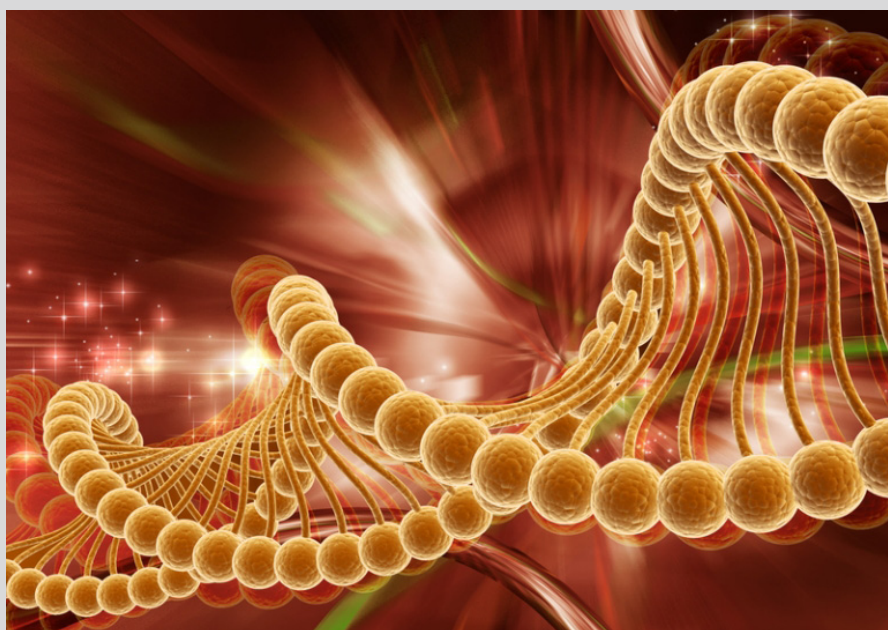




Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ



ПАНИНА С.Б.

Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза

**БЕЛОМЕРЯ Т.А., ДАРАГАН Г.Н., ДЕНИСЕНКО В.И.,
РОДЫНА Р.А., ДОМАШЕНКО О.Н., АКимова Л.С.,
ГУСАКОВ Г.Н., АНТОНОВА Л.П., МОХОВИК С.В.**

Организация противоэпидемических мероприятий по локализации очага холеры в Донецкой области

МОХОВ Д.Е., ЩЕНИКОВА Е.Ю., ПЕСОНИНА С.П.

Некоторые аспекты состояния гомеопатической помощи детскому населению Санкт-Петербурга

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

№ 2
2014

Главный редактор

заслуженный врач РФ, проф. Сависько А.А.

Члены редакционной коллегии:

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

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

Редакционный совет:

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

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

Технический редактор

Богданова Д.П.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК

Всю корреспонденцию направлять по адресу:
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Редакция журнала
«Медицинский вестник Юга России»
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Дизайн, верстка, печать – типография
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2014 г.
Подписано в печать 25.06.2014 г. Зак. 243.
Тираж 1000

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

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

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

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

Содержание:

Обзоры

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

Возможности снижения биологического возраста при старении. Этюды оптимизма

► **Панина С.Б.**

Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза

► **Сапронова Н.Г.**

Портальная гипертензия: особенности лечения (обзор литературы)

Bykov A.T., Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E.

The Possibility of Biological Age Reduction in the Old. Etudes of Optimism.....5–12

Panina S.B.

Genetic Polymorphisms as the Risk Factor in the Development of Osteoarthritis.....13–20

Sapronova N.G.

Portal Hypertension: Treatment Features (Review Of Literature)21–29

Оригинальные статьи

► **Бадикова Н.С., Кира Е.Ф.**

Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями Нео-пенотран форте и Вагинорм С

► **Баширов Э.В., Томина О.В., Мелконьянц Т.Г.**

Эффективность оценки качества жизни больных с миомой матки после органосохраняющих вмешательств

► **Белоглазова Н.Н., Васильева Л.И., Брагина Л.Е., Набока Ю.Л., Киселев В.В.**

Вирусно-микробные ассоциации при хроническом гнойном среднем отите

► **Березняк Е.А., Веркина Л.М., Березняк Ю.Л., Симонова И.Р.**

Диагностические характеристики антигенного полимерного хеликобактерного диагностикума

► **Бурцев Д.В.**

Сравнительный анализ эффективности серологических и эпигенетических методов скрининга рака толстой кишки

► **Грошилин В. С., Швецов В.К., Узунян Л. В.**

Современный патогенетический подход в выборе методов хирургического лечения ректоцеле

► **Епихин А.Н., Гайбарян Р.В., Епихина Ю.Н.**

Пролонгированная терапия влажной формы возрастной макулярной дегенерации путём введения бевацизумаба на вязком носителе в субтеноновое пространство (предварительные результаты)

► **Женило В.М., Мартынов Д.В., Томащук Д.И.**

Седация с сохраненным сознанием при каротидной эндартерэктомии под регионарной анестезией

► **Забазнов К.Г., Емельянов В.А. Ерошенко О.Л., Кательницкий И.И.**

Состояние гемодинамики мозга у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Badikova N.S., Kira E.F.

Effective and Safe Monotherapy with Intravaginal Neo-Penotran Forte and Vaginorm C Suppositories30–33

Bashirov E.V., Tomina O.V., Melkonyanc T.G.

Efficiency of an Assessment of Quality of Life of Patients with Uterine Myoma after Organ-Preserving Interventions33–37

Beloglazova N.N., Vasilieva L.I., Bragina L.E., Naboka Yu. L., Kiselev V.V.

Virus-Microbial Associations in Chronic Suppurative Otitis Media.....37–40

Bereznyak E.A., Verkina L.M., Bereznyak Y.L., Simonova I.R.

Diagnostic Characteristics of a Latex Antigen Helicobacter Test-System.....41–44

Burtsev D.V.

Comparative Analysis of Efficiency of Serological Screening Methods for Epigenetic and Colon Cancer.....45–49

Groshilin V.S., Shvetcov V.K., Uzunayn L.V.

Modern Pathogenetic Approach to Selecting the Method of Surgical Treatment of Rectocele.....50–53

Epihin A.N., Gaibaryan R.V., Epihina U.N.

Prolonged Therapy Wet Form of Age-Related Macular Degeneration by the Introduction of Bevacizumab on the Viscous Media in Subtenon Space (Preliminary Results).....53–56

Zenilo V.M., Martynov D.V., Tomashchuk D.I.

Sedation with Preserved Consciousness in Carotid Endarterectomy under Regional Anesthesia.....57–61

Zabaznov K.G., Emelyanov V.A., Yeroshenko O.L., Katelnitskiy I.I.

The Condition of Brain Hemo Dynamics at Patients with Obliterating Atherosclerosis of Arteries of the Bottom Extremities.....61–65

► **Каплунова О.А.**

Морфологические аспекты возрастной адаптации артериальных сосудов почек человека при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях

► **Малышев А.В., Трубилин В.Н., Порханов В.А., Гусев Ю.А., Маккаева С.М., Аль-Рашид З.Ж., Рамазанова Л.Ш.**

Изменения биохимических показателей слезной жидкости и сыворотки крови при оперативном лечении отслойки сетчатки

► **Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Дряева Л.Г.**

К вопросу об оценке очагов плоскоклеточной эпителизации после хирургической коррекции пищевода Барретта

► **Сапронова Н.Г., Поляк М.И., Косовцев Е.В.**

Трансъюлярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование: метод коррекции внутрипеченочной портальной гипертензии

► **Сулимов Е.П., Кива А.А.**

Оценка степени распространенности колоректального рака, его морфологическая характеристика и тактика оперативного лечения

► **Телесманич Н.Р., Агафонова В.В., Чайка И.А., Сеина С.О., Чемисова О.С., Гончаренко Е.В., Меньшикова Е.А., Полеева М.В.**

MALDI масс-спектрометрический анализ в типировании и внутривидовой дифференциации холерных вибрионов на основе создания референс – библиотеки протеомных профилей

► **Харламов Е.В., Попова Н.М., Готадзе И.И.**

Функциональные резервы студентов - медиков 2007–2012 годов обучения

► **Хоронько Ю.В., Ермолаев А.Н., Хоронько Е.Ю.**

Спорные вопросы при лечении ятрогенных повреждений внепеченочных желчных путей и их последствий: варианты решений

► **Чепурной М.Г., Хоронько Ю.В., Маклецов Е.Г.**

Устранение диастаза между концами кишки и пищевода в шейном анастомозе при эзофагопластике у детей с атрезией пищевода

► **Чепурной М.Г., Штейнберг Н.Ю., Лукаш Ю.В.**

Использование желудочной трубки гастростомы Depage-Janeway в искусственном пищеводе в качестве его антирефлюксной защиты у детей с рубцовыми стриктурами пищевода

► **Шатов Д.В., Грошили С.М., Иванов А.О., Лобозова О.В., Анистратенко Л.Г., Болиев О.Э., Кочубейник Н.В.**

Восстановление функциональных возможностей организма специалистов опасных профессий путем использования гипоксических газовых сред

Kaplunova O.A.

Morphofunctional Peculiarities of Architectonic of Microcirculatory Bed in Kidneys in Norm and Certain Cardiovascular Diseases.....65–70

Malyshev A.V., Trubilin V.N., Porkhanov V.A., Gusev YU. A., Makkaeva S.M., AlRashid Z.ZH., Ramazanova L.SH.

Changes in Biochemical Indicators of Tear Fluid and Blood Serum in the Surgical Treatment of Retinal Detachment.....71–75

Mogilnaja G.M., Durlshter V.M., Mogilnaja V.L., Drjaeva L.G.

To the Question of the Assessment of Locuses Squamous Epithelialization after Surgical Correction of the Barrett's Esophagus.....76–79

Sapronova N.G., Polyak M.I., Kosovtsev E.V.

Transjugular Intra Hepatic Portosystemny Shunting: Method of Correction of Intra Hepatic Portal Hypertensia.....79–83

Sulimov E.P., Kiwa A.A.

Assessment of Rate Prevalence Colorectal Cancer, It's Morphologic Characteristic and Surgical Treatment.....83–87

Telesmanich N.R., Agafonova V.V., Chaika I.A., Seina S.O., Chemisova O.S., Goncharenko Ye.V., Menshikova E.A., Poleeva M.V.

MALDI Mass-Spectrometric Analysis for Typing and Intraspecies Differentiation of Cholera Vibrios on the Base of Construction of the Reference Library of Proteomic Profiles.....88–91

Kharlamov E.V., Popova N.M., Gotadze I.Y.

Functional Reserves of Medical Students Year 2007–2012.....91–96

Khoronko Yu.V., Ermolaev A.N., Khoronko E.Yu.

Controversial Questions in Treatment of Iatrogenic Bile Duct Injuries: Ways of Decision.....96–99

Chepurnoy M.G., Khoron'ko Y.V., Makletsov E.G.

Obviation of Diastasis Between Colon End and Esophagus During the Neck Anastomosis Formation in Case of Esophagoplasty in Children with Esophageal Atresia.....100–103

Chepurnoy M.G., Shteinberg N.Yu., Lukash U.V.

Using of a Depage-Janeway Gastric Tube Gastrostoma in Artificial Esophagus Formation as an Antireflux Protection Mechanism in Children with Esophageal Scar Strictures.....104–107

Shatov D.V., Groshilin S.M., Ivanov A.O., Lobozova O.V., Anistratenco L.G., Boliev O.E., Kochubeinik N.V.

The Restoration of the Functionality of the Organism of Specialists Hazardous Occupations by the Use of Hypoxic Gas Media.....108–112

► **Юсеф Р.М., Кулжинская Г.И., Татьянченко В.К., Воронова О.В., Фирсов М.С.**
Клинико-экспериментальное обоснование офтальмологического исследования в диагностике форм и тяжести течения дивертикулярной болезни

Yusef R.M., Kulzhinskaya G.I., Tatyanchenko V.K., Voronova O.V., Firsov M.S.
Clinical and Experimental Basis of Ophthalmic Research in Diagnostics Forms and Severity of Diverticular Disease.....113–117

Обмен опытом

► **Беломеря Т.А., Дараган Г.Н., Денисенко В.И., Родына Р.А., Домашенко О.Н., Акимова Л.С., Гусаков Г.Н., Антонова Л.П., Моховик С.В.**
Организация противоэпидемических мероприятий по локализации очага холеры в Донецкой области

Belomerya T.A., Daragan G.N., Denisenko V.I., Rodyna R.A., Domashenko O.N., Akimova L.S., Gusakov G.N., Antonova L.P., Mohovik S.V.
Organization of Epidemic Control Activities by Localization of Cholera in the Donetsk Region.....118–122

► **Волошин Р.Н., Тлиш М.М., Наатыж Ж.Ю., Кузнецова Т.Г.**
Клиническая эффективность препарата «Айсида» - бальзам для укрепления волос при жирной себорее

Voloshin R.N., Tlish M.M., Naatish J.U., Kuznetsova T.G.
Clinical Efficiency of «Aisida» Is a Balm for Hair with Oily Fat.....122–124

► **Калмыкова Е.М.**
Формирование субъектной позиции студента-медика в процессе физического воспитания

Kalmykova E.M.
Subjective Position Formation of the Medical University Students.....125–128

► **Морозова Е.В.**
Совладающее поведение как проявление общей адаптационной реакции на получение инвалидности

Morozova E.V.
Coping as Display Common Reactions for Adaptation Of Disability.....128–133

► **Мохов Д.Е., Щеникова Е.Ю., Песонина С.П.**
Некоторые аспекты состояния гомеопатической помощи детскому населению Санкт-Петербурга

Mokhov D.E., Shchenikova E.Y., Pesonina S.P.
Some Aspects of the State Homeopathic Care for Child Population in Saint-Petersburg.....133–137

► **Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Сычева Н.Л.**
Клинико-морфологические аспекты карциноидного папилломатоза кожи Готтрона

Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Sychev N.L.
Clinical and Morphological Aspects of Carcinoid Papillomatosis Skin Gottron.....138–143



А.Т. Быков, Т.Н. Маляренко, Ю.Е. Маляренко

ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ СТАРЕНИИ. ЭТЮДЫ ОПТИМИЗМА

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

Анализ зарубежной литературы показал, что при обучении пожилых людей принципам здорового образа жизни (ЗОЖ) уже через 3 месяца выполнения программы существенно улучшаются показатели качества жизни. Соблюдение пожилыми людьми основных принципов ЗОЖ удлиняет продолжительность жизни на 3-10 лет, причём эффект тем больше, чем раньше человек начинает придерживаться здорового поведения. Дозированное / умеренное ограничение калорийности пищи (на 25% от должного потребления энергии) способно снизить биологический возраст старых людей в среднем на 7 лет.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, ограничение калорийности пищи, старые люди, снижение биологического возраста.

A.T. Bykov, T.N. Malyarenko, Yu.E. Malyarenko

THE POSSIBILITY OF BIOLOGICAL AGE REDUCTION IN THE OLD. ETUDES OF OPTIMISM

*Kuban State medical university
4 Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia*

The analysis of literature data revealed that three-months teaching of elderly and old people the principles of healthy life style significantly improve quality their life. If ageing people order the main principles of a healthy life style, it can make their life span 3-10 years longer, and this effect is the greater, the earlier they start to adhere to a healthy behavior. Graduated / moderate, prolonged constraint of caloric value of food (on 25 per cent from due value of energy consumption) can lower the biological age in ageing people up to about 7 years.

Key words: healthy life style, caloric value of food constraint, biological age reduction, the old.

Продолжительность жизни человека за последние 150 лет увеличилась в основном благодаря улучшению общественного здоровья и образа жизни. Дольше, чем в других странах, живёт население Японии. С 1960 по 2010 год количество старых людей увеличилось в этой стране в 4 раза, тогда как во Франции, например, за прошлое столетие – только вдвое. Японское общество стареет с беспрецедентной скоростью, и количество людей ≥ 75 лет в 2008 году составляло 10% [1]. Это связано со снижением рождаемости, а в большей мере – с улучшением образа жизни, диеты взрослого населения. В других странах доля старых людей также нарастает, что сопровождается повышением нагрузки на службы здравоохранения и социальной поддержки. Ведь все основные заболевания-киллеры сильно связаны с календарным возрастом (КВ), но в ещё большей степени, – с биологическим возрастом (БВ) индивида, причем БВ нередко опережает КВ.

Старение, согласно основной его теории, – это комплексный процесс накопления в процессе жизни мутаций генов в клетках организма. БВ сильно детерминирован генетической компонентой. Фенотип, ассоциирующийся со старением человека, сложен и характеризуется выраженной межиндивидуальной вариабельностью и широким спектром параллельно протекающих процессов накопления повреждений разных тканей; старение детерминируется комплексным взаимодействием между биологическими, внешнесредовыми, социоэкономическими и культурными факторами. Это создаёт впечатление неадекватности профилактики старения. Однако многие из этих факторов могут находиться под контролем индивида [2]. Так, например, при исследовании взаимоотношения «диета-генотип» оказалось, что многие составляющие фенотипа старения могут быть усовершенствованы воздействиями на определённые единичные гены [3]. Такие моногенные воздействия влияют на экспрессию генов и



продлевают жизнь лабораторных животных, и высказывается мнение, что эти данные можно экстраполировать на человека [4]. Установлено, что эпигенетические аберрации, часто встречающиеся при старении, могут быть скорректированы, в частности, ограничением калорийности пищи (ОКП) [5, 6]. Проекция этих результатов на медицину будет способствовать изменению клинического мышления в направлении профилактики. Сейчас проблема управления старением заключается даже не в том, до каких пределов можно продлить жизнь, а как при этом обеспечить хорошее здоровье человека [3, 7].

Цель нашей статьи – обобщить зарубежный опыт последних лет в отношении возможности снижения БВ пожилых и старых людей путём изменения образа жизни и внедрения ОКП, и тем самым способствовать ускорению решения задач по здоровому старению, продлению жизни человека и его профессиональному долголетию.

Роль здорового образа жизни в обеспечении благополучного старения

Здоровое / благополучное старение предполагает, что человек, доживший до ≥ 60 лет, не имеет в анамнезе коронарной болезни, рака, инсульта или сахарного диабета, у него хорошие физические, респираторные, кардиоваскулярные, иммунные функции и психическое здоровье [8, 9].

Мужчины, как известно, отличаются меньшей продолжительностью жизни, чем женщины, в связи с более частыми заболеваниями, ассоциирующимися с возрастом, и несоблюдением принципов здорового образа жизни (ЗОЖ). В проспективном когортном исследовании [10] были выявлены факторы риска (ФР) нарушения здоровья и детерминанты здорового старения мужчин 30-50 лет на протяжении последующих 40 лет их жизни и более (с учётом, в том числе, уровня образования и семейного положения). Как и следовало ожидать, установлено, что чем большему числу ФР подвержен взрослый человек, тем меньше у него шансов дожить до 75-90 лет и сохранить при этом хорошее здоровье. Показано, что прекращение курения в 30-летнем возрасте продлевает жизнь в среднем на 10 лет, причем эффект, хотя и менее выраженный, есть и при отказе от курения в старшем возрасте. Уменьшение индекса массы тела с 32 кг/м^2 до 24 кг/м^2 удлинит жизнь примерно на 2 года, а с $40\text{--}50 \text{ кг/м}^2$ до 24 кг/м^2 – примерно на 9-10 лет!

S.Trost et al. [11] подчёркивают, что гиподинамия и в 21-м столетии является важнейшей проблемой не только индивидуального, но и общественного здоровья, а по данным, например, B.Willcox et al. [10], регулярные физические тренировки, начатые даже после 50 лет, обеспечивают продление жизни на 3-3,5 года. Как показано в исследованиях последних лет, одним из механизмов этого является, например, увеличение длины теломера, следовательно, жизни клеток, при регулярной тренирующей ходьбе [12].

Дозированное пролонгированное ОКП может удлинить жизнь на 7 лет, что вдвое больше эффекта физических упражнений, начатых во второй половине жизни [10].

Переход с крепких алкогольных напитков на употребление сухого красного вина менее 0,5 стакана в день позволяет жить дольше примерно на 5 лет, причем 2 дополнительных года приходится на действие самого алкоголя, а ещё 3 года – на полифенолы, находящиеся в вине, вклю-

чая ресвератрол, что подтверждено в недавних исследованиях [13].

Немаловажным является и своевременное лечение ассоциирующихся с возрастом заболеваний. Так, лечение рака даёт в среднем около 2,5 дополнительных лет жизни, а при комплексном лечении рака, диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) такие больные могут прожить на 24 года дольше.

Опираясь на приведенные результаты, S.Sabia et al. [8] в проспективном исследовании поставили задачу установить на основе соблюдения участниками программы 4-х принципов ЗОЖ (регулярная физическая активность, ежедневное включение в диету фруктов и овощей, умеренное употребление алкоголя и полный отказ от курения) те факторы, которые достоверно влияют на благополучное старение. Через 16 лет наблюдения выявлено, что возможность здорового старения в среднем на 47% больше у людей со здоровым поведением в зрелом возрасте почти одинаково для мужчин и женщин. Полученные эффекты ограничения употребления алкоголя и отказ от табакокурения соответствовали прошлым данным, однако позитивный эффект физической активности и здоровой диеты, который не всегда был очевиден раньше, в отношении благополучного старения оказался впечатляющим. Например, даже небольшая по времени регулярная физическая активность умеренной интенсивности $\geq 2,5$ часа в неделю оказывает важное благотворное влияние на здоровье человека при старении. В целом, следование четырем принципам ЗОЖ, начиная, по крайней мере, со зрелого возраста, обеспечивает почти половину потенциала благополучного старения. Созвучны этому и результаты, полученные в восточной Финляндии: нездоровый образ жизни среди взрослого населения ассоциировался с достоверно более частыми симптомами депрессии и более низким качеством жизни (КЖ) по сравнению с людьми, придерживающимися ЗОЖ [14].

В исследовании D.Nekmatpou et al. [15], проведенном в Иране, анализировалась роль обучения людей в возрасте $67 \pm 5,02$ лет принципам ЗОЖ. В течение 3 месяцев после проведения занятий контролировался образ жизни пациентов и выявлено улучшение их КЖ. Если в начале программы 13,3% пожилых и старых людей имели низкий уровень КЖ, 30% - средний, 41,7% - хороший и 15% - высокий, то в конце программы у большинства пациентов отмечался хороший (38,3%) и высокий (45%) уровень КЖ при достоверной разнице между показателями до и через 3 месяца после обучения ($p < 0,001$). Таким образом, доказана необходимость обучения старых людей принципам ЗОЖ для повышения их КЖ до такого уровня, который позволял бы характеризовать их старение как благополучное.

Однако обращается особое внимание на то, что благополучное старение человека должно обеспечиваться поддержанием ЗОЖ на протяжении всей жизни, а не только в старости [16]. Полученные разными исследователями результаты [8, 17, 18] дают повод надеяться на возможность здорового старения.

Ограничение калорийности диеты для сохранения здоровья и продления жизни

Долгожительство – это очень сложный феномен, так как на физиологические механизмы старения и прогнозируемую продолжительность жизни влияют многие факторы окружающей среды, социо-демографическая ситуа-



ция, здоровое поведение и особенности диеты. Питание оказывает большое влияние на заболеваемость и смертность, поэтому эффекты схем питания, которых традиционно придерживается население различных регионов мира (Средиземноморской, Западной, Скандинавской, Американской, Азиатской, Окинавской, Японской), или разработанных для разных возрастных или профессиональных групп, для профилактики хронических заболеваний, являются предметом многочисленных исследований.

В экспериментальных сериях показано, что пролонгированные ограничения в диете увеличивают продолжительность жизни, тормозят развитие многих возрастозависимых заболеваний или исправляют их негативное воздействие [19]. Механизмы увеличения продолжительности жизни, опосредованного ОКП, ещё не полностью выявлены. L.M.Redman и E. Ravussin [20] считают, при ОКП происходит значительная модификация энергетического метаболизма, оксидативного повреждения, воспаления, чувствительности к инсулину, а также изменения в нейроэндокринной и симпатической нервной системе. В последние годы наибольшее внимание привлекает рассмотрение влияния умеренного ОКП на возможность предупреждения у человека развития хронических заболеваний, ассоциирующихся с возрастом. Психологические особенности людей таковы, что их не удовлетворяет просто возможность жить дольше, они хотят сохранить своё здоровье и в старости, повысить КЖ, что дополнительно подчёркивает важность таких исследований.

Проблема ОКП особенно остро стоит в ряде развитых стран, где не перестаёт нарастать число людей с избыточной массой тела и ожирением (в США, например, их насчитывается уже более 30%). Ожирение приводит к 3-5-кратному увеличению риска развития сахарного диабета, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и других патологий, которые объединяются понятием метаболического синдрома (сейчас во всём мире каждый третий-четвёртый взрослый человек имеет метаболический синдром). Установлено, что ожирение среди американцев может быть причиной до 300 тысяч смертей в год. Отмечается тенденция всё более раннего развития коморбидных ожирению заболеваний. Вызывает тревогу возможная ситуация, когда у детей, рождённых в начале 21-го столетия, продолжительность жизни может быть меньше, чем у их родителей [20].

По-видимому, наиболее интересные эпидемиологические данные, демонстрирующие роль ОКП в продлении жизни человека, были получены при изучении феномена долгожительства у населения отдаленного от основной части Японии острова Окинавы. В целом в Японии по сравнению с другими индустриальными странами в 4-5 раз больше долгожителей (50 на каждые 100 тысяч человек), причём в основном проживающих на Окинаве. У населения этого острова старше 65 лет ожидаемая средняя продолжительность дальнейшей жизни составляет 24,1 года для женщин и 18,5 лет для мужчин, а в США соответственно 19,3 и 16,2 года. Более 40 лет назад у школьников Окинавы было выявлено низкое потребление калорий, а позже были проведены исследования, показавшие, что у взрослого населения этого острова калорийность пищи на 20% ниже, чем населения других регионов Японии. Недавний сравнительный анализ здорового старения когорты 70-79-летних людей, проживающих на острове Окинава и в США, показал, что в период от юности до среднего

возраста у населения Окинавы отмечается 10-15-процентный энергетический дефицит. Это было обусловлено условиями труда на острове и диетой, богатой нутриентами, но с низкой энергетической ёмкостью, не более 1500 ккал/день. Такое традиционное ОКП и даёт в результате большую продолжительность жизни и хорошее здоровье у старого населения Окинавы.

Старение может развиваться или как неизбежный, рутинный процесс возрастного нарушения структуры и функции клеток и тканей, не зависящий от заболеваний, образа жизни и влияний внешней среды (первичное старение), или как вторичное старение при нарушениях в результате внешних воздействий, включая болезни. Замедление первичного старения приводит к увеличению максимальной продолжительности жизни, замедление вторичного старения увеличивает, главным образом, среднюю продолжительность жизни. Умеренное ОКП замедляет первичное старение и обладает защитным эффектом против вторичного старения. Эпигенетические влияния диеты на процессы старения через ОКП и употребление «антивозрастной пищи», называемой так в силу её антиоксидантных и противовоспалительных свойств (в том числе, таких её компонентов, как темный шоколад, красное вино, орехи, авокадо, апельсиновый сок и другие), были продемонстрированы на взаимоотношениях между диетой, продолжительностью жизни и здоровьем старых людей [21]. Однако авторы обращают внимание на то, что здоровая диета вследствие более высокой стоимости остаётся для многих людей социально-экономической проблемой, связанной с недостаточным финансовым и образовательным статусом индивидов. В связи с этим для стареющего населения разных стран более доступным является умеренное ОКП.

Результаты доказательных исследований эффектов ОКП

Последнее десятилетие характеризуется учащением проведения исследований, в которых с позиций доказательной медицины оценивается доступность, безопасность и эффекты дозированного ОКП у человека. В рандомизированных, контролируемых сериях CALERIE, проведенных независимо в трёх исследовательских центрах США, изучались эффекты ОКП в течение 6 месяцев у людей без признаков ожирения в возрасте 21-50 лет. Участники программы были разделены на 4 группы, одна из которых была контрольной, без изменения калорийности пищевого рациона, а в других группах ОКП варьировало, в том числе, при сочетании с физическими нагрузками.

Для индивидуального дозирования ОКП использовались 2 вида уравнений множественной регрессии, рассчитанные на основе индивидуальных антропометрических данных для определения должного потребления энергии (ДПЭ), необходимого для поддержания стабильной массы тела у людей без ожирения, и приведенных в работе L.M.Redman et al. [22].

Уравнения с учётом возраста и массы тела:

$$\text{ДПЭ (ккал/день)} = 1279 + 18,3 \cdot (\text{масса тела, кг}) + 2,3 \cdot (\text{возраст, годы}) - 338 \cdot (\text{пол, 1- для женщин, 0- для мужчин}).$$

При включении в уравнения регрессии показателей общего и свободного жира:

$$\text{ДПЭ (ккал/день)} = 454 + 38,7 \cdot (\text{масса свободного жира, кг}) - 5,4 \cdot (\text{масса общего жира, кг}) + 4,7 \cdot (\text{возраст, годы}) + 103 \cdot (\text{пол, 1- для женщин, 0- для мужчин}).$$



Таким образом, в цитируемом исследовании дозирование ОКП было индивидуальным, точным, учитывающим показатели телосложения каждого человека, и, как было установлено при периодическом контроле функциональных показателей и самочувствия участников, безопасным.

В группе без физической нагрузки калорийность пищевого рациона уменьшалась от индивидуальных величин ДПЭ на 25%. В группе с физической нагрузкой поддерживался дефицит калорий, также составляющий 25% энергии, необходимой для поддержания массы тела, но половину того, что нужно для восполнения энергии при 6-месячных аэробных тренировках. В группе с низкокалорийной диетой участники исследования потребляли 890 ккал/день, чтобы достичь уменьшения массы тела на 15%, а далее диетически поддерживать достигнутую массу тела [23].

Вариации всех изучаемых показателей в контрольной группе испытуемых в течение 6 месяцев были незначительными и статистически недостоверными. В группах с ОКП у волонтеров произошли следующие изменения в морфофункциональном статусе, имеющие большое значение для обеспечения здорового старения.

Изменение массы тела и жировой ткани

В группе только с 25-процентным ОКП через 6 месяцев наблюдалось прогрессивное уменьшение массы тела испытуемых, достигающее в среднем около 10%, в основном за счёт массы жировой ткани ($-24\pm3\%$), и совсем немного – за счёт массы свободных от жира тканей ($-4\pm1\%$) [24]. Наблюдалось уменьшение размеров жировых клеток в подкожной клетчатке передней брюшной стенки примерно на 20%. Абдоминальное ожирение особенно сильно связано с повышением риска возрастнo-зависимых заболеваний, поэтому уменьшение висцерального и подкожного жира в этой области имеет превентивное значение. Содержание печеночного жира уменьшилось на 37%, что должно привлечь внимание людей с нарушением липидного обмена и жировой дистрофией печени. Отметим, что при ОКП содержание жира в мышечной ткани оставалось на исходном уровне, функция мышц не ухудшалась, более того – биогенез митохондрий мышечной ткани увеличивался [25]. В группе с низкой калорийностью пищевого рациона (890 ккал/день) уменьшение массы жира было больше, чем в других группах. В группе «ОКП+физические нагрузки» потеря жировой ткани через 3 месяца была несколько меньше, чем в группе с умеренным ОКП, и только через 6 месяцев уменьшение жировой ткани в обеих группах было идентичным [24]. По-видимому, при комбинированном воздействии на организм снижение массы жира развивается медленнее, и было бы целесообразно проследить, какой вариант ОКП оказывает более устойчивое воздействие на жировой компонент массы тела у стареющего человека.

В целом уменьшение содержания жира в организме при дозированном ОКП отражает улучшение жирового обмена и способствует снижению ФР развития возрастнo-зависимых атеросклеротических заболеваний, улучшению качества здоровья пожилых и старых людей.

Биологические маркёры старения и долгожительства при ОКП

С возрастом при обычной энергетической стоимости пищевого рациона, а тем более, при повышенной его калорийности, ухудшаются показатели биомаркёров

сердечно-сосудистых заболеваний, включая содержание липидов крови, артериального давления (АД), гемостатические факторы, маркёры воспаления и функции эндотелия. Как установлено в исследовании по программе CALERIE, эти возрастнo-зависимые изменения вторично нарастают при ожирении, и, следовательно, могут быть заторможены посредством пролонгированного ОКП. Так, по сравнению с группой контроля соотношение концентрации ЛПВП и ЛПНП в группах воздействия улучшается. В результате 6-месячного ОКП 10-летний риск заболеваний ССС, рассчитанный с учётом показателей соотношения общего холестерина и ЛПВП, систолического АД, возраста и пола, снизился на 28% [26].

Такие маркёры старения, как содержание фибриногена и гомоцистеина, а также функция эндотелия в результате ОКП не изменялись, а в группе контроля за 6 месяцев произошло ухудшение этих показателей.

Установлено, что ОКП – наиболее эффективное средство улучшения чувствительности к инсулину, вследствие чего снижается риск развития диабета и увеличивается продолжительность жизни. В результате дозированного ОКП у испытуемых снизились уровни двух маркёров старения – концентрации инсулина натощак ($-29\pm6\%$) и температуры ядра тела в покое ($-0,2\pm0,05^\circ\text{C}$). Это свидетельствует о более экономичном расходе энергии, замедлении метаболизма в покое, что обеспечивает большие резервные возможности для их мобилизации при необходимости повышенных энерготрат. Нарушение устойчивости к инсулину – это раннее метаболическое нарушение, предшествующее гипергликемии, гиперлипидемии и диабету типа 2. Непосредственная реакция инсулина на глюкозу при ОКП была существенно ниже исходной ($-29\pm7\%$, $p<0,01$), что указывает на улучшение реактивности β -клеток [27]. Как резистентность к инсулину, так и дисфункция β -клеток ассоциируются с ожирением, преимущественно абдоминальным, и улучшение этих показателей во многом связано с уменьшением массы жира при ОКП.

L.M.Redman и E.Ravussin [20], суммировав изменения нескольких биомаркёров старения при ОКП, представили графический прогноз динамики БВ у двух мужчин по сравнению с их КВ. Согласно расчётному изменению биологической траектории уровня инсулина натощак и оксидативного повреждения с возрастом под влиянием ОКП у 20-летнего мужчины его БВ к 75 годам прогнозировался быть на 14 лет меньше КВ. А если второй мужчина дожил бы до 90 лет, его БВ с учётом показателей инсулиноподобного фактора роста 1 и гормона роста соответствовал бы 66 годам – на 24 года меньше КВ!

