Математическую обработку полученных данных проводили на ПК Microsoft Windows XP professional, используя программу Statistica 7.0. Достоверность различий в группах оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия, если вероятность случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

ВИЧ — это вирус, внедрение которого в клетку-мишень опосредуется тропностью адгезивных структур к поверхностным молекулам рецепторного репертуара Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты в количественном аспекте занимают лидирующую позицию в лимфоидной популяции клеток. У практически здоровых взрослых на долю зрелых CD3⁺-Т-клеток приходится 65-75% лимфоцитов периферической крови. В условиях ВИЧ-инфекции Т-лимфоциты являются и объектом непосредственного вирусного воздействия, и основным механизмом обеспечения адаптивного противовирусного иммунитета, и объектом антигензависимого и неспецифического цитолиза. При исследовании динамики количества Т-лимфоцитов у больных в прогрессии ВИЧ-инфекции отмечаем, что уменьшение как относительного содержания, так и абсолютного числа клеток этой популяции в циркуляции отмечается лишь в терминальной стадии СПИД. В течение начального бессимптомного периода и в стадии обратимых клинических проявлений процентное содержание Т-лимфоцитов находится в пределах нормативных параметров, а в пересчете на абсолютное число лейкоцитов крови даже превышает контрольные цифры (табл. 1). Таким образом, абсолютная или частичная возможность контроля за инфекцией сопряжена с количественной сохранностью Т-популяции и только полная несостоятельность иммунной системы при ВИЧ-инфекции сопровождается количественным истощением Т-клеток. Реакция Т-лимфоцитов на вирусную экспансию проявляется активацией функционального потенциала. Это в данных исследованиях подтверждается анализом экспрессии активационных маркеров (табл. 1). Так, на всех этапах развития иммунодефицитного со-



стояния готовность к восприятию активирующего воздействия интерлейкина-2 находится на одном и том же повышенном уровне, что верифицируется относительным количеством CD3+CD25+-клеток. Однако абсолютное число Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер CD25, в стадии ГЛАП и пре-СПИД практически вдвое выше, а в терминальной стадии приближается к контрольным цифрам. Свидетельством существенного вовлечения функциональных ресурсов является также увеличение в циркуляции Т-клеток, экспрессирующих HLA II класса, что маркирует позднюю активацию (табл. 1). Таким образом, Т-звено иммунной системы демонстрирует высокую активационную готовность, однако способность к реализации полноценного функционирования снижается уже на начальном клиническом этапе инфекции. Это подтверждает результат ис-

следования бласттрансформации лимфоцитов. Так, в стадии ГЛАП спонтанная и стимулированная Т-митогеном пролиферация ниже, чем у здоровых доноров. В стадии пре-СПИД принципиальное угнетение пролиферативной активности подтверждается четырехкратным снижением ИС РБТЛ. Такая несостоятельность основополагающего свойства ИКК создает функциональную базу прогрессии иммунодефицита, что подтверждается данными исследования пролиферативной способности Т-клеток в стадии СПИД, где ИС РБТЛ в шесть раз ниже контрольных параметров (табл. 1). Таким образом, основным патогенетическим механизмом и информативным критерием развивающегося иммунодефицита является несостоятельность Т-лимфоцитов отвечать на стимулирующее воздействие адекватной пролиферацией и, соответственно, последующей реализацией эффекторных свойств.

Таблица 1

Количественные и функциональные параметры Т-лимфоцитов в динамике ВИЧ-инфекции

Показатели	ГЛАП	Пре-СПИД	СПИД	контроль
CD3+, %	68,55±1,35	68,94±1,77	“51,20±3,77* **	68,88±0,38
CD3+, 10 ⁹ /л	“1,53±0,07	“1,58±0,09	“0,87±0,10* **	1,22±0,03
CD3+CD25+, %	“3,48±0,21	“3,07±0,30	“3,01±0,50	2,15±0,17
CD3+CD25+, 10 ⁹ /л	“0,09±0,01	“0,07±0,01	“0,048±0,01* **	0,04±0,01
CD3+HLA DR+, %	“10,08±0,52	“12,48±0,43	“10,38±1,33	8,04±0,14
CD3+HLA DR+, 10 ⁹ /л	“0,25±0,02	“0,30±0,03	0,16±0,02* **	0,14±0,01
РБТЛ сп, имп/мин	“152±6	188±8	“244±34	198±3
РБТЛ ФГА, имп/мин	“8895±1121	“3146±408	“2289±795	12581±204
РБТЛ ИС	55,58±8,31	“16,60±2,87*	“9,60±3,30* **	63,60±0,87

Примечание: Статистическая значимость различий $p < 0,05$ между группами обозначена: « – по отношению к контролю; * — ГЛАП-преСПИД, ГЛАП-СПИД; ** — преСПИД-СПИД

В-лимфоциты при ВИЧ-инфекции, в отличие от Т-лимфоцитов, не являются клетками-мишенями первого порядка, а вовлечены в систему специфической противовирусной защиты. Их роль в данном случае сводится к продукции вируснейтрализующих антител и участию в антителозависимых механизмах лизиса инфицированных клеток. Анализ В-клеток при ВИЧ-инфекции демонстрирует полную относительную и абсолютную количественную сохранность в сравнении с нормативными показателями (табл. 2). Традиционно наглядным параметром, отражающим реакцию В-лимфоцитов, является содержание сывороточных иммуноглобулинов. При ВИЧ-инфекции этот показатель неуклонно растет – уже в начальной стадии регистрируется гипериммуноглобулинемия IgM и IgG, в стадии пре-СПИД присоединяется гиперпродукция сывороточного IgA, в терминальной стадии отмечается еще более значительная иммуноглобулинпродуцирующая активность В-лимфоцитов (табл. 2). Следует отметить, что это явление не сопровождается увеличением В-лимфоцитов в циркуляции и подтверждает существенную активацию функциональных свойств резидентных В-клеток периферических лимфоидных ор-