Авторами для дополнительной иллюстрации роли ОКП проведено прогнозирование продолжительности жизни А.Эйнштейна при условиях, что он начал бы придерживаться диеты с ограниченной калорийностью в 25 лет или в 60 лет. Если бы А.Эйнштейн снизил калорийность пищевого рациона на 25% в 25 лет, то он прожил бы на 5 лет дольше (не 76, а 81 год), а при 20-процентном ОКП продолжительность его жизни увеличилась бы на 4 года. Однако если бы А.Эйнштейн начал ограничивать калорийность пищи в 60 лет, даже на 30%, то он прожил бы только на 2 месяца дольше. Этот пример демонстрирует, что ОКП для значимого увеличения продолжительности жизни следует начинать как можно раньше.



Метаболическая адаптация и оксидативный стресс при ОКП

ОКП ассоциируется с выраженным снижением энергетического метаболизма, включая замедление метаболизма в покое, уменьшение термического эффекта пищи и снижение энергетической стоимости физической активности. Снижение скорости метаболизма сопровождается уменьшением реактивных форм кислорода и скорости оксидантного повреждения жизненно-важных тканей организма. Показано, что вследствие ОКП расход энергии и скорость метаболизма в покое или во сне были существенно ниже исходных ($p < 0,001$), и это снижение примерно на 6% превышало потерю метаболической массы (количества общего и свободного жира). Метаболическая адаптация при ОКП проходила 2 фазы: уменьшение расхода энергии к концу 3-го месяца на 386 ± 69 ккал/день, при этом отношение общего расхода энергии к интенсивности метаболизма в покое снизилось на 12%, и возвращение этих показателей к исходному уровню к концу 6-го месяца [27].

Эти физиологические реакции ассоциировались со снижением оксидативного стресса, оцененного, в частности, по дефектам ДНК, ускоряющим процесс старения, но в течение всех 6 месяцев ОКП повреждения ДНК достоверно ($p = 0,0005$) уменьшались. Окислительный стресс снизился уже через 12 недель 20-процентного ОКП [27], а в исследовании M.Buchowski et al. [28] снижение окис-

лительного стресса при большем, 25-процентном, ОКП было получено у женщин с ожирением раньше, через 2 недели.

В целом установлено, что дозированное ОКП снижает у стареющего человека скорость метаболических и окислительных повреждений и уменьшает содержание маркеров возраст-зависимых заболеваний.

Эндокринная адаптация к ОКП

В сериях по программе CALERIE с 25-процентным ОКП выявлено уменьшение концентрации в сыворотке крови гормонов Т3 и Т4 ($p < 0,02$) [27]. Уменьшение содержания тиреоидных гормонов отражает снижение в результате ОКП базального уровня метаболизма и расхода энергии в течение дня и является маркером этих процессов в организме.

Снижение массы тела при пролонгированном ОКП не приводит к увеличению выработки гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1, хотя при кратковременном строгом посте установлено увеличение секреции гормона грелина, обладающего метаболическими и эндокринными функциями и вызывающего нарастание аппетита, а также являющимся активатором выработки гормона роста.

Описанные данные по изменению морфофункциональных показателей пожилых и старых людей при пролонгированном ОКП для наглядности сведены нами в табл. 1.

Таблица 1

Изменения морфофункциональных показателей стареющего человека при ОКП на 25% в течение 3-6 месяцев

Направленность изменений показателей					
Масса тела	↓	Энергетический метаболизм в покое	↓	Выработка гормонов роста	≈
Масса свободных от жира тканей	≈	Энергетическая стоимость мышечной нагрузки	↓	Содержание тиреоидных гормонов Т3 и Т4	↓
Масса общего жира	↓	Энергетический метаболизм во сне	↓	Выраженность маркеров старения	↓
Масса подкожного жира	↓	Общий расход энергии за 24 часа	↓	Скорость метаболических нарушений	↓
Масса висцерального жира	↓	Термический эффект пищи	↓	Оксидативный стресс	↓
Содержание жира в печени	↓	Реактивность β-клеток на глюкозу	↑	Скорость оксидантных повреждений	↓
Содержание жира в мышцах	≈	Чувствительность к инсулину	↑	Возрастные дефекты в ДНК	↓
Риск нарушения липидного обмена	↓	Риск заболевания диабетом типа 2	↓	Физическая активность	≈
Содержание ЛПВП	↑	Выраженность маркеров заболеваний CCC	↓	Физический статус	↑
Содержание фибриногена	≈	Функции эндотелия	≈	Содержание гомоцистеина	≈

К сказанному добавим, что важнейшим эффектом ОКП является улучшение экспрессии протеина SIRT1 (сиртуина1), регулирующего, в том числе, продолжительность жизни [29].

Психологические и поведенческие реакции на ОКП

При диете с избыточной калорийностью, в том числе с высоким содержанием глюкозы, развивается повреждение микроструктуры гиппокампа и уменьшение его раз-



меров даже при отсутствии диабета типа 2 и при нормальной толерантности к глюкозе, что приводит к ухудшению памяти, внимания и других когнитивных функций [30].

При пролонгированном ОКП с целью обеспечения здорового старения может возникнуть вопрос, не приводит ли уменьшение калорийности пищевого рациона к ухудшению психологического благополучия, когнитивных функций, настроения и субъективного чувства аппетита. И не перевешивают ли возможные негативные эффекты (в отношении, например, пищевого поведения) позитивное влияние ОКП? Такой анализ может показать, не слишком ли “дорого” обходятся организму эффекты пролонгированного умеренного ОКП.

Одним из наиболее часто вызывающих беспокойство мнений об ОКП является потенциальное развитие симптомов нарушения пищевого поведения (переедание, нервная булимия или анорексия), полученных несколькими исследователями при ОКП на 50% у здоровых мужчин в течение 6 месяцев. Поэтому, прежде чем рекомендовать метод дозированного ОКП для продления здоровой жизни в старости, особенно людям без ожирения, необходима мультифакторная оценка всех возможных влияний ОКП на пищевое поведение человека.

Показано, что многие негативные проявления пищевого поведения, особенно свойственные стареющим людям, при пролонгированном умеренном ОКП существен-

но уменьшаются, особенно в первые 3 месяца, однако к 6-му месяцу участники программы стали отмечать увеличение желания поесть и снижение чувства насыщения [31]. Судя по результатам оценки настроения, симптомы депрессии в группах с ОКП достоверно уменьшались.

В рандомизированном, контролируемом исследовании CALERIE с ОКП на 25% от должного поступления энергии не выявлено значимых корреляций между ежедневным её умеренным дефицитом и изменением умственной работоспособности. В среднем по группам с ОКП при полноценном составе пищи не наблюдалось ни ухудшения, ни достоверного улучшения когнитивных функций у его участников. Однако в некоторых других работах при аналогичном ОКП у старых людей показана не только сохранность, но даже улучшение памяти и внимания [32]. O.I. Okereke et al. [33], подытоживая результаты своего исследования, сделали вывод, что на снижение или сохранение когнитивных функций в старческом возрасте в большей мере влияет не общее количество потребляемых жиров, а их тип. Установлено, например, что наибольшие негативные изменения когнитивных функций, особенно памяти, развиваются у старых женщин, употребляющих в пищу сатурированные жиры.

В табл. 2 представлены психологические и поведенческие реакции на 6-месячное ОКП на 25% у пожилых и старых людей без ожирения [20].

Таблица 2

Влияние 6-месячного ОКП на психологическое благополучие и поведение пожилых и старых людей без ожирения

Направленность изменений показателей					
Беспокойство индивида о своём телосложении	↓	Депрессивное настроение	↓	Вербальная память	≈
Субъективная оценка насыщения пищей	≈	Субъективное ощущение голода, аппетита	↓	Краткосрочная память и забывание	≈
Стремление к перееданию	↓	Страх ожирения	↓	Зрительное восприятие и память	≈
Растормаживание пищевых рефлексов	↓	Самооценка физического состояния	↑	Внимание / концентрация внимания	≈

Многие авторы обращают внимание на то, что ведущим ФР нейродегенеративных процессов в мозге является возраст человека: при старении в связи с нарастающим уменьшением числа и массы нейронов снижаются когнитивные функции. ОКП у стареющих людей значительно задерживает начало нейродегенеративных процессов в мозге, потерю и дисфункцию синапсов, что способствует сохранению когнитивных способностей.

Вместо заключения

Из приведенных данных и личного опыта [34, 35, 36] видно, что во всём мире накоплено немало знаний о способах сохранения здоровья людей в старости и увеличения продолжительности жизни. Но современная наука открывает перед нами всё новые и новые горизонты. Так, в 2009 году исследователям E.Blackburn, C. Grreider и J. Srostack была вручена Нобелевская премия за открытие роли теломер и теломеразы в механизмах защиты клеток человека от старения. Напомним, что теломеры – это кон-

цевые участки линейной хромосомной ДНК, состоящие из повторяющихся последовательностей нуклеотидов. Они защищают концы хромосом от деградации и слияния, поддерживают стабильность генома. При каждом делении клеток эти концевые участки хромосом укорачиваются (кроме теломер хромосом мышечных и нервных клеток). После того, как длина теломерных участков хромосом становится угрожающе короткой, клетка теряет способность к делению и репарации повреждений, наступает её старение и последующая гибель. По мере увеличения популяции старых клеток функциональная способность тканей уменьшается и начинает формироваться фенотип старения. Таким образом, длина теломер является маркёром степени старения клеток и организма в целом. Продлить жизнь соматических клеток может теломераза – фермент, постоянно пришивающий нуклеотидные последовательности к ДНК в «бессмертных» – стволовых, половых и раковых клетках. Нобелиаты не только выделили ген теломеразы, но и, встраивая его в соматические клетки, продлевали их жизнеспособность.



Коллективом авторитетных специалистов показано, что переход от малоподвижного образа жизни к ЗОЖ вызывает повышение активности теломеразы, торможение укорочения теломер и удлинение их, тем самым способствуя увеличению продолжительности жизни клеток [12]. 10 добровольцев в течение 5 лет придерживались ЗОЖ. Они соблюдали диету с низким содержанием жиров и углеводов, но богатой овощами, фруктами и грубой клетчаткой, 6 раз в неделю по 30 минут совершали пешие прогулки. Кроме того, для снижения стресса они регулярно занимались йогой, дыхательными упражнениями и медитацией, им оказывалась психологическая поддержка (продолжительный и интенсивный стресс, в том числе, связанный, например, с низкими доходами или семейными проблемами, ассоциируется с укорочением теломер и, соответственно, с уменьшением продолжительности жизни). В результате изменения образа жизни длина теломер увеличилась в среднем на 10%, и чем более активно выполнялись все предписания, тем больше удлинялись концевые участки теломер. У членов контрольной группы, не менявших своего образа жизни, теломеры, наоборот, укоротились за 5 лет на 3%. Авторы уверены, что гены человека не являются судьбоносными факторами (скорость укорочения теломер можно замедлить, в том числе, следованием принципам ЗОЖ), и ждут подтверждения результатов своего пилотного исследования в более масштабных сериях.

Уместно отметить, что в 2013 году Правительство России среди первоочередных научных задач сочло необходимым считать приоритетной проблему здорового старения и долголетия человека.

Сегодня при составлении программы снижения биологического возраста стареющего человека рекомендуется:

- Исключить / уменьшить влияние ФР ускоренного старения.
- Насколько можно раньше, независимо от возраста, сделать ЗОЖ религией каждого человека.
- Включать в программу доступные и эффективные методы оптимизации функционального состояния стареющего человека, такие как умеренное ОКП и регулярные физические нагрузки (ходьба, например, удлиняет теломеры и, следовательно, саму жизнь), активация деятельности мозга (чтение вслух, решение простых арифметических задач, прослушивание музыки).
- Улучшать эндозекологию. На её роль в поддержании здоровья человека указывал ещё И.И. Мечников. В

наши дни доказана роль микрофлоры в защите эпителиальных клеток кишечника от повреждений, регуляции жировых отложений в макроорганизме и стимуляции кишечного ангиогенеза. Микробиоты, кроме того, синтезируют в своих клетках множество необходимых человеку витаминов и ферментов, незаменимых аминокислот. Нормальный состав микробиоты зависит от диеты и моторной функции кишечника. Появились новые факты, свидетельствующие о связи кишечного биоценоза с заболеваниями не только ЖКТ, но и сердечно-сосудистой системы, с ожирением, сахарным диабетом, аллергическими и аутоиммунными процессами, особенно у пожилых людей.

- Не бояться краткосрочных стрессов умеренной силы, они необходимы и полезны, так как оказывают на организм системное тренирующее воздействие.
- Весьма желательно, чтобы реализации программ предшествовало специальное обучение пациентов, что, как и общий уровень образованности, помогает им в сознательной борьбе со старением, возрастными заболеваниями и соответствующими ФР.

В связи с тем, что в нашей статье основное внимание уделялось влиянию ОКП на организм, ещё раз подчеркнём, что умеренное, контролируемое ОКП для стареющих людей сопровождается улучшением качества их здоровья и в целом КЖ, в том числе, психологического well-being. Эпигенетическая диета, к разновидности которой относится умеренное ОКП, является единственным известным на данном этапе развития геронтологии безопасным, нефармакологическим, доступным и эффективным средством уменьшения заболеваемости и смертности и, следовательно, способствует здоровому старению и увеличению продолжительности жизни человека [6]. Разумеется, существуют и другие способы замедления старения, в частности, разработанные восточной медициной. Дополнительные детерминанты здорового старения, индивидуализирующие его обеспечение, будут расшифрованы при изучении геномики, эпигеномики, протеомики и метаболомики старения, к чему, например, в 2009 году приступили в Канаде с привлечением 50 тысяч испытуемых-добровольцев. Решение проблемы с позиций системного подхода позволит выявить комплексные, междисциплинарные взаимосвязи, детерминирующие здоровое старение, и разработать более эффективные способы его достижения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arai H., Ouchi Y., Yokode M., et al. Toward the realization of a better aged society: Messages from gerontology and geriatrics // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2012. Vol. 12. P. 16-22.
2. Myint P.K., Welch A.A. Healthier ageing // *BMJ*. 2012. Vol. 344. e214.
3. Partridge L. The new biology of ageing // *Phil. Trans. R. Soc.* 2010. Vol. 365. No. 1537. P. 147-154.
4. Zhao G., Guo S., Somel M., Khaitovich P. Evolution of human longevity uncoupled from caloric restriction mechanisms // *PLoS One*. 2014 Jan. 6. Vol. 9. No. 1. e81417.
5. Li Y., Daniel M., Tollefsbol T.O. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging // *BMC Med.* 2011. No 9. P. 98.
6. Tollefsbol T.O. Dietary epigenetics in cancer and aging // *Cancer Treat Res.* 2014. Vol. 159.
7. Willcox B.J. Successful aging: Is there hope? // *CMAJ*. 2012 Dec.11. Vol. 184. No. 18. P. 1973-1974.
8. Sabia S., Singh-Manoux A., Hagger-Johnson G., et al. Influence of individual and combined healthy behaviours on successful aging // *GMAJ*. 2012. Vol. 184. P. 1985-1992.
9. Baylis D., Bartlett D.B., Patel H.P., Roberts H.C. Understanding how we age: insight into inflammaging // *Longevity & Healthspan*. 2013. No 2. 8 p.
10. Willcox B.J., He Q., Chen R., et al. Midlife risk factors and healthy survival in men // *JAMA*. 2006. Vol. 296. P. 2343-2350.
11. Trost S.G., Blair S.N., Khan K.M. Physical inactivity remains the greatest public health problem of 21st century: evidence, improved methods and solutions using the 7 investments that work as a framework // *Br. J. Sports Med.* 2014. Vol. 48. P. 169-170.



12. Ornish D., Lin J., Chan J.M., et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study // *Lancet Oncol.* 2013 Oct. Vol. 14. No 11. P. 1112-1120.
13. Fernandez A.F., Fraga M.F. The effects of the dietary polyphenol resveratrol on human healthy aging and lifespan // *Epigenetics.* 2011 Jul. Vol. 6. No. 7. P. 870-874.
14. Savolainen J., Kautiainen H., Miettola J., et al. Low quality of life and depressive symptoms are connected with an unhealthy lifestyle // *Scand. J. Publ. Health.* Sept. 18, 2013.
15. Nekmatpou D., Shamsi M., Zamani M. The effect of a healthy lifestyle program on the elderly's health in Arak // *Indian J. Med. Sci.* March-April 2013. Vol. 67. No. 3-4. 8 p.
16. Blagosklonny M.V. Increasing healthy lifespan by suppressing aging in our lifetime // *Cell Cycle.* Dec. 15, 2010. Vol. 9. Issue 24. P. 4788-4794.
17. Södergren M. Lifestyle predictors of healthy ageing in men // *Maturitas.* 2013. Vol. 75. No. 2. P. 113-117.
18. Hamer M., Lavoie K.L., Bacon S.L. Taking up physical activity in later life and healthy ageing: the English longitudinal study of ageing // *Br. J. Sports Med.* 2014. Vol. 48. P. 239-243.
19. Roth L.W. Can we live longer by eating less? // *Maturitas.* 2012 Apr. Vol. 71. No. 4. P. 315-319.
20. Redman L.M., Ravussin E. Caloric restriction in humans: impact on physiological, psychological, and behavioral outcomes // *Antioxid. Redox Signal.* 2011 Jan. 15. Vol. 14. No. 2. P. 275-287.
21. Chrysoshoou C., Stefanidis C. Longevity and diet. Myth or pragmatism? // *Maturitas.* 2013 Dec. Vol. 76. No. 4. P. 303-307.
22. Redman L.M., Kraus W.E., Bhapkar M., et al. Energy requirements in nonobese men and women: results from CALERIE // *Am. J. Clin. Nutrition.* 2014. ajcn.065631.
23. Rochon J., Bales C.W., Ravussin E., et al. Design and conduct of the CALERIE study: comprehensive assessment of the long-term effects of reducing intake of energy // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011. Vol. 66. P. 97-98.
24. Redman L.M., Heilbronn L.K., Martin C.K., et al. Effect of caloric restriction with or without exercise on body composition and fat distribution // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 865-872.
25. Civitarese A.E., Carling S., Neilron L.K., et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans // *PLoS Med.* 2007. No. 4. P. e76.
26. Lefevre M., Redman L.M., Heilbronn, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 203. P. 2006-213.
27. Heilbronn L.K., de Jonge L., Frisard M.I., et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2006. Vol. 295. P. 1539-1548.
28. Buchowski M.S., Hongu N., Acra S., et al. Effect of modest caloric restriction on oxidative stress in women. A randomized trial // *PLoS One.* Octob. 05 2012. Vol. 7. No. 10. e47079.
29. Gräff J., Kahn M., Samiel A., et al. A dietary regimen of caloric restriction or pharmacological activation of SIRT1 to delay the onset of neurodegeneration // *J. Neurosci.* 22 May 2013. Vol. 33. No. 21. P. 8951-8960.
30. Kerti L., Witte A.W., Winkler A., et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure // *Neurol.* Novemb. 12, 2013. Vol. 81. No. 20. P. 1746-1752.
31. Martin C.K., Anton S.D., Han H., et al. Examination of cognitive function during six months of calorie restriction: results of a randomized controlled trial // *Rejuvenation Res.* 2007. No. 10. P. 179-190.
32. Witte A.V., Fobker M., Gellner L., et al. Caloric restriction improves memory in elderly humans // *Proceed. National Acad. Sci. (PNAS).* Jan. 27, 2009. Vol. 106. No 4. P. 1255-1260.
33. Okereke O.I., Rosner B.A., Kim D.H., et al. Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women // *Ann. Neurol.* 2012 Jule. Vol. 72. No. 1. P. 124-134.
34. Bykov A.T., Malyarenko T.N., Malyarenko Yu.E., et al. Conscious and unconscious sensory inflows allow effectively control the various functions of human organism // *Spanish J. Psychol.* 2006. No. 2. P. 201-218.
35. Sofiadis N.Th., Malyarenko T.N. Principles of forming of the programs of motor activity for health rehabilitation (ed. Yu.E. Malyarenko). Thessaloniki: University Studio Press, 2008. 111 p.
36. Быков А.Т. Восстановительная медицина и экология человека. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 688 с.

ПОСТУПИЛА 06.05.2014



С.Б. Панина

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

*Южный федеральный университет, кафедра биохимии и микробиологии,
344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42; e-mail: tailana@donnetwork.ru*

Известно, что остеоартроз как распространенная форма дегенеративной патологии сустава имеет важный генетический компонент. Проведен анализ литературных источников, касающихся роли различных кандидатных генов в развитии остеоартроза, при этом много внимания уделено полиморфизму генов матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и генов интерлейкинов. Статья детально описывает результаты современных полногеномных анализов и мета-анализов ассоциаций полиморфизмов с данным заболеванием. Также обсуждается вопрос связи эпигенетических изменений и риска развития остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, полиморфизмы генов, полногеномный поиск ассоциаций, кандидатные гены, матриксные металлопротеиназы.

S.B. Panina

GENETIC POLYMORPHISMS AS THE RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS

*Southern Federal University, Biochemistry and microbiology department,
105/42 B.Sadovaya st, Rostov-on-Don, 344006; e-mail: tailana@donnetwork.ru*

It's well-known that osteoarthritis (OA) is a widespread form of degenerative joint disorder that has the significant genetic component. The studies concerning the role of various candidate genes in the OA development are analyzed; much attention is given to the exploration of matrix metalloproteinases, their inhibitors and interleukin genes polymorphisms. The paper describes the results of up-to-date genome-wide association scanning and meta-analyses of polymorphisms associated with osteoarthritis in detail. The paper also considers the problem of the linkage between epigenetic alterations and the susceptibility to OA.

Key words: osteoarthritis, genetic polymorphisms, GWAS, candidate genes, matrix metalloproteinases.

Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом, получила название генетического полиморфизма. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходят замены нуклеотидов, либо количественным, когда в ДНК варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности. Тот и другой виды полиморфизма встречаются как в смысловых (белок-кодирующих), так и во внегенных последовательностях молекулы ДНК. Генетический полиморфизм можно определить как менделевский признак, встречающийся в популяции по крайней мере в 2 вариантах с частотой не менее 1% для каждого. Наследуемые полиморфные изменения генов играют решающую роль в определении уникального генетического профиля каждого человека, оценке его наследственной предрасположенности к различным частым мультифакториальным заболеваниям. На сегодняшний день выявлены генетические полиморфизмы, ассоциированные с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, остеопороз, иммунные нарушения, ожирение, депрессия и др. [1].

Остеоартроз (ОА) – распространенная форма суставной патологии, дегенеративное заболевание, затрагивающее хрящ и другие суставные ткани, ведущее к потере физической активности и резко снижающее качество жизни населения развитых стран, в основе которого могут лежать различные причины, включая биохимические и механические факторы [2]. Остеоартроз диагностируется у 10-12% населения, при этом заболеваемость увеличивается с возрастом: у людей старше 65 лет ОА встречается в 97% случаев. Наиболее часто поражаемыми участками являются суставы рук, колени, бедра и позвоночник.

Остеоартроз, в том числе ОА коленного сустава, имеет важный генетический компонент, и многие исследования показали роль различных кандидатных генов в развитии ОА коленного и тазобедренного суставов [3]. Тем не менее, отдельные рассматриваемые генетические полиморфизмы не являются мутациями, с большой вероятностью повышающими риск развития ОА. Существуют работы, изучающие, могут ли несколько генетических полиморфизмов, ассоциированных с ОА в отдельности, действительно способствовать риску возникновения данного заболевания. Такие исследования включают анализ



относительно большого числа кандидатных генов, т.е. определенной их сети. В частности, наиболее продуктивный подход к анализу ассоциаций с заболеваниями – полногеномный поиск ассоциаций, GWAS (genome-wide association scanning). Этот метод требует репрезентативных выборок в сотни или тысячи индивидов и обязательного анализа генов чувствительности на других популяциях [4]. Взаимодействие генетической предрасположенности и эпигенетических изменений может выступать как фактор риска развития ОА [5].

Исследования показали, что некоторые гены хондроцитов при ОА находятся в состоянии гипер- или гипоактивации по сравнению с генами хондроцитов в норме, таким образом, можно заключить, что хондроциты при ОА обладают измененным фенотипом [6].

Несмотря на то, что различные группы ученых рассматривали более 80 потенциальных кандидатных генов, ассоциированных с развитием ОА, удалось выявить один повсеместный и надежный аллель чувствительности к ОА, а именно точечный полиморфизм C/T (rs143383), который локализуется в 3'-нетранслируемом регионе гена фактора роста и дифференциации 5 (GDF5) [5]. Фактор роста GDF5 – это экстраклеточная сигнальная молекула, член семейства TGF- β . Она участвует в развитии, поддержании и восстановлении тканей суставов [7]. rs143383, а именно транзигция C $\rightarrow$ T, впервые была отмечена в связи с ОА в 2007 году, и с тех пор множество работ подтвердили, что данная ассоциация истинна [5, 8]. Так, рассматриваемый полиморфизм коррелирует со стадией развития ОА по шкале Келлгрена-Лоуренса ($p=0.0011$) [8].

Генетики сейчас хорошо понимают, что небольшие выборки в полногеномных поисках ассоциаций резко уменьшают их возможности определить вклад индивидуальных локусов в развитие общей патологии [5]. На настоящий момент опубликовано два крупных исследования, посвященных чувствительности к ОА, содержащих анализ достаточно большой группы образцов, более 1000 случаев каждое. Это Роттердамское исследование и первая стадия британского исследования arcOGEN. Первое из них сосредоточилось на ОА тазобедренного и коленного суставов, а также суставов рук, в то время как второе было посвящено ОА только тазобедренного и коленного суставов. Роттердамское исследование включило в полногеномный поиск ассоциаций 1341 больного ОА и 3496 здоровых людей в качестве контроля. Поиск обнаружил с вероятностью ошибки $p=8.0 \cdot 10^{-8}$ аллели чувствительности к ОА, локализованные на участке хромосомы 7q22 в составе блока неравновесного сцепления длиной более 500 кб; дополнительные исследования увеличили значимость данного результата [9,10]. Работа [10] содержит самый большой на момент публикации объем изученных образцов по исследованию ОА коленного сустава, а именно почти 8000 случаев. Блок неравновесного сцепления на участке 7q22 включает 6 генов: PRKAR2B (протеинкиназа, cAMP-зависимая, регуляторная, тип β); HRPB1 (HMG-бокс транскрипционный фактор 1), COG5 (компонент олигомерного комплекса 5), GPR22 (рецептор, сопряженный с G-белком 22), DUS4L (дигидроуридин-синтаза 4-подобная) и BCAR29 (В-клеточный рецептор-ассоциируемый белок 29) [10]. Патологическая активность любого из генов региона 7q22 может привести к развитию ОА коленного сустава, поскольку в данном регионе наблюдается сильное неравновесное сцепление.

Интересно, что из перечисленных шести ключевых белков белок GPR22 был обнаружен в хряще и остеофитах мышей с индуцированным ОА, в то время как в нормальном хряще он отсутствовал [9]. Это натолкнуло авторов [9] на предположение, что ген GPR22 является главным геном во всей рассматриваемой группе, способствующим возникновению ОА. До сих пор не обнаружены лиганды, способные связываться с GPR22, поэтому рассматриваемый рецептор относится к группе «сиротских» (класс А). Этот ген является возможной терапевтической мишенью.

Британское исследование arcOGEN включило в анализ 3177 больных ОА и 4894 здоровых людей в качестве контроля [11]. Применение аналитического подхода для изучения аллельной архитектуры ОА показало, что ОА – это высоко-полигенное заболевание с множеством аллелей чувствительности, обладающих слабым эффектом в отдельности.

Исследование выборки из 58 917 независимых европейских образцов определило несколько генетических маркеров ОА коленного и/или тазобедренного суставов; один из них – полиморфизм A/G внутри интрона 32 гена монооксигеназы MICAL1 на хромосоме 22 (rs2277831) [11]. Что касается ОА коленного сустава, то самый вероятный маркер чувствительности к заболеванию – полиморфизм A/G внутри гена C6orf130 (rs11280). Данный ген кодирует уникальный «сиротский» белок-макромомен, отдельно стоящий в филогенетическом древе, катализирующий реакции деацетилирования О-ацил-ADP-рибозы. В то же время для ОА тазобедренного сустава самым вероятным маркером чувствительности был полиморфизм T/G внутри интрона 31 гена COL11A1, коллаген XI типа, $\alpha 1$ (rs2615977) [11].

Генетическое сцепление наблюдается, когда локус, связанный с интересующим признаком (в данном случае возникновение ОА), и аллели соседних маркеров наследуются совместно [12]. Так, Lee Y.H. et al. провели мета-анализ полногеномных исследований сцепления при ОА: согласно их данным, генетические регионы 7q34-7q36.3, 11p12-11q13.4, 6p21.1-6q15, 2q31.1-2q34 и 15q21.3-15q26.1 являются наиболее вероятными регионами, содержащими гены чувствительности к ОА [13].

Было проведено несколько масштабных полногеномных анализов сцепления у семей пациентов с ОА в Финляндии, Британии, Исландии и США [14]. Сообщалось о нескольких обнаруженных полиморфных локусах, при этом в результатах всех перечисленных исследований фигурировала хромосома 2, содержащая данные локусы. Последующие анализы определили ассоциацию с ОА несинонимичной замены в гене MATN3 (2p24.1, ген кодирует структурный белок хряща матрилин-3) в исландской популяции; ассоциацию с ОА двух несинонимичных замен в гене FRZB (2q32.1, ген кодирует секретируемый frizzled-связанный белок 3) в британской популяции, и, наконец, ассоциацию с ОА локусов генного кластера интерлейкина-1 внутри региона сцепления хромосомы 2 в финской популяции [14]. Ген FRZB в составе локуса хромосомы 2q является очень вероятным кандидатным геном, широко обсуждалась его роль в развитии кости и сустава, а также в ингибировании Wnt-сигнального пути, метаболизме кости и возникновении ОА [15]. Несколько работ исследовали связь между развитием ОА и двумя полиморфизмами в гене FRZB: заменами A/G (rs288326) в белке Arg200Trp, и C/G (rs7775) в белке Arg324Gly, при этом были получены противоречивые результаты [15]. Так, Loughlin et al.



установили, что женщины-носительницы аллеля Gly324 гена FRZB обладают повышенным риском необходимости полной замены тазобедренного сустава [16]. С другой стороны, группа [15] изучала полиморфизмы нескольких ключевых участников Wnt-сигнального пути, а именно генов FRZB, LRP5, LRP6 (LRP-белки, связанные с рецептором липопротеина низкой плотности), и не обнаружила ассоциации полиморфизмов данных генов с частотой ОА в двух популяциях. Rodriguez-Lopez et al. также не обнаружили статистически значимых различий в частотах аллелей гена FRZB (rs288326 и rs7775) между контрольной группой и группами пациентов с ОА (перенесших полную замену сустава вследствие ОА: тазобедренного, коленного суставов; суставов рук) в испанской популяции [17].

Согласно PeachC.A. et al., другими хромосомами, содержащими сцепленные локусы, ассоциированные с ОА и отмеченные несколькими исследованиями, являются хромосомы 16 и 6, например, локусы 16p12.3-p12.1 и 16q22.1-q23.1 [14]. Так, группе [18] удалось обнаружить, что полиморфизмы гена рецептора интерлейкина 4 (IL4R), который расположен внутри региона сцепления на хромосоме 16p, ассоциированы с ОА в белокожей популяции. Оба полиморфизма: C/T (rs1805015; S478P) и A/G (rs1801275; Q551R) – приводят к замене аминокислот в функциональном внутриклеточном участке рецептора, тем самым влияя на связывание и фосфорилирование субстратов.

Важнейшим сигнальным каскадом в биологии сустава

являются белки BMP (bone morphogenetic proteins). Костные морфогенетические белки – это члены суперсемейства сигнальных молекул TGF- β , которые опосредуют множество процессов [12]. BMP усиливают клеточные ответы преимущественно через путь Smad, а также с помощью активации митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК). Оказалось, что ген BMP2 вовлечен в риск развития ОА коленного сустава в британской популяции [19]. BMP2 – это ростовой фактор, участвует в хондро- и остеогенезе, а также в поддержании минеральной плотности кости (МПК). Обнаружено, что полиморфизмы гена BMP2 ассоциированы с возникновением гонартроза (ОА коленного сустава) в британской популяции, однако их роль в развитии ОА бедренного сустава или в других популяциях еще предстоит тщательно изучить [12].

Генетические вариации могут влиять на чувствительность к ОА различными путями и на различных стадиях (рис.1). Суставный хрящ – это биомеханическое целое, он совместно с субхондральной костью ослабляет силы, действующие на сустав, преимущественно толчковой нагрузки [12]. Полиморфизмы генов молекул, вовлеченных в развитие и/или ремоделирование кости, также могут способствовать чувствительности к ОА. Так, например, костные морфогенетические белки (BMP, bone morphogenetic proteins) и Wnt-сигнальные гены (контролирующие развитие кости в модельных системах на животных) действительно ассоциированы с риском развития ОА у животных и человека [12].

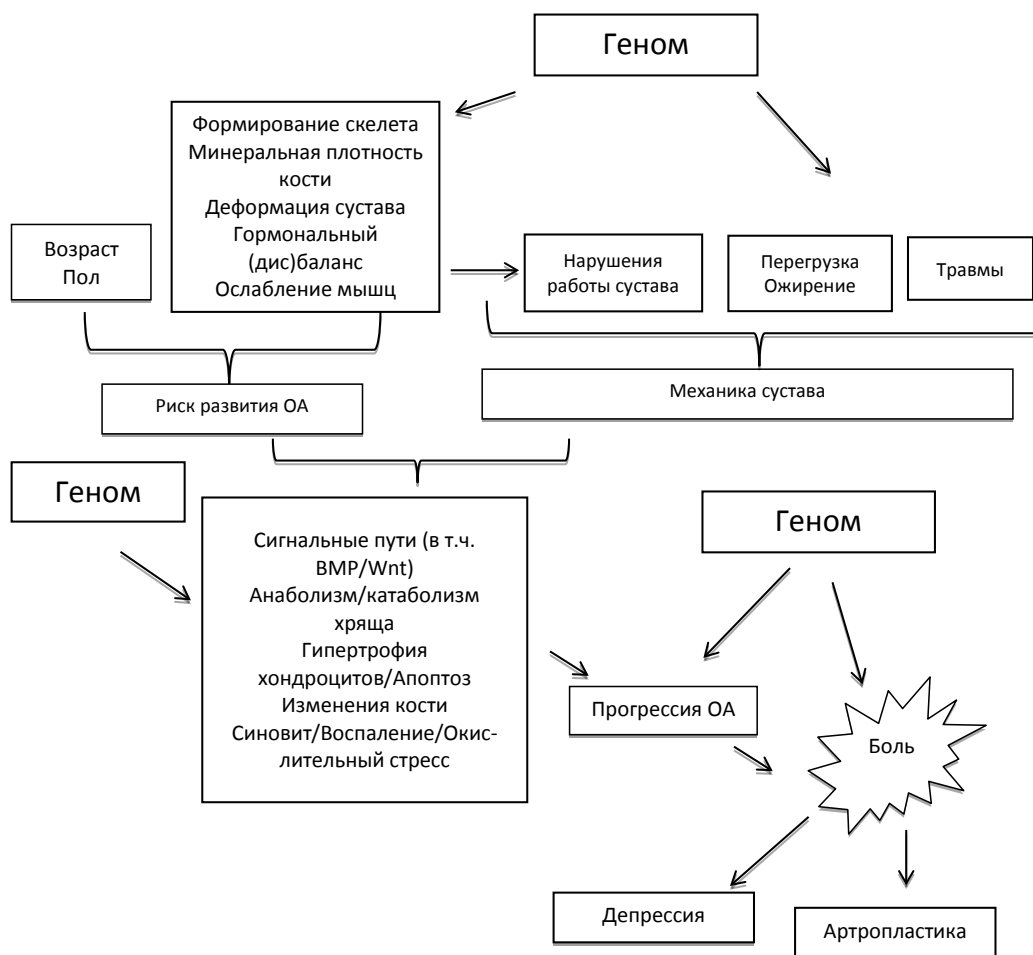


Рис. 1. Роль генетических полиморфизмов в развитии остеоартроза [12, с изм.]



ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ. ЭПИГЕНЕТИКА И ОА

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые способны к деградации всех белковых компонентов экстраклеточного матрикса (ЭКМ). Важно, что два семейства класса металлопротеиназ: дисинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS, аггреканызы) и матриксные металлопротеиназы (ММП) – являются главными медиаторами деструкции хряща при артропатологиях [6].

ММП влияют на клеточную пролиферацию, дифференциацию, миграцию и гибель, а также на межклеточные взаимодействия. После открытия первой ММП (ММП-1) их семейство значительно расширилось: на настоящий момент известно 28 металлопротеиназ. Различные воспалительные процессы почти всегда характеризуются нарушенными, обычно увеличенными активностями матриксных металлопротеиназ [20]. Многие металлопротеиназы (ММП-1, -2, -3, -7, -8, -9, -10, -11, -12, -13) в норме экспрессируются на низком уровне в суставной ткани, в то время как эта экспрессия значительно увеличивается при артрите. При развитии ОА провоспалительные цитокины (TNF- α и IL-1 β), связываясь с соответствующими рецепторами хондроцитов, активируют сигнальные пути с привлечением транскрипционных факторов NF- κ B и AP-1, приводя к гиперактивации экспрессии матриксных металлопротеиназ [20].

Неравномерный характер распределения матриксных металлопротеиназ может отражать тот факт, что ММП-1 и -8 преимущественно продуцируются клетками синовиальной оболочки и нейтрофилами, соответственно, в то время как экспрессия ММП-13 преобладает в хондроцитах [6]. Из множества ММП уровень ММП-3 был чрезвычайно высоким в синовиальной жидкости пациентов и с ОА, и с ревматоидным артритом [21].

Хотя ингибиторы ММП используются как средства терапии для остановки деструкции ткани при таких воспалительных патологиях, как артрит, точная роль ММП в воспалении еще не совсем ясна.

Гены ММП-1, -3, -7, -8, -10, -12, -13 локализованы единым кластером на длинном плече хромосомы 11 [22]. Показано, что полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ влияют на уровни экспрессии этих генов и могут быть связаны с теми или иными дегенеративными патологиями.

Промоторы генов матриксных металлопротеиназ на настоящий момент хорошо охарактеризованы, и ключевым регулятором транскрипции генов ММП является связывающий сайт для транскрипционного фактора AP-1 (activator protein 1) в позиции -73 [6]. Промоторы ММП-1, -3, -9, -13 содержат такой AP-1-сайт, критичный для экспрессии. Экспрессия ММП-1, ММП-3, ММП-9 и ММП-13 индуцируется IL-1 β и TNF α через сигнал-передающие пути, такие как митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК). Кроме того, промоторы генов ММП-1, -3, -9 включают канонические связывающие сайты для транскрипционного фактора NF- κ B, и активация NF- κ B необходима для индукции транскрипции этих генов [6]. Другой регулятор экспрессии ММП – это трансформирующий ростовой фактор β (TGF β). Сигналы TGF β ак-

тивируют белки-медиаторы SMAD, кофакторы, которые транслоцируются в ядро и регулируют экспрессию генов. Эти белки контролируют экспрессию ММП, напрямую связываясь с промоторами, или через взаимодействия с другими транскрипционными факторами. Промоторы ММП-1 и ММП-3 содержат TGF β -ингибиторный элемент (TIE), ответственный за репрессию с помощью TGF β , а взаимодействия между белками Smad и AP-1 регулируют экспрессию ММП-13. Таким образом, важнейшую роль в регуляции генной экспрессии ММП играют транскрипционные факторы AP-1, Ets, NF- κ B и белки Smad [6]. Любопытно, что авторы [23] подтвердили, что полиморфизм A/G, локализующийся в интроне 1 гена SMAD3 (rs12901499), является маркером предрасположенности к ОА коленного и бедренного сустава (данная мутация сопровождалась более высокой экспрессией ММП-2, -9).

Для гена ММП-1 (коллагеназа-1) известен полиморфизм -1607(1G/2G) в области промотора (rs1799750). Наличие 2G создает дополнительный сайт (5'-GGA-3') для транскрипционных факторов семейства Ets и ведет к значительному усилению транскрипционной активности и, как следствие, повышенной продукции про-ММП-1 [24]. Наоборот, при 1G варианте инсерция гуанинового остатка в промоторе не наблюдается, в данном случае отмечается транскрипционный уровень ниже основного.

Местная продукция и активация ММП-1 и ее последующее влияние на субстраты, вовлеченные в процессы воспаления и васкуляризации, например про-TNF α , могут свидетельствовать о роли этой металлопротеиназы в развитии глубокого сепсиса и инфекции после артропластики бедра [25]. Была показана ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов гена ММП-1 и неудачной асептики после артропластики [25].

В то же время некоторые работы содержат противоречивые данные об ассоциации полиморфизмов ММП-1 с суставными заболеваниями: так, группа Taskin N. et al. не нашли взаимосвязи упоминавшегося выше полиморфизма -1607(1G/2G) в промоторе гена ММП-1 и частоты заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, в то время как исследователи Planello A.C. et al. показали, что генотип 2G/2G является маркером повышенного риска возникновения этой патологии относительно генотипов 1G/2G и 1G/1G [26,27]. Возможными причинами этих противоречий могут быть гетерогенная природа генетических заболеваний и отдаленность изучаемых популяций.

Некоторые результаты свидетельствуют о том, что генетические полиморфизмы в промоторе гена ММП-1 способны влиять на процессы, происходящие в результате воздействия различных изоформ ER (эстрогенового рецептора) [28]. Как известно, ОА и остеопороз более часто встречается у женщин, чем у мужчин, особенно в постменопаузальный период, когда уровень эстрогена в организме значительно снижается. Транскрипционная активность 2G-аллеля оказалась выше, чем активность 1G-аллеля независимо от изоформ ER. Согласно [28], Ets и AP-1 сайты в локусах -1602 и -1607 являются двумя из важнейших регуляторных сайтов, вовлеченных в регуляцию активности ММП-1 в ответ на изоформы ER. Кроме того, показана ассоциация полиморфизма 1G/2G с сывороточными уровнями циркулирующей ММП-1 у



пациентов с ревматоидным артритом [24].

Эстрогены действуют посредством связывания с двумя типами специфических эстрогеновых рецепторов (ER), кодирующихся разными генами: α (ER1) и β (ER2). Многие авторы предполагают, что эстрогены могут серьезно влиять на развитие ОА, а эстрогеновая заместительная терапия может играть протективную роль при ОА, однако эти протективные эффекты эстрогенов были продемонстрированы не во всех исследованиях [29]. В работе [29] изучалось влияние полиморфизмов двух генов, связанных с эстрогеновым обменом: C/G в гене CYP19A1 (rs1062033), кодирующем фермент ароматазу, который превращает андрогеновые предшественники в эстрогены в периферических тканях; и -397C/T в гене ESR1, эстрогенового рецептора 1 (rs2234693). Оказалось, что оба изученных полиморфизма являются маркерами повышенного риска развития ОА. Генотип чувствительности приводит к уменьшению экспрессии CYP19A1 в костных препаратах пациентов с ОА [29]. Стратификационный анализ показал, что влияние полиморфизмов гена CYP19A1 более важно для женщин, чем для мужчин, и в случае ОА коленного сустава более, чем в случае ОА тазобедренного сустава.

MMP-3 (стромелизин-1) имеет широкую субстратную специфичность в отношении ламинина, фибронектина и нефибриллярных коллагенов. MMP-3 участвует не только в деградации широкого ряда экстраклеточных матричных белков, но и, что очень важно, в активации других членов семейства MMP, а именно, MMP-1, -8, -13, вероятно, это ключевой регулятор ремоделирования и деградации экстраклеточного матрикса, который также может инактивировать PAI1 (ингибитор активатора плазминогена I), расщеплять FasL и Е-кадгерин [29,30]. Роль MMP-3 в деструкции ткани, связанная с воспалением, хорошо известна.

Полиморфизм -1612(5A/6A) в промоторе гена MMP-3 (rs3025058) обусловлен вариацией в длине последовательности аденозинов, относящейся к сайту начала транскрипции. Исследования показали, что концентрация белка MMP-3 в ткани тесно связана с данным полиморфизмом: генотип 5A/5A способствует наибольшей экспрессии данного белка по сравнению с генотипами 5A/6A и 6A/6A [30]. Промотор MMP-3 содержит SIRE-сайт (stromelysin IL-1 responsive element), который является репрессорным элементом и сайтом связывания транскрипционных факторов, индуцируемых IL-1. Согласно результатам исследований, полиморфизм -1612(5A/6A) не связан с частотой заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в турецкой популяции [28,29]. Авторы [30] предполагают, что NF- κ B действует как репрессор через SIRE-сайт промотора MMP-3, таким образом играя важнейшую роль в проявлении полиморфизма гена *in vivo*.

Известно большое количество полиморфизмов в гене MMP-9 (желатиназы B), при этом два важнейших – в промоторе гена [31]. Первый – это (CA) $_n$ -микросателлитный полиморфизм -90(CA)13-25 (rs3222264); второй – точечная замена нуклеотида -1562C/T (rs3918242). MMP-9 обладает протеолитической активностью в отношении коллагена IV типа, основного компонента базальной мембраны. Была показана ассоциация полиморфизма -1562C/T с тяжестью коронарного атеросклероза и некоторых других сердечно-сосудистых патологий [31], но не суставных заболеваний. Удалось показать, что одно-

нуклеотидный полиморфизм -82G/A промотора гена MMP12 (rs2276109) – макрофагальной металлоэластазы – является маркером повышенного риска развития коронарной болезни сердца, диабета, а также системного склероза.

MMP-13, или коллагеназа 3, – это фермент, который преимущественно экспрессируется суставными хондроцитами и расщепляет в первую очередь коллаген II типа. MMP-13 играет ключевую роль в деградации хряща, поскольку очень многие катаболические пути повышают активность MMP-13 в хряще.

Существует тонкая субстратная специфичность ферментов класса металлопротеиназ: так, MMP-13 имеет в 5-10 раз большую активность в отношении коллагена II типа, чем MMP-1 [6]. Продукция коллагеназ (в том числе MMP-13, MMP-1) и простагландина E2 (в результате работы циклооксигеназы-2, COX-2) в хондроцитах усиливается под действием провоспалительных цитокинов (например, IL-1), что наблюдается при развитии ОА, и блокируется ингибиторами p38-протеинкиназы. Интересно, что полиморфизмы гена COX-2 также связаны с повышенным риском возникновения ОА коленного и тазобедренного суставов: так, промотор гена COX-2 имеет однонуклеотидный полиморфизм 765G/C (rs20417), при этом аллель С ассоциирован с низким, а G – с более высоким риском развития ОА [32].

Исследование атеросклеротических бляшек привело к открытию двух полиморфных вариантов в промоторе гена MMP-13. Первый полиморфизм – инсерция дополнительного аденинового остатка -291 (11A/12A). Второй полиморфизм – транзиция -77G/А в регуляторном элементе промотора (rs17860523). Интересные исследования *in vitro* были проведены авторами [28]. Согласно их данным, наличие эстрогеновых рецепторов типа ER- α повышало экспрессионную активность всех перечисленных полиморфных вариантов MMP-13 (12AA, 12AG, 11AA, 11AG), и добавление эстрогенового лиганда 17- β эстрадиола не влияло на экспрессию. Однако при наличии рецепторов типа ER- β экспрессия всех вариантов повышалась в отсутствие данного лиганда и снижалась при его внесении. Эти результаты могут иметь отношение к изменению функций суставов и целостности кости, ведущим к развитию ОА или остеопороза в группе женщин менопаузального периода.

Обнаружен перспективный факт: цитокин-подобный пептид-гормон белой жировой ткани лептин контролирует активность MMP-13 в хондроцитах [33]. При этом экспрессия лептина (ген *ob*) при ОА может регулироваться посредством эпигенетических механизмов (например, метилированием ДНК, модификациями гистонов). Так, в нормальных хондроцитах ген лептина метилирован, и данный белок практически не производится, а в хондроцитах при ОА ген имеет низкие уровни метилирования, и белок продуцируется значительно. Изменяется также и характер ацетилирования гистонов в промоторном регионе гена. Далее, эти же авторы установили, что введение siРНК (малых интерферирующих РНК), взаимодействующих с геном лептина, в хондроциты с помощью липосом, снижает экспрессию MMP-13 при ОА и не влияет на другие металлопротеиназы [33, рис. 2]. Такая специфичность представляет возможный терапевтический потенциал использования siРНК, мишенью которых является ген лептина, для лечения ОА.

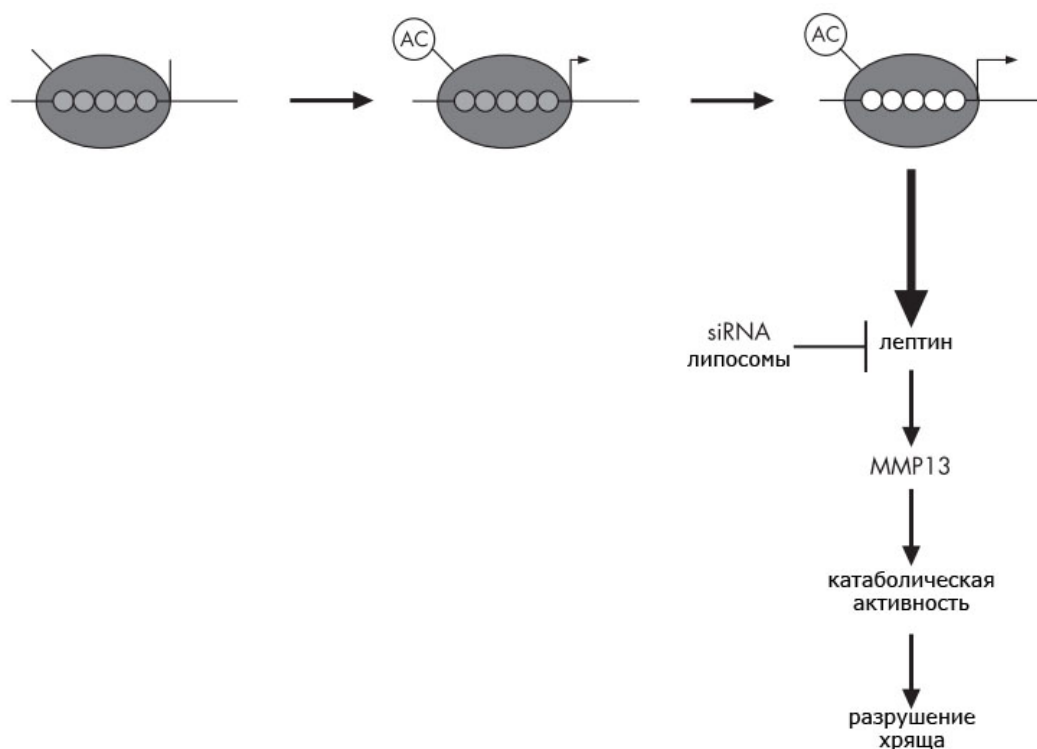


Рис. 2. Модель эпигенетической и siРНК-модуляции экспрессии в хондроцитах. В норме ген может «молчать» вследствие метилирования ДНК (серые круги) или деацетилирования гистонов. Когда гистоны в области промотора ацетилируются, хроматин «открывается», и происходит экспрессия генов. В дополнение гипометилирование ДНК (белые круги) вносит вклад в повышение экспрессии. Так, высокая экспрессия лептина в хондроцитах при ОА индуцирует сигнальные пути и особенно катаболическую активность. Уровень MMP-13 повышается, приводя к деструкции хряща. Ингибирование экспрессии MMP-13 с помощью siРНК, мишенью которых является ген лептина, в составе липосом предотвращает деградацию хряща. [33].

Регуляция активности MMP опосредуется специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). В отличие от других эндогенных ингибиторов MMP, TIMP ингибируют MMP специфично и производятся теми же клетками, которые продуцируют MMP [6]. На настоящий момент идентифицировано 4 главных семейства TIMP (TIMP-1, -2, -3, -4). Ингибируя MMP-мишень, TIMP нековалентно связывается с ней в стехиометрическом соотношении 1:1. Экспрессия TIMP-1 в клетках соединительных тканей регулируется цитокинами и факторами роста. Экспрессию TIMP-1 индуцируют такие факторы, как TGF β , IL-6, IL-11 и другие.

Существуют свидетельства того, что нарушение баланса между активированными матриксными протеиназами и TIMP играет важную роль в разрушении и ремоделировании суставного хряща у пациентов с артропатологиями. Баланс между количествами MMP и TIMP в синовиальной жидкости и прилегающих тканях может быть мерой повреждения хрящевого матрикса в результате деятельности матриксных металлопротеиназ.

Группа Lee H.J. et al. изучала роль полиморфизмов генов TIMP-2 и TIMP-4 в развитии риска ОА в корейской популяции [34]. TIMP-2 связывается с про MMP-2 через гемопексиновый домен последней и ингибирует ее активацию с помощью MT-MMP-1 (MMP мембранного типа). TIMP-4 – это член семейства генов TIMP, идентифицированный позже остальных, ингибирует основные матриксные металлопротеиназы, вовлеченные в развитие артрит-

та, в частности, как и TIMP-2, связывает MMP-2. Удалось показать роль полиморфизма C/T в 3'-нетранслируемом регионе (rs17035945) гена TIMP-4, но не полиморфизма A/G (rs2277698) гена TIMP-2 в развитии ОА в корейской популяции [34]. Механизм влияния названного полиморфизма C/T гена TIMP-4 основывается на том, что он изменяет правильный фолдинг мРНК: при экспрессии гена с C-аллелем образуются новые структуры РНК типа стебель-петля, которые могут являться сайтами взаимодействия с РНК-связывающими белками. Кроме того, в результате полногеномного поиска ассоциаций был найден полиморфизм G/A в интроне гена TIMP-2 (rs4789934), который являлся маркером предрасположенности к ОА в корейской популяции (аллель G способствовал повышенному риску возникновения патологии).

Синовиальное воспаление, как один из важнейших факторов патогенеза ОА, опосредуется цитокинами; существуют убедительные свидетельства того, что хондроциты вносят свой вклад в продукцию цитокинов, приводя к деградации матрикса хряща; кроме того, установлено, что множество полиморфизмов в генах, кодирующих цитокины (особенно кластер генов IL-1, IL-6, IL-10) ассоциированы с повышенным риском развития ОА [12]. Хондроциты отвечают на воздействие IL-1 α , IL-1 β уменьшением синтеза компонентов матрикса и увеличением синтеза матриксных металлопротеиназ. Антагонист рецептора IL-1 может препятствовать эффектам IL-1 α и IL-1 β . Очень многие исследования пытаются оценить роль



полиморфизмов гена IL-1 в развитии ОА коленного или бедренного суставов, но результаты зачастую противоречивы.

IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra (антагонист рецептора IL-1) и два рецептора IL-1, тип 1 и 2 (IL-1RI, IL-1RII) кодируются единым кластером генов (соответственно гены IL1A, IL1B, IL1RN, IL1R1, IL1R2), локализованными на хромосоме 2 [35]. Группа [35] установила сцепление между девятью полиморфными локусами в промоторе гена IL1, R1, восемью локусами в генном комплексе IL1A-IL1B-IL1RN, и их ассоциацию с ОА коленного сустава. Исследование британских популяций показало, что один из распространенных гаплотипов кластера IL1A-IL1B-IL1RN в 2-4 раза повышает риск развития ОА (2C-CTG-1TT); другой (протективный) – в 4-5 раз его снижает (ССА-1TT). С другой стороны, мета-анализ результатов нескольких исследований, проведенный группой [36], не показал влияния различных гаплотипов кластера IL-1 на риск развития гонартроза (ОА коленного сустава).

Что касается роли эпигенетических изменений при ОА, то известно лишь довольно ограниченное количество исследований по этой теме [5]. Эпигенетические изменения – это наследуемые изменения генной экспрессии (в ряду поколения клетки или даже организма) или стабильные длительные изменения транскрипционного потенциала, которые не обязательно наследуются (US National Institutes of Health, 2009). Эпигенетические изменения не затрагивают первичную последовательность нуклеотидов ДНК. Эпигенетические изменения включают: ДНК-метилирование, посттрансляционные модификации гистонов и негистоновых белков, ремоделирование хроматина, изменения экспрессии с помощью микроРНК и др.

ДНК-метилирование – это присоединение метильной группы к остатку цитозина внутри CpG-динуклеотида; катализируется ферментами ДНК-метилтрансферазами DNMT1, DNMT3A, DNMT3B и приводит к транскрипционной репрессии. CpG-динуклеотиды концентрируются внутри так называемых CpG-островков и локализируются в промоторах множества генов [5]. Некоторые авторы сообщают о гипометилировании специфических CpG-

сайтов в промоторах генов, кодирующих определенные металлопротеиназы (MMP-9, MMP-13, ADAMTS4), и это гипометилирование ведет к увеличенной экспрессии этих ферментов в хондроцитах на поздних стадиях ОА [37]. При этом клетки, экспрессирующие эти ферменты («деградирующие хондроциты»), располагаются в регионах истощения протеогликанов, т.е. в поверхностной зоне хряща на ранних стадиях ОА или во всем тонком волокнистом хряще на поздних стадиях ОА, особенно в типичных кластерах хондроцитов [37]. Исследования показывают, что промотор гена SOD2 (митохондриальная супероксиддисмутаза) характеризуется значительными изменениями паттерна ДНК-метилирования в хряще при ОА в сторону общего увеличения количества метилированных CpG-сайтов, что может значительно снизить уровень экспрессии этого антиоксидантного фермента и усугублять состояние окислительного стресса, типичного в случае данной артропатологии [38]. Интересно, что точечный полиморфизм C/T, в белке Pro199 Leu (rs1050450) другого антиоксидантного фермента – глутатионпероксидазы-1 – тесно ассоциирован с эндемичной болезнью Кашина–Бека (системный ОА, сопровождающийся деформацией скелета) [39]. При этом патологический аллель способствует значительному снижению активности глутатионпероксидазы-1.

Важна также роль эпигенетических модификаций гистонов при ОА; стоит отметить интересную работу группы Mansouri F.E.E. et al. [40], которой удалось показать, что индукция экспрессии iNOS (индуцибельной NO-синтазы) и COX-2 (циклооксигеназы-2) интерлейкином-1 в культивируемых хондроцитах сопровождается увеличением H3K4 ди- и триметилирования в промоторах генов iNOS и COX-2. Метилирование гистона H3 в лизиновом остатке K4 – это метка транскрипционно активного хроматина [5]. При этом увеличение экспрессии перечисленных ферментов коррелировало с перемещением гистоновой метилтрансферазы SET-1A к промоторам данных генов. Таким образом, этот путь может быть потенциальной мишенью терапевтического вмешательства для лечения ОА и, возможно, других артропатологий [40].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Krasnokutsky S., Attur M., Palmer G. et al. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* 2008. Vol. 16. S1-S3.
3. Valdes A.M., Hart D.J., Jones K.A. et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. P. 2497-507.
4. Valdes A.M., Doherty M., Spector T.D. The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. P. 124-127.
5. Reynard L.N., Louhlin J. Genetics and epigenetics of osteoarthritis // *Maturitas.* 2012. Vol. 71. No. 3. P. 200-204.
6. Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: Role in arthritis // *Front. Biosci.* 2006. Vol. 11. P. 529-543.
7. Khan I.M., Redman S.N., Williams R. et al. The development of synovial joints // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2007. Vol. 79. P. 1-36.
8. Valdes A.M., Doherty S., Muir K.R. et al. Genetic contribution to radiographic severity in osteoarthritis of the knee // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. No. 9. P. 1537-1540.
9. Kerkhof H.J.M., Lories R.J., Meulenbelt I. et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22 // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. No. 2. P. 499-510.
10. Evangelou E., Valdes A.M., Kerkhof H.J.M. Meta-analyses of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22 // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 349-355.
11. Panoutsopoulou K., Southam L., Elliott K.S. et al. Insights into the genetic architecture of osteoarthritis from stage 1 of the arcOGEN study // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 864-867.
12. Valdes A.M., Spector T.D. The clinical relevance of genetic susceptibility to osteoarthritis // *Best Pract. Res. Cl. Rh.* 2010. Vol. 24. P. 3-14.
13. Lee Y.H., Rho Y.H., Choi S.J. et al. Osteoarthritis susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis // *Rheumatol. Int.* 2006. Vol. 26. No. 11. P. 996-1000.



14. Peach C.A., Carr A.J., Loughlin J. Recent advances in the genetic investigation of osteoarthritis // *Trends Mol. Med.* 2005. Vol. 11. No. 4. P. 186-191;
15. Kerkhof J.M., Uitterlinden A.G., Valdes A.M. et al. Radiographic osteoarthritis at three joint sites and FRZB, LRP5 and LRP6 polymorphisms in two population-based cohorts // *Osteoarthr. Cartil.* 2008. Vol. 16. P. 1141-1149.
16. Loughlin J., Dowling B., Chapman K. et al. Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. No. 26. P. 9757-62.
17. Rodriguez-Lopez J., Pombo-Suarez M., Liz M. et al. Further evidence of the role of frizzled-related protein gene polymorphisms in osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 1052-1055.
18. Forster T., Chapman K., Loughlin J. Common variants within the interleukin 4 receptor α gene (IL4R) are associated with susceptibility to osteoarthritis // *Hum. Genet.* 2004. Vol. 114. P. 391-395.
19. Valdes A.M., Hart D.J., Jones K.A. et al. Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 50. No. 8. P. 2497-2507.
20. Parks W.C., Wilson C.L., Lopez-Boado Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 4. P. 617-629.
21. Yoshihara Y., Nakamura H., Obata K. et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2000. Vol. 59. P. 455-461.
22. Chen Y., Nixon N.B., Dawes P.T., Matthey D.L. Influences of variations across the MMP-1 and MMP-3 genes on the serum levels of MMP-1 and -3 and disease activity in rheumatoid arthritis // *Genes Immun.* 2012. Vol. 13. P. 29-37.
23. Valdes A.M., Spector T.D., Tamm A. et al. Genetic variation in the SMAD3 gene is associated with hip and knee osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. No. 8. P. 2347-2352.
24. Rutter J.L., Mitchell T.I., Buttice G. et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. P. 5321-5325.
25. Malik M.H.A., Jury F., Bayat A. et al. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 1116-1120.
26. Taskin N., Ulucan K., Degin K. et al. Investigation of the MMP1 and MMP3 promoter polymorphisms in temporomandibular joint disorder // *J. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 9. No. 1. P. 63-68.
27. Planello A.C., Campos M.I.G., Meloto C.B. et al. Association of matrix metalloproteinase gene polymorphism with temporomandibular joint generation // *Eur. J. Oral Sci.* 2011. Vol. 119. P. 1-6.
28. Achari Y., Lu T., Hart D.A. Polymorphisms in the promoter regions for human MMP-1 and MMP-13 lead to differential responses to the alpha and beta isoforms of estrogen receptor and their ligand in vitro // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease.* 2008. Vol. 1782. No. 6. P. 391-400.
29. Riancho J.A., Garcia-Ibarbia C., Gravani A. et al. Common variations in estrogen-related genes are associated with severe large-joint osteoarthritis: a multicenter genetic and functional study // *Osteoarthr. Cartil.* 2010. Vol. 18. P. 927-933.
30. Borghaei R.C., Gorski G., Javadi M. et al. NF- κ B and ZBP-89 regulate MMP-3 expression via a polymorphic site in the promoter // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 382. No. 2. P. 269-273.
31. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases // *Matrix Biol.* 2000. Vol. 19. P. 623-629.
32. Schneider E.M., Du W., Fiedler J. et al. The (-765 G $\rightarrow$ C) promoter variant of the COX-2/PTGS2 gene is associated with a lower risk for end-stage hip and knee osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. P. 1458-1460.
33. Iliopoulos D., Malizos K.N., Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritic therapeutic intervention // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. P. 1616-1621.
34. Lee H.J., Lee G.H., Nah S. et al. Association of TIMP-4 gene polymorphism with the risk of osteoarthritis in the Korean population // *Rheumatol. Int.* 2008. Vol. 28. No. 9. P. 845-50.
35. Smith A.J.P., Keen L.J., Billingham M.J. et al. Extended haplotypes and linkage disequilibrium in the IL1R1-IL-1A-IL-1B-IL-1RN gene cluster // *Genes Immun.* 2004. Vol. 5. P. 451-460.
36. Moxley G., Meulenbelt I., Chapman K. et al. Interleukin-1 region met-analysis with osteoarthritis phenotypes // *Osteoarthr. Cartil.* 2009. Vol. 18. P. 200-207.
37. Roach M.I., Yamanda N., Cheung K.S. et al. Association between the abnormal expression of matrix degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 3110-24.
38. Scott J.L., Gabrielides C., Davidson R.K. et al. Superoxide dismutase downregulation in osteoarthritis progression and end-stage disease // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1502-1510.
39. Xiong Y.M., Zou X.Z., Song R.X. et al. Association study between polymorphisms in selenoprotein genes and susceptibility to Kashin-Beck disease // *Osteoarthr. Cartil.* 2010. Vol. 18. No. 6. P. 817-24.
40. Mansouri F.E.E., Chabane N., Zayed N. et al. Contribution of H3K4 methylation by SET-1A to interleukin-1-induced cyclooxygenase 2 and inducible nitric oxide synthase expression in human osteoarthritic chondrocytes // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. No. 1. P. 168-179.

ПОСТУПИЛА 20.12.2013



Н.Г. Сапронова

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней №1,*

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

Обзор литературы посвящен актуальным вопросам лечения портальной гипертензии в зависимости от формы (внепеченочной, внутрипеченочной), содержит определение, классификацию, этиологию, патогенез и основные клинические проявления данного заболевания. Подробно в хронологическом порядке освещены вопросы консервативного и оперативного лечения, включающие в себя эндоскопические вмешательства, эндоваскулярные методики, портосистемное шунтирование, лечение осложнений: асцита, варикозного кровотечения, вторичного иммунодефицита.

Ключевые слова: портальная гипертензия, методы лечения, цирроз печени.

N.G. Sapronova

PORTAL HYPERTENSION: TREATMENT FEATURES (REVIEW OF LITERATURE)

*Rostov State Medical University,
Department of Surgical Diseases №1,*

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

A review of the literature devoted to the topical issues of the treatment of portal hypertension depending on the form (extrahepatic, intra-hepatic), contains the definition, classification, etiology, pathogenesis and the main clinical manifestations of this disease. In detail, in chronological order, discussed the questions of conservative and surgical treatment, including endoscopic interventions, endovascular techniques portosystemic bypass surgery, treatment of complications: ascites, variceal bleeding, secondary immunodeficiency.

Key words: portal hypertension, treatment methods, cirrhosis of the liver.

Под термином «портальная гипертензия» (ПГ) подразумевается повышение давления в воротной вене из-за обструкции кровотока на любом ее участке.

Воротная вена является коллектором венозных сосудов, собирающих кровь из органов поддиафрагмальной части пищеварительной системы: тонкого и толстого кишечника, желудка, поджелудочной железы, желчного пузыря, а также селезенки, проникает в печень в области ворот, а затем мощно ветвится в ее паренхиме [1].

Гемодинамика воротного кровообращения представляет сложную систему, обеспечивающую постепенный перепад от высокого кровяного давления в мезентериальных артериях до самого низкого уровня в печеночных венах. Кровь брыжеечных артерий под давлением 120-110 мм.рт.ст. поступает в сеть капилляров кишечника, желудка, поджелудочной железы. Давление в капиллярах этой сети составляет в среднем 10-15 мм.рт.ст. Из этой сети

кровь поступает в венулы и вены, образующие воротную вену, где кровяное давление в норме не превышает 5-10 мм.рт.ст. Из воротной вены кровь направляется в междольковые капилляры, оттуда попадает в систему печеночных вен и переходит в нижнюю полую вену. Давление в печеночных венах колеблется в пределах 5-10 мм.рт.ст.

Таким образом, разность давления между началом и концом портального русла, обеспечивающая поступательный ток крови в портальной системе, составляет 90-100 мм.рт.ст. [2].

По данным Ш.Шерлок, Дж.Дули [3], ПГ делится на 2 группы: пресинусоидальную (внепеченочная или внутрипеченочная) и печеночную (внутрипеченочная и постсинусоидальная). В основе такого деления лежат патологические процессы, не приводящие к печеночной недостаточности при пресинусоидальной ПГ и приводящие к печеночной недостаточности при печеночной ПГ.