ганов. Тот факт, что клиническая прогрессия иммунодефицита находится в прямой корреляции с увеличением продукции иммуноглобулинов, служит подтверждением функциональной неэффективности В-системы иммунитета в противостоянии ВИЧ-инфекции. Другим объективным доказательством неэффективности антигеннейтрализующих свойств анти-ВИЧ-иммуноглобулинов является анализ аффинности специфических IgG-антител. В исследовании показано, что коэффициент снижения аффинности, то есть степени конгруэнтности связи антиген-антитело, уже в стадии ГЛАП составляет 20%, способность связывать антигены ВИЧ IgG в стадии ГЛАП падает на 50%, а в терминальной стадии — практически на 70% (табл. 2). Эти данные свидетельствуют о неуклонно прогрессирующем снижении антигенсвязывающей способности основного сывороточного иммуноглобулина класса G. Таким образом, при ВИЧ-инфекции количественная гиперпродукция эффекторных молекул В-звена адаптивного иммунитета не выполняет функцию противостояния вирусной экспансии, скорее, наоборот, стоит на чаше весов вовлечения иммунопатологических механизмов.



Таблица 2.

Количественные и функциональные параметры В-лимфоцитов в динамике ВИЧ-инфекции

Показатели	ГЛАП	Пре-СПИД	СПИД	контроль
CD20+, %	5,91±0,45	5,90±0,49	6,80±1,06	6,20±0,24
CD20+, 10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,13±0,01	0,09±0,02* **	0,11±0,01
IgA г/л	1,83±0,12	“2,03±0,12*	“2,74±0,20* **	1,4 ±0,3
IgM г/л	“1,45±0,10	“1,73±0,09*	“1,95±0,19*	1,1 ±0,1
IgG г/л	“12,89±0,48	“13, 52±0,33*	“14,21±0,50*	10,3± 1,3
K.C.af.,%	20,2±3,1	45,4 ±5,2*	67,9±6,9* **	

Примечание: Статистическая значимость различий $p < 0,05$ между группами обозначена: « – по отношению к контролю; * — ГЛАП-преСПИД, ГЛАП-СПИД; ** — преСПИД-СПИД

Первой линией защиты при любой вирусной инфекции служит лимфоидная популяция системы врожденного иммунитета – натуральные киллеры. При ВИЧ-инфекции эти клетки системы иммунологического надзора демонстрируют полную относительную количественную сохранность в циркуляции на протяжении всех этапов прогрессии иммунодефицита. Абсолютное же количество НК, оставаясь в пределах нормативных показателей в стадии ГЛАП и пре-СПИД, снижается лишь в терминальной стадии (табл. 3). Количественная сохранность НК сопряжена с активацией функциональных свойств этой системы клеток. Наши исследования процессов антителозависимой цитотоксичности НК выявили практически двукратное увеличение Fc-γR (CD16)-опосредованного цитолиза на начальном этапе

формирования вторичного иммунодефицита и на стадии относительного контроля прогрессии пре-СПИД. В то же время клинический этап необратимой иммунной супрессии сопряжен со статистически значимым угнетением функциональных ресурсов НК-лимфоцитов (табл. 3). Таким образом, лимфоидная популяция врожденного иммунитета в динамике ВИЧ-инфекции демонстрирует максимальную сохранность своего количественного и функционального потенциала. Данное заключение служит свидетельством того факта, что наиболее древняя антигеннеспецифическая система противовирусной резистентности является более стойким и, соответственно, наименее уязвимым механизмом в противодействии прогрессии вторичного Т-клеточного иммунодефицита (табл. 3).

Таблица 3.

Количественные и функциональные параметры НК в динамике ВИЧ-инфекции

Показатели	ГЛАП	Пре-СПИД	СПИД	контроль
CD16+, %	11,88±1,69	11,87±1,97	11,33±2,60	12,12±0,25
CD16+, 10 ⁹ /л	0,26±0,04	0,27±0,05	“0,16±0,02* **	0,21±0,01
ЦТА, у.е.	6,93±3,35	“7,52±1,44	2,64±1,23* **	3,54±0,12
ЦТА, 10 ⁹ /л	“1,58±0,31	“1,52±0,28	“0,44±0,23* **	0,75±0,02

Примечание: Статистическая значимость различий $p < 0,05$ между группами обозначена: « – по отношению к контролю; * — ГЛАП-преСПИД, ГЛАП-СПИД; ** — преСПИД-СПИД

Заключение

Основная патогенетическая мишень — Т-лимфоциты — демонстрируют количественную сохранность достаточно долго, в то время как основополагающее свойство функционирования – пролиферация – снижается уже в начальной стадии. Угнетение пролиферации является следствием активации запрограммированной гибели Т-клеток, следовательно, наблюдается классическое проявление апоптотического иммунодефицита. Это служит убедительным свидетельством важности оценки не только количественных, но и функциональных показателей при доказательной базе вторичного Т-клеточного иммунодефицита. Параметры функционирования В-лимфоцитов при исходном дефекте Т-популяции меняются достаточно наглядно — от стадии к стадии уве-

личивается общий синтез иммуноглобулинов при снижении антигенсвязывающей функции специфических антител. Нарушения регуляторных процессов адаптивного иммунитета, связанные с изменениями в Т-системе иммунитета, влекут за собой несостоятельность и неэффективность В-звена. В то же время лимфоидная популяция врожденного иммунитета в условиях исходного повреждения клеточного компонента адаптивной системы проявляет максимально выраженную сохранность. Цитолитический потенциал НК снижается только в терминальной стадии, причем, в большей степени, за счет снижения абсолютного числа в циркуляции, опосредованного системной лимфопенией. Полученные выводы могут стать основанием для выбора стратегии и тактики диагностики и коррекции вторичного Т-клеточного иммунодефицита.