В отечественной же литературе (М.Д. Пაციора, 1974),



исходя из градиента между давлением заклинивания печёночных вен и портальным венозным давлением, принято различать 1) подпечёночную, 2) внутрипечёночную, 3) надпечёночную и 4) смешанную ПГ.

Причиной подпечёночной ПГ служат гнойно-воспалительные заболевания брюшной полости (8%) (омфалит после катетеризации пупочной вены у детей, острый аппендицит, перитонит, пилефлебит, сепсис); травмы, миелопролиферативные заболевания, забрюшинный фиброз, болезнь Ходжкина, опухоли забрюшинного пространства (17%); ятрогенные повреждения, в том числе абдоминальные операции, трансплантация поджелудочной железы (8-23%); артериовенозные фистулы селезенки (1%), аневризма селезеночной артерии, врожденные аномалии развития, прием пероральных контрацептивов [4].

Гемодинамические нарушения по левостороннему типу развиваются примерно в 5-7% случаев внепечёночной ПГ. Изолированная обструкция селезеночной вены вызывает левостороннюю ПГ. Особенно большое значение имеют заболевания поджелудочной железы: панкреатиты (39-65%), хронические панкреатиты в сочетании с псевдокистами поджелудочной железы (14-33%), доброкачественные и злокачественные опухоли (4-35%) [5].

Внутрипечёночная ПГ может быть вызвана врожденным фиброзом печени, первичным билиарным циррозом, саркоидозом, синдромом Банти, врожденными нарушениями метаболизма (болезнь Вильсона-Коновалова, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, галактоземия, болезнь Гоше, идиопатический гемохроматоз, порфирия), циррозом печени (вирус-ассоциированным, этил-индуцированным, токсическим), узловой регенеративной гиперплазией, частичной узловой трансформацией, раком печени [3].

Цирроз печени (ЦП) в 70% случаев приводит к ПГ. При ЦП кровь из воротной вены перераспределяется в коллатеральные сосуды, некоторая её часть направляется в область гепатоцитов и попадает непосредственно в мелкие печёночные вены в фиброзных септах [3]. Печёночная вена внутри фиброзной септы смещается все дальше кнаружи, пока не возникает сообщения с ветвью воротной вены через синусоид.

По печёночной артерии в печень поступает небольшое количество крови, находящейся под высоким давлением, по воротной вене - большое количество и под низким давлением. Давление в этих двух системах выравнивается в синусоидах. В норме печёночная артерия, вероятно, имеет небольшое значение для поддержания давления в воротной вене. При циррозе связь между этими системами сосудов становится более тесной вследствие истончения артериовенозных шунтов. Компенсаторное расширение печёночной артерии и увеличение кровотока по ней способствуют поддержанию перфузии синусоидов [3].

Надпечёночная ПГ обусловлена нарушением оттока крови от печени по печёночным венам вследствие их сужения или непроходимости (синдромом Бадда-Киари). Синдром может развиваться у пациентов с системной красной волчанкой, идиопатическим гранулематозным васкулитом, пароксизмальной ночной гемоглобинурией, при недостаточности естественных антикоагулянтов, болезни Бехчета, при приеме пероральных контрацептивов, беременности, травме, злокачественных опухолях почки, надпочечника, инвазивном росте опухоли печени, при лейомиосаркоме печёночных вен, при метастазах рака яичка в правое предсердие, при метастазировании

опухоли Вильмса, у больных с соединительнотканными мембранами в просвете нижней полой вены [6].

Смешанный тип ПГ обусловлен сочетанием нескольких факторов, определяющих блок воротной вены. Так, при циррозе печени, гепатоцеллюлярной карциноме возможен тромбоз воротной вены [4], узловая трансформация печени может вызвать синдром Бадда-Киари, причем функция гепатоцитов при данном редком заболевании не страдает [3], врожденная патология (гипоплазия печёночных вен) может сочетаться с тромбозом воротной вены или циррозом печени.

Цирроз печени в большинстве случаев представляет собой неблагоприятный итог развития хронических алкогольных и вирусных гепатитов.

За последнюю четверть XX века в мире был отмечен рост числа больных циррозом печени. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) связывает эту неблагоприятную тенденцию с подъемом заболеваемости вирусными гепатитами. В последние же годы отмечается отчетливое улучшение клинко-эпидемиологических характеристик при вирусных циррозах и более, чем скромное, при алкогольных. В то же самое время, более половины населения Земли инфицировано вирусами гепатитов человека HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, аденовирусом. Высоким остается и удельный вес больных наркоманией, СПИДом и лекарственно индуцированными заболеваниями [7].

Каждый год в мире погибает около 2 млн человек с разными формами гепатита «В»: из них около 100 тыс. - от фульминантных форм, еще полмиллиона - от острой инфекции, около 700 тыс. - от цирроза и 300 тыс. - от карциномы печени. Длительность жизни свыше 5 лет с момента установления диагноза составляет 60% у больных с алкогольным циррозом печени, 30% - с вирусным циррозом [8].

По данным третьего центрального военного клинического госпиталя им. А.А.Вишневого, в Москве за последние 15 лет летальность от алкогольного ЦП составила 14,1%, вирус-ассоциированного - 4,6%, прочих ЦП - 10,6%, криптогенных - 10,3%. Средняя продолжительность жизни больных ЦП, умерших в госпитале, составила 57,8±1,1 лет [9].

Важной характеристикой является доля умерших от ЦП в трудоспособном возрасте. ВОЗ принимает в качестве верхнего предела трудоспособного возраста 64-летний возраст для обоих полов, как критерий, отражающий и закономерности физиологии старения, и экономические традиции занятости в развитых странах. В соответствии с этими критериями летальность пациентов трудоспособного возраста составила 64,9% от общего числа умерших ЦП [9].

Появление синдрома ПГ имеет чрезвычайно важное значение в течение заболевания. Являясь приспособительным явлением в начале заболевания, ПГ с прогрессированием процесса приобретает роль ведущего патогенетического клинического фактора. При значительном повышении портального давления (25-30 мм.рт.ст.) развивается интенсивная коллатеральная циркуляция, предотвращающая дальнейшее нарастание ПГ. Особенно опасно появление анастомозов, шунтирующих портальную кровь через непарную и левую коронарную вены желудка в тонкостенные подслизистые венозные сплетения его кардиального отдела и нижней трети пищевода.

Основные проявления ПГ - это массивные пищевод-



но-желудочные кровотечения, энцефалопатия, спленомегалия, иногда с явлениями гиперспленизма, повышение объема крови в органах, склонность больных к эрозивно-язвенным поражениям верхних отделов желудочно-кишечного тракта, снижение почечного кровотока и развитие гепаторенального синдрома, задержка натрия и воды, асцит. При ПГ нередко нарушаются желче- и лимфообразование, что способствует ухудшению бактериально-фильтрующей функции лимфатической системы и развитию эндотоксемии, обусловленной сосудистыми шунтами и неадекватной функцией звездчатых ретикуло-эндотелиоцитов, которые в норме инактивируют энтерогенные токсины [10].

Самым грозным осложнением ПГ является кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Многочисленные попытки разработки унифицированного и эффективного подхода к лечению больных с этим жизнеугрожающим осложнением привело к появлению «Британского руководства по лечению варикозных кровотечений у больных циррозом» (2000), а несколько позже – «Практического руководства американской Ассоциации по изучению болезней печени» (2007) [1].

Значительно внимание уделено терминологии, что отнюдь не стало лишним. Кровотечение определено как варикозное, если при эндоскопическом исследовании установлена геморрагия из пищеводных или желудочных варикозов, либо наличие крупных пищеводных варикозов без признаков кровотечения, но с обнаружением крови в желудке при отсутствии иного источника кровотечения [1].

А.К.Ерамишанцевым и соавт. в 2006 году [11] была предложена классификация варикозного расширения вен пищевода. Расширение вен до 3 мм соответствует 1-й степени, 3-5 мм – 2-й степени, 5 мм и более – 3-й степени. Как указывали авторы, она позволяет практически безошибочно предсказывать риск развития кровотечения у подавляющего большинства больных ПГ. Причем вероятность разрыва варикса прямо пропорциональна его размеру.

Аналогичная картина характерна и для варикоза вен желудка (5-33%). В подавляющем большинстве случаев имеет место патогенетическая и анатомическая общность пищеводных и желудочных варикозов, поэтому не будет ошибочным назвать их пищеводно-желудочными.

Источник кровотечения при ПГ может локализоваться в кишечнике и в желчевыводящих путях. Варикозное расширение вен двенадцатиперстной кишки при эндоскопическом исследовании выявлено у 0,4% больных. Кровотечения данной локализации характеризуются рецидивирующим характером и сложностью диагностики. Значительно реже развиваются кровотечения из дистальных отделов тонкой кишки. Варикозные вены желчного пузыря диагностированы при ультрасонографии у 24-30% больных с различными формами ПГ. Сосудистые изменения в толстой и прямой кишке отмечены у 70% больных с ПГ. Портальная колопатия, характеризующаяся извитостью вен, увеличением калибра и развитием вено-венозных анастомозов в слизистой оболочке, установлена у 52-66% больных. Данные изменения более часто выявляются при высоком портокавальном градиенте давления и в сочетании с варикозным расширением вен пищевода и портальной гастропатией. Варикозные вены в прямой кишке диагностированы у 44% больных с различными формами ПГ (внепеченочная форма-80%, цирроз печени- 28%, портальный фиброз -30%). Кровотечения при варикозном

расширении вен прямой кишки развиваются у 8%, при колопатии у 4% больных [11].

В отечественной и иностранной литературе до сих пор обсуждается вопрос, как лечить и профилактировать осложнения цирроза печени: консервативно или оперативно? Ответ очевиден: лечить можно разными способами, но вылечить это заболевание достаточно сложно, а иногда и невозможно.

Огромное количество работ посвящено коррекции внутрипеченочной ПГ как самой распространенной. В меньшей степени авторами описаны методы лечения внепеченочной ПГ.

В Европе и Америке больные с ПГ получают однотипную, стандартную и современную помощь и в госпиталях столичных городов, и в маленьких больницах, тогда как в России в областных и районных больницах она значительно различается по качеству [7]. Уже почти 50 лет успешно применяется в мировой клинической практике ортотопическая трансплантация печени, являясь единственно эффективным способом радикального лечения тяжелых заболеваний печени [12].

В США каждый год проводится 5 тысяч трансплантаций печени, в России - лишь 100.

Отсутствие цивилизованной системы обеспечения трупными донорскими органами сопровождается более чем 60% летальностью в процессе ожидания пациентами трансплантации печени. Подобные же проблемы стоят перед трансплантологами большинства стран Востока, в том числе Японии, прежде всего по религиозным соображениям.

Определяя показания к трансплантации, хочется отметить, что при наличии репликации вирусов гепатита В, С и дельта трансплантация печени сопровождается инфицированием трансплантата практически у 100% пациентов. В 79% инфицированных печеночных трансплантатов течение гепатита сопровождается гистологическими изменениями в виде хронического гепатита или цирроза, а также увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. В 9% случаев наблюдается острый гепатит вплоть до субтотального некроза трансплантата [12].

Проблема дефицита донорских органов обусловила развитие использования печени живых родственных доноров.

Но пятилетнее выживание больных в листе ожидания трансплантации с неактивным компенсированным циррозом печени не превышает 50-60%, а при развитии таких осложнений, как кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит, печеночная недостаточность и энцефалопатия, снижается до 9-15%. Родственную пересадку доли печени некоторым пациентам выполнить невозможно. Варикозное пищеводно-желудочное кровотечение в 45,4% является причиной смерти больных, ожидающих трансплантацию печени. В этой связи остановимся на методах лечения этого грозного осложнения.

Большинство хирургов в условиях неустойчивого гемостаза отдают предпочтение неоперативным методам лечения, включающим коррекцию гиповолемии, адекватную гемотрансфузию (при необходимости), гемостатические процедуры (применение медикаментов, баллонную тампонаду пищевода и кардии), эндоскопическую склеротерапию и лигирование.

Применение селективных вазоконстрикторов из группы аналогов соматостатина у больных с варикозны-



ми пищеводно-желудочными кровотечениями является общепризнанным. Применение неселективных бета-адреноблокаторов предпочтительно для профилактики кровотечения, вазопрессин имеет серьезные побочные эффекты, нитроглицерин недостаточно результативен. Приведенные факторы позволяют считать аналоги соматостатина и терлипрессин в большинстве клинических случаев средством предпочтения [1].

Важным диагностическим элементом в определении источника кровотечения является эзофагогастроскопия, которая должна быть выполнена в первые часы после поступления. При выполнении экстренной эндоскопии у 29-50% больных выявляется продолжающееся кровотечение, а у остальных спонтанно останавливается до поступления в стационар. Частота ранних рецидивов кровотечения составляет в первые сутки -17%, вторые -11%, третьи -9%, четвертые сутки -5%. Баллонная тампонада позволяет остановить кровотечение из вен пищевода, по крайней мере на 24 часа, у 91,5% больных. Эта мера должна использоваться как временная, так как рецидивы геморрагии развиваются у 50% больных.

В связи с этим при выполнении эндоскопии в данный период существует благоприятная возможность для экстренной склеротерапии у больных с продолжающимся и спонтанно остановившимся кровотечением [13].

Сравнительные исследования применения аналогов соматостатина и эндоскопической склеротерапии выявили одинаково высокую эффективность в остановке варикозных пищеводно-желудочных кровотечений и небольшой процент рецидивов, таким образом, эндоскопическая склеротерапия является методом выбора в остановке кровотечений из варикозных вен у большинства больных. Применение данной манипуляции позволило сократить необходимость в срочных операциях до 10-19%. Рецидивы кровотечений по данным различных авторов составили от 28 до 58%. Сравнительные исследования в группах больных с различными методами лечения показали, что летальность после эндоскопической склеротерапии при острых кровотечениях не отличается от таковой после портокавального шунтирования и транссекции пищевода и достигает 33 - 50% [14].

Основным противопоказанием для срочного хирургического лечения больных с кровотечениями из варикозных вен является высокий операционный риск, связанный с печеночной недостаточностью и острой кровопотерей. В противоположность этому, безуспешные попытки остановить кровотечение при помощи консервативных методов приводят к прогрессированию нарушений печеночной функции и увеличивают операционный риск, если срочная операция окажется единственной альтернативой. Основная задача, стоящая перед хирургом - распознать, когда консервативное лечение будет безуспешным и в какие сроки операция может быть эффективной у еще жизнеспособного пациента [13].

Из-за несоответствия возможностей и реальной потребности в донорском органе, актуальными остаются методы коррекции ПГ, основу которым положил в 1877 году наш соотечественник профессор Николай Владимирович Экк.

По сути своей, эксперименты на собаках по созданию прямого портокавального анастомоза по типу «бок-в-бок» размером 1,5 см, в сочетании с перевязкой воротной вены выше соустья, предопределили всю последующую историю хирургии ПГ [1].

На всех этапах лечения перед хирургом стоит задача обеспечения стойкой портальной декомпрессии. Ибо только устранение основного патогенетического фактора возникновения кровотечения – ПГ – позволяет рассчитывать на долгосрочный успех [1].

Все хирургические вмешательства, применяемые при лечении варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, можно разделить на две группы: 1) разобщение портокавальных коллатералей; 2) портосистемные анастомозы.

Применение операций азигопортального разобщения, позволяющих в ряде случаев сохранить жизнь пациенту (Tanner, Sugiura, Hassab), сопровождается хирургической и анестезиологической агрессией на фоне тяжелой фоновой патологии, усугубленной геморрагией [1].

Перевязка варикозных вен и транссекция пищевода относятся к наиболее простым операциям и широко применяются на высоте кровотечения, летальность при которых составляет 20-40%.

Пересечение и аппаратное циркулярное сшивание пищевода обеспечивает более надежное разобщение, останавливая кровотечение в 71-88% случаев, летальность составляет 24-35%.

При выполнении операции Sugiura (двухэтапная девакуляризация нижней трети пищевода, двух третей желудка, ваготомия, спленэктомия и транссекция пищевода) летальность составляет 5-8,8%, рецидивы кровотечения отмечали у 1,5-9,8% больных.

Десятилетняя выживаемость после различных операций азигопортального разобщения колеблется от 38 до 72%.

Портосистемные анастомозы в зависимости от их гемодинамических свойств классифицируются, как тотальные, селективные и парциальные.

Первую успешную операцию создания мезентерикокавального анастомоза выполнил Н.А.Богораз в 1913 году, в 1926 ее модифицировал В.В.Крестовский, но, не смотря на многообещающие перспективы этой операции, она не стала в те годы предпочтительным вмешательством [1].

Прямые портокавальные анастомозы грозят развитием печеночной энцефалопатии (35-45%), низкие показатели выживаемости заставили отказаться от широкого применения этой операции и производить ее лишь в исключительных случаях [15].

При внепеченочной и внутripеченочной ПГ в настоящее время предпочтение отдается селективным и парциальным сосудистым анастомозам.

Впервые в 1945 году одновременно А.О.Whipple и А.Н. Blakemore с J.W.Lord выполнили терминальный спленоренальный анастомоз с удалением левой почки. В 1967 году M.Hivet et al. сделали эту операцию без удаления почки и получили лучшие результаты.

R.R.Linton в 1947 предложил дистальный, а H.W.Clathworthy et al. в 1950 - центральный термино-латеральный спленоренальный анастомоз.

В дальнейшем D.A.Cooley (1963) произвел спленоренальный анастомоз «бок-в-бок» с перевязкой селезеночной артерии, а R.C.Britton et al. (1967, 1970) - без ее перевязки.

Селективное шунтирование обеспечивает избирательную декомпрессию варикозных вен желудка и пищевода, при этом сохраняется гипертензия в мезентериальном бассейне и в воротной вене.



В 1967 году W.D. Warren et al. предложили технику дистального спленоренального шунтирования, сохраняющего кровоток по воротной вене с селективной декомпрессией варикозно расширенных вен пищевода и желудка через короткие вены желудка и левую желудочно-сальниковую вену в селезеночную, левую почечную и далее в полую вену. Формируется анастомоз селезеночной вены с левой почечной по типу «конец в бок». Послеоперационная энцефалопатия развивается менее, чем у 10% прооперированных пациентов.

Дистальный спленоренальный анастомоз невозможен при диаметре селезеночной вены менее 7 мм в связи с высокой вероятностью тромбоза и у больных, которым ранее выполнялась спленэктомия. Больные с персистирующим асцитом, который был резистентным к лечению диуретиками, не могут быть кандидатами для выполнения дистального спленоренального анастомоза, так как операция предусматривает разделение портокавальных коллатералей, не осуществляет декомпрессию синусоидов печени и мезентериального бассейна, а разделение забрюшинных лимфатических сосудов вокруг левой почечной вены способствует увеличению лимфатической гипертензии и асцита. Ограничены показания к применению этого пособия при наличии панкреатита и значительной спленомегалии.

Некоторые исследователи не находят преимуществ селективного шунтирования при сравнении с неселективными анастомозами. S.Sherlok (1990) опубликовала данные контролируемых сравнительных исследований, в которых летальность после дистального спленоренального анастомоза составила 9%, после мезентериокавального шунта (неселективного) - 13%, энцефалопатия - 51% и 45% соответственно.

В 70-х годах прошлого столетия H.R.Nay и H.F. Fitzpatrick стали использовать синтетический сосудистый протез для мезентерио-кавального шунтирования. J.W.Lord Jr. et al (1970), T.Drapanas (1972) использовали тефлоновый протез. Аутовенозную вставку при создании «Н»-мезентерио-кавального анастомоза предпочитал С.А.Алентьев и соавт. (2006).

Развитие концепции частичного (парциального) шунтирования, предполагающего декомпрессию воротной вены и сохранение естественного гепатопортального портального кровотока, получило отражение в разработке портокавального и мезентериокавального «Н»-анастомозов с использованием шунтов малого диаметра (8-12 мм). Их применение стало возможным с внедрением в практику малотромбогенных протезов на основе тетрафторэтилена. Частичное шунтирование сопровождается эффективным снижением портального давления с минимальной частотой рецидивов кровотечений и послеоперационной энцефалопатии.

Частичная декомпрессия портальной системы также может быть выполнена при помощи калиброванного латеролатерального портокавального анастомоза, предложенного P.Marion в 1979 году. Этот вид операции предполагает сохранение портокавального градиента давления, превышающего половину исходной величины. Гепатопортальный кровоток после операции сохранялся у 66%, тяжелая энцефалопатия развивалась у 10% больных. Двух и 5-летняя выживаемость с отсутствием рецидивов кровотечений составила соответственно 96% и 88%.

Гистологическими предикторами хороших исходов портосистемного шунтирования с выживаемостью бо-

лее 10 лет являются: пролиферация желчных протоков, васкуляризация тонких прослоек соединительной ткани, выраженное доминирование массы неизмененных гепаточитов.

Благодаря работам Н.А.Богораза (1913), В.В. Крестовского (1926), Ф.Г. Углова, Т.О. Корякина, П.Н. Напалкова, М.И. Лыткина, И.А. Ерюхина, М.Д. Пациоры (1974), А.А.Шалимова (1988), Ф.Г.Назырова (1998), А.К. Ерамишанцева (1997, 2001, 2006), В.М. Лебезева, А.Г. Шерцингера (1986), Б.Н. Котива (1998, 2008), А.Г. Бебуришвили, И.И. Кательниченко (2010) у нас в стране накоплен большой клинический опыт применения различных вариантов спленоренальных и мезентериокавальных анастомозов.

Вопросы сохранения или удаления селезенки при ПГ неоднократно обсуждались в отечественной и зарубежной литературе. Эта проблема остается актуальной и в настоящее время, что подчеркивается разноречивыми и в основном малоутешительными результатами операции спленэктомии, которая доминировала в хирургии ПГ более столетия.

П.М. Хамидов (1983), М.Д. Пациора, А.Г. Шерцингер (1984), П.Н. Напалков, А.Е. Борисов (1985,1991), И.А. Поршенников и соавт. (2011), Ю.В. Хоронько и соавт. (2013) считают спленэктомию показанной операцией при циррозе печени, если имеют место выраженные клинические проявления гиперспленизма (анемия за счет уменьшения количества эритроцитов и падение гемоглобина, тромбоцитопения и лейкопения), а также А.Н. Чалый и соавт. (1997), Э.В. Могилицев (2011), В.Л. Коробка (2012) считают, что выполнение спленэктомии оправдано при левосторонней ПГ.

В сочетании с тяжелой фоновой патологией, какой является цирроз печени, синдром гиперспленизма представляет для пациента серьезную опасность, а иногда и угрозу жизни. Выраженная тромбоцитопения в сочетании с коагулопатией, характерной для паренхиматозного поражения печени, повышает риск гибели от кровотечения многократно [1].

Значительное место среди оперативных вмешательств, воздействующих на коллатеральный кровоток гастроэнтерогастральной зоны, занимают эндоваскулярные способы.

Действие дезартериализационных вмешательств основано на создании локальной гипоксии, являющейся основным ангиогенетическим фактором. Ангиогенез – это фундаментальный процесс регуляции системы кровообращения. Печеночный кровоток при ЦП в большой степени зависит от артериального компонента. Первоначальные представления о механизмах действия перевязки или эмболизации печеночной артерии связаны с теорией артериопортального шунтирования.

Н.Demachi и соавт. в эксперименте установили, что эмболизация печеночной артерии приводила к увеличению сети особых сосудов, которые авторы называли портоартериальными шунтами. Именно с развитием портоартериальных шунтов эти исследователи связывают хорошую переносимость дезартериализационных вмешательств при циррозе печени. При отсутствии цирроза эмболизация печеночной артерии не сопровождалась появлением портоартериальных шунтов. А.Е.Борисов еще в 1983 году высказал мнение, что эмболизация печеночной артерии направлена на портализацию печеночного кровотока.

По данным В.А.Кашенко [16], клинический эффект эмболизации печеночной артерии достигает своего мак-



симула к 2–3 мес. послеоперационного периода, когда уже состоялась реваскуляризация артериального кровоснабжения печени. При доплерографии не было выявлено значимых изменений портальной гемодинамики после эмболизации печеночной артерии. У 54,5 % больных, перенесших процедуру эмболизации селезеночной артерии, в течение 6 мес. наблюдения отметили увеличение степени развития портосистемных коллатералей.

Таким образом, активизация ангиогенеза при ПГ может рассматриваться, как компенсаторная реакция, направленная на сохранение портальной синусоидальной перфузии. Важное значение имеет венозный ангиогенез, приводящий к формированию портосистемных шунтов и обеспечивающий частичную портальную декомпрессию. Деартериализационные вмешательства приводят к локальной индукции ангиогенеза. Эта индукция может частично распространяться на соседние сосудистые бассейны, вызывая увеличение портосистемного шунтирования, как в зоне спленоренальных коллатералей, так и в области пищеводно-желудочных вен [16].

Приоритетным рентгенэндоваскулярным методом лечения ПГ наряду с эмболизацией печеночной, селезеночной, левой желудочной артерии, достаточно сложной чрескожной чреспеченочной пункцией и катетеризацией воротной вены и ее притоков, в последнее десятилетие стало трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТВПШ).

В 1969 году J.Rösch et al. выполнили декомпрессию портальной системы путем формирования внутрипеченочного канала в эксперименте на собаках. В 1971 году эти же авторы с помощью силиконированной спирали укрепили канал. В 1982 году R.F.Colapinto et al. сообщили о первом клиническом применении ТВПШ у пациента с пищеводным кровотечением. Технически процедура представляла собой формирование паренхиматозного канала с ангиопластикой 12-миллиметровым баллоном, который оставался раздутым 12 часов. Но сформированный канал не мог долго функционировать, несмотря на цирротически измененную печень. Технологическим прорывом в 1985 году стало сообщение J.C.Palmaz et al. об использовании металлического стента, расширяемого баллоном. В 1987 году J.Rösch et al. проинформировал о применении самораскрывающихся стентов конструкции Gianturco в эксперименте на свиньях. И наконец, в 1989 году G.M.Richter et al. используя комбинированный способ катетеризации печеночной вены яремным, а воротной вены – чреспеченочным доступом, стентировал канал металлическим стентом конструкции Palmaz. С 1992 года в медицинской литературе отражен опыт применения операции ТВПШ в более чем тысячах публикаций и не только зарубежных, но и отечественных. Лечебные учреждения Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Ростова-на-Дону, Волгограда наращивают опыт ТВПШ. Публикации А.Е.Борисова и соавт. (2002), В.П.Рыжкова и соавт. (2007), И.И.Затевакина и соавт. (2009), И.Ф.Мухамедьянова и соавт. (2010), В.Н.Шиповского и соавт. (2010), Ю.В.Хоронько, М.И.Поляка и соавт. (2011, 2013) являются прорывом в оказании высокотехнологической медицинской помощи в России.

Рассмотрев вопросы лечения варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, нельзя забывать об асците, с момента появления которого у пациентов, летальность составляет 42–70% в течение года. Асцит, рефрактерный

к медикаментозным мероприятиям, встречается примерно у 10% больных с ЦП [1]. ПГ – основной, но не единственный элемент формирования асцита. Общеизвестно, что вызвать асцит в эксперименте на животных путем перевязки воротной вены не удавалось. В возникновении асцита активное участие принимают гормональные факторы и нейрогуморальные компоненты. Эти процессы происходят на фоне гемодинамических и водно-электролитных расстройств. Важным фактором образования асцита является нарушение лимфообращения в печени. У здоровых людей за сутки образуется 1–3 литра лимфы, у больных циррозом печени с асцитом до 20 литров. Печень, выполняя разнообразные и сложные функции, играет большую роль в лимфоотведении и лимфообращении, образуя до 55% общего объема лимфы. Печеночной лимфе принадлежит большая роль в транспортировке белков. Через лимфатическую систему печени за сутки проходит половина всего белка организма, а согласно данным J.Rusnjak, M.Ford, G.Szabo (1969), даже весь белок. В печеночной лимфе содержание белка почти равно содержанию белка в плазме крови. Лимфатическая система некоторыми авторами рассматривается, как резервный путь для отведения жидкости из печени в патологических условиях. Установлено, что при ПГ увеличивается лимфоток по грудному протоку. Так как при ЦП снижена способность гепатоцитов к синтезу альбумина, то возникающая при этом гипоальбуминемия, а также увеличение объема интерстициальной жидкости, приводят к снижению онкотического давления, что совместно с гидростатическими нарушениями вызывает пропотевание интерстициальной жидкости в брюшинную полость. Значительная часть крови, депонированная в органах, накапливающаяся асцитическая жидкость снижают объем плазмы крови, что повышает секрецию ренина в юкстагломерулярном аппарате почек. Происходит трансформация вырабатываемого печенью ангиотензиногена в ангиотензин I, а затем в ангиотензин II. Это снижает гломерулярную фильтрацию и почечный кровоток, повышает секрецию антидиуретического гормона гипоталамуса и альдостерона надпочечников. Уменьшение инактивации этого гормона гепатоцитами при ЦП, а также снижение почечного кровотока, приводящего к уменьшению метаболического клиренса альдостерона, способствует развитию вторичного гиперальдостеронизма [17].

Повышение уровня альдостерона ведет к увеличению реабсорбции натрия и экскреции калия в дистальных отделах почечных канальцев. Одновременно возрастает реабсорбция натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев. Повышенная потеря калия на фоне гиперальдостеронизма приводит к снижению его содержания в сыворотке крови и способствует метаболическому алкалозу.

Для лечения асцита, а правильнее сказать эвакуации асцитической жидкости из брюшной полости, на протяжении многих десятилетий достаточно успешно применяется лапароцентез. Благодаря своей технической простоте – это самая распространенная хирургическая процедура.

Для достижения стойкого эффекта при борьбе с асцитом Ruotte в 1907 году предложил операцию непосредственного отведения жидкости из брюшной полости в кровеносную систему путем вшивания дистального конца большой подкожной вены бедра в отверстие па-



риетальной брюшины. Но дальнейшее изучение данной методики выявило ее недостатки: анастомоз прекращает функционировать из-за прикрытия большим сальником и тромбированием. А.Н.Смит в 1962 году стал использовать клапан Spitz-Holter, обеспечивающий одностороннее течение асцитической жидкости, расположенный подкожно в надлобковой области, абдоминальная часто трубки проводилась через разрез в подвздошной области, а венозная – через большую подкожную вену в нижнюю полую вену. В дальнейшем в 1974 году H.Le Veen et.al предложили клапан собственной конструкции, получивший название «Le Veen», обеспечивающий односторонний ток асцитической жидкости в правое предсердие по системе катетеров при градиенте давления 2-5 мм вод.ст. Разница давления обеспечивалась движением диафрагмы во время дыхания. Клапан Le Veen располагался в эпигастральной области внебрюшинно. Абдоминальная трубка вводилась в брюшинную полость по ходу правого бокового канала, а венозная проводилась на шею и через внутреннюю яремную вену до уровня правого предсердия. Применение в дальнейшем силиконизированных катетеров значительно снизило процент тромбозов шунта Le Veen.

В отечественной литературе вопросы перитонеоатриального шунтирования у больных с резистентным асцитом освещены в работах К.Н.Цацаниди, М.Д.Пациора (1984), А.Г.Шерцингера и В.К.Горева (1986), А.В.Важидова, Ф.Г.Назырова (1988). Затихание интереса в проблеме хирургического внутреннего дренирования у больных с асцитом относится к 90-годам прошлого века после открытия возможности коррекции асцита путем выполнения ТВПШ. В настоящее время асцит является аргументированным показанием к применению этого вмешательства. Лапароцентез с эвакуацией больших объемов асцитической жидкости считается пособием первой линии при безуспешной терапии диуретиками. Однако, он не только не предотвращает рецидива, но и может привести к дисциркуляторным расстройствам и развитию гепаторенального синдрома. ТВПШ повышает интенсивность резорбции асцитической жидкости благодаря снижению фильтрационного давления. Кроме того, портосистемный шунт, оказывая положительное влияние на функцию почек, обеспечивает повышение эффективности терапии гепаторенального синдрома. Это проявляется повышением уровня секреции натрия, увеличения объема мочи, улучшением показателей уровня креатинина плазмы [1].

Возвращаясь к вопросу отведения асцитической жидкости, хочется отметить трудности восполнения белковых и электролитных потерь.

При этом в ряде исследований последнего десятилетия установлена роль и значение гипопроотеинемии как одного из основных факторов неблагоприятного исхода хирургического лечения больных с синдромом ПГ. Так, согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 14 февраля 2006 г. №78 «Об утверждении стандартов медицинской помощи больным с портальной гипертензией» и Приказа Минздравсоцразвития РФ от 26 мая 2006 г. №404 «Об утверждении стандартов медицинской помощи больным с алкогольным, первичным, вторичным и неуточненным билиарным, другим неуточненным циррозом печени», объем переливаемого альбумина с целью коррекции гипопроотеинемии составляет 1200 мл, свежзамороженной плазмы до 8 доз пациенту во время одного курса лечения.

Гипопроотеинемия, всегда сопровождающая синдром ПГ, требует дополнительных введений альбумина, в то время как асцитическая жидкость содержит высокую концентрацию альбумина. Использование донорской плазмы часто вызывает у больных аллергические и пирогенные реакции. Кроме того, помимо вируса гепатита «В» и «С», ВИЧ, сифилиса, существует реальная угроза инфицирования реципиента более чем 20 возбудителями: малярии, бруцеллеза, туляремии, туберкулеза, эхинококкоза и т.д. Доля посттранфузионного гепатита «В» и «С» среди всех гепатитов в России составляет 10-20%. Вынужденный многократный лапароцентез с утилизацией асцитической жидкости приводит к значительному снижению концентрации белка плазмы, высокому риску инфекционных осложнений, кахексии и быстрому развитию печеночно-почечной недостаточности [18].

Использование же альбумина, альвезина и подобных белковых препаратов не всегда доступно, так 1 литр свежзамороженной плазмы стоит 3612 рублей, 1 литр 10% раствора альбумина – 9000 рублей. В этой связи импонируют возможности реинфузии аутоасцитической жидкости.

Известен способ лечения печеночной недостаточности у больных с асцитом (RU 2092107 C1, опубл. 10.10.1997), сущностью которого является одномоментная эвакуация асцитической жидкости в полном объеме, которую сорбируют, лиофилизируют и растворяют перед реинфузией таким образом, что два литра полученной жидкости соответствуют восьми литрам асцитической жидкости, при этом оставшуюся жидкость вводят дробно через день. Недостатком данного способа может являться то, что процесс сорбции и лиофилизации занимает продолжительное время, материально затратен, переливание концентрата возможно только на следующий день, в данном способе не осуществляется иммунная коррекция статуса больного.

Известен способ лечения цирроза печени, осложнённого диуретикорезистентным асцитом (RU 2376039 C1, опубл. 20.12.2009, бюл. № 35), сущность которого заключается в заборе и реинфузии через полностью имплантируемую перитонеальную порт-систему, которую устанавливают в подкожной клетчатке, при этом в брюшную полость вводят катетер порт-системы, проводят установку рабочего конца катетера в подвздошной ямке, имплантацию катетера к прямой мышце за манжетку, соединение его с портом, подключение к порт-системе системы для трансфузии, проведенную через инфузомат, венозный конец системы для трансфузии соединяют с подключичной веной, проведение дополнительно до и во время реинфузии облучения асцитической жидкости низкоэнергетическим гелий-неоновым лазером с мощностью лазера на выходе 10 мВт, экспозицией 10-15 мин, длиной волны 0,63 мкм в непрерывном режиме, проведение реинфузии асцитической жидкости со скоростью 15-20 мл в минуту, дробно по 500-700мл с интервалом в 5-7 мин, ежедневно в объеме 1,5-2,5 л с уменьшением начального объема до 1,05-0,55 л. Однако, недостатком данного способа может быть отсутствие проведения детоксикационной фильтрации и концентрирования асцитической жидкости, а также невозможность из-за громоздкости системы его использования в предоперационном периоде.

Известен способ лечения печеночной недостаточности (RU 2269363 C1, опубл. 10.02.2006, бюл. №4), одной



из целей которого является увеличение эффективности детоксикации и безопасности пациента за счет использования брюшины и отсутствия факторов влияющих на гемодинамику и гемостаз. Сущностью способа является удаление альбуминсвязанных токсинов из организма пациента через брюшину путём введения через катетер в брюшную полость раствора, содержащего альбумин в концентрации 30-40 г/л, с его экспозицией в течение 2 - 4 ч и последующим удалением из брюшной полости, а скорость перфузии раствора альбумина при его очистке составляет 20-30 мл/мин. Недостатком данного способа, на наш взгляд, может быть то, что использование альбумина внутрибрюшинно в указанной дозе не создает его терапевтического эффекта, эвакуация его через 2-4 часа экономически затратна, асцитическая жидкость, содержащая собственные белки пациента никак не используется, эффект детоксикации малозначителен, а также не проводится иммунокоррекция.

Из патентных источников известно, что с целью повышения эффективности лечения и качества жизни больных с карциноматозом брюшины и напряженным малигнизированным асцитом, за счёт эффективной коррекции гиповолемических и гипопротеинемических расстройств у больных с напряжённым асцитом вследствие карциноматоза брюшины (RU 2359676 С2, опубл. 27.06.2009, бюл. №18) осуществляют концентрацию асцитической жидкости, её фильтрация с помощью гемодиализного фильтра, а затем фильтрация концентрата с помощью плазмофильтра и добавление к полученному фильтрату гипохлорита натрия для окисления, цефазолина 2,0 г/л и преднизолона 90 мг/л. Однако, использование данной методики в лечении больных с внутрипеченочной ПГ не приемлемо, так как введение антибиотиков и преднизолона не входит в стандарт лечения цирроза печени.

Из тех же источников литературы известно, что с целью повышения эффективности лечения больных с ПГ, сохранения белкового баланса и улучшения иммунных и реологических характеристик крови осуществляют забор аутоасцитической жидкости из брюшной полости, подвергают её облучению гелий-неоновым лазером сканирующим методом в течение 15 мин и затем производят ее реинфузию (RU 2029489 С1, опубл. 2000, бюл. №24). Однако введение неконцентрированной асцитической жидкости менее эффективно, чем концентрированной за счет низкой концентрации в ней белка, а коррекция иммунного дисбаланса невозможна без применения иммуностропных препаратов у пациентов с циррозом печени.

Наличие свободной жидкости в животе на фоне цирроза печени нередко сопровождается ее инфицированием – спонтанным бактериальным перитонитом. За последние годы частота этого осложнения значительно возросла и достигла 12-21%. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – тяжелое осложнение ЦП, проявляющееся в воспалении висцеральной и париетальной брюшины с последующей контаминацией асцитической жидкости без на-

рушения целостности внутренних органов в отсутствие очагов воспаления в брюшной полости. В основе патогенеза СБП лежит феномен бактериальной транслокации микроорганизмов из кишки, развивающийся в результате взаимодействия целого ряда факторов.

Основными причинами бактериальной транслокации являются нарушения целостности эпителия кишки, поступление микроорганизмов и эндотоксинов в лимфу с последующим инфицированием мезентериальных лимфатических узлов, портальной крови, печени и асцитической жидкости [19].

Цирроз печени, осложненный ПГ, не редко развивается на фоне вирусного гепатита С. Вирусный гепатит С является одной из актуальных медико-социальных проблем современной гепатологии. Способность возбудителя гепатита С оказывать прямое цитопатическое действие на гепатоциты, его репликация в моноцитах и макрофагах часто приводят к развитию первично-хронического течения гепатита, трансформации в цирроз и первичную гепатокарциному. Поэтому при лечении больных ЦП вирус-ассоциированного по HCV врач сталкивается со вторичной иммунной недостаточностью.

Клинические эффекты Ронколейкина® связаны с его способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет. Доказано, что IL-2 протектирует развитие апоптоза лимфоцитов и нейтрофилов, предотвращает развитие функциональной анергии Т-клеток, усиливает продукцию антител активированными В-лимфоцитами, (приобретенного иммунитета), что в совокупности способствует более быстрой элиминации этиопатогенных микроорганизмов [20]. Основная цель использования Ронколейкина® в качестве медицинского препарата - восполнение дефицита в организме эндогенного IL-2 как компонента системы полипептидных межклеточных биорегуляторов - цитокинов и воспроизведение биологической активности этого важного цитокина. Отмеченная особенность наиболее важна при тяжело протекающей и хронической патологии, когда применение традиционных иммуномодуляторов или синтетических индукторов синтеза цитокинов бессмысленно из-за истощения компенсаторных возможностей иммунной системы.

Таким образом, подводя итог обзора литературы и не смотря на «полтора столетия надежд», как образно написал в своей монографии Ю.В.Хоронько и соавт. (2013) хирургия ПГ сложна, а результаты ее зачастую мало-предсказуемы. Чем более сложна проблема, тем больше методов лечения. Десятилетия разочарований, вызванных безуспешностью или малой эффективностью применявшихся ранее хирургических методов портальной декомпрессии, травматичность которых иной раз превосходила компенсаторные возможности организма, изнуренного циррозом печени, сменились надеждой при появлении малоинвазивного шунтирующего вмешательства (ТВПШ), ставшего «мостом к трансплантации». К сожалению, цирроз печени практически не дает иной возможности жить...[1].



ЛИТЕРАТУРА

1. TIPS/ТИПС (трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование) и лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений/ Ю.В.Хоронько, М.Ф.Черкасов, М.И.Поляк, Ю.Е.Баранов. - М.: Фарм-Синтез, 2013. -242 с.
2. Хирургическая гепатология. -М.: Медицина, 1972. -352 с.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. -М.: Гэотар Медицина, 1999. -860 с.
4. Шерцингер А.Г., Киценко Е.А., Любимый Е.Д. и др. Тромбоз воротной вены: этиология, диагностика и особенности лечения// Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2012. -Т.V, №1. -С.83-84.
5. Чалый А.Н., Зубарев П.Н., Котив Б.Н. Левосторонняя портальная гипертензия: патогенез и лечения/е/ Вестник хирургии. -1997. -Т.156, №6. -С.65-69.
6. Абдурахманов А. Синдром Бадда-Киари// Врач. -1995. -С.49-52.
7. Анисимов А.Ю., Туишев Р.И., Балашова О.В. Настоящее и будущее хирургии портальной гипертензии// Казанский медицинский журнал. -2004. -Т.85, №2. -С.99-102.
8. Смородинский А.В., Ионцев В.И. Перспективы хирургического лечения осложнений портальной гипертензии при циррозе печени у больных декомпенсированной печеночной недостаточностью// Вестник Российской военно-медицинской академии. -2010. -№1(29). -С.210-216.
9. Бобров А.Н., Беякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения// Вестник Российской военно-медицинской академии. -2011. -№1(33). -С.76-80.
10. Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия: патофизиология, классификация, диагностика и тактика ведения больных// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. -1997. -№2. -С.69-72.
11. Ерамишанцев А.К., Киценко Е.А., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка: диагностика, лечебная тактика// Анналы хирургической гепатологии. -2006. -Т.11, №2. -С.105-110.
12. Трансплантация печени: клинические и хирургические аспекты/ С.В.Готье// 50 лекций по хирургии/ Под ред. В.С.Савельева. -М.: Media Medica, 2003. -С.235-241.
13. Котив Б.Н. Хирургическая профилактика и лечение пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии: Дис. ...д-ра мед.наук. -Санкт-Петербург, 1998. -232 с.
14. Huizinga W., Angorn I., Baker L. Esophageal transection versus injection sclerotherapy in the management of bleeding esophageal varices in patients at high risk// Surg.Gynecol.Obstet. -1985. -Vol.160, N6. -P.539-546.
15. Зайцев В.Г., Береснев С.А., Велигодский Н.Н. Консервативно-хирургическая тактика при острых кровотечениях из варикозных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени// Хирургия портальной гипертензии (ошибки и опасности). -М., 1984. -С.64-65.
16. Кащенко В.А. Теоретическое обоснование оценки ангиогенеза в клинической гепатологии// Вестник Санкт-Петербургского университета. -2008. -Серия 11. -С.83-89.
17. Kuiper J.J., Boomsma F., van Buren H., de Man R., Danser A.H., van den Meiracker A.H. Components of Renin-angiotensin-aldosterone System in Plasma and Ascites in Hepatic Cirrhosis// Eur.J.Clin.Invest. -2008. -Vol.38, N 12. -P.939-944.
18. Мусаев З.М. Оценка эффективности реинфузии асцитической жидкости в лечении цирроза печени, осложненного асцитом: дис. ...к-та мед.наук. -Махачкала, 1999. -С.116.
19. Gonzales A.R., GonzalesG.M., Albillos M.A. Physiopathology of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis// Gastroenterology. Hepatol. -2007. -Vol.30, N2. -P.78-84.
20. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Сборник под ред. А.В.Караулова. - М.:изд.регион.отд.РАЕН, 2002. - С.280-300.

ПОСТУПИЛА 11.11.2013



Н.С. Бадикова¹, Е.Ф. Кира²

ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ МОНОТЕРАПИЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНЫМИ СУППОЗИТОРИЯМИ НЕО-ПЕНОТРАН ФОРТЕ И ВАГИНОРМ С

¹ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента РФ
Россия, 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д.45.

²Институт усовершенствования врачей «ФБУ Национальный медико-хирургический центр
им. Н.И. Пирогова», кафедра женских болезней и репродуктивного здоровья.
Россия, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

Цель: сравнить эффективность и безопасность интравагинальных препаратов Нео-Пенотран Форте и Вагинорм С в лечении бактериального вагиноза.

Материалы и методы: обследовано 84 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем 31,5 лет с диагнозом бактериальный вагиноз. Лечение препаратом Нео-Пенотран Форте проведено у 42 пациенток и 42 пациентка получала Вагинорм С. Все пациентки были разделены в соответствии с использованными методами лечения на 2 группы: 1-я группа, использовавшая Нео-Пенотран Форте (вагинальные суппозитории) (n=42), 2-я группа применяла для лечения Вагинорм С (таблетки вагинальные) (n=42). Эффективность и безопасность терапии оценивали через 3 дня от момента окончания терапии, а также спустя месяц после ее завершения.

Результаты: эффективность применения препарата Нео-Пенотран Форте показала достижение большего клинического и лабораторного эффекта как на первом, так и на втором визите по сравнению с Вагинормом С.

Заключение. Наиболее эффективной схемой лечения бактериального вагиноза является комбинация Метронидазола в сочетании с миконазолом. Эффективность лечения Метронидазола в сочетании с миконазолом составила 100%, эффективность аскорбиновой кислоты – 80%.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, лактобактерии, интравагинальное введение, монотерапия, метронидазол в сочетании с миконазолом, аскорбиновая кислота.

N.S. Badikova¹, E.F. Kira²

EFFECTIVE AND SAFE MONOTHERAPY WITH INTRAVAGINAL NEO-PENOTRAN FORTE AND VAGINORM C SUPPOSITORIES

¹Clinical hospital of Administrative Department of the President of the Russian Federation
45, Losinoostrovskaya str., Moscow, 107150, Russia

²Extension Course Institute for Medical Practitioners "N.I.Pirogov National medico-surgical center",
department of gynecological diseases and reproductive health.
65, Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, 105203, Russia

Purpose: Compare efficacy and safety of Neo-Penotran Forte and Vaginorm C intravaginal pharmaceuticals in bacterial vaginosis treatment.

Materials and methods: 84 female patients were inspected at the age from 18 to 45 years old, 31,5 years old in average, with bacterial vaginosis diagnosis. 42 patients were treated with Neo-Penotran Forte, and 42 patients were treated with Vaginorm C. All the female patients were divided in two groups in accordance with the used treatment mode: the 1st group was treated with Neo-penotran forte (vaginal suppositories) (n=42), the 2nd group was treated with Vaginorm C (vaginal tablets) (n=42). Treatment efficacy and safety was evaluated 3 days after the treatment was over and a month after the treatment was over.

Results: The treatment with Neo-Penotran Forte showed more pronounced clinical and laboratory effect both at the first and the second visits in comparison with Vaginorm C.

Summary: The most effective scheme of bacterial vaginosis treatment is metronidazole and miconazole combination. Efficacy of metronidazole and miconazole combination treatment is 100%, efficacy of ascorbic acid treatment is 80%.

Key words: bacterial vaginosis, lactobacteria, intravaginal introduction, monotherapy, metronidazole and miconazole combination, ascorbic acid.



Введение

Несмотря на развитие современных технологий медицины, до сих пор остаются проблемы в клинической практике акушера-гинеколога. За последние годы существенно изменилась трактовка многих вопросов патогенеза ряда венерических заболеваний [1].

Наиболее часто встречающейся патологией вульвы и влагалища являются инфекционные заболевания, такие как: кандидозный вульвовагинит, бактериальный вагиноз и трихомонадный вагинит [2]. На сегодняшний день одним из наиболее распространенных заболеваний влагалища является бактериальный вагиноз (БВ). Бактериальный вагиноз обнаруживается в 45% случаев, в то время как кандидоз и трихомониаз – в 25%. У небеременных женщин репродуктивного возраста бактериальный вагиноз составляет 4-61%, а у беременных достигает 21% [3]. Ведущая роль в возникновении отводится нарушениям микробиоценоза влагалища, происходящим в результате воздействия как экзогенных, так и эндогенных факторов заболевания [4,5].

Результаты терапии бактериального вагиноза, как и любого заболевания, зависят от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции.

На сегодняшний день предлагается много методик для нормализации влагалищной микрофлоры.

Международные рандомизированные исследования указывают два стандарта, позволяющих обеспечивать индивидуальный подход к терапии бактериального вагиноза: метронидазол и клиндамицин [6,7].

Интравагинальное назначение метронидазола при лечении бактериального вагиноза отнесено к разряду предпочтительных согласно отечественным методическим рекомендациям и фигурирует как предпочтительный способ лечения в Европейских рекомендациях и рекомендациях ВОЗ (2003 г.). Сравнение результатов применения различных схем показало, что местный влагалищный путь введения не уступает, а иногда по даже превосходит по эффективности пероральную терапию [8].

Рецидивы заболевания фиксированы примерно у 30% пациенток в течение 3-х месяцев после успешного первичного курса терапии, связанные, по-видимому, с нарушением защитных механизмов влагалища, вследствие чего не происходит восстановления представителей нормальной микрофлоры – лактобацилл, продуцирующих перекись водорода [9].

Даже в случае положительных результатов лечения через месяц от момента его начала до 90%, в течение последующих 6 месяцев рецидивы бактериального вагиноза возникают у более чем половины пациенток [10]. Большое число рецидивов бактериального вагиноза обуславливает необходимость поиска и ликвидации причин, приводящих к ним.

Цель сравнить эффективность и безопасность интравагинальных препаратов Нео-Пенотран Форте и Вагинорм С в лечении бактериального вагиноза.

Материалы и методы

Учитывая вопросы, необходимые для решения проблем БВ, было проведено исследование, в котором приняли участие 84 женщины в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем

31,5 лет. Лечение препаратом Нео-Пенотран Форте проведено у 42 пациенток и 42 пациентка получала Вагинорм С.

Исследование проводилось в период с декабря 2009 года по декабрь 2011 года на клинической базе кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова».

Пациентки были разделены в соответствии с использованными методами лечения на следующие группы:

В I группе для лечения использовался Нео-Пенотран Форте (вагинальные суппозитории) (n=42).

II группу составили пациентки, применявшие для лечения Вагинорм С (таблетки вагинальные) (n=42).

В работе строго учитывались критерии включения и исключения из исследования. Критериями включения в исследуемые группы были: клинико-лабораторная верификация бактериального вагиноза, строго обозначенный возраст пациенток (репродуктивный), комплаентность пациенток лечению.

Критериями исключения: беременные и кормящие грудью женщины; повышенная чувствительность или индивидуальная непереносимость компонентов применяемых препаратов; пациентки, страдающие острыми или хроническими воспалительными заболеваниями малого таза (в стадии обострения на момент исследования); больные с сопутствующими инфекции передаваемые половым путем – сифилисом, ВИЧ, гепатитом В, С, гонореей, хламидиозом, трихомонозом; острым коническим кондиломами, манифестные проявления генитального герпеса; пациентки с вульвовагинальным кандидозом; наличие у пациентки психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии; алкоголизм и наркомания в настоящее время, либо в анамнезе; активный туберкулез, муковисцидоз, системные заболевания соединительной ткани; злокачественные заболевания женских половых органов; женщины, проводившие предварительное лечение другими антисептиками или антибактериальными препаратами вагинита не менее, чем за 3 дня до применения обозначенной терапии (исключение: когда простейшие и микроорганизмы были резистентны или продолжали персистировать в организме).

Все проводимые мероприятия выполнялись в соответствии с графиком, по прошествии 3-х дней от момента окончания терапии, а также спустя месяц с применением как физикального обследования, так и с помощью клинико-лабораторных методик, включающих: проведение аминного теста, рН-ментрию, окраска мазка по Грамму и т.д.

Верификация и подтверждение диагноза «бактериальный вагиноз» проводилось в соответствии с современными стандартами диагностики вульвовагинальных инфекций. Диагностические методы, используемые в работе, представлены клинической и лабораторно – инструментальной оценкой, которые будут проводиться с целью изучения эффективности терапии. Инструментальный, лабораторный и клинический мониторинг осуществлялся по определению безопасности и переносимости.

После верификации диагноза 84 больных с бактериальным вагинозом получили лечение различными схемами, были выделены 2 группы:

- метронидазол в сочетании с миконазолом. Нео-Пенотран Форте назначался по 1 вагинальному суппозиторию во влагалище, что соответствует 750 мг метронидазола и



миконазола нитрат 200 мг, глубоко во влагалище на ночь в течение 7 дней.

- аскорбиновая кислота. Вагинорм-С назначался интравагинально 1 раз в сутки перед сном в течение 6 дней. Рекомендуемая разовая доза препарата составляла 1 суппозиторий, что соответствует 250 мг аскорбиновой кислоты.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $32,5 \pm 0,5$ лет. В исследуемой группе возраст менархе был $13,8 \pm 0,4$ лет, среднее число беременностей – $2,04 \pm 0,7$, аборт – $2,3 \pm 0,28$, родов – $0,9 \pm 0,03$.

Методы контрацепции. В различные периоды жизни пациентки всех групп использовали следующие: комбинированные оральные контрацептивы применяли 42,5%, ВМК – 23,0 %, спермициды – 30,5 %, презервативы – 4 %.

Результаты исследования

Было установлено, что в исследуемых группах 34,5% пациенток предъявляли жалобы на незначительные выделения из половых путей, 65,5% на умеренно выраженные выделения с неприятным запахом.

Заметим, что характерным было отсутствие выраженных признаков воспаления со стороны слизистой оболочки. При влагалищном исследовании в зеркалах, при проведении кольпоскопии незначительно выраженная гиперемия слизистой влагалища выявлена у 71,4% больных, умеренно выраженная – у 5,9%. Не выявлено гиперемии слизистой влагалища в 22,6% наблюдений.

В результате проведенных лабораторных исследований стало понятно, что одним из типичных признаков БВ является определение в мазках содержимого влагалища ключевых клеток. Этого показатель выявлен у 95,2% обследованных женщин.

Подсчет количества лейкоцитов во влагалищном мазке был нетипичным признаком БВ. У 42,9% больных лейкоциты были 1-4 в поле зрения, у 54,8% больных было 5-10 в поле зрения, только у 2,3% больных лейкоциты не были выявлены вообще. Надо подчеркнуть, что сплошь лейкоциты также не определялись ни у одной пациентки.

В результате выполненного исследования, в соответствии с поставленной задачей, установлено, что при сравнительном изучении эффективности и безопасности аскорбиновой кислоты и метронидазола в сочетании с миконазолом, в монотерапии и интравагинальном введении, эффективность препаратов сопоставима, однако наиболее результативным в лечении БВ является комбинация метронидазола и миконазола по сравнению с аскорбиновой кислотой. Так, при использовании препарата Нео-Пенотран Форте у всех больных отсутствовали обильные выделения из влагалища с неприятным запахом уже через 3 дня от момента окончания лечения, не было выделений у 12% пациенток, незначительные отмечались у 88%, необходимо отметить, что слизистые выделения отмечали 92,9% пациенток. А спустя месяц после окончания лечения в 100% случаев выделения носили слизистый характер и колебались в диапазоне от отсутствия – 31% до незначительных 69%. В то время как сразу после окончания лечения препаратом Вагинорм С данный симптом сохранялся у 7% пациенток, незначительные же у 83% пациенток, кроме того у 8 (19%) наблюдаемых замечены изменения выделений в сторону появления творожистых, а у 6 пациенток (14,2%) – гнойных, что потребовало назначения дополнительного препарата Нео-Пенотран Форте, а через месяц после окончания лечения положительный эффект достигнут у 93% больных.

Необходимо обратить внимание на содержание в препарате Нео-Пенотран Форте миконазола, что обеспечивает профилактику развития кандидозного вульвовагинита на фоне подавления патогенной флоры.

Положительная динамика наблюдалась и при других симптомах БВ, а именно: динамика аминотеста и pH влагалища, отмечалась нормализация лабораторных показателей во влагалищных мазках по Граму, менялось соотношение микробной составляющей в сторону увеличения или появления отсутствующих лактобацилл во влагалищной среде.

Наличие ключевых клеток и изменение pH влагалищного содержимого в сторону щелочной реакции выявлено до лечения практически у всех больных, после лечения отмечалась положительная динамика в обоих случаях, но больший эффект был достигнут в группе I по обоим признакам, так уже на 2-м визите ключевые клетки не обнаружены у 97,2%, а на 3-м у 100%.

Относительно количественного состава микрофлоры, имеющей значение в этиологии БВ, существенных особенностей не выявлено. Однако о динамике восстановления лактобактерий, в качестве оценки доминантной флоры во влагалищном мазке, лучший эффект продемонстрировало сочетание метронидазола и миконазола, спустя 3 дня после окончания лечения и через месяц во влагалищной жидкости определялись лактобактерии. Необходимо отметить, в II группе больных, получавших аскорбиновую кислоту, пациенток с преобладанием лактобактерий было меньше 12 (30,8%) по сравнению с I группой (Нео-Пенотран Форте) – 30 (41,7%) сразу после окончания лечения. Разница при контроле спустя месяц явилась более значимой, статистически достоверной ($p=0,000086$).

При оценке терапии пациентками, можно сказать о выраженном улучшении, в 83,5% случаев, в группе, применявших Нео-Пенотран Форте, в группе же Вагинорм С 50% продемонстрировали значительное улучшение. Что касается неудовлетворительного эффекта, такого в группе I отмечено не было ни в одном случае, а в группе II у 26,2% такой эффект наблюдался (разница статистически достоверна $p < 0,05$).

У всех больных безопасность препаратов оценена как высокая поскольку серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано ни в одном случае наблюдений.

Выводы

Выполнив анализ проведенного сравнительного исследования, можно утверждать, что в выборе терапии бактериального вагиноза наиболее эффективным и удобным является сочетание метронидазола и миконазола в монотерапии при интравагинальном введении в течение 7 дней, менее эффективное, но возможное к применению – аскорбиновая кислота при аналогичном способе введения в течение 6-ти дней. Установлена безопасность и хорошая переносимость обоих препаратов, что не потребовало их отмены. Подбор схемы терапии должен решаться индивидуально, в зависимости от длительности течения заболевания, частоты его рецидивирования, доминанты микробного биотопа, комплаентности пациентки лечению.

Исследование, проведенное нами, подтверждает, что бактериальный вагиноз снижает качество жизни больных, работоспособность; сложность терапии не обеспечивает приверженности пациенток лечению и, тем самым, спо-



способствует возникновению рецидива и осложнений заболевания. Лечение современными программами, простыми в осуществлении самой пациенткой, эффективными по объ-

ективные оценке, приводит к улучшению качества жизни больных бактериальным вагинозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними, 2006-2015 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. 2008. №4. С. 17-30.
2. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis // Am J Obstet Gynecol 1995; 172: - С. 525-9.
3. Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Донецк, 2006. С. 512, 515.
4. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах // Учебное пособие. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ. 1999. С. 80.
5. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Дубинин А.В. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив. 2001. № 2. С. 67–72.
6. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб: ООО «Нева-Люкс», 2001. – С. 364.
7. Тютюнник В.Л. Фарматека. – М, 2005; 2: - С. 20-24.
8. Colli E., Landoni M., Parazzini F. Treatment of male partners and recurrence of bacterial vaginosis: a randomised trial. // Genitourin Med. – 1997. – Vol. 73. – N. 4. – P. 267-270.
9. Shaaban O.M., Fetih G.N., Abdellah N.H., Ismail S., Ibrahim M.A., Ibrahim E.S. Pilot randomized trial for treatment of bacterial vaginosis using in situ forming metronidazole vaginal gel // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2011. – Vol. 37. – P. 874–881.
10. Анастасьева В.Г. Современные методы диагностики лечения и профилактики бактериального вагиноза. - Новосибирск: НМН, 2007. - С. 17.

ПОСТУПИЛА 05.06.2014

УДК 618.14 – 006.36 – 089.844 – 086.838

Э.В. Баширов, О.В. Томина, Т.Г. Мелконьянц

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Базовая акушерско-гинекологическая клиника
Кубанского государственного медицинского университета
Россия, 350072, г. Краснодар, ул. Зиповская 4/1. E-mail: klinika@bagk-med.ru

Цель: оценить клиническую симптоматику и качество жизни пациентов с миомой матки на основании анализа исходов после органосохраняющих вмешательств и в зависимости от комплексной реабилитации.

Материалы и методы: Это исследование включало 265 пациентов с симптомной миомой матки. Данные по качеству жизни, связанному со здоровьем и тяжести симптомов до и после эмболизации маточных артерий и органосохраняющих вмешательств и наличия комплексной реабилитации были получены при анкетировании по опроснику UFS-QOL.

Результаты: Через 6 месяцев после лечения все три метода лечения миомы матки привели к существенному облегчению симптомов, с наибольшим восстановлением после комплексной реабилитации.

Выводы: оценка качества жизни не только предиктор осложненного течения послеоперационного периода и отдаленных рецидивов заболевания, а также критерия полноценности курса реабилитации. Комплексная реабилитация позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и рецидивов заболеваний.

Ключевые слова: миома матки, органосохраняющие вмешательства, комплексная реабилитация.



E.V. Bashirov, O.V. Tomina, T.G. Melkonyanc

EFFICIENCY OF AN ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH UTERINE MYOMA AFTER ORGAN-PRESERVING INTERVENTIONS

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

Purpose: To evaluate the clinical response and quality of life of patients with uterine myoma on the basis of the analysis of outcomes after organ-preserving interventions and depending on existence of complex rehabilitation.

Materials and Methods: This prospective study included 265 patients with symptomatic uterine myoma. Data on health-related quality of life and severity of symptoms before and after UAE and organ-preserving interventions and existence of complex rehabilitation were obtained by the standardized «Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life» (UFS-QOL) questionnaire. Treatment failure was defined as the need for a second invasive procedure because of recurrent symptoms or persistent symptoms after interventions.

Results: At 6 months after treatment, all three leiomyoma therapies resulted in substantial symptom relief, to near normal levels, with the greatest improvement after complex rehabilitation.

Summary: It is shown that the assessment of quality of life not only a predictor of the complicated current of the postoperative period and the remote recurrence of a disease, but also criterion of full value of a carried-out course of rehabilitation. The complex rehabilitation makes it possible to reduce the frequency of postoperative complications and relapses of diseases.

Key words: uterine myoma, organ-preserving interventions, complex rehabilitation.

Введение

Проблема адекватного выбора лечебных технологий, как и внедрения новых малоинвазивных методик ведения женщин с миомой матки, продолжает волновать умы отечественных ученых [1,2]. Ведущим методом лечения заболевания остается хирургический, – очевидно, в силу традиционно позднего обращения российских женщин за медицинской помощью, что обуславливает негативную статистику травматичной гистерэктомии.

Констатация ежегодного возрастания частоты миомы матки у заинтересованных в сохранении фертильности женщин обязывает к пересмотру приоритетов в пользу консервативно-пластических операций как ведущего направления современной хирургии, предусматривающего не только сохранение матки, но и профилактику рецидива заболевания.

Сравнительный анализ эффективности технологий лечения миомы матки базируется не только на сопоставлении темпов сокращения размеров миоматозных узлов и редукции клинической симптоматики, но и частоте осложнений и рецидивов миоматозного роста. Кульминационным аспектом успешного выбора вмешательства становится восстановление или реализация естественной фертильности, что достигается только при условии полноценной предоперационной подготовки, следовании комплексу реабилитационных мероприятий, нацеленных на диагностику и выяснение нарушений в многозвеньевой репродуктивной системе, инициируемых как самим заболеванием исходно, так и операционной травмой.

Вопреки тенденции воплощения в хирургическую практику принципа органосохраняющих вмешательств и щадящего отношения к тканям, дискутируют о большей частоте осложнений после консервативной миомэктомии в сравнении с гистерэктомией [2].

Внедрение в практику оперативной лапароскопии определило ее трендом среди современных хирургических методик лечения миомы матки за счет высокой результативности воздействия и минимальном риске для заинтересованных в деторождении пациенток. При несомненных достоинствах лапароскопического доступа и накопленных свидетельствах успешной реализации репродуктивной функции после консервативной миомэктомии резонансом выступили свидетельства разрыва матки вследствие несостоятельности эндоскопического рубца [2].

Следствием подобной печальной статистики стало обсуждение технических аспектов лапароскопической операции, предполагающей термическое воздействие, небезопасное при большой площади и глубине раны, сложности ее ушивания даже высокопрофессиональным специалистом. Предложение о нивелировании негативных исходов лапароскопической миомэктомии за счет отказа от подобного варианта доступа сводило бы возможности органосохраняющих вмешательств к лапаротомической миомэктомии и эмболизации маточных артерий (ЭМА). Конкурентоспособности ЭМА, позиционируемой как минимально инвазивный прогрессивный метод лечения больных с миомой матки, противостоят суждения о сомнительности ее проведения у заинтересованных в деторождении женщин [3].

Эффективность лапаротомической миомэктомии



доказана высокой частотой наступления и вынашивания беременности после вмешательства, однако ряд аспектов относительно предпочтительности техники операции, шовного материала, профилактики спайкообразования и создания условий для формирования полноценного рубца продолжает оставаться дискуссионным [4].

Концепция качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем – относительно новое понятие, в срезе представлений о полноценности функционирования человека после оперативных вмешательств различного объема практически неизученное. Вопреки отдельным фактам о безразличности воздействия хирургического лечения миомы матки на здоровье и КЖ женщин после вмешательства и представлениям о спонтанной нормализации здоровья, имеется ряд опровержений [5].

Полагают, что оценить преимущества каждой технологии лечения миомы матки возможно только путем сопоставления ее влияния на последующее КЖ и развитие осложнений, рецидивов заболевания [3].

Детализация преимуществ различных подходов в лечении миомы матки, обсуждаемая в рамках видоизменения интегральных характеристик КЖ после вмешательств, в научной литературе рассматривается с использованием различных оценочных шкал Nottingham Health Profile (NHP), Medical Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36), Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QOL).

По данным A.J. Smeets et al. [6], у 70,6% пациентов через 46 месяцев после ЭМА по результатам стандартизованного опросника UFS-QOL было отмечено улучшение КЖ и редукция клинической симптоматики.

Неэффективность эндоваскулярного воздействия на миоматозный узел выявили у 29,4%.

Убедительным подтверждением эффективности ЭМА для лечения симптомной миомы матки выступают данные о долгосрочном устойчивом улучшении симптомов КЖ [7] при незначительном показателе рецидивов – через 6 лет в 17%.

Несмотря на то, что результаты тестирования КЖ женщин по шкале UFS-QOL свидетельствовали об альтернативности неинвазивных методов лечения миомы матки гистерэктомии [8], по данным многоцентрового нерандомизированного проспективного исследования [9] стало известно о значительном облегчении симптомов через 12 месяцев после лечения. Примечательно, что о наилучшем КЖ женщин сообщалось после гистерэктомии.

Вариабельность результатов исследований связывают с отсутствием единого алгоритма реабилитации больных с миомой матки после различных органосохраняющих вмешательств, что, несомненно, влияет на формирование интегральных характеристик КЖ.

Сообщения о рецидивах миоматозного роста или прогрессивном увеличении имеющихся мелких узлов следует рассматривать в срезе анализа сроков наблюдения после вмешательств – консервативной миомэктомии или ЭМА.

В срезе противоречивых указаний на улучшение КЖ как после органосохраняющих операций, так и после удаления матки, для предикции преимущества технологии лечения требуется анализ темпов сокращения миоматозных узлов и редукции клинической симптоматики [10].

Полагают, что анкетирование по опроснику Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QOL) – достоверная и надежная мера для оценки симптомов у женщин с миомой матки [5].