ЛИТЕРАТУРА

1. Chinen J., Shearer W. T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. //J Allergy ClinImmunol. 2010; 125: S195-203.
2. Сизякина Л.П. Кузина Т.Н. Андреева И. И. Иммунодефициты, обусловленные Т-лимфотропными вирусами. - Ростов н/Дону: «Экспертное бюро»; 2008.
3. Baliga C.S., Paul M.E., Chine J., Shearer W.T. HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome. In: Rich RR, editor. Clinical immunology. Principles and practice. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p. 553-60.
4. Симонова А.В., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М., Прокопенко В.Д. и др. Некоторые особенности гуморального антибактериального иммунитета у ВИЧ-инфицированных и больных СПИ-Дом. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1998 - №3 - С. 35-39.
5. Freguja R., Giansin K., Zanchetta M., De Rossi A. Cross-talk between virus and host innate immunity in pediatric HIV-1 infection and disease progression. //New Microbiol. 2012 Jul;35(3):249-57.
6. Baranova S. V., Buneva V. N., Kharitonova M. A., Sizyakina L. P., et al. HIV-1 integrase-hydrolyzing IgM antibodies from sera of HIV-infected patients. //International Immunology. 2010; 22(8): 671-80.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
8. Сизякина Л.П. , Андреева И. И. Способ диагностики стадий ВИЧ – инфекции. Патент РФ № 2251701;2005.
9. Караулов А.В. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. - М.: МИА; 1990.

ПОСТУПИЛА: 02.03.2016



Э.П. Сорокин, С.В. Пономарев, Е.В. Шилыева, А.И. Грицан

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНЫМИ ТРАВМАМИ

*Ижевская государственная медицинская академия,
Россия, 426063, Ижевск, ул. Промышленная, 52. E-mail: ep.sorokin@yandex.ru*

Цель: изучение влияния пентоксифиллина на свертывающую систему у травмированных пациентов. **Материалы и методы:** произведен ретроспективный анализ 81 медицинской карты стационарного больного с торакоабдоминальной травмой. У 26 пациентов в схему лечения был включен пентоксифиллин, 55 пациентам препарат не вводился. У всех пациентов оценивалась динамика показателей свертывающей системы. **Результаты:** уровни тромбоцитов и АЧТВ в динамике снижались, а уровни фибриногена и ПТИ повышались к пятым суткам лечения. Более выраженными данными изменения были в группе пациентов, которым пентоксифиллин не назначался. Уровень гемоглобина был более стабильным у тех пациентов, которым вводился пентоксифиллин. **Заключение:** включение пентоксифиллина в лечение пациентов с торакоабдоминальными травмами не приводит к нарушениям свертывающей системы крови.

Ключевые слова: торакоабдоминальная травма, пентоксифиллин, свертывающая система, кровопотеря.

E.P. Sorokin, S.V. Ponomarev, E.V. Shilyaev, I.A. Grytsan

THE EFFECT OF PENTOXIFYLLINE ON THE PERFORMANCE THE COAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH THORACOABDOMINAL INJURIES

*Izhevsk State Medical Academy,
52 Industrial st., Izhevsk, 426063, Russia. E-mail: ep.sorokin@yandex.ru*

Purpose: to study the effect of pentoxifylline on coagulation system in trauma patients. **Materials and methods:** conducted a retrospective analysis of 81 medical card of the inpatient with thoracoabdominal trauma. In 26 patients the treatment regimen was included pentoxifylline, 55 patients the drug is not administered. All patients were assessed changes in indicators of the coagulation system. **Results:** the levels of platelets and APTT in the dynamics decreased, and fibrinogen and PTT increased by the fifth day of treatment. More pronounced these changes were in the group of patients that pentoxifylline was not appointed. The hemoglobin level was more stable in those patients who were administered pentoxifylline. **Summary:** the inclusion of pentoxifylline in the treatment of patients with thoracoabdominal injuries do not lead to violations of the blood coagulation system.

Keywords: thoracoabdominal trauma, pentoxifylline, coagulation system, blood loss.



Введение

Постоянный рост числа и тяжести травм требует внимания со стороны врачей различных специальностей. К наиболее тяжелым травмам относятся и торакоабдоминальные, которые составляют в общей структуре травматизма от 3,6 до 16,4 % [1]. Нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции признаны одними из ключевых моментов в патогенезе травматической болезни, а такие осложнения, как тромбозы глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с политравмами встречаются с частотой до 90% и до 10% соответственно [2]. Коагулопатии при политравмах характеризуются снижением уровня естественных антитромбинов и фибринолитической активности крови, что ведет к блокаде микроциркуляторного русла микросгустками фибрина и агрегатами клеток [3]. Пентоксифиллин относится к средствам, улучшающим микроциркуляцию за счет торможения агрегации тромбоцитов и эритроцитов, повышения их эластичности, усиления фибринолиза и снижения вязкости крови. С целью профилактики тромбозов он может быть включен в схему лечения в раннем периоде травматической болезни [2].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 81 медицинской карты стационарных больных, находившихся на лечении в отделениях реанимации и торакальной хирургии в период с января 2009 по июнь 2015 г. с торакоабдоминальными травмами. Медицинские карты были разделены на две группы: в первую группу вошли 26 пациентов, которым со второго дня пребывания в стационаре был назначен пентоксифиллин в

дозе 100 мг/сутки, во вторую группу – 55 пациентов, в схему лечения которых пентоксифиллин включен не был.

Таблица 1.

Общая характеристика групп

	Группа 1	Группа 2
ISS, баллы	23,5	21,8
Мужчины/женщины	21 (80,8%)/5(19,2%)	44 (80%)/11(20%)
Возраст, годы	37,2	34,8

Группы были сопоставимы по гендерным признакам и тяжести полученных травм. В ходе исследования оценена и сравнена динамика доступных показателей свертывающей системы крови (АЧТВ, ПТИ, фибриноген, тромбоциты), а также объемы скрытой кровопотери и уровень гемоглобина. Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Excel 7.0.

Результаты и их обсуждение

Уровень тромбоцитов в предоперационном периоде в двух группах различался незначительно: $260,5 \times 10^9/\text{л}$ в первой группе и $252,6 \times 10^9/\text{л}$ во второй группе. В обеих группах количество тромбоцитов снижалось в течение первых трех суток после оперативного вмешательства, а затем наблюдалась тенденция к их росту с превышением границ физиологической нормы на десятые сутки стационарного лечения.

Таблица 2.

Динамика показателей свертывающей системы крови в разных группах

Показатель	группа	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Tr, $\times 10^9/\text{л}$	Группа 1	236,6	219,1	182,2	200,2	332,4*	644,5*
	Группа 2	213,3*	178,1*	175,3	219*	289,1*	509,9*
ПТИ	Группа 1	83	92,2	95,6	92,6	89	99,7*
	Группа 2	92,6	92,6	91,1	96,1	94	90,8*
фибр, г/л	Группа 1	2,9	3,7	4,7	5,6	5,2	4,6
	Группа 2	2,5	3,3	3,6	4	4,3	4,5
АЧТВ, с	Группа 1	35,3	30,7	30,6	25,9	29,7	39,1
	Группа 2	28,6	28,9	30,5	27,4	29	25,4

*при $P \geq 95\%$

Тромбоциты в большей степени снижались во второй группе, где пентоксифиллин не применялся ($t < 2$). Показатель ПТИ был выше в первой группе и в ходе лечения повышался. Содержание фибриногена в обеих группах повышалось в динамике к пятым суткам стационарного лечения. При этом уровень фибриногена в первой группе был выше, а во второй группе продолжал расти и к десятым суткам пребывания в стационаре. АЧТВ имеет тенденцию к снижению в обеих группах с достижением самых низких значений на пятые сутки пребывания в стационаре ($t < 2$). Средний

объем скрытой кровопотери в первой группе составил 241,6 мл, во второй группе – 201,3 мл ($t < 2$). Уровень гемоглобина в первой группе был изначально ниже, чем во второй. В обеих группах данный показатель сначала снижался, но во второй группе прирост начался на третьи сутки лечения, а в первой группе – на седьмые сутки (эритроцитарная масса переливалась однократно одному пациенту в первой группе и одному пациенту во второй). Между тем, в первой группе первой уровень гемоглобина снижался относительно меньше, чем во второй группе.



Диаграмма 1.

Динамика уровня гемоглобина в разных группах



Заключение

Включение пентоксифиллина в схему лечения пациентов с торакоабдоминальными травмами не приводит к значимым изменениям в коагулограмме, которые могут

способствовать нарушению свертывания крови. Применение пентоксифиллина у пациентов с торакоабдоминальными травмами сочетается с более стабильным уровнем гемоглобина, несмотря на больший объем скрытой кровопотери ($t < 2$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вегнер Д. В. Лечебно-диагностические аспекты тяжелой торакоабдоминальной травмы//Буковинський медичний вісник. – 2006. - № 1. – С. 155 – 157.
2. Семенова М. Н. Диагностика, профилактика и лечение тромботических осложнений у пострадавших с политравмой: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук: 14.00.22. – Москва, 2009. – 13 с.
3. Колесников В. В. Нарушения системы гемостаза при тяжелой травме//Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. - № 3-4
4. Колкин Я. Г., Першин Е. С., Вегнер Д. В., Песчанский Р. Е. Диагностика и хирургическое лечение торакоабдоминальной травмы// Украинский журнал хирургии. – 2010. - № 1. – С. 18 – 20.
5. Сорокин Э. П., Грицан А. И., Мальчиков А. Я., Пономарев С. В. и др. Эпидемиология, этиология и исходы пневмоний у пациентов с торакоабдоминальными травмами// Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом. Выпуск II. – Новосибирск, 2015. – с. 30 – 34.
6. Справочник лекарственных средств Видаль [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.vidal.ru/>, свободный.

ПОСТУПИЛА: 30.12.2015



А.А. Афонин², А.А. Лебеденко¹, А.В. Шокарев², Т.Б. Козырева¹, Т.Д. Тараканова¹

СЛУЧАЙ ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА У НОВОРОЖДЁННОГО РЕБЁНКА

¹Ростовский государственный медицинский университет,

²Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, отделение
патологии новорождённых,

Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: kdb2rostgmu@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение врождённого буллёзного эпидермолиза у новорождённого ребенка. Особенностью данного случая является осложнённое течение этого синдрома у новорождённого на фоне врождённой герпетической инфекции и гипоксического поражения центральной нервной системы. В настоящее время этиопатогенетическое лечение больных врожденным буллезным эпидермолизом отсутствует, а все существующие методы лечения этих больных являются паллиативными. В данном наблюдении отмечено значительное клиническое улучшение у ребенка.

Ключевые слова: врождённый буллёзный эпидермолиз, новорожденные, гипоксическое поражение центральной нервной системы, врождённая герпетическая инфекция.

A.A. Afonin², A.A. Lebedenko¹, A.V. Shokarev², T.B. Kozureva¹, T.D. Tarakanova¹

A CASE OF THE HEREDITARY EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN A NEWBORN CHILD

¹Rostov State Medical University,

²Rostov obstetric and pediatrics scientific research institute,

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kdb2rostgmu@mail.ru

We want to present a case of the hereditary epidermolysis bullosa in a newborn child. The peculiarity of this case is the complicated clinical course of this syndrome in a newborn child generated by congenital herpes infections and hypoxic affections of the central nervous system. Today there are no etiopathogenetic treatment methods for treating hereditary epidermolysis bullosa. All available treatment methods are symptomatic and are mainly aimed at patient care.

Keywords: hereditary epidermolysis bullosa, newborn babies, hypoxic affections of the central nervous system, congenital herpes infections.