Снижение частоты осложнений после различных технологий лечения и рецидивов миомы матки и ее сочетания с аденомиозом возможно при оптимизации подходов в зависимости от адекватности выбранного типа лечения, рациональной предоперационной подготовки и оздоровительных мероприятий после вмешательства. Вместе с тем, отсутствие доказательной базы обоснованности подобной тактики побудило к исследованию, цель которого – сравнение КЖ пациенток с миомой матки на основании анализа исходов после вмешательств различного типа и наличия комплексной реабилитации (КР).

Материалы и методы

Для достижения цели исследования проведено проспективное исследование 265 женщин с миомой матки, обратившихся в клинику для проведения консервативной миомэктомии и ЭМА. Комплексное дооперационное обследование предусматривало ультразвуковое исследование с доплерографией, гистероскопию, гистологическое исследование соскоба слизистой матки, лечение хронических персистирующих воспалительных заболеваний гениталий, при необходимости проводили антимикробную терапию.

В зависимости от технологии лечения весь контингент женщин в зависимости от технологий лечения миомы матки и наличия в послеоперационном периоде реабилитационных мероприятий был поделен на группы: I – после лапаротомической миомэктомии (ЛТМ) ((n=68) – после комплексной реабилитации (КР), 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 группа – после ЭМА без реабилитации (n=11).

ЭМА проводили 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). ЭМА выполнена при наличии противопоказаний к иным органосохраняющим вариантам лечения или их неэффективности (гормонотерапия), узлах более 10 см в диаметре.

Комплексная реабилитация после вмешательства предусматривала профилактику спайкообразования, рецидива роста миоматозных узлов, иммунокоррекцию, лечение дисгормональных заболеваний гормонально-зависимых органов, восстановление зубиоза гениталий и репродуктивной функции женщин.

Оценку КЖ выполняли с помощью анкетирования до вмешательств (ЛТМ, ЛСМ, ЭМА) и через 3 и 6 месяцев по модифицированному американской ассоциацией акушеров-гинекологов опроснику КЖ UFS – QOL больных ММ.

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 обсуждение

Снижение КЖ больных с миомой матки и ее сочетанием с аденомиозом обуславливала негативная симптоматика, отражающаяся на параметрах, связанных с физической активностью, болью, психологическим здоровьем. В наибольшей степени это касалось женщин с метроррагиями, усугубляющими негативные эффекты наличия доброкачественного образования матки за счет ограничения работоспособности.

Анкетирование пациенток через 6 мес. после вмешательства с КР показало сопоставимо значимое снижение индекса тяжести состояния в сравнении с исходным: на 50,9% после ЭМА ($p < 0,05$), на 44,2% в среднем – после ЛСМ и ЛТМ, вне оздоровительного курса – только на 36,7% в среднем.

При оценке параметров КЖ через 3 месяца наибольший регресс симптоматики был определен после ЭМА в совокупности с КР, что реализовалось в положительной динамике параметров «разрешение беспокойности», «бодрость/утомляемость» «самовосприятие» и «сексуальная функция». Спустя 6 мес. после различных вмешательств наибольшую эффективность ЭМА подтверждало статистически значимое улучшение по ряду параметров с возрастанием их значений: «бодрость/утомляемость» (на 53,7%) ($p < 0,05$) – в полтора раза в отличие от ЛСМ и ЛТМ (в среднем, 37,5%); «самовосприятие» (на 62,2%) – в 1,2 раза в сравнении с показателем при ЛСМ, в 1,7 раза – ЛТМ ($p < 0,05$); «сексуальная функция» (на 56,2%) – в 1,5 и 1,8 раз ($p < 0,05$) соответственно. Сопоставимо высоким, независимо от типа вмешательства, оказался прирост параметров «активность» – на 46,1% в среднем (с КР после ЭМА – на 32% в сравнении с ее отсутствием ($p < 0,05$), после ЛСМ и ЛТМ – на 17,1% в среднем), «контроль» – на 44,6% в среднем.

Очевидно, что повышение интегрального показателя при оценке КЖ после вмешательств состоялось за счет купирования клинической симптоматики и минимизацией отрицательных эмоциональных реакций с установками на готовность к регулярным маточным кровотечениям и риску малигнизации эндометрия.

Динамика индекса КЖ в целом оказалась наиболее значительной после ЭМА: к 3 мес. – в 2 раза ($p < 0,05$) (после ЛТМ – в 1,6 раз, ЛСМ – в 1,7 раз), вне КР разница была минимальной; к 6 мес. – в 2 раза после ЛТМ и ЛСМ, на 54% – после ЭМА ($p < 0,05$), без оздоровительного курса – возрастание от исходного показателя оказалось в пределах 22,9%, 21,9% и 22,6% соответственно. Изучение КЖ пациенток после вмешательств коррелировало с минимизацией симптоматики дисменореи и диспареунии, исчезновением симптомов сдавления тазовых органов, сокращением менструальной кровопотери, преобладавших в группах после КР. Вне восстановительных мероприятий нормализация гемоглобина к 12 мес. имела место у 48,3% – 75,7% женщин против 81 – 92% – с КР.

После ЭМА существенное уменьшение симптомов миомы матки обеспечивало улучшение КЖ наряду с регистрируемым сокращением объема матки.

В когорте с субсерозными и субсерозно-интерсти-

циальными узлами через 3 мес. после ЭМА вкупе с КР объем матки и доминантного узла в сравнении с первоначальными уменьшился на 45% и 42% соответственно. Полная деваскуляризация миоматозного узла (более 90%) через месяц после ЭМА наблюдалась у 84% женщин, у 95,8% – через 3 мес., 93,7% – через 6 месяцев. Полная деваскуляризация при множественных узлах имела место у 60,4% женщин. Эпизоды ревааскуляризации наблюдались у 6 женщин (у четырех из них – в отсутствие КР), что явилось основанием для дополнительной терапии: у трех пациенток назначения агонистов гонадотропинов на 6 мес., двух – гистерэктомии, одной – повторного эндоваскулярного вмешательства.

Отсутствие реабилитационного курса определяло незначительную динамику снижения шкал КЖ за счет сохранности умеренного болевого синдрома спустя 3–4 мес. после ЭМА при незначительном уменьшении размеров узлов (на треть) ($n=24$) или отсутствии динамики ($n=19$). Сравнительно небольшое снижение значений шкал качества жизни при симптомной ММ и ее сочетании с аденомиозом вне КР после вмешательств стало основанием для ЛТМ у 6 пациенток, ЛСМ – у 14. В связи с выраженным болевым синдромом (некрозом узла) экстирпация матки без придатков выполнена у трех пациенток после ЭМА, надвлагалищная ампутация матки – у 8 пациенток. Суммарно рецидивы за время наблюдения отмечены у 12 больных после ЛСМ, 16 – после ЛТМ, 11 – ЭМА, преимущественно – в отсутствие КР после операций (75%, 68,7% и 72,7% соответственно). Частота раздельного диагностического выскабливания слизистой матки после ЭМА в связи с гиперплазией эндометрия преобладала при сочетании ММ с аденомиозом – только у 5,7% – с КР и четверти – в ее отсутствие ($p < 0,05$).

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.

Заключение

Эффективность органосохраняющих методов лечения миомы матки совокупно с КР подтверждается улучшением параметров шкал КЖ, более значительным в сравнении с аналогичными вне восстановительного курса, в наибольшей степени – после ЭМА и щадящем воздействии на ткани лапароскопической миомэктомии, свидетельствуя о сохранности репродуктивного потенциала.

Регресс симптоматики при ММ и ее сочетании с аденомиозом через 6 и 12 мес. после вмешательств различного типа вплоть до нормализации состояния, с наибольшей динамикой улучшения КЖ после ЭМА и ЛСМ свидетельствовал об эффективности лечебных мероприятий и патогенетической обоснованности следования восстановительному курсу в послеоперационном периоде.



ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капранов С.А., Курцер М.А., Краснова И.А., Бобров Б.Ю. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: достижения и перспективы // Акушерство и гинекология. - 2007. - №5. - С. 54-59.
2. Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреусенко В.Г. и др. Эндоскопическая миомэктомия: за и против // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. - 2007. - Т. 6. - №1. - С. 57-60.
3. Van der Kooy S.M., Ankum W.M., Hehenkamp W.J. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments for uterine fibroids // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2012. - V.24. - N 6. - P. 368-75.
4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М: Миклош. - 2005. - 162 с.
5. Harding G., Coyne K.S., Thompson C.L., Spies J.B. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL) // Health Qual Life Outcomes. - 2008. - V.12. - N 6. - 99 p.
6. Smeets A.J., Nijenhuis R.J., Boekkooi P.F., Vervest H.A., van Rooij W.J., Lohle P.N. Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis // Cardiovasc Intervent Radiol. - 2012. - V.35. - N4. - P. 815-9.
7. Coyne K.S., Margolis M.K., Murphy J., Spies J. Validation of the UFS-QOL-hysterectomy questionnaire: modifying an existing measure for comparative effectiveness research // Value Health. - 2012. - V.15. - N5. - P. 674-9.
8. Shveiky D., Iglesia C.B., Antosh D.D., Kudish B.I., Peterson J., Huang C.C., Spies J.B. The effect of uterine fibroid embolization on lower urinary tract symptoms // Int Urogynecol J. - 2013. - V.24. - N 8. - P.1341-5.
9. Gupta J.K., Sinha A., Lumsden M.A., Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids // Cochrane Database Syst Rev. - 2012. - V.16. - N 5. - CD005073.
10. Spies J.B., Bradley L.D., Guido R., Maxwell G.L., Levine B.A., Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls // Obstet Gynecol. - 2010. - V.116. - N 3. - P. 641-52.

ПОСТУПИЛА 24.03.2013

УДК 576.8:616. 28-002.3 - 036

Н.Н. Белоглазова¹, Л.И. Васильева¹, Л.Е Брагина¹, Ю.Л. Набока¹, В.В. Киселев²**ВИРУСО-МИКРОБНЫЕ АССОЦИИИ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ ГНОЙНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ***Ростовский государственный медицинский университет,**¹Кафедра микробиологии и вирусологии №1**²Кафедра ЛОР-болезней**Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: nagu22@mail.ru*

Цель: изучение особенностей вирусно-микробных ассоциаций среднего уха при хроническом гнойном среднем отите (ХГСО).

Материалы и методы: изучена микрофлора среднего уха 102 больных ХГСО в возрасте от 20 до 70 лет с помощью микробиологического и генетического (ПЦР) методов.

Результаты: у 62,5% пациентов выявлена микробная микстинфекция, у 37,5% больных - моноинфекция. Частота обнаружения папилломных и герпетических вирусов при микробной моноинфекции составила 19,4%, а при микстинфекции - 32,2%. Хламидии выявлены только при микробной микстинфекции (16,7%). Присутствие микоплазм в среднем ухе при микробной моноинфекции в 13,7 раз ниже ($p < 0,01$), чем при смешанной инфекции.

Заключение: полученные результаты позволяют рекомендовать в практику расширенный микробиологический анализ с использованием ПЦР для повышения уровня диагностики и выбора адекватной терапии при ХГСО.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, микробные ассоциации, вирусы.

N.N. Beloglazova¹, L.I. Vasilieva¹, L.E. Bragina¹, Yu. L. Naboka¹, V.V. Kiselev²

VIRUS-MICROBIAL ASSOCIATIONS IN CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

*Rostov State Medical University*¹*Chair of microbiology and virology № 1*²*Chair of otorhinolaryngologii**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022. Russia, E-mail: nagu22@mail.ru.*

Purpose: To research of certain peculiarities of the virus-microbial associations of middle ear in chronic suppurative otitis media (CSOM).

Materials and Methods: Microflora in the middle ear of 102 patients aged from 20 to 70 years with chronic suppurative otitis media were studied by microbiological and genetic (PCR) methods.

Results: Microbiotic mixed infection was detected in 62,5% patients and microbiotic monoinfection—in 37,5% patients. In microbiotic monoinfection the frequency of occurrence of herpes and papilloma viruses was 19,4% and in microbiotic mixed infection - 32,2%. Chlamydiae were detected only in mixed infection (16,7%). Presence of mycoplasmas in middle ear in microbiotic monoinfection was 13,7 times less ($p < 0,01$) than in mixed infection.

Summary: The obtained results are allowed to recommend broadened microbiological analysis with application PCR to put into practice to increase the level of diagnostics and to make choice of an adequate treatment of CSOM.

Key words: chronic suppurative otitis media, microbial associations, viruses.

Введение

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) занимает второе место в структуре патологии ЛОР-органов и нередко приводит к развитию внутричерепных осложнений (менингит, эпи- и субдуральные абсцессы, абсцессы головного мозга и др.), а также прогрессирующей тугоухости [1].

Среди возбудителей ХГСО наиболее изучены бактериальные и грибковые патогены [2, 3, 4], в меньшей степени - хламидии и микоплазмы [5]. Имеются единичные сведения о частоте обнаружения при этой патологии вирусов папилломы человека и герпетических вирусов [6].

Цель исследования: изучение спектра вирусомикробных ассоциаций при ХГСО для совершенствования подходов к микробиологической диагностике и разработки эффективных методов лечения этого заболевания.

Материалы и методы

Были обследованы 102 больных ХГСО в возрасте от 20 до 70 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в ЛОР-отделении МЛПУЗ «Городская больница №1 им.Н.А.Семашко» г.Ростова-на-Дону.

Микробиологическое исследование гнойного отделяемого из среднего уха проводили общепринятым

методом, используя аэробную и анаэробную технику культивирования. Идентификацию микроорганизмов проводили по морфологическим, культуральным, а также биохимическим свойствам с помощью Lachema тест-систем. Дополнительно в мазке со слизистой среднего уха определяли присутствие хламидий, микоплазм, а также герпетических и человеческих папилломных вирусов (HPV) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Из герпетических вирусов исследовали вирусы простого герпеса 1 типа (HSV1), вирусы Эпштейна Барр (EBV) и цитомегаловирусы (CMV).

Результаты и обсуждение

Из 96 пациентов микробная моноинфекция была зарегистрирована у 37,5% больных ХГСО. Соответственно у 62,5% обследованных на слизистой среднего уха присутствовала полифлора, представленная сочетаниями различных микробных патогенов. У 6 пациентов результаты исследования были отрицательными.

Основными возбудителями моноинфекции являлись (рис.1) *S.aureus* и *S.epidermidis*. Значительно реже выделяли энтеробактерии (*P.vulgaris*, *K.pneumoniae*) и плесневые грибы рода *Aspergillus*. Наименьший удельный вес при моноинфекции имели *Paeruginosa*, неклостридиальные анаэробы (*Peptostreptococcus* sp.), дрожжеподобные грибы рода *Candida* и микоплазмы (*M.pneumoniae*).

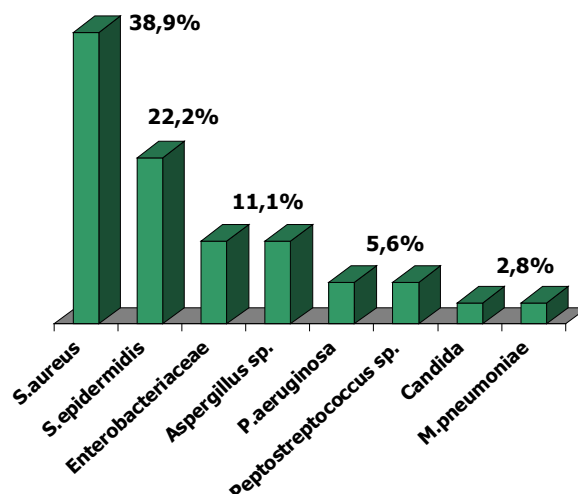


Рис. 1. Частота обнаружения возбудителей ХГСО в монокультуре

Полифлора при микстинфекции в основном была представлена двух (53,3%) и трех (30,0%) компонентными сочетаниями патогенов. Частота встречаемости четырех и пяти-компонентных ассоциаций возбудителей составила 11,7% и 5,0% соответственно.

При анализе удельного веса различных ассоциантов при всех вариантах смешанной инфекции было установлено (рис. 2), что первое место по частоте обнаружения

занимали коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), тогда как при моноинфекции, лидирующим возбудителем являлся *S.aureus*. По таксономической характеристике КОС были представлены не только видом *S.epidermidis*, как это имело место при моноинфекции, но и другими видами этих микроорганизмов (*S.haemolyticus*, *S.capitis*, *S.cohnii*, *S.auricularis*).

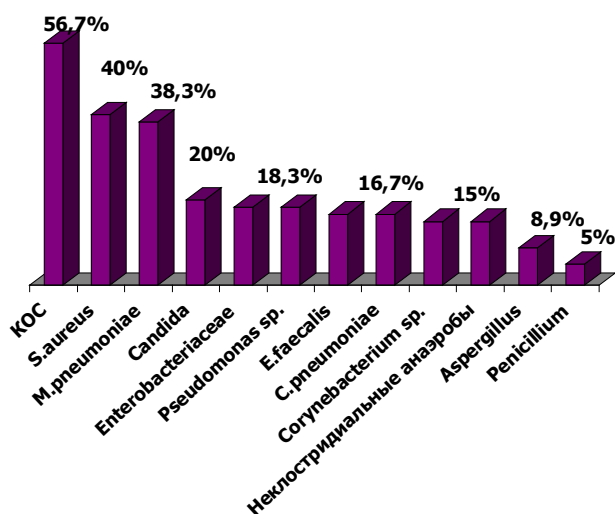


Рис.2. Частота обнаружения возбудителей ХГСО при микстинфекции

На втором месте по частоте выявления в исследуемом материале при микстинфекции были *S.aureus* и *M.pneumoniae*. Причем частота обнаружения микоплазм нарастала по мере увеличения количества микробных ассоциантов, формирующих микст-инфекцию: от 28,1%

при двух компонентных сочетаниях микроорганизмов до 100,0% при пяти компонентных ассоциациях.

Обращает на себя внимание увеличение частоты обнаружения псевдомонад, дрожжеподобных грибов рода *Candida* и микоплазм при микстинфекции по сравнению



с моновариантом в 3,3, 7,1 и 13,7% раз соответственно.

Далее в убывающем порядке среди ассоциантов микстинфекции регистрировали энтерококки, коринебактерии, неклостридиальные анаэробы (пептострептококки, бактероиды, эубактерии) и плесневые грибы (*Aspergillus*, *Penicillium*). Хламидии (*C.pneumoniae*) обнаружены в среднем ухе при смешанной инфекции в 16,7% случаях на фоне их отсутствия при моноинфекции.

Таким образом, в современных условиях при ХГСО доминирует микробная микст-инфекция, представленная не только бактериальными и грибковыми патогенами, но также микоплазмами и хламидиями, что утяжеляет клинику и пролонгирует течение заболевания.

При изучении этиологической структуры возбудителей ХГСО нельзя игнорировать и возможную причастность вирусов, в том числе папилломных и герпетических, к развитию заболевания. По мнению некоторых исследователей [7, 8], вирусная инфекция может приводить к резкому угнетению мукоцилиарного клиренса, снижению дренажной способности слуховой трубы и интратимпанального давления, тем самым предрасполагая к формированию бактериальной и грибковой инфекции в среднем ухе.

В наших исследованиях выявлена взаимосвязь между частотой обнаружения папилломных и герпетических вирусов и характеристикой микробной инфекции при ХГСО.

При микробной моноинфекции частота встречаемости исследуемых вирусов составила 19,4% с доминированием HPV(57,1%). Реже присутствовали EBV и HSVI –

в 28,5% и 14,3% случаев соответственно. В случаях полимикробной инфекции частота обнаружения вирусов в исследуемом биотопе составила 32,2%, что достоверно ($p<0,05$) выше, чем при моноинфекции.

Среди исследуемых вирусов наибольший удельный вес при микстинфекции имели HPV (94,7%), что существенно ($p<0,05$) превышало соответствующий показатель при моноинфекции. Вторую позицию по частоте обнаружения при полимикробной инфекции занимали CMV (22,2%), которые не были выявлены при микробной моноинфекции. Реже регистрировали HSVI и EBV (в 16,7% и 5,6% случаев соответственно).

Обращает на себя внимание, что при микробной моноинфекции исследуемые вирусы присутствовали на слизистой среднего уха только в моноварианте, а при смешанной микробной инфекции – как в моноварианте (68,4%), так и в виде сочетаний вирусов папилломы человека и цитомегаловирусов (31,6%).

Заключение

Полученные данные о спектре вирусно-бактериальных ассоциаций расширяют представления об этиологии ХГСО. Присутствие микоплазм, хламидий, папилломных и герпетических вирусов в составе микробных ассоциаций свидетельствуют о необходимости внедрения в практику расширенного, более информативного метода диагностики ХГСО с использованием ПЦР для повышения эффективности лечения этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов А.А. Хронический гнойный средний отит // Вестн. оториноларингологии. - 2013. - №5. - С.72-76.
2. Kumar H., Seth S. Bacterial and fungal study of 100 cases of chronic suppurative otitis media // J. Clin. Diagn.Res. - 2011. - №5. - P.1224-1227.
3. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Микоз среднего уха // Вестн. оториноларингологии. - 2004. - №1. - С.57-60.
4. Ситников В.П., Ядченко Е.С., Шляга И.Д. Микробиологическая структура ХГСО в Гомельском районе // Вестн. оториноларингологии. - 2013. - №1. - С.14-17.
5. Полякова Т.С., Нечаева С.В., Поливода А.М. Роль хламидийной, микоплазменной инфекции в этиологии заболеваний ЛОР-органов // Вестн. оториноларингологии. - 2004. - №1. - С.24-27.
6. Белоглазова Н.Н., Васильева Л.И., Брагина Л.Е., Киселев В.В., Набока Ю.Л. Микробные биоценозы при хроническом гнойном среднем отите // Вестн. оториноларингологии. - 2010. - №4. - С.17-19.
7. Холдин А.А., Молочков А.В. Герпес-вирусные поражения кожи и слизистых (простой и опоясывающий герпес). - М., 2013. - 49с.
8. Jin Y.T., Tsai S.T. Prevalence of human papillomavirus in middle ear carcinoma associated with chronic otitis media // American Journal of Pathology. - 1997. - V.150. - №4. - P.1327-1333.

ПОСТУПИЛА 29.04.2013



УДК 579.835.12:616-074:541.64:612.017

Е.А. Березняк¹, Л.М. Веркина¹, Ю.Л. Березняк², И.Р. Симонова¹

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИГЕННОГО ПОЛИМЕРНОГО ХЕЛИКОБАКТЕРНОГО ДИАГНОСТИКУМА

¹Ростовский-на-Дону противочумный институт

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул.М.Горького 117/40. E-mail: labbiobez@mail.ru

²Ростовский государственный медицинский университет

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Цель: изучение операционных диагностических характеристик нового разработанного хеликобактерного диагностикума, предназначенного для определения суммарных антител в сыворотке крови в реакции объемной агломерации.

Материалы и методы: с помощью сконструированного антигенного полимерного хеликобактерного диагностикума исследованы сыворотки крови 224 пациентов с жалобами на заболевания органов пищеварения. В качестве референтных применяли коммерческие тест-системы: «ХеликоБест-антитела» производства ЗАО «Вектор-Бест» и тест-системы «ЭКОлаб-Хеликобактер JgA» и «ЭКОлаб-Хеликобактер JgG».

Результаты: определены операционные диагностические характеристики сконструированного антигенного латексного хеликобактерного диагностикума, полученные с помощью референтных ИФА-тест систем. Для точки разделения 1:160 чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность диагностикума составляют соответственно 94,9%, 79,3% и 88,2%.

Заключение: показано, что точка разделения 1:160 может быть использована в качестве диагностического порога.

Ключевые слова: полимерный антигенный хеликобактерный диагностикум, диагностические характеристики.

E.A. Bereznyak¹, L.M. Verkina¹, Y.L. Bereznyak², I.R. Simonova¹

DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF A LATEX ANTIGEN HELICOBACTER TEST-SYSTEM

¹Rostov-on Don Institute for Plague Control of the Federal Agency on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision

117/40 Gorky st., Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: labbiobez@mail.ru

²Rostov State Medical University

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

Purpose: The study of operation diagnostic characteristics of a newly constructed helicobacter test-system which is designed to determine the total antibodies in the blood serum in volumetric agglomeration reaction.

Materials and methods: Blood sera of 224 gastroenterological patients were studied with the help of diagnostic system constructed. Commercial immune-enzyme blood assay systems were used to be the referent method.

Results: Diagnostic operation characteristics of a latex antigen helicobacter test-system were determined with the help of referent serological diagnostic methods. At the cut-off point 1:160 the sensitivity, specificity and diagnostic effectiveness are 94,9%, 79,3% и 88,2%, respectively.

Summary: The cut-off point 1:160 is shown to be used as a diagnostic threshold.

Key words: latex antigen helicobacter test-system, diagnostic characteristics.



Введение

Диагностика хеликобактер-ассоциированных заболеваний осуществляется с помощью многих лабораторно-клинических методов исследования, их оптимальное сочетание для достоверного выявления *H. pylori* остается предметом обсуждения [1, 2, 3]. Самым простым, наименее дорогим и наиболее доступным методом диагностики хеликобактериоза является серологический метод. Он также незаменим и наиболее информативен для выяснения инфицированности больших групп людей при проведении эпидемиологических обследований [4].

В настоящее время большое внимание уделяется конструированию диагностических тест-систем на синтетических полимерных носителях, которые, в отличие от биологических носителей, могут быть охарактеризованы по заряду, химическому строению, диаметру, распределению частиц по размеру и могут сохранять стабильные свойства. Такие тест-системы используются для экспресс-диагностики возбудителей инфекционных заболеваний животных и человека [5, 6].

В Ростовском-на-Дону противочумном институте идентификация возбудителей различных инфекций осуществляется с помощью полимерных диагностикумов в реакции агломерации объемной (РАО), которая представляет собой реакцию между суспензионными антигенами (антигенами, адсорбированными на частицах суспензий) и гомологичными антителами [7].

Цель работы - изучение операционных диагностических характеристик нового разработанного хеликобактерного диагностикума, предназначенного для определения суммарных антител в сыворотке крови в реакции объемной агломерации.

Материалы и методы

Сыворотки крови 224 пациентов с жалобами на заболевания органов пищеварения исследовали в РАО. За положительный результат принимали цветной ярко-розовый агломерат, выстилающий дно лунок микропланшета равномерным слоем. В отрицательных случаях и в контроле наблюдали компактное колечко или «точку» в центре лунки.

В качестве референтных применяли коммерческие тест-системы: «ХеликоБест-антитела» производства ЗАО «Вектор-Бест», выявляющую специфические иммуноглобулины классов М, А и G к антигену CagA *H. pylori* (первый этап исследования - 142 сыворотки крови), и тест-системы «ЭКОлаб-Хеликобактер JgA» для выявления антител класса А и «ЭКОлаб-Хеликобактер JgG» для выявления антител класса G (второй этап исследования - 82 сыворотки крови). Работу с указанными тест-системами осуществляли согласно инструкции по применению производителя. Оптическую плотность измеряли на автоматическом фотометре для микропланшетов и стрипов ELx800 (BioTek).

Оценку эффективности сконструированного полимерного диагностикума осуществляли на основе четы-

рехпольных таблиц с использованием общепринятых операционных показателей диагностического теста [8].

Результаты и их обсуждение

При хеликобактериозе циркулирующие антитела обычно представлены иммуноглобулинами класса IgG. Системный IgA-ответ как правило менее выражен, но может указывать на более сильное местное воспаление. В редких случаях у инфицированного человека может наблюдаться только IgA-ответ. Антитела класса IgM выявляются редко, их присутствие может указывать на раннюю инфекцию *Helicobacter pylori* [9].

Сконструированный в Ростовском-на-Дону противочумном институте антигенный полимерный диагностикум предназначен для определения суммарных антител к *H. pylori* в сыворотке крови, поэтому для оценки его диагностической эффективности на первом этапе исследования в качестве референтной была выбрана тест-система для ИФА «ХеликоБест-антитела» (ЗАО «Вектор-Бест»).

С помощью ИФА-тест-системы наличие антител в исследуемых сыворотках крови было обнаружено в 77 пробах (54,2%), антитела отсутствовали в 65 пробах (45,8%).

Поскольку сконструированный диагностикум демонстрировал неспецифическую перекрестную реакцию с кампилобактерными сыворотками в титре 1:40, в качестве первой точки разделения было выбрано значение титра в РАО 1:80, в два раза превышающего верхнюю границу перекрестных реакций. При этой точке разделения в группу истинно положительных (ИП) попадают 73 результата, истинно отрицательными (ИО) являются 20 результатов, всего совпадения в двух методах наблюдались в 93 случаях. Таким образом, точность (диагностическая эффективность) при точке разделения 1:80 составляет 65,5%. Диагностические чувствительность и специфичность полимерного антигенного диагностикума для титра 1:80 составили 94,8% и 30,8%, соответственно.

Распределение числа положительных и отрицательных результатов в двух тестах для точки разделения 1:160 было следующим: ИП - 70 результатов, ИО - 51, всего совпадающие в двух методах результаты наблюдались в 121 случае, таким образом, точность диагностикума для точки разделения 1:160 составила 85,2%. Диагностическая чувствительность составила 90,9%, специфичность диагностикума - 80,5%.

При выборе точки разделения 1:320 ИП были 62 результата, ИО - 55, всего совпадения результатов двух методов наблюдались в 117 случаях, т.е. диагностическая эффективность теста составила 82,4%. Диагностические чувствительность и специфичность диагностикума в этом случае оказались равными 80,5% и 84,6% соответственно.

Для точки разделения 1:640 оказалось, что положительные и отрицательные результаты совпали в 40 и 61 случаях соответственно. Точность при этом составляла 71,1%. Чувствительность диагностикума - 51,9%, специфичность - 93,8%.

Операционные характеристики диагностикума, полученные для указанных четырех точек разделения (серия 1), приведены в таблице 1.



Таблица 1

Операционные характеристики антигенного полимерного хеликобактерного диагностикума (серия 1)

Номер точки разделения	Точка разделения (титр)	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая специфичность, %	Точность, %
1	1:80	94,8	30,8	65,5
2	1:160	90,9	80,5	85,2
3	1:320	80,5	84,6	82,4
4	1:640	51,9	93,8	71,1

Графики чувствительности, специфичности и точности диагностикума в зависимости от точки разделения представлены на рис. 1.

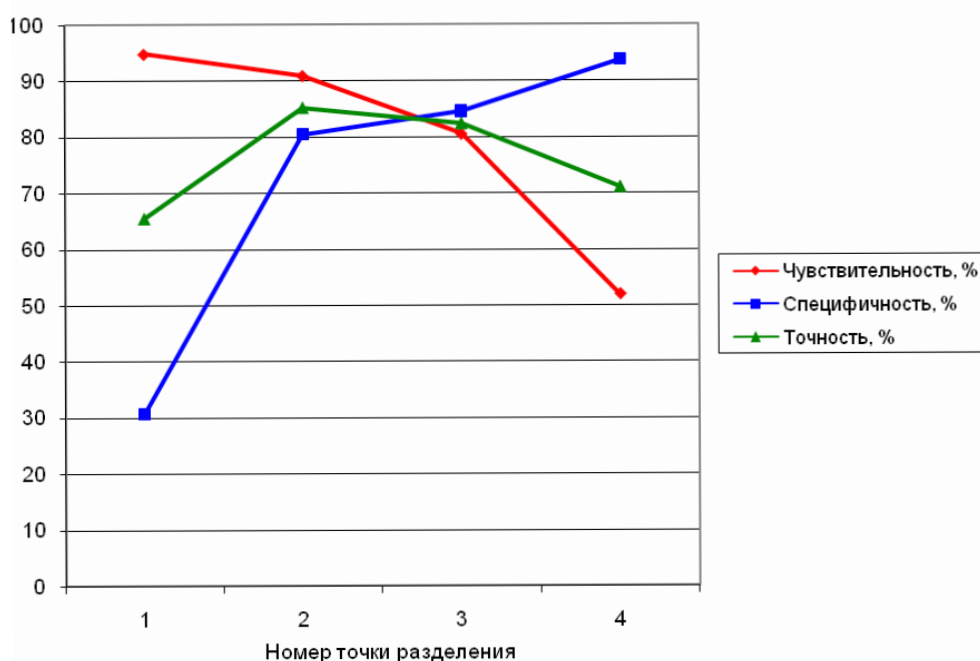


Рисунок 1. Диагностические характеристики полимерного диагностикума.

Как видно из графиков рис. 1, оптимальные соотношения между чувствительностью, специфичностью и точностью диагностикума имеют место при точках разделения 1:160 и 1:320. Точка разделения 1:80 при высокой чувствительности характеризуется незначительной специфичностью, при этом точность полимерного препарата также оказывается невысокой. Для точки разделения 1:640 высокой является специфичность метода, однако чувствительность и точность оказываются явно недостаточными.

Следует отметить, что для точки разделения 1:160 ложноположительный результат в РАО наблюдался в 14 случаях. Все ложноположительные результаты были проверены в реакции торможения специфической активности. В реакции торможения наблюдалось специфическое укорочение ряда в 8 из указанных 14 случаев. Этот факт говорит о том, что в большей своей части результаты, которые методом РАО оцениваются как положительные при отрицательном результате ИФА-метода, и в самом деле являются положительными.

Использовавшаяся в предварительной серии экспериментов тест-система «ХеликоБест-антитела» имеет широкое применение в лабораторной практике, однако она способна выявлять антитела только к *cagA*-положительным штаммам и принципиально не может выявлять антитела к *cagA*-негативным штаммам *H. pylori*. Частичное несовпадение результатов тестирования сывороток крови в первой серии экспериментов этой тест-системой и антигенным полимерным диагностикумом могло быть обусловлено именно этим обстоятельством, особенно, если учесть, что около 18% штаммов, циркулирующих в ростовском регионе, по нашим данным, являются *cagA*-негативными [10].

В связи с этим на втором этапе оценки эффективности сконструированного диагностикума в качестве референтных нами были взяты результаты, полученные при одновременном тестировании образцов сывороток крови с помощью тест систем ИФА: «ЭКОлаб-Хеликобактер-IgA» и «ЭКОлаб-Хеликобактер-IgG», определяющих, со-



ответственно, иммуноглобулины А и G к суммарным антигенам *H. pylori*, и «ХеликоБест-антитела», способной определять специфические иммуноглобулины к антигену *CagA H. pylori*. Такой подход позволил включить в группу сравнения и пациентов, инфицированных *cagA*-негативными штаммами.