Врожденный буллезный эпидермолиз (БЭ) представляет собой группу наследственных заболеваний и характеризуется склонностью к образованию интра- или субдермальных пузырей на коже и слизистых оболочках, преимущественно в местах незначительной механической травмы, возникающих в результате нарушения межклеточных связей в эпидермисе, либо в зоне дермо-эпидермального соединения [1, 2].

В периоде новорожденности выявляют следующие 4 основные клинические формы:

Простой врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется появлением с рождения тонкостенных пузырей с серозным, серозно-гнойным или геморрагическим содержимым на видимо здоровой коже. Для большинства новорожденных первым травмирующим фактором является сам процесс родов, в результате которого на коже, которая тесно соприкасалась с родовыми путями, возникают высыпания. Симптом Никольского – отрицательный. Слизистые поражаются крайне редко, но пузыри могут возникать вокруг рта. Изменений волос и ногтей обычно нет. После вскрытия пузырей заживление эрозий происходит без атрофии и рубцов, хотя может остаться небольшая пигментация. При всех вариантах простого БЭ общее состояние детей не нарушено, дизэмбриогенетические стигмы и пороки развития внутренних органов не характерны.

Гиперпластический дистрофический врожденный буллезный эпидермолиз выявляется также уже при рождении или в первые дни жизни. Локализация пузырей та же, что и при простом БЭ, но эрозии после вскрытия пузырей заживают с образованием рубцов, иногда келоидного характера, атрофией кожи. У 80% больных изменяются ногти, отмечается дистрофия зубов, гипертрихоз, ихтиозные участки. Потирание здоровой кожи может сопровождаться отслойкой эпидермиса от дермы (ложный симптом Никольского). Общее состояние больных и их физическое развитие не нарушены. Течение болезни доброкачественное с обострением в летнее время, в зимнее время – под влиянием избыточного тепла (горячая ванна, теплая одежда, обувь). К подростковому возрасту проявления болезни ослабевают.

Летальный злокачественный врожденный буллезный эпидермолиз (полидиспластическая дистрофическая форма Герлитца). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется при рождении образованием распространенных геморрагических пузырей на волосистой части головы, вокруг рта, на лбу, туловище. Пузыри могут сливаться, но после их вскрытия эрозии не эпителизируются, кровоточат. После заживления язвочек образуется рубцовая ткань, которая может ограничивать подвижность суставов. Симптом Никольского – положительный. При данной форме буллезного эпидермолиза часто наблюдается некротизирование тканей и самопроизвольные отторжение частей тела, чаще всего, фаланг пальцев. Погибают дети обычно в течение первых трех месяцев жизни от сепсиса.

Рецессивная дистрофическая форма врожденного буллезного эпидермолиза (вариант Халлориеу-Симен-

са). Выявляется уже при рождении наличием геморрагических пузырей и больших участков обнаженной кожи. Пузыри располагаются на всех участках тела (чаще на ягодицах, стопах, лопатках, локтях), после заживления эрозий образуются келоидные рубцы, приводящие к контрактурам, депигментации или пигментации. Характерно образование мелких кист в области рубцов, деформация ногтевых пластинок кистей и стоп, атрофия концевых фаланг, поражение слизистых (полости рта, глаз, гортани, глотки с развитием кератита, стенозов гортани и пищевода). Симптом Никольского положительный. Часты дизэмбриогенетические стигмы или пороки развития внутренних органов, задержка физического развития, в дальнейшем дистопия зубов. Из-за поражений обширных участков кожи и имеющегося иммунодефицита дети часто переносят бактериальные инфекции, от которых умирают чаще в школьном возрасте.

Этиопатогенетического лечения врожденного буллезного эпидермолиза в настоящее время не существует. Все врачебные мероприятия являются паллиативными и в первую очередь направлены на предотвращение возникновения травм и, как их следствия, пузырей, посредством подбора оптимального ухода за кожей и пораженными поверхностями.

Пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом нуждаются в активном динамическом наблюдении и лечении не только у врачей-дерматологов, но и у других специалистов, таких как хирурги, иммунологи, гастроэнтерологи, педиатры, офтальмологи [3,4,5,6,7].

Клиническое наблюдение буллезного эпидермолиза

Девочка родилась от матери 29 лет, страдающей ангиопатией сосудов сетчатки, вертеброгенной люмбалгией, анемией, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, от третьей беременности (1 – неразвивающаяся, 2 – ребенок здоров, 3 – настоящая), протекавшей на фоне угрозы самоаборта в 8-10 недель (отслойка плодного яйца с формированием ретрохориальной гематомы), хронической фетоплацентарной недостаточности, с низкой плацентацией, маловодием, хронической внутриутробной гипоксией плода. Роды вторые срочные, в сроке гестации 40 недель, с краевым предлежанием плаценты. При рождении отмечалось среднетяжелое состояние, обвитие пуповины вокруг шеи, масса тела 3100 г, оценка по шкале Апгар 7-7 баллов. Выявлялись умеренные проявления дыхательной недостаточности, неврологическая симптоматика, а также отечность левой и правой кисти (трофические нарушения с буллами, наполненными серозным содержимым, с участками эпидермолиза и некроза, с четкой демаркационной линией, некрозом ногтевых фаланг). В связи с этим ребенок в возрасте двух суток был консультирован реаниматологом и переведен в АРО НИИАПа с диагнозом врожденный буллезный эпидермолиз, гиперпластическая, дистрофическая форма.

В отделении реанимации ребенок находился двое суток, а затем был переведен в отделение патологии новорожденных в состоянии средней тяжести: масса тела 2856 г (рис. 1).



Рисунок 1.