Материалом для исследования явились сыворотки крови 82 человек, обратившихся в диагностический центр Ростовского-на-Дону противочумного института.

Так как тест-системы «ЭКОлаб-Хеликобактер-IgA» и «ЭКОлаб-Хеликобактер-IgG» определяют антитела разных классов, результат метода сравнения считался положительным, если положительными были одновременно результаты теста «ХеликоБест-антитела» и, по крайней мере, одного из указанных тестов «ЭКОлаб» (34 случая). Отрицательным результат метода сравнения считался при одновременных отрицательных результатах всех трех референтных тестов (29 случаев).

Поскольку результаты предварительного анализа диагностических возможностей полимерного препарата показали, что точки разделения 1:160 и 1:320 дают оптимальные соотношения между чувствительностью, специфичностью и точностью, в данной серии экспериментов операционные характеристики диагностикума рассчитывались именно для этих двух точек разделения.

Для точки разделения 1:160 ИП были 37 результатов, ложноотрицательными (ЛО) - 2. ИО были 23 результата, ложноположительными (ЛП) - 6. Таким образом, совпадение результатов во всех тестах имело место в 60 случаях (точность 88,2%). Диагностическая чувствительность антигенного полимерного диагностикума для точки разделения 1:160 составила 94,9%, диагностическая специфичность - 79,3%.

Результаты тестирования диагностикума для точки разделения 1:320 были следующими: ИП - 33 результата, ЛО - 6, ИО - 25 результатов, ЛП - 4. Всего совпадения положительных и отрицательных результатов имели место в 58 случаях (точность полимерного диагностикума 85,3%). Чувствительность для точки разделения 1:320 составила 84,6%, специфичность - 86,2%.

В таблице 2 приведены диагностические характеристики сконструированного антигенного полимерного хеликобактерного РАО-диагностикума для двух представляющих интерес точек разделения (серия 2).

Таблица 2

Диагностические характеристики антигенного полимерного хеликобактерного диагностикума (серия 2)

Операционная характеристика	Точка разделения 1:160	Точка разделения 1:320
Чувствительность (Se)	94,9%	84,6%
Специфичность (Sp)	79,3%	86,2%
Диагностическая эффективность (точность, De)	88,2%	85,3%

Представленные в таблице 2 данные подтверждают существование проблемы выбора адекватной точки разделения при использовании диагностического препарата. Если в качестве точки разделения выбрать точку 1:160, то сконструированный диагностикум пропустит только 5% больных хеликобактериозом, но около 21% обследуемых будут встревожены из-за ложноположительного результата тестирования. При повышении диагностического порога до 1:320 пропущенными окажутся 15% больных хеликобактериозом, однако ложноположительный результат будет иметь место у 14% обследуемых.

С учетом того, что для точки разделения 1:160 диагностическая эффективность антигенного полимерного хеликобактерного диагностикума оказывается выше, представляется целесообразным использовать эту точку в качестве диагностического титра.

Выводы

Результаты проведенного исследования показывают, что точка разделения 1:160 может быть предложена в качестве диагностического порога для сконструированного антигенного полимерного хеликобактерного диагностикума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышникова, Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - №2. - С. 50-54.
2. Mégraud, F. Helicobacter pylori Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing / F. Mégraud, P. Lehours // Clinical Microbiology Reviews. - 2007. - Vol. 20. - No. 2. - P. 280-322.
3. Жуховицкий, В. Г. «Золотой стандарт» и алгоритм микробиологической диагностики хеликобактериоза / В. Г. Жуховицкий, Л. В. Диденко, Н. Д. Константинова // Клин. лаб. диагн. - 2005. - №9. - С.52-53.
4. Malfertheiner, P. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Summary of the Maastricht III 2005 consensus report. Business Briefing / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // European Gastroenterology Review. - 2005. - P. 59-63.
5. Basinska, T. Principle of a new immunoassay based on electrophoretic mobility of poly(styrene/alpha-tert-butoxy-omega-vinylbenzyl-polyglycidol) microspheres: application for the determination of Helicobacter pylori IgG in blood serum / T. Basinska, M. Wisniewska, M. Chmiela // Macromol. Biosci. - 2005. - Vol.5 (1). - P. 70-77.
6. Станишевский, Я.М. Создание диагностических тест-систем «Полимерная микросфера-биологический» медико-биологического применения: автореф. дис...док. хим. наук: 03.01.06: - Москва, 2012.- 47с.
7. Адамов, А. К., Агафонов, В. И. Суспензионные антигены, антитела и иммуносорбенты / - М.: 1969. - 175 с.
8. Флетчер, Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. - М.: Медиасфера, 1998. -318с.
9. Graham, D. Y. Challenge model for Helicobacter pylori infection in human volunteers / D. Y. Graham, A. R. Opekun, M. S. Osata et al. // Gut. - 2004. - Vol. 53. - P. 1235-1243.
10. Березняк, Е.А. Генотипирование штаммов Helicobacter pylori, циркулирующих в Ростовской области / Е.А. Березняк, В.М. Сорокин, Е.К. Гончаров, Д.И. Симакова, Л.В. Ларионова, Г.Л. Карбышев, А.Н. Терентьев // Межд. мед.-сан. правила и реализ. глобал. стратегии борьбы с инф. бол. в гос-вах-учас. СНГ. Матер. VIII Межгос. науч.-практ. конф. - Саратов, 2007. - С. 176-177.

ПОСТУПИЛА 19.07.2013



Д.В. Бурцев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ СКРИНИНГА РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

Государственное бюджетное учреждение Ростовской области

«Областной консультативно-диагностический центр»

Россия, 344010, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 127. E-mail: info@rokdc.ru

Цель: проведение сравнительного анализа серологических и эпигенетических методов скрининга рака толстой кишки для создания адекватных скрининговых и диагностических алгоритмов по выявлению колоректального рака.

Материалы и методы: обследованы 204 больных, у которых рак толстой кишки был выявлен при проведении скрининговых мероприятий. Контрольную группу составили 56 здоровых людей. Скрининговые мероприятия объединяли следующие методики: иммунохроматографический тест кала на скрытую кровь, определение онкомаркеров в крови (раковоэмбрионального антигена, онкоантигенов СА 19-9, СА 242), метилированной ДНК гена септина 9 в крови. Методом ROC-анализа определяли диагностическую значимость тестов и их комплексирования.

Результаты: диагностическая эффективность скрининга рака толстой кишки путем определения уровней в крови РЭА, СА 242 и СА 19-9 составляет, соответственно, 40,4%, 50,8% и 51,7%. Эпигенетический тест на наличие метилата ДНК гена SEPT9 в крови как скрининговая методика характеризуется более высокой диагностической чувствительностью - 85,3%.

Заключение: на начальном этапе скрининга рака толстой кишки оптимальным сочетанием методов является комбинация иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при пороге 100 нг/мл, определения наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови.

Ключевые слова: рак толстой кишки, скрининг, эпигенетический тест, онкомаркеры, диагностическая чувствительность.

D.V. Burtsev

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICIENCY OF SEROLOGICAL SCREENING METHODS FOR EPIGENETIC AND COLON CANCER

Regional Consultative-Diagnostic Center

127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don, 344010, Russia. E-mail: info@rokdc.ru

Purpose: Comparative analysis serologic screening techniques of epigenetic and colon cancer for adequate screening and diagnostic algorithms for detection of colorectal cancer.

Materials and methods: Surveyed 204 patients whose colon cancer was detected in screening activities. A control group consisted of 56 healthy people. Screening measures unite following techniques: Immunochromatographic fecal occult blood, determination of tumor markers in the blood (carcinoembryonic antigen, oncoantigens CA 19-9, CA 242), methylated DNA gene septins 9 in the blood. The ROC-analysis determined the significance of diagnostic tests and their aggregation.

Results: Diagnostic efficacy of colon cancer screening by blood levels of CEA, CA 242 and CA 19-9, respectively, 40,4%, 50,8%, 51,7%. Epigenetic testmetilat DNASEPT9of blood as screening method is characterized by a high diagnostic sensitivity-85,3%.

Summary: At the initial stage of colon cancer screening method is a combination of the optimal combination of immunochemical test for the occult blood in feces in the threshold of 100 ng/ml, metilat DNA detection of SEPT9 gene in the blood.

Keywords: colon cancer, screening, epigenetic test, tumour markers, diagnostic sensitivity..



Введение

Неуклонный рост заболеваемости и высокий уровень смертности больных раком толстой кишки, поздняя диагностика заболевания, низкая резектабельность являются причинами неудовлетворительных показателей выживаемости у данной категории пациентов [1]. По общемировой статистике в последние пять десятилетий в структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак прочно удерживает 3-4 место [1]. В Российской Федерации распространенность заболеваний ободочной кишки значительна и достигает 32 случая на 100 тысяч населения, из них 11,3 случаев приходится на колоректальный рак [2]. Тревожным является тот факт, что на 100 новых больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза около 40% [3]. Данное обстоятельство обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III-IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки [4].

Выходом из сложившейся ситуации является организация и широкое внедрение в практику скрининговых программ по раннему выявлению рака толстой кишки. Под скринингом рака понимают применение различных методов исследования, позволяющих диагностировать опухоль на ранней стадии, когда еще нет симптомов болезни [5]. Целью скрининга является раннее активное выявление бессимптомного рака и его лечение [6]. К сожалению, уровень скрининга в странах с высоким риском колоректального рака, включая Россию, остается низким. Ошибки на догоспитальном этапе диагностики колоректального рака, несмотря на впечатляющий арсенал диагностических возможностей, достигают 87,8% [6]. Видимо, проблема заключается в отсутствии системности и достаточной кратности использования диагностических инноваций [7]. Чаще всего для неинвазивного скрининга онкологического заболевания, в том числе и рака толстой кишки, используют серологические методы исследования по определению онкомаркеров [8]. Между тем, эпигенетические методы определения метилированной ДНК гена SEPT9 могут помочь в организации молекулярного скрининга колоректального рака [9]. Ген SEPT9 кодирует синтез белка septin-9. Метилирование ДНК этого гена прекращает его активную работу и «выключает» синтез белка-супрессора ракового роста [9]. Повреждение экспрессии гена SEPT9 ассоциировано с развитием колоректального рака [10]. В связи с появлением новых возможностей, необходимость разработки логических схем, имеющих своей целью оптимизацию каждого этапа скрининга и диагностического процесса в выявлении рака толстой кишки, очевидна.

Целью работы - проведение сравнительного анализа серологических и эпигенетических методов скрининга рака толстой кишки для создания адекватных скрининговых и диагностических алгоритмов по выявлению колоректального рака.

Материал и методы

В исследование включено 1669 пациентов, обследованных в ГБУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» г.Ростова-на-Дону по системе скрининга, и 213 больных, которые самостоятельно обратились в специализированные онкологические учреждения с кишечными либо общими системными жалобами. Основную группу пациентов составили 204 больных, у которых рак толстой кишки был выявлен при проведении скрининговых мероприятий у 1669 пациентов и далее подтвержден с помощью фиброколоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов. В группе скрининга клинических проявлений заболевания не было, жалоб на дисфункцию толстой кишки пациенты не предъявляли. Контрольную группу составили 56 здоровых людей, у которых отсутствовала патология желудочно-кишечного тракта, что было доказано с помощью эндоскопических методов исследования. От всех пациентов получали письменное информированное согласие для участия в исследовании.

Скрининговые мероприятия на начальном этапе объединяли следующие методики: иммунохроматографический тест кала на скрытую кровь (СКК), определение онкомаркеров в крови (раковоэмбрионального антигена, онкоантител СА 19-9, СА 242), метилированной ДНК гена септина 9 в крови. Из перечисленных методик определение метилированной ДНК гена септина 9 в крови находится на стадии апробации в ряде зарубежных клиник (США, Швейцария) [10], в 2012 году было внедрено в лабораторию ГБУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр» и до момента настоящего исследования не использовалась ни в одной из российских клиник.

В основной группе мужчин было 99 (48,5%), а женщин – 105 (51,5%). В контрольной группе число мужчин было 31 (55,4%), а женщин – 25 (44,6%). Средний возраст пациентов основной группы составил $61,4 \pm 1,56$ года, а в контрольной группе $58,7 \pm 1,23$ лет.

Распределение больных раком толстой кишки основной группы с учетом классификации TNM отражено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных раком толстой кишки основной и контрольной групп с учетом классификации TNM

Стадии TNM	Основная группа	
	абс.	%
T1N0M0	21	10,3
T2N0M0	141	69,1
T3N0M0	24	11,8
T3N1M0	12	5,9
T3N2M0	6	2,9
Всего	204	100,0

Опухоли больных раком толстой кишки имели различную глубину инвазии в кишечную стенку. В основной группе прорастание слизистого и подслизистого слоев (T1) наблюдали у 21 (10,3%) больного, вращение



опухоли в мышечную оболочку (T2) - у 141 (69,1%) пациентов, прорастание всех слоев стенки кишки (T3) – у 42 (20,6%) больных. Наличие регионарных метастазов в периколярных лимфоузлах (N1-N2) отмечено у 18 (8,8%) пациентов.

При гистологическом исследовании биопсийного материала у всех больных были диагностированы аденокарциномы толстой кишки различной степени дифференцировки: низкая – 24 (11,8%), средняя – 138 (67,6%) и высокая – 42 (20,6%).

Анализ частоты различных локализаций рака толстой кишки у больных основной группы показал, что чаще других локализаций выявлялся рак сигмовидной (25,5%) и прямой кишки (21,6%). На третьем и четвертом месте по встречаемости были злокачественные новообразования поперечной ободочной (11,3%) и слепой кишки (10,8%).

Анализ кала на скрытую кровь проводили с помощью иммунохроматографического теста (Hexagon OBTI). Для заключения о наличии крови в кале использовали предел количества гемоглобина в кале в 50 нг/мл и 100 нг/мл. Определение онкомаркера раковоэмбрионального антигена (РЭА) в крови базировалось на принципе твердофазового ферментносвязанного иммуносорбентного теста с использованием набора DRG CEA ELISA (США). Определение уровней онкоантигенов СА 19-9 и СА 242 в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом (ELISA) с использованием соответствующих наборов Calbiotech CA19-9 ELISA ИФА (США) и Calbiotech CA 242 ELISA ИФА (США). Качественный анализ наличия метилата гена SEPT9 в крови проводили, используя протокол EpiProColon теста (EpigenomicsAG, Berlin, Germany) для ПЦР в реальном времени. ПЦР в реальном време-

ни выполнена на амплификаторе (RocheAppliedScience, Indianapolis, Indiana).

Фиброколоноскопия (ФКС) выполнялась с использованием видеотелеинформационных систем V-70, EVIS EXERA и EVIS EXERA-2 «OLYMPUS» (Япония), оснащенных видеокколоноскопами. При этом по показаниям при выявлении патологических объектов применяли, кроме стандартной, магнификационную эндоскопию с использованием видеокколоноскопа CF-180AI с функцией 74-х электронного увеличения без потери качества, что делало возможным различать мельчайшие структуры слизистой и позволяло проводить исследование близкое по качеству к микроскопическому, а также узкоспектральную эндоскопию с помощью видеокколоноскопов «180» для коррекции изображения. При проведении колоноскопии прицельно забирали биоптаты толстой кишки для последующего гистологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, проводили световую микроскопию.

Для расчета чувствительности, специфичности, эффективности (точности) диагностических тестов, нахождения диагностической точки разделения использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). Значения площади под ROC-кривыми (AreaUnderCurve, AUC) позволяли оценить качество диагностических тестов. ROC-анализ проводили с помощью программы MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты и обсуждение

Параметры ROC-анализа диагностической значимости изучаемых методов скрининга рака толстой кишки представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели ROC-анализа диагностической значимости методов начального этапа скрининга рака толстой кишки

Метод скрининга	ДЧ	ДС	ДЭ	AUC	z-статистика, р
Тест на скрытую кровь при пороге 50 нг/мл	41,9	94,9	93,1	0,613±0,0132	z=2,4 p=0,04
Тест на скрытую кровь при пороге 100 нг/мл	63,0	91,1	90,1	0,645±0,0241	z=2,9 p=0,02
СА19-9	27,9	87,5	51,7	0,602±0,0324	z=1,2 p=0,13
СА 242	41,7	83,9	50,8	0,632±0,0658	z=5,0 p=0,0001
РЭА	48,0	87,5	40,4	0,746±0,0468	z=5,2 p=0,0001
SEPT9 крови	85,3	91,1	86,5	0,821±0,0287	z=5,13 p=0,0000

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, ДЭ – диагностическая эффективность, AUC – площадь под ROC-кривой, Z-статистика – критерий достоверной значимости теста при достоверной вероятности р.

Низкая диагностическая чувствительность отдельно для использования скрининговых методов была отмечена для онкомаркеров СА 19-9 (27,9%), СА 242 (41,7%), РЭА (48%), теста на скрытую кровь в кале при пороговом значении гемоглобина 50 нг/мл (41,9%). Диагностическая

чувствительность теста на скрытую кровь в кале у пациентов для выявления рака толстой кишки при уровне 100 нг/мл возросла до 63%. Наиболее перспективной скрининговой методикой был тест на наличие в крови метилированной ДНК гена SEPT9. Диагностическая



чувствительность этого теста составила 85,3%. Площадь под ROC-кривой эпигенетического теста имела высокое значение ($AUC=0,821\pm0,0287$) и статистически значимо ($p<0,05$) отличалась от аналогичных величин других методов начального этапа скрининга – анализа кала на скрытую кровь при пороговом значении 100 нг/мл ($0,645\pm0,0241$), определения уровня в крови онкомаркеров СА-19-9 ($0,602\pm0,0324$), СА 242 ($0,632\pm0,0658$), РЭА ($0,746\pm0,0468$).

Среди больных основной группы при I стадии заболевания положительный результат теста на метилат ДНК гена SEPT9 в крови был выявлен у 34 (75,6%), II стадии – у 123 (87,2%), III стадии – у 17 (94,4%) пациентов. Чувствительность эпигенетического теста при I стадии была 75,6%, II стадии – 87,2%, III стадии – 94,4%. Таким образом, диагностическая значимость эпигенетического теста на ранних стадиях колоректального рака была высокой. С повышением стадии рака толстой кишки от I к III чувствительность изучаемого теста повышалась.

Результаты EpiProColon теста не зависели от локализации рака толстой кишки. В труднодоступных местах толстой кишки, где при фиброколоноскопии существуют определенные затруднения для выявления опухоли, положительные результаты теста выявлялись в 83,3–100%.

Таким образом, определение в крови метилированной ДНК гена SEPT9 эффективно при ранних стадиях рака толстой кишки, а также при проксимальной локализации опухоли.

В результате исследования было выявлено, что диагностической точкой разделения РЭА, при превышении которой повышается вероятность выявления рака толстой кишки, была величина 11,9 нг/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 48%, а специфичность – 87,5%. Чувствительность изучаемого метода зависела от стадии заболевания. При I стадии чувствительность составила 20%, II стадии – 53,2% и III стадии 77,8%. У больных раком толстой кишки при распространении опухолевого процесса на лимфатические узлы уровень РЭА в крови возрастал практически вдвое ($p<0,001$) – $56,7\pm1,5$ нг/мл против $25,9\pm1,2$ нг/мл. Степень дифференцировки опухоли также прямо пропорционально влияла на уровень РЭА. После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень РЭА в крови у больных достоверно снижался ($p<0,001$) с $26,8\pm1,9$ нг/мл до $8,3\pm0,8$ нг/мл. В отдаленный период наблюдения содержание онкоантигена в крови зависело от наличия рецидива или метастазов заболевания. При прогрессировании опухолевого процесса уровень РЭА статистически значимо возрастал до $72,1\pm1,7$ нг/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции уровень РЭА был значительно ниже – $15,8\pm0,6$ нг/мл. Таким образом, для выявления рака толстой кишки диагностическая чувствительность теста по оценке уровня РЭА в крови была недостаточной. Однако уровень РЭА крови отражает степень распространенности опухолевого процесса, его серийное определение в послеоперационный период хирургического лечения рака толстой кишки позволяет предположить рецидив заболевания при многократном повышении концентрации онкоантигена в крови.

На следующем этапе у больных скрининговой группы изучали эффективность определения в крови карбогидрат-антигена СА-242. Изучение ROC-кривых показало, что диагностической точкой разделения СА-242, при превышении которой повышается риск наличия рака толстой

кишки, была концентрация 23 Е/мл. При достижении этой величины чувствительность метода соответствовала 41,7%, а специфичность – 83,9%. При верхней границе нормы 15 Е/мл чувствительность теста была крайне низкой, а специфичность – высокой, что привело бы при соблюдении такой точки разделения к гиподиагностике. Диагностическая чувствительность метода определения СА 242 в крови повышалась при III стадии заболевания. При I стадии диагностическая чувствительность составила 33,3%, II стадии – 43,3% и III стадии – 50%. У больных раком толстой кишки при распространении опухолевого процесса на лимфатические узлы уровень СА-242 в крови возрастал незначительно ($p>0,05$) – с $34,7\pm2,1$ Е/мл до $41,7\pm1,5$ Е/мл. Степень дифференцировки опухоли не влияла на уровень СА-242 в крови. После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень СА-242 в крови у больных снижался с $35,2\pm1,7$ Е/мл до $20,7\pm1,9$ Е/мл ($p<0,05$). В отдаленный период наблюдения при развитии метастазов содержание онкоантигена в крови возрастало в 4 раза до $80,5\pm1,6$ Е/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции уровень СА-242 достоверно не изменялся и составил $23,9\pm1,5$ Е/мл. Таким образом, только по определению СА-242 в крови скрининг рака толстой кишки является неэффективным. Концентрация СА-242 коррелировала со стадиями заболевания и отражала распространенность опухолевого процесса, что определяет целесообразность динамичного серийного учета СА-242 в крови после операции у больных раком толстой кишки.

На следующем этапе определяли диагностический уровень карбогидрат-антигена СА 19-9 в крови для выявления больных раком толстой кишки. Диагностической точкой разделения была концентрация СА 19-9 в 46 U/мл. При содержании СА 19-9 в 46 U/мл чувствительность и специфичность составили, соответственно, 27,9% и 87,5%. Диагностическая чувствительность метода определения СА 19-9 в крови составила при I стадии рака толстой кишки – 17,8%, II стадии – 27,6% и III стадии – 55,5%. У больных раком толстой кишки при распространении опухолевого процесса на лимфатические узлы повышенный уровень СА 19-9 в крови наблюдался в 88,9% и значительно возрастал по сравнению с больными без поражения лимфатических узлов – на 61,3%. Степень дифференцировки опухоли, как и в случае СА-242, не влияла на уровень СА 19-9 в крови. После хирургического лечения в ранний послеоперационный период уровень СА 19-9 в крови у больных снижался с $62,1\pm2,1$ U/мл до $44,1\pm2,5$ U/мл. В отдаленный период наблюдения при развитии у больных метастазов содержание онкоантигена в крови возрастало с $62,1\pm2,1$ U/мл до $86,3\pm2,3$ U/мл. У больных без рецидивов заболевания через 3 года после операции уровень СА 19-9 достоверно не изменялся и составил $47,2\pm1,9$ U/мл. Таким образом, самая низкая диагностическая эффективность в отношении скрининга рака толстой кишки была характерна для СА 19-9. Однако концентрация СА 19-9 изменялась сопряжено со стадией заболевания, уровень онкоантигена отражал распространенность опухолевого процесса на лимфатические узлы и повышался при развитии рецидивов и метастазов рака толстой кишки.

Низкая диагностическая эффективность серологических методов скрининга рака толстой кишки обуславливала необходимость исследования значимости их совместного определения для выявления колоректального



рака в комбинации с эпигенетическими опухолевыми маркерами.

Комплексное использование методов скрининга рака толстой кишки приводило к последовательному возрастанию их совместной диагностической ценности. Исключение составило сочетание определения онкогенов СА-242 и СА 19-9. При таком сочетании серологических методов скрининга диагностическая чувствительность не изменялась по сравнению с одиночным применением методов.

Эффективной программой начального этапа скрининга оказался комплекс методов, включающих анкетирование для выяснения наличия наследственной предрасположенности к заболеванию и факторов риска рака толстой кишки, иммунохроматографический анализ кала на скрытую кровь при пороговом значении 100 нг/мл и определение наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови (чувствительность 89,2%, специфичность 92,9%, эффективность 90%).

Таким образом, совокупность серологических и эпигенетических методов скрининга ввиду их высокой диагностической чувствительности и меньшей стоимости по сравнению с фиброколоноскопией могут выступать альтернативой эндоскопическому скринингу. Разработанные нами скрининговые программы включают неинвазивные тесты, доступные в выполнении как для обследуемого, так и для врача, обладающие оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, эффективности и затратности. Кроме того, возрастание в крови уровней

исследуемых опухолевых маркеров поставляет дополнительную информацию о степени распространенности опухолевого процесса и, что особенно важно, об эффективности проведенного лечения. Периодическое исследование опухолевых маркеров после окончания лечения дает возможность заподозрить развитие рецидива опухолевого процесса раньше традиционно используемых в онкологии методов диагностики.

Выводы

Диагностическая эффективность скрининга рака толстой кишки путем определения уровней в крови РЭА, СА 242 и СА 19-9 составляет, соответственно, 40,4%, 50,8% и 51,7%.

Эпигенетический тест на наличие метилата ДНК гена SEPT9 в крови как скрининговая методика характеризуется более высокой диагностической чувствительностью 85,3%, диагностической специфичностью 91,1% и диагностической эффективностью 86,5% по сравнению с серологическими методами.

На начальном этапе скрининга рака толстой кишки оптимальным сочетанием методов является комбинация иммунохимического теста на скрытую кровь в кале при пороге 100 нг/мл, определения наличия метилата ДНК гена SEPT9 в крови. Диагностическая эффективность I этапа скрининга составляет 90%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. - СПб.: Коста, 2011. - 290 с.
2. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2012. - N 1. - С. 78-83.
3. Чалык Ю., Рубцов В. Методологические аспекты раннего выявления колоректальных новообразований // Врач. - 2011. - № 13. - С. 22-24.
4. Солодкий В., Чхиквадзе В., Станоевич У., Дехисси Е. Ранняя диагностика колоректального рака // Врач. - 2012. - N 11. - С. 20-23.
5. Воробьев А.В., Протасова А.Э. Общие вопросы скрининга // Практическая онкология. - Т. 11, № 2 - 2010. - С. 53-59.
6. Егоренков В.В., Моисеенко Ф.В. Скрининг рака толстой кишки // Практическая онкология. - 2010. Т. 11, № 2. - Имянитов Е.Н. Высокопроизводительные молекулярно-генетические методы нового поколения в диагностике и лечении новообразований // Практическая онкология. - 2011. - Т. 12, № 4. - С. 194-202.
7. Пальцева Е.М., Самофалова О.Ю., Горбачева Ю.В., Царьков П.В. Молекулярно-биологические маркеры прогрессии рака толстой кишки // Архив патологии. - 2012. - № 2. - С. 14-18.
8. Akhtar-Zaidi B., Cowper-Sallari R., Corradin O., Saiakhova A. Epigenomic enhancer profiling defines a signature of colon cancer // Science. - 2012. - Vol. 336, № 6082. - P. 736-739.
9. Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer // Cancer Metastasis Rev. - 2004. - Vol. 23. - P. 29-39.

ПОСТУПИЛА 07.01.2014



В.С. Грошилин, В.К. Швецов, Л.В. Узунян

СОВРЕМЕННЫЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ВЫБОРЕ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕКТОЦЕЛЕ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней №2.*

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

Цель: исследование направлено на повышения эффективности хирургического лечения ректоцеле путем разработки и внедрения оригинального способа операции.

Материалы и методы: проведен комплексный анализ результатов обследования и оперативного лечения 32 пациентов с ректоцеле. У 12 пациенток использованы методы передней сфинктероплеваторопластики, у 8 – эндоректальной аппаратной циркулярной слизисто-подслизистой резекции (по методу Лонго).

Результаты: разработан оригинальный метод комбинированного хирургического лечения ректоцеле, сочетающий в себе технологии эндоректальной циркулярной слизисто-подслизистой резекции и передней леваторопластики. Предложенный метод направлен на укрепление ректовагинальной перегородки, восстановление ее анатомии и создание удерживающего фасциально-мышечного каркаса. Способ апробирован у 12 больных с ректоцеле II и III степени.

Заключение: применение разработанной методики, учитывающей основные звенья патогенеза ректоцеле, позволяет достичь стабильных положительных результатов, а также снижает вероятность рецидива заболевания.

Ключевые слова: ректоцеле, циркулярная резекция, леваторопластика.

V.S. Groshilin, V.K. Shvetcov, L.V. Uzunayn

MODERN PATHOGENETIC APPROACH TO SELECTING THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF RECTOCELE

*Rostov State Medical University,
Department of Surgical Diseases №2*

29 Nakhichevanskiy per, Rostov-on-Don, 344022, Russia E-mail: groshilin@yandex.ru

Purpose: The study aims to improve the effectiveness of surgical treatment of rectocele by developing and implementing an original method of operation.

Materials and methods: A comprehensive analysis of the survey results and surgical treatment of 32 patients with rectocele. In 12 patients used the methods sfinkterolevatoroplastik front, and 8 - endorectal hardware circular mucosal-submucosal resection (using Longo).

Results: The resulting clinical experience has allowed to develop an original method of combined surgical treatment of rectocele, combining the technology of circular endorectal mucosal-submucosal resection and front levatoroplastik. The proposed method is aimed at strengthening the rectovaginal septum, the restoration of its interior and the creation of the holding fascial-muscular frame. The method was tested in 12 patients with rectocele II and III.

Summary: The application of the developed method, which takes into account the main elements of the pathogenesis of rectocele, achieves stable positive results, and reduces the likelihood of recurrence of the disease.

Keywords: rectocele, circular resection, levatoroplastika.



Введение

В последние два десятилетия как в нашей стране, так и за рубежом, отмечается явная тенденция к устойчивому росту заболеваемости ректоцеле, причем количество пациенток, оперированных по поводу переднего ректоцеле II-III степени, также неуклонно растет [1-3]. По данным литературы, более половины случаев клинически значимых проявлений обструктивной дефекации у женщин обусловлены именно наличием переднего ректоцеле [1, 4, 5]. Исследования последних лет показали, что данная патология, выявляемая у 15–43% женщин, с трудом поддается лечению. При этом, эффективность использования различных по методике и сложности способов оперативной коррекции оставляет желать лучшего [2, 3, 6]. Об этом свидетельствует тот факт, что более четверти оперированных пациенток подвергаются повторным хирургическим вмешательствам вследствие неэффективности результата, либо развития рецидива ректоцеле [1, 2, 3, 7, 8]. Учитывая современные тенденции и весьма высокий удельный вес послеоперационных осложнений и неудовлетворительных результатов хирургического лечения, а также разнообразие существующих оперативных методов и хирургических технологий, следует заключить, что проблема лечения больных с ректоцеле актуальна и требует углубленного изучения.

Известно, что ведущая роль в патогенезе ректоцеле принадлежит расхождению передних порций мышц поднимающих задний проход, истончению и перерастяжению ректовагинальной перегородки с формированием дивертикулообразного выпячивания передней стенки прямой кишки [2, 3, 7]. В двух третях наблюдений изучаемая патология развивается у женщин, перенесших в анамнезе избыточные физические нагрузки, тяжелые многократные роды, а также роды крупным плодом, что зачастую является пусковым механизмом в развитии рассматриваемой патологии [1, 4, 5, 9, 10].

В последние годы всё более активно используются новые методы оперативного лечения ректоцеле, которые заключаются в использовании аппаратных технологий. Одной из них является слизисто-подслизистая резекция прямой кишки при помощи механического циркулярного сшивающего аппарата (операция Лонго). Предложенная для лечения геморроя, модифицированная операция Лонго нашла применение в том числе у пациенток с ректоцеле. Это вмешательство позволяет менее травматично, по сравнению с другими методами, корректировать избыток ткани по передней стенке прямой кишки [2, 3, 8, 11]. Однако изолированное применение данного способа далеко не всегда обеспечивает стойкий положительный эффект, так как ведущим среди известных факторов патогенеза ректоцеле является расхождение передних порций леваторов. В связи с вышеизложенным, особое внимание привлекли перспективные предложения отдельных авторов [2, 6, 12] дополнять операцию Лонго различными модификациями сфинктеролеваторопластики.

Цель исследования: повышение эффективности оперативного лечения ректоцеле за счет обоснования дифференцированного лечебного алгоритма и разработки оригинального способа оперативного лечения, включающего эндоректальную циркулярную слизисто-подслизистую резекцию в сочетании с передней леваторопластикой.

Материал и методы

Проведен комплексный анализ результатов обследования и оперативного лечения 32 пациенток с ректоцеле. Средний возраст пациенток составил 51,4 года. Диагностический алгоритм, помимо традиционных клинических, лабораторных и инструментальных (включая ано- и ректоскопию) исследований, включал проведение эндоректального УЗИ, аноректальной манометрии и электромиографии. Показания к операции определялись на основании клинических данных с учетом объективных качественных и количественных результатов инструментального исследования. В предоперационном периоде пациентки консультированы урологом, гинекологом. У 12 пациенток использованы методы передней сфинктеролеваторопластики, у 8 – эндоректальной аппаратной циркулярной слизисто-подслизистой резекции (по методу Лонго). Полученный клинический опыт позволил разработать оригинальный метод комбинированного хирургического лечения ректоцеле, сочетающий в себе технологии эндоректальной циркулярной слизисто-подслизистой резекции и передней леваторопластики (заявка на патент РФ, получена приоритетная справка № 2013111352 от 13.03.2013г.). Заявляемая методика была предложена на кафедре хирургических болезней №2 ГБОУ ВПО РостГМУ. Способ заключается в выполнении циркулярной резекции слизисто-подслизистого слоя прямой кишки с применением циркулярного сшивающего аппарата, адаптированного для метода Лонго, дополненной иссечением избытка слизистой задней стенки влагалища и модифицированной методикой передней леваторопластики. Для реализации способа мы использовали аппараты GRENA (производства Великобритании), марок DCSS-32F, DCSS-33F, DCSS-34U, отличавшиеся диаметром «головки» и глубиной емкости основной части, выбор аппарата осуществляли в зависимости от размеров ректоцеле. Способ апробирован у 12 больных с ректоцеле II и III степени в хирургическом отделении клиники ГБОУ ВПО РостГМУ.