Проведенное обследование выявило следующие результаты:

1. ОАК: Эр-4,96х10¹²/л, Нв-174 г/л, Цв.п.- 1,05, Лейк-11,8х10⁹/л, Тр- 291х10⁹/л, Э-1%, Б- 0%, Ю-0%, П- 6%, С- 53 %, Лф- 31 %, М- 9%
2. ОАМ: без патологии.
3. Биохимическое исследование крови и исследование системы гемостаза: без особенностей.
4. Анализ кала на кишечную группу: патогенные энтеробактерии не обнаружены.
5. Посев смыва из зева и носа на флору и чувствительность к антибиотикам: 104 КОЕ/мл *Staphylococcus haemolyticus*.
6. Анализ крови на стерильность: микрофлора и дрожжеподобные грибы не выделены.
7. ПЦР крови, ликвора, мочи: обнаружена ДНК вируса герпеса 6 типа.
8. Инфекционная иммунодиагностика: суммарные антитела к *Treponema pallidum* не обнаружены.
9. НСГ: признаки незрелости головного мозга. Слева в области таламуса локализуется гиперэхогенный участок 4,6 ммх5,1 мм, в проекции тела левого бокового желудочка - субэпендимальная псевдокиста 2,4 ммх 3,6 мм. Справа в области тела бокового желудочка гиперэхогенный участок 3х7,5 мм. Отмечаются диффузные гипоксически-ишемические изменения паренхимы головного мозга. Венозный отток не затруднен.
10. ЭхоКГ: сократительная способность миокарда сохранена.
11. УЗИ органов брюшной полости: поджелудочная железа, селезенка, почки без патологии.
12. Транскраниальная доплерография: косвенные признаки умеренной внутричерепной гипертензии постгипоксически-геморрагического генеза в стадии субкомпенсации.
13. Консультация невролога: перинатальное поражение ЦНС гипоксически ишемического и геморрагического (двустороннее перивентрикулярное кровоизлияние I степени) генеза, синдром нервно-рефлекторной возбудимости и вегето-висцеральной дисфункции.
14. Консультация окулиста: ангиопатия сетчатки, I степени.
15. Консультация генетика и дерматолога: врожденный буллезный эпидермолиз.
16. Консультация детского хирурга: состояние ребенка тяжелое, обусловлено основным заболеванием (буллезным эпидермолизом). Локально: на тыльной поверхности правой кисти и нижней трети предплечья участок сухого некроза размерами 3,5 х 3 см. Отмечается выраженная ишемия II-V пальцев правой кисти, отделяемого нет. На момент осмотра в хирургическом лечении не нуждается.
17. Консультация сердечно-сосудистого хирурга: пульсация на артериях предплечий отчетливая. Данных за артериальный и венозный тромбоз сосудов верхней конечности нет.
18. Рентгенологическое обследование правой верхней конечности: отсутствие костно-деструктивных изменений в ней.
19. Консультация ортопеда: рубцовые контрактуры пальцев правой кисти на фоне буллезного эпидермолиза.
20. Консультация заведующего ожоговым отделением: рана в стадии очищения от некротизированных тканей, спонтанной эпителизации. Воспалительной реакции окружающих тканей нет. Рана обработана антисептиком. Повязка с левомеколем.

Таким образом, уже при рождении у ребёнка отмечалась отечность правой кисти с участками нарушения трофики обеих верхних конечностей, буллами, наполненными светлой серозной жидкостью, участками эпидермолиза обеих верхних конечностей, больше справа в области кистей, некроз ногтевых фаланг. На основании клиничко-лабораторного исследования ребёнку был по-



ставлен основной клинический диагноз врожденный буллезный эпидермолиз, гиперпластическая, дистрофическая форма.

22. Сопутствующий диагноз: инфекция, вызванная вирусом герпеса 6 типа, средне-тяжелая форма. Перинатальное поражение ЦНС II степени гипоксически-ишемического (II степени) и геморрагического (двустороннее перивентрикулярное кровоизлияние) генеза, синдром нервно-рефлекторной возбудимости и вегето-висцеральной дисфункции. Функционирующая фетальная коммуникация: открытое овальное окно. Конъюнктивит новорожденного.

23. Осложнение: рубцовые контрактуры пальцев правой кисти.

В отделении ребёнку было проведено следующее лечение: дезинтоксикационная, антибактериальная и противовирусная терапия, введение внутривенных им-

муноглобулинов, стабилизаторов клеточных мембран, метаболических, ноотропных и антиагрегантных препаратов. Также применялись энтерально глюкокортикостероиды бифидумбактерин, сабсимплекс, эспумизан. Местная терапия – мазь левомеколь, пантенол.

На фоне проводимой терапии ребенок стал активнее, увеличился объем спонтанной двигательной активности, восстановились рефлексы новорожденного. Ребенок стабильно прибавлял в массе, масса при выписке – 4194,0 (+1200г за 40 дней лечения в стационаре). Но сохранялись участки некроза кожи в области тыльной поверхности правой кисти, сгибательная контрактура пальцев правой кисти, имелся струп коричневого цвета на тыльной поверхности правой кисти размером 2,5 x 2,5 см. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями проведения перевязок правой кисти каждые 48 часов, чередуя водорастворимые мази (левомеколь, 5% диоксидиновою мазь).

ЛИТЕРАТУРА

1. Fine J.D. Inherited epidermolysis bullosa. OrphanetJ Rare Dis 2010; 28 (5): 12.
2. Неонатология. Часть II. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. и др./Учебное пособие для студентов педиатрического факультета. Издание пятое, дополненное и переработанное. Ростов-на-Дону, 2015г, 111 с.
3. Boeira V.L., Souza E.S., Rocha B de O. et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects. An Bras Dermatol 2013; 88 (2): 185–198.
4. Elluru R.G., Contreras J.M., Albert D.M. Management of manifestations of epidermolysis bullosa. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 21 (6): 588–593.
5. Особенности постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы (СД ССС) у доношенных и недоношенных детей. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д., Козырева Т.Б. и др. /Сборник XXXI Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины». М. 2014, №11, С. 30-36
6. Лебеденко А.А., Козырева Т.Б., Шокарев А.В. и др. Случай синдрома Картагенера у новорожденного ребенка // Журнал фундаментальной биологии и медицины, 2013, №4, С. 58-61
7. Лебеденко А. А., Левчин А. М., Носова Е. В. Рекуррентные респираторные заболевания у детей и состояние гуморального иммунитета // Медицинский вестник Юга России, 2015, № 3, С. 70 – 73.