Сроки послеоперационного мониторинга составили не менее 4-х месяцев, с обязательными контрольными осмотрами через 4 и 12 недель после операции.

Результаты и обсуждение

Анализ клинической симптоматики подтвердил доминирование среди жалоб проявлений обструктивной дефекации. Так, бесспорно, наиболее распространенными жалобами при опросе были чувство неполного опорожнения прямой кишки и затрудненная дефекация, выявленные у 100% пациенток. Кроме того, 22 пациентки (68,8%) обращали внимание на необходимость применения ручного пособия при акте дефекации, а 7 женщин (21,8%) прибегали к регулярному использованию очистительных клизм. С целью облегчения опорожнения прямой кишки 15 (46,8%) обследованных пациенток бесконтрольно применяли слабительные препараты. Отметим, что в патогенезе большинства отмеченных клинических проявлений ведущую роль играет опущение тазового дна, а также дисфункция его фасциально-мышечных структур.

В группе больных, которым выполнена традиционная передняя сфинктеролеваторопластика, после устранения ректоцеле III степени отмечено 2 рецидива заболевания (16,7%) в сроки от 3 месяцев, кроме того, еще у 2 женщин (16,7%) при отсутствии рецидива сохранялись умеренно



выраженные проявления обструктивной дефекации при минимизации жалоб. Других осложнений не отмечалось. После ликвидации ректоцеле методом Лонго в традиционном варианте рецидивов не было, однако, у 2 больных (25%) имели место некупируемые консервативно, выраженные эвакуаторные расстройства при сохранявшемся расхождении передних порций леваторов и манометрически подтвержденной дисфункции мышечных структур тазового дна.

При использовании разработанного оригинального способа эндоректальной циркулярной слизисто-подслизистой резекции, дополненной передней леваторопластикой, рецидивов заболевания интраоперационных осложнений не отмечено. Средняя продолжительность оперативного вмешательства предложенным способом превышала длительность традиционных операций не более, чем на 20 минут. В послеоперационном периоде применялись антибактериальные препараты, анальгетики, пребиотики, слабительные средства по общепринятым схемам. Нагноительных, геморрагических осложнений не отмечено. Чувство неполного опорожнения кишечника после акта дефекации имело место у 2 (16,7%) больных. Данные жалобы купированы в течение 10 суток на фоне проводимой комплексной терапии. После хирургического вмешательства у 11 (91,6%) больных не наблюдалось ранее выявленного выпячивания стенки прямой кишки во влагалище, но у 1 (8,3%) пациентки, ранее имевшей ректоцеле размером более 7 см, в послеоперационном периоде сохранялись тенезмы. При амбулаторном контрольном обследовании спустя 3 месяца после операции ранее предъявляемые жалобы нивелированы, рецидива заболевания у больной не отмечено, констатирована компенсация синхронной и рефлексорной деятельности запирательного аппарата. Резистентных к послеоперационной корректирующей терапии эвакуаторных расстройств в рассматриваемой группе не было.

Сроки послеоперационного пребывания в стационаре составили от 6 до 9 суток.

Полученные результаты были достигнуты благодаря ликвидации пролапса передней стенки прямой кишки (что устранило проявление обструктивной дефекации и обеспечило адекватное опорожнение прямой кишки), восстановлению ректовагинальной перегородки с одномоментной ее реконструкцией. Считаем, что именно это дало возможность снизить вероятность рецидивов в послеоперационном периоде, а также достичь адекватной

коррекции расхождения мышц, поднимающих задний проход и, следовательно, предотвратить вновь развитие дисфункции мышц тазового дна и повторное появление патогенетических факторов развития рецидива ректоцеле.

Заключение

Выбор оптимального способа хирургического лечения пациенток с ректоцеле следует осуществлять с учетом индивидуальных критериев - размеров ректоцеле, выраженности дисфункции тазового дна и аноректальных эвакуаторных расстройств. Разработанный алгоритм диагностики дает возможность объективизировать выбор способа операции. У пациентов, оперированных с использованием разработанного нами способа, достигнут удовлетворительный функциональный результат в отдаленные сроки, отсутствовали рецидивы ректоцеле. Полученные данные позволяют заключить, что применение разработанного способа оперативного лечения ректоцеле, направленного на основные звенья патогенеза, позволяет: достичь купирования обструктивной дефекации; снизить вероятность послеоперационных рецидивов; сократить длительность послеоперационного пребывания в стационаре, а также сроки медицинской и социальной реабилитации больных. Полученный эффект достигается за счет одномоментного выполнения циркулярной слизисто-подслизистой резекции нижеампулярного отдела прямой кишки и создания удерживающего фасциально-мышечного каркаса (сфинктеролеваторопластика). При наличии ректоцеле размерами более 4-5 см целесообразно применять данную методику ввиду того, что она, наряду с устранением избытка слизистой оболочки стенки прямой кишки и влагалища, обеспечивает возможность восстановления типовой анатомии, ремоделирования удерживающего фасциально-мышечного каркаса тазового дна и промежности.

Таким образом, разработанный оригинальный комбинированный способ эндоректальной циркулярной слизисто-подслизистой резекции, дополненной иссечением избытка слизистой влагалища и передней леваторопластикой, позволяет существенно оптимизировать функциональные результаты лечения больных с ректоцеле II-III степени и перспективен для широкого внедрения в повседневную клиническую практику колопроктологических стационаров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аминев А.М. Руководство по проктологии / А.М. Аминев. - Куйбышев, - т. 4, С. 388-460.
2. Ачкасов С.И. Справочник по колопроктологии / С.И. Ачкасов, Л.А. Благодарный, А.В. Бойко - М.: «Литтера», 2012. - 608 с.
3. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии / Г.И. Воробьев. - Ростов-на-Дону: «Феникс», 2006. - С. 203 - 209.
4. Генри М., Свош М. (ред.). Колопроктология и тазовое дно: Пер. с англ. / М. Генри, М. Свош - М.: «Медицина», 1988. - 459 с.
5. Федоров, В.Д., Проктология / В.Д. Федоров, Ю.В. Дульцев - М.: «Медицина», 1984. - С. 131 - 136.
6. Кузьминов А.М. Эндоректальная циркулярная проктопластика в лечении ректоцеле / А.М. Кузьминов, Л.П. Орлова, И.В. Зароднюк, В.Ю. Королик, Ю.А. Джанаев, Ш.Т. Минбаев // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии Под редакцией академика РАМН В.Т. Ивашкина. - М.: ИД «М-Вести», 2011. - С. 75 - 81.
7. Грошилин В.С. Послеоперационная реабилитация при анальных трещинах / В.С. Грошилин, А.А. Погосян // Врач. - 2010. - №11. - С. 47-50.
8. Boccasanta P. Which surgical approach for rectocele? A multicentric report from Italian coloproctologists / P. Boccasanta, M. Venturi, G. Calabro et al. // Tech. Coloproctol. - 2001. - Vol. 5, N 3. - P. 149-156.
9. Altomare D.F. Veglia Combined perineal and endorectal repair of rectocele by circular stapler. A novel surgical technique / D.F. Altomare, M.A. Rinaldi // Dis. Colon Rectum. - 1999. - Vol. 45, N 11. - P. 1549-1551.



10. Gorsch R.W. Proctologic anatomy / R.W. Gorsch // – Baltimore. – 1985. – P. 21–23, 35–42.
11. Regadas F.S. Transanal repair of rectocele and full rectal mucosectomy with one circular stapler: a novel surgical technique/ F.S. Regadas, S.M. Regadas, L.V. Rodrigues et al. // Tech. Coloproctol. – 2005. – N 9. – P. 63–66.
12. Reboa G. The impact of stapled transanal rectal resection on anorectal function in patients with obstructed defecation syndrome/ G. Reboa, M. Gipponi, M. Logorio et al. // Dis. Colon Rectum. – 2009. – Vol. 52, N 9. – P. 1598–604.

ПОСТУПИЛА 02.10.2013

УДК 617.735-007. 17-08

А.Н. Епихин, Р.В. Гайбарян, Ю.Н. Епихина

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ВЛАЖНОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПУТЁМ ВВЕДЕНИЯ БЕВАЦИЗУМАБА НА ВЯЗКОМ НОСИТЕЛЕ В СУБТЕНОНОВО ПРОСТРАНСТВО (предварительные результаты)

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра глазных болезней № 1*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: kgb1rostgmu@yandex.ru

Цель: оценить возможность клинического применения субтенонового введения бевацизумаба на вязком носителе с целью усиления и пролонгации терапевтического эффекта при лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД).

Материалы и методы: В исследование включены 6 пациентов (6 глаз) с влажной формой ВМД, которым проводилось введение бевацизумаба в дозе 5 мг (0,2 мл) в заднее субтеноново пространство на вязком носителе – гидроксипропилметилцеллюлозе (заявка на патент на изобретение РФ № 2013105697 от 11.02.2013). Всем пациентам проводилось визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография и флюоресцентная ангиография. Срок наблюдения 3 месяца.

Результаты: Средние значения остроты зрения с коррекцией улучшились после лечения (с 0,06 до 0,2). Средняя центральная толщина сетчатки сократилась после лечения у всех пациентов (с 363,5 мкм до 309 мкм). Также мы наблюдаем значительное уменьшение транссудативных процессов в сетчатке у всех пациентов и сокращение субретинальной неоваскулярной мембраны в 1,2 раза, что говорит о подавлении активности хориоидальной неоваскуляризации. Эффект отмечался на протяжении всего срока наблюдения.

Заключение: Субтеноновое введение бевацизумаба является безопасным и оказывает положительный эффект при влажной ВМД, а применение его на вязком носителе оказывает пролонгированное действие.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, бевацизумаб, заднее субтеноново пространство.



A.N. Epihin, R.V. Gaibaryan, U.N. Epihina

PROLONGED THERAPY WET FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION BY THE INTRODUCTION OF BEVACIZUMAB ON THE VISCOUS MEDIA IN SUBTENON SPACE (PRELIMINARY RESULTS)

Rostov State Medical University,
Department of Eye Diseases № 1

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: kgb1rostgmu@yandex.ru

Purpose: To evaluate the clinical application subtenon administration of bevacizumab on the viscous media with the purpose of strengthening and prolong of therapeutic effect in the treatment of wet form of age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: The study included 6 patients (6 eyes) with the wet form of AMD, who underwent the introduction of bevacizumab at a dose of 5 mg (0.2 ml) into the back subtenon space for viscous media – hydroxypropylmethylcellulose (the patent application on the invention of the Russian Federation №2013105697 from 11.02.2013). All patients underwent visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, fundus photographic recording, optical coherence tomography and fluorescein angiography. The follow-up 3 months.

Results: The mean values of visual acuity with correction improved after treatment (from 0.06 to 0.2). Central retinal thickness average decreased after treatment all patients (363.5 μ m to 309 μ m). Also, we have seen a significant decrease in transsudativnyh processes in the retina in all patients and reducing the suretinal of a neovascular membrane into 1.2 times, that speaks about suppression of activity choroidal neovascularization. The effect was observed throughout the period of observation.

Summary: Subtenon introduction of bevacizumab is safe and has a positive effect in wet AMD, and its application to a viscous media has a prolonged effect.

Keywords: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, bevacizumab, back subtenon space.

Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением центральной зоны глазного дна (макулы), при котором страдают сетчатка, пигментный эпителий и хориокапилляры. ВМД является ведущей причиной снижения зрения у людей в пожилом возрасте в экономически развитых странах [1,2]. Клинически ВМД делится на два типа: сухую (атрофическая) и влажную (экссудативная). Сухая ВМД характеризуется макулярными друзами, гиперплазией и атрофией пигментного эпителия сетчатки, наряду с медленной потерей зрения. Влажная ВМД является одной из основных причин слепоты, и у пациентов проявляется хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) с субретинальным кровоизлиянием, экссудацией, субретинальным фиброзом или кровоизлиянием в стекловидное тело [3], приводит к серьезному и, если не лечить, необратимому снижению остроты зрения за короткий срок.

Основная роль в патогенезе влажной ВМД принадлежит патологическому ангиогенезу и связанному с ним фактору роста эндотелия сосудов - Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [4,5]. Анти-VEGF препараты безопасно и эффективно препятствуют развитию хориоидальной неоваскуляризации, стабилизации и улучшению остроты зрения и уменьшению отека [6,7]. В

настоящее время в России доступны два препарата — бевацизумаб (Авастин) и ранибизумаб (Луцентис). Недавнее исследование CATT (Communications Advanced Technologies) подтвердило практически одинаковую эффективность данных препаратов.

На сегодняшний день одним из основных методов лечения влажной ВМД является использование ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF препараты) путем ежедневного введения их в стекловидное тело (интравитреально). Данный способ введения имеет ряд недостатков: ограничен объем вводимого вещества; он небезопасен и несёт риски асептического и септического поражения стекловидного тела; имеется нестойкий терапевтический эффект, что требует частого, вплоть до 1 раза в месяц, повторения инъекции; учитывая стоимость препарата, такой подход является финансово затратным для пациентов.

Метод введения лекарственных препаратов в субтенозное пространство лишен вышеперечисленных недостатков, что было доказано ранее [8]. Поэтому альтернативой интравитреальному введению ингибиторов ангиогенеза может служить их субтенозное введение. Манипуляция малотравматична и характеризуется минимальным риском осложнений. В связи с этим достаточно перспективным и актуальным представляется изучение субтенозного введения ингибитора ангиогенеза



при влажной ВМД. Кроме того, большой интерес представляет изучение эффекта от применения вязкого носителя для доставки основного препарата.

Цель работы - оценка возможность клинического применения субтенонового введения бевацизумаба на вязком носителе с целью усиления и пролонгации терапевтического эффекта при лечении влажной формы ВМД.

Материалы и методы

В основу работы включены результаты клинических исследований, проведенных на кафедре глазных болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета. Произведен анализ обследования и лечения 6 пациентов (6 глаз) с влажной ВМД в возрасте от 60 до 85 лет, из них 2 мужчин и 4 женщины. Длительность заболевания от 2 месяцев до 2-х лет. Исследование носило характер нерандомизированного проспективного клинического исследования в пределах одной группы пациентов.

Комплексное офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения, биомикроскопию, офтальмоскопию, фоторегистрацию на фундус камере F450 (Carl Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию (ОКТ) на томографе Cirrus (Carl Zeiss, Германия) и флюоресцентную ангиографию (ФАГ) на ретинальной камере Торсон (Япония). Обследование пациентов проводилось до введения Бевацизумаба и после — через 5 дней, 2 недели, 1 месяц, 3 месяца.

Пациентам через 2-3 мм разрез конъюнктивы и теноновой капсулы в нижне-наружном квадранте глазного яблока в 7 мм от лимба посредством канюли вводили в заднее субтеноново пространство 5 мг (0,2 мл) бевацизумаба (Hoffman-la-Roche), в качестве вязкого носителя использовали 1 мл 2% раствора гидроксипропилметилцеллюлозы (заявка на патент на изобретение РФ № 2013105697 от 11.02.2013).

Результаты

По данным исследований, у трех пациентов было выявлено наличие в макуле субретинальной неоваскулярной мембраны без фиброзного процесса (СНМ) и у трех наличие СНМ с фиброзным процессом (ФСНМ).

Значения остроты зрения с коррекцией перед началом лечения в среднем составляло 0,06. После лечения через 5 дней — 0,07; через 2 недели — 0,09; через 1 месяц — 0,2; через 3 месяца — 0,2.

По результатам ОКТ мы оценивали четыре параметра. Это центральная толщина сетчатки, размеры СНМ (высота), наличие транссудативной жидкости (отёк) в сетчатке, объём патологических изменений в макулярной области.

Центральная толщина сетчатки имела тенденцию к снижению. В среднем она составляла до лечения 363,5 мкм, а через три месяца после лечения — 309 мкм.

Высота СНМ также имела тенденцию к снижению и в среднем составляла до лечения 361,6 мкм, а через три месяца после лечения — 317,1 мкм (рис.1, 2).

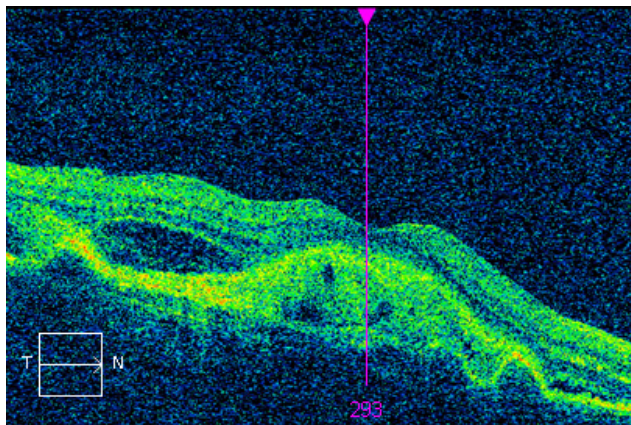


Рисунок 1. ОКТ сетчатки пациента до лечения.

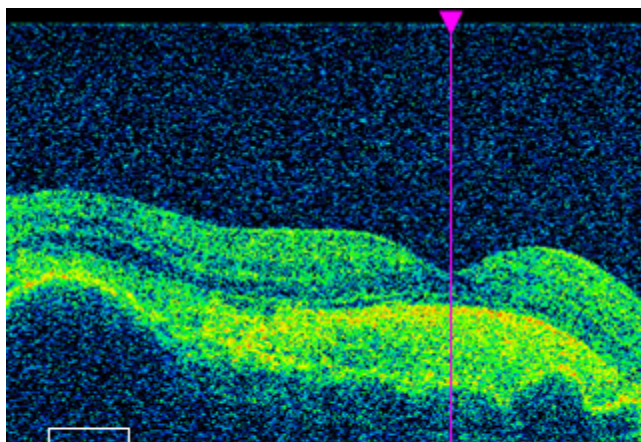


Рисунок 2. ОКТ сетчатки пациента после лечения.



Из 6 обследуемых пациентов у 3-х было выявлено наличие поликистозного отека в сетчатке, у 4-го — обширная высокая серозная отслойка нейроэпителия с невысокими отслойками пигментного эпителия, и у 5-го — плоская серозная отслойка нейроэпителия, у 6-го — отсутствовали транссудативные процессы в сетчатке. После лечения в процессе периода наблюдения отмечалось уменьшение поликистозного отека, частичное рассасывание интратетинальных кист, прилегание сетчатки в зонах отслойки нейроэпителия. У одного пациента через 2 месяца после лечения отмечено появление плоской серозной отслойки нейроэпителия и увеличение высоты СНМ (с 297 мкм до 507 мкм). У остальных отрицательной динамики не наблюдалось, отмечалась стабилизация процесса.

Объем патологических изменений в макулярной области до лечения составлял в среднем $12,6 \text{ мм}^3$, через 3 месяца — $10,5 \text{ мм}^3$.

Данные ФАГ были показательны в основном у пациентов без субмакулярного фиброза и определялось уменьшением просачивания и накопление флуоресцеина, а, следовательно, уменьшение зон транссудативных процессов по площади у четверых пациентов (67%).

Обсуждение

Средняя центральная толщина сетчатки значительно сократилась в результате лечения у всех пациентов (с $363,5 \text{ мкм}$ до 309 мкм). Также мы наблюдаем значительное уменьшение транссудативных процессов в сетчатке у всех пациентов и сокращение СНМ в 1,2 раза. Что говорит о подавлении активности ХНВ, подтвержденное данными ФАГ.

Средние значения остроты зрения с коррекцией значительно улучшились после лечения (с 0,06 до 0,2). Причем значительное улучшение остроты зрения наблюдалось у пациентов без фиброзного процесса в макуле (в 3-х случаях). Незначительное улучшение остроты зрения у 1-го пациента с фиброзной СНМ, в остальных двух случаях острота зрения не изменилась. Очевидно, что причиной этого являются исходные более выраженные дегенеративные изменения в макуле в виде разрушения пигментного эпителия, дегенерации фоторецепторов в зоне СНМ, изменения в слое хориокапилляров.

У 2-х пациентов определялись центральные относительные скотомы, которые постепенно уменьшались по-

сле инъекции. У одного пациента отмечалось искажение предметов (метаморфопсии), которые также исчезли после инъекции.

Обращает на себя внимание, что после одной инъекции бевацизумаба в субтеноново пространство на вязком носителе наступила частичная регрессия СНМ, что выразилось в уменьшении размеров мембраны, исчезновении интратетинального отека, прилегания отслойки пигментного эпителия и нейроэпителия на протяжении периода наблюдения. У одного пациента отмечено появление плоской отслойки нейроэпителия и увеличение размеров СНМ через 2 месяца после инъекции, у остальных процесс стабилизирован. Это и показывает пролонгированное действие анти-VEGF препарата при введении его в субтеноново пространство на вязком носителе, что позволяет сократить количество инъекций.

Таким образом, лечение больных с влажной формой ВМД с помощью введения бевацизумаба в субтеноново пространство на вязком носителе оказывает положительный эффект, который заключается в определенной степени восстановлении структуры макулярной области, значительном уменьшении или полностью ликвидации отека сетчатки в макуле, позволяет добиться регрессии СНМ и, в ряде случаев, повысить остроту зрения.

Следует отметить, что необходим динамический контроль за пациентами после инъекции и при появлении малейших признаков активности ХНВ, необходимо выполнение повторной инъекции.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют безопасность субтенонового применения бевацизумаба и положительный эффект при влажной ВМД. Данный метод показывает более длительный эффект действия анти-VEGF препарата при ХНВ, в отличие от интравитреального введения, которое требует 1-2-х месячных инъекций. Дальнейшее уточнение эффективности и безопасности субтенонового введения бевацизумаба на вязком носителе потребует больших размеров выборки и более длительный период наблюдения и, возможно, включение более ранних форм влажной ВМД, когда можно получить более высокий и стойкий функциональный эффект, что является особенно важным для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология / Ю.С. Астахов, А.Б. Лисочкина, Ф.Е. Шадриневич и др. / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 82 с.
2. Ермакова Н.А., Рабданова О.Ц. Основные этиологические факторы и патогенетические механизмы развития возрастной макулярной дегенерации // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 3. - С. 15-17.
3. Ni Z. Pathological anatomy and clinical of ophthalmology. 1st edition. - Shanghai Scientific Popularization Publishing House: Shanghai, 2002. - P.281-282.
4. Роль фактора роста эндотелия в развитии субретинальной неоваскуляризации различного генеза / М.В. Будзинская, Р.В. Балацкая, Т.Н. Киселева и др. // Офтальмоиммунология: итоги и перспективы: матер. научн.-практ. Конф. - М., 2007. - С. 70-73.
5. Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Ho A.C. Age-Related Macular Degeneration // New Engl. J. Med. - 2000. - V. 342. - P. 483-492.
6. Bressler N.M. Antiangiogenic approaches to aged-related macular degeneration today // Ophthalmol. - 2009. - V.116(10 Suppl). - P. 15-23.
7. Schouten J.S., La Heij E.C., Webers C.A., Lundqvist I.J., Hendrikse F. Asystematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2009. - P. 1-11.
8. Елисеева Т.О., Свирин А.В., Бишеле Н.А., Бродская М.В. Сравнение клинической эффективности различных путей введения трентала при гипоксических состояниях заднего отрезка глаза // Вестник офтальмологии. - 2000. - №1. - С. 33-36..

ПОСТУПИЛА 19.07.2013



В.М. Женило, Д.В. Мартынов, Д.И. Томащук

СЕДАЦИЯ С СОХРАНЕННЫМ СОЗНАНИЕМ ПРИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ ПОД РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИЕЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: trakrium12345@yandex.ru

Цель: разработка методики седации с сохранённым сознанием при каротидной эндартерэктомии под регионарной анестезией и способа мониторинга глубины седации с использованием шкал степени седации и показателей BIS мониторинга.

Материалы и методы: В исследование включались пациенты, которым выполнение каротидной эндартерэктомии планировалось под регионарной анестезией, без установки внутрипросветного шунта. Каротидная эндартерэктомия была выполнена у 72 человек в возрасте от 50 до 80 лет. После выполнения регионарной блокады начинали инфузию пропофола по целевой концентрации с помощью системы индивидуальной целевой концентрации Диприфьюзортм,

Результаты: в течение анестезии выделено 5 этапов, каждый из которых требовал своего уровня седации. Зависимость показателей BIS индекса и степени седации по RAMSAY от индивидуальной целевой концентрации пропофола позволяет количественно оценивать степень седации и индивидуально подбирать необходимый уровень седации. В результате в период пережатия внутренней сонной артерии пациенты могли активно сотрудничать с анестезиологом для проведения динамического неврологического контроля.

Результаты: Выполнение операции каротидной эндартерэктомии в условиях седации пропофолом с сохранённым сознанием позволяет использовать все плюсы регионарной анестезии, создавая при этом достаточно комфортные условия для пациентов. На этом фоне возможно проведение динамического неврологического контроля с поддержкой постоянного вербального контакта.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, пропофол, целевая концентрация, сохранённое сознание, динамический неврологический контроль.

V.M. Zenilo, D.V. Martynov, D.I. Tomashchuk

SEDATION WITH PRESERVED CONSCIOUSNESS IN CAROTID ENDARTERECTOMY UNDER REGIONAL ANESTHESIA

Rostov State Medical University,

Anaesthesiology and Critical Care Medicine Department

29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: trakrium12345@yandex.ru

Purpose: Development of methods of sedation with preserved consciousness in carotid endarterectomy under regional anesthesia and a way to monitor the depth of sedation using scales degree of sedation and indicators BIS monitoring.

Materials and Methods: The study included patients to whom performance of CEA was planned under regional anesthesia without the installation of an intraluminal shunt. CEA was performed to 72 patients aged 50 to 80 years. After performing the regional block, we started infusion of propofol target concentration using diprifusor TCI system.

Results: During anesthesia, we have allocated five stages, each of which required a level of sedation. The Dependence of BIS index and the degree of sedation RAMSAY from propofol TCI, allows quantitatively assess the degree of sedation and individually select the desired level of sedation. As a result, during cross-clamping of the ICA patients can actively cooperate with the anesthetist for dynamic neurological control.

Summary: The operation CEA under sedation with preserved consciousness allows to use all the advantages of regional anesthesia, creating fairly comfortable environments for patients. Rare cases of respiratory depression, sedation allows the independent external patient's breathing. That allows dynamic neurological control and to maintain constant verbal contact.

Keyword: Carotid endarterectomy, propofol, target concentration, preserved consciousness, dynamic neurological monitoring.



Введение

На сегодняшний день анестезиологическое пособие при каротидной эндаРТерэктомии (КЭАЭ) остается предметом дискуссии. Существует два принципиально разных подхода к пособию при этих операциях – общая (ОА) и регионарная анестезия (РА). У каждого метода анестезии имеются свои сторонники и непримиримые противники, приводящие достаточно убедительные доводы и аргументы как «за», так и «против» обеих методик [1]. Основные плюсы общей анестезии достаточно хорошо известны:

- надёжный контроль над верхними дыхательными путями пациента (интубация трахеи);

- возможность контроля и манипуляции уровнем углекислого газа в крови;

- фармакологическая защита головного мозга при помощи барбитуратов;

- общий комфорт операции для пациента, вне зависимости от её продолжительности [2].

В то же время общая анестезия имеет и свои существенные недостатки, в первую очередь необходимость дополнительного нейромониторинга с целью ранней диагностики церебральной ишемии на этапе кроссклампинга внутренней сонной артерии (ВСА), стресс связанный с интубацией, а также экстубацией трахеи. При общей анестезии отмечается достоверно более высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [2-4].

Нельзя не учесть тот факт, что РА позволяет отказаться от необходимости интубации трахеи, и тем самым максимально достоверно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с общей анестезией. При РА отмечается достоверно меньше операций с применением внутрипросветного шунта. И, самое главное, РА позволяет полностью отказаться от любых видов нейромониторинга, так как при этом способе анестезии возможен непосредственный динамический контроль за состоянием пациента на этапе пережатия ВСА [3,5]. Несмотря на все перечисленные преимущества РА, ей присущи и определенные недостатки, в первую очередь дискомфорт пациента, находящегося «на своей собственной операции», недостаточная аналгезия при неадекватно выполненной блокаде, определенный риск потери контроля над дыхательными путями при развитии неврологического дефицита [6]. Некоторыми авторами предлагается методика «сбалансированной регионарной анестезии», то есть комбинации общей и регионарной анестезии. В этом случае нивелируются отрицательные стороны РА, но в то же время и теряется основной смысл РА, обеспечивающей динамический неврологический контроль в период пережатия ВСА [7].

Важным аспектом, на наш взгляд, является комфорт пациента во время оперативного вмешательства под РА [8]. Для решения этого вопроса во время выполнения операции КЭАЭ нами предложен метод седации с сохраненным сознанием пациента. Этот метод позволяет достигнуть следующих целей. В первую очередь – уменьшение тревожности, обусловленной присутствием пациента в операционной, а также снижение дискомфорта пациента во время проведения операции КЭАЭ, связанного с необычной для него обстановкой, неудобным положением на операционном столе, выполняемыми манипуляциями.

На этапе пережатия ВСА пациент седатирован, но находится в сознании, доступен речевому контакту, способен выполнять команды, что обеспечивает возможность динамического неврологического контроля. Всё это определяет некоторые требования к применяемым для седации препаратам: они должны обладать чёткой зависимостью доза-эффект, то есть должны быть легко управляемыми, не вызывать кумуляции, давать быстрое пробуждение. Всеми выше перечисленными свойствами по данным литературы обладает пропофол и в наибольшей степени подходит для решения поставленных задач, особенно при применении методики введения по целевой концентрации [9,10].

Немаловажным является возможность «количественной оценки» глубины седации с использованием BIS-мониторинга, зарекомендовавшего себя как наиболее доступный и эффективный метод оценки глубины гипнотического воздействия [11,12]. Благодаря интраоперационному применению BIS-мониторинга удастся вести мониторинг глубины наркотического сна в постоянном контакте с пациентом, избегая недостаточной или чрезмерной седации, создания психоэмоционального комфорта в переоперационном периоде. Ориентируясь на показатели BIS-мониторинга, возможен индивидуальный подбор доз седативных препаратов для каждого пациента. Дозы гипнотиков в ряде случаев отличаются от рекомендуемых в сторону уменьшения или увеличения [13].

Помимо использования BIS-мониторинга, нами применялась субъективная оценка глубины седации с использованием специально разработанных шкал [14]. С нашей точки зрения, в качестве метода измерения и оценки глубины седации, наиболее оптимальна используемая в клиниках шкала RAMSAY [13], которая, при всей своей простоте, позволяет достаточно точно и объективно представить степень седации пациента.

Целью работы – разработка методики седации с сохранённым сознанием при операциях КЭАЭ с использованием инфузии пропофола по целевой концентрации с помощью системы индивидуальной целевой концентрации (ИЦК) Диприфьюзортм и разработка способа мониторинга глубины седации с учетом шкал степени седации и показателей BIS мониторинга.

Материалы и методы

Работа выполнялась на базе отделения сосудистой хирургии клиники ГБОУ ВПО РостГМУ в 2012-2013 гг. В исследование включались пациенты, которым выполнение КЭАЭ планировалось под регионарной анестезией, без установки внутрипросветного шунта. КЭАЭ была выполнена у 72 человек в возрасте от 50 до 80 лет. Характер и частота соматической патологии, а также распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1. Гипертоническая болезнь (ГБ) была выявлена у 67 пациентов (93%). Мультифокальный атеросклероз отмечен у 36 (50%) пациентов. Симптомы поражения коронарных артерий выявлены в 28 случаях (38.9%) наблюдениях. Острый инфаркт миокарда перенесли 11 (15.3%) пациентов. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) перенесли 18 (25%) пациентов, у 9 (12.5%) выявлен сахарный диабет (СД) второго типа, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – у 10-ти (13.9%) пациентов.



Таблица 1.

Распределение пациентов по нозологиям в зависимости от пола и возраста

Нозология	<40	40-50	50-60	60-70	70>	Ж	М
Мультифокальный атеросклероз	-	2	8	15	11	8	28
ГБ	1	3	18	28	17	22	45
ПИКС	-	1	1	6	3		11
ОНМК	-	1	9	5	3	2	16
СД	-	-	3	3	3	4	5
ХОБЛ	1	-	-	3	5	4	6
Поражение коронарного русла	-	-	11	10	7	9	19

Всем пациентам в палате за 30 минут до поступления в операционную выполнялась премедикация внутримышечным введением промедола 10 мг и реланиума 10 мг. После поступления в операционную выполнялась блокада глубокого и поверхностного шейных сплетений, а также шейной ветви лицевого нерва по общепринятым методикам. Блокада выполнялась раствором нарпина 0.75%, вводилось 30-35 мл анестетика. Осуществлялась подача увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью 5 литров в минуту. По общепринятым методикам после предварительной местной анестезии р-ром новокаина 0.5%, производилась пункция и катетеризация внутренней яремной вены и лучевой артерии с целью инвазивного мониторинга артериального (АД) и центрального венозного давления (ЦВД). Мониторное наблюдение проводилось аппаратом Nihon Kohden BSM-6501. Мониторимые параметры: ЭКГ, инвазивное АД, ЦВД, BIS-индекс, SpO₂, динамика сегмента ST, показатели газового состава крови. После выполнения регионарной блокады начинали инфузию пропофола по целевой концентрации с помощью системы ИЦК Диприфьюзортм, до степени седации 4 по RAMSAY. В среднем на данном этапе анестезии ИЦК составляла 1.2-1.4 µg/ml, показатель BIS индекса 63-70.

Результаты

В зависимости от этапа оперативного вмешательства, в течение анестезии нами было выделено 5 основных этапов, каждый из которых требовал своего уровня седации

пациентов. Первый этап - индукция в анестезию - был рассмотрен выше. На втором этапе оперативного доступа поддерживался уровень седации 3-4 по RAMSAY, показатель BIS индекса 65-70, ИЦК составляла в среднем 1.3-1.35 µg/ml. При этом показатели гемодинамики оставались относительно стабильными, снижение СрАД в большинстве случаев не превышало 10 % от исходных показателей, назначение инотропной поддержки потребовалось 5 (7%) пациентам. Внешнее дыхание оставалось стабильным, в показателях газового состава крови не отмечалось резких метаболических колебаний в течение всей анестезии. Третий этап выделения внутренней сонной артерии: уровень седации 3 по RAMSAY, показатель BIS индекса 75-80, ИЦК составляла в среднем 1.05 µg/ml. Пациенты сонливы, доступны речевому контакту