ПОСТУПИЛА: 08.02.2016



Л.А. Шовкун, Е.Д. Кампос, А.В. Константинова, И.М. Франчук

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТКАНЕВОЙ РЕАКЦИИ (ПРОДУКТИВНОЙ ИЛИ ЭКССУДАТИВНОЙ)

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

Цель: оценка состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статуса у больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции. **Материалы и методы:** в исследование были включены 60 больных инфильтративным туберкулезом легких с продуктивным и экссудативным типом воспаления, статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. **Результаты:** для пациентов с продуктивным типом воспаления характерен преимущественно ограниченный процесс со скудным бактериовыделением, умеренные нарушения в системе свободно-радикального окисления, антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статуса. У больных с экссудативным типом преобладал распространенный деструктивный процесс с массивным выделением *Mycobacterium tuberculosis*, выраженными нарушениями в системе свободно-радикального окисления, антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статуса. **Заключение:** клинко-лабораторные особенности инфильтративного туберкулеза с различным типом воспалительной тканевой реакции необходимо учитывать при назначении патогенетического лечения и прогнозировании течения и исхода туберкулезного процесса.

Ключевые слова: инфильтративный туберкулез, характер воспалительной тканевой реакции, свободно-радикальное окисление, иммунный статус, цитокиновый статус.

L.A. Shovkun, E.D. Kampos, A.V. Konstantinova, I.M. Franchuk

DIFFERENTIAL-DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF INFILTRATIVE PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE NATURE OF INFLAMMATORY TISSUE REACTION (PRODUCTIVE OR EXUDATIVE)

Rostov State Medical University,
29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lshovkun@mail.ru

Purpose: assessment of the free radical oxidation system and antioxidant protection, immune and cytokine status in patients with pulmonary infiltrative tuberculosis, depending on the type of inflammatory tissue reaction. **Materials and Methods:** the study included 60 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with exudative and productive type of inflammation. Statistical analysis of the data was performed using the program Statistica 6.0. **Results:** the patients with productive type of inflammation are mainly characterized by a limited process with poor bacterioexcretion, moderate disturbances in the free-radical oxidationsystem, antioxidant protection, immune and cytokine status. In patients with exudative type widespread destructive process with massive excretion of *Mycobacterium tuberculosis* prevails, as well as severe disturbances in the free-radical oxidationsystem, antioxidant protection, immune and cytokine status. **Summary:** the clinical and laboratory characteristics of infiltrative tuberculosis with different types of inflammatory tissue reaction should be considered during prescription of pathogenetic treatment and prediction of the course and of the outcome of tuberculosis process.

Keywords: infiltrative tuberculosis, the nature of the inflammatory tissue reaction, free radical oxidation, immune status, cytokine status.



Введение

Течение туберкулеза на современном этапе характеризуется многообразием клинико-морфологических особенностей, что может быть связано с формирующимся вторичным иммунодефицитом, который выявляется у подавляющего большинства больных туберкулезом легких [1]. Туберкулез сопровождается интерлейкин-зависимыми иммунными нарушениями с количественным дисбалансом регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и выраженными изменениями в системе цитокинов, которые определяют характер воспаления (продуктивный или экссудативный). Продуктивный тип воспаления при туберкулезе наблюдается при преобладании иммунного ответа по клеточному типу. Он характеризуется относительно высоким уровнем CD4+, CD8+ лимфоцитов, адекватной выработкой ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО- α , ИФН- γ . В свою очередь, экссудативный тип тканевой реакции появляется при недостаточности клеточного иммунитета и преобладании гуморального иммунного ответа. Для экссудативного типа воспаления характерно уменьшение количества CD4+, CD8+, CD25+, CD71+, индекса CD4/CD8, снижение концентрации ИФН- γ и повышение уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушениям клеточных коопераций [2,3,4]. Изменения в системе свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты также оказывают влияние на течение туберкулезного процесса [5,6].

Цель исследования — оценка состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статусов у больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции (продуктивной или экссудативной).

Материалы и методы

Под наблюдением находились 60 пациентов легочного отделения ГБУ РО «Противотуберкулезный клинический диспансер» со впервые выявленным активным инфильтративным туберкулезом легких с различными типами воспалительной тканевой реакции, что было установлено на основании клинико-рентгенологических признаков: с продуктивным типом – 30 человек (первая группа), с экссудативным – 30 человек (вторая группа). Всем пациентам были проведены клинико-лабораторное и инструментальное обследования: физикальное обследование, рентгенологическое обследование, исследование мокроты, исследование показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статуса. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение исследуемых показателей (абсолютных и относительных), среднее квадратическое отклонение, ошибку репрезентативности для средних значений величин. Уровень статистической значимости различий (p) для абсолютных и относительных величин определяли с помощью теста Манна-Уитни, теста Барнарда. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди пациентов с продуктивным типом воспаления преобладал ограниченный процесс в пределах 1-2 сегментов ($83,7 \pm 6,8\%$), распространенный процесс отмечался у 5 человек ($16,6 \pm 6,8\%$), у 11 человек ($36,7 \pm 8,8\%$) были выявлены признаки распада легочной ткани (мелкие участки деструкции до 1 см). У пациентов с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции распространенный процесс с поражением более 2 сегментов был выявлен у 21 человека ($70,0 \pm 8,3\%$). Деструкция легочной ткани отмечалась у 100,0 % больных, причем у 18 человек ($60,0 \pm 8,9\%$) фиксировались крупные полости распада.

Таблица 1

Частота бактериовыделения у больных с продуктивным и экссудативным типами воспаления (%)

№	Метод исследования мокроты на МБТ	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
1	Бактериоскопия	$10,0 \pm 5,5^*$	$63,3 \pm 8,8^*$
2	Посев	$23,3 \pm 7,7^*$	$90,0 \pm 5,5^*$
3	ВАСТЕС	$26,6 \pm 8,1^*$	$93,3 \pm 4,5^*$
4	ПЦР	$26,6 \pm 8,1^*$	100^*

* – уровень статистической значимости различий показателей – $p < 0,05$

У пациентов второй группы бактериовыделение устанавливалось в 3,8 раз чаще, чем у больных первой группы, частота выявления МБТ методом световой бактериоскопии во второй группе превышала таковую в группе 1 в 6,3 раз.

Таблица 2

Особенности иммунного и цитокинового статуса у больных с продуктивным и экссудативным типом воспаления

№	Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
1	Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+)	$1,7 \pm 0,2^*$	$1,1 \pm 0,2^*$
2	Коэффициент стимуляции фагоцитоза (НСТ ст./сп.)	$1,8 \pm 0,3^*$	$1,2 \pm 0,2^*$
3	Интерлейкин-2 (пг/мл)	$4,6 \pm 1,2^*$	$1,2 \pm 0,8^*$
4	Интерлейкин-4 (пг/мл)	$11,2 \pm 3,8^*$	$26,4 \pm 5,5^*$
5	Интерлейкин-6 (пг/мл)	$14,2 \pm 4,8^*$	$75,6 \pm 17,7^*$
6	Интерферон- γ (пг/мл)	$4,8 \pm 1,8^*$	$1,1 \pm 0,6^*$
7	Фактор некроза опухоли- α (пг/мл)	$7,9 \pm 1,9^*$	$25,2 \pm 7,6^*$

* – уровень статистической значимости различий показателей – $p < 0,05$

У пациентов с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции иммунорегуляторный индекс и ко-



эффицент стимуляции фагоцитоза были выше, чем у больных с экссудативным типом (в 1,5 и 1,5 раза соответственно), что свидетельствует о менее выраженных нарушениях в иммунной системе.

У пациентов с экссудативным типом воспаления уровни провоспалительных цитокинов интерлейкина-4, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α превышали аналогичный уровень у пациентов с продуктивным типом в 2,4, 5,3, 3,2 раза соответственно. Показатели интерлейкина-2 и интерферона- γ были выше в первой группе (в 3,8 и 4,4 раза).

Таблица 3

Показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у больных с продуктивным и экссудативным типом воспаления

№	Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)
1	Хемилюминесценция (имп./6 сек.)	3843,56 $\pm$ 112,45*	4526,62 $\pm$ 201,28*
2	Миелопероксидаза (у.е./мг/мин.)	1,63 $\pm$ 0,27*	2,367 $\pm$ 0,19*
3	Каталаза плазмы (мкмоль H ₂ O ₂ /мин. х л)	36,12 $\pm$ 2,18*	46,54 $\pm$ 3,38*
4	Каталаза эритроцитов (мкмоль H ₂ O ₂ /мин. х мгНв)	108,33 $\pm$ 7,46*	67,12 $\pm$ 1,64*
5	Супероксиддисмутаза в эритроцитах (у.е./мгНв)	8,84 $\pm$ 1,82*	3,68 $\pm$ 2,12*

* – уровень статистической значимости различий показателей – $p < 0,05$

У больных первой группы отмечалась более высокая активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов, превышавшая в 1,6 и 2,4 раза аналогичные показатели во второй группе, что свидетельствует о более высоком уровне антиоксидантной защиты у больных с продуктивным типом воспаления. Интенсивность хемилюминесценции, активность миелопероксидазы и каталазы плазмы крови были выше во второй группе (в 1,2, 1,5 и 1,3 раза), что говорит о преобладании процессов прооксидации, высокой интенсивности воспаления, повреждении клеточных мембран и клинически проявлялось гиперэкссудативными тканевыми реакциями, способствуя распаду легочной ткани.

Выводы

Таким образом, установлены достоверные отличия клинико-лабораторных показателей у пациентов с продуктивным и экссудативным типом воспаления. У больных с продуктивным типом воспалительной тканевой реакции преобладали умеренные нарушения иммунного и цитокинового статуса, показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что проявлялось в преобладании у данной группы пациентов ограниченных процессов со скудным бактериовыделением, устанавливаемым преимущественно культуральными методами и полимеразной цепной реакцией (ПЦР). У больных с экссудативным типом воспаления отмечались значительные нарушения в иммунной системе и цитокиновом статусе, преобладание прооксидации и низкий уровень антиоксидантной защиты, что способствовало формированию распространенных деструктивных процессов с массивным бактериовыделением. Особенности показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, иммунного и цитокинового статуса могут быть использованы для определения характера воспаления, и должны учитываться при коррекции патогенетического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Ерохин В.В. О некоторых механизмах патогенеза туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 2009. – № 11. – С. 3–9.
- Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Харсеева Г. Г. Клинико-лабораторная характеристика инфильтративного туберкулеза легких в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции // Врач-аспирант. Научно-практический журнал. №6.2 (67), 2014г. – С.277–285.
- Захарова М. В., Стаханов В. А., Мезенцева М. В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете // Вестн. РУДН. – 2009. – № 4. – С. 297–301.
- Шовкун Л. А., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Франчук И. М., Володько Н. А. Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – №1. – С.87–91.
- Шепелев А. П., Шовкун Л. А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантов в норме и при патологии: монография. – Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 364с.
- Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284с.

ПОСТУПИЛА: 19.01.2016

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание на то, что с мая 2016 года приём статей в журнал «Медицинский вестник Юга России» осуществляется только посредством сайта (адрес - www.medicalherald.ru). Чтобы начать работу с изданием через сайт, необходимо пройти несложную процедуру регистрации.

Всю необходимую информацию вы теперь можете найти на сайте журнала.

В следующем номере журнала будут опубликованы новые требования к оформлению статей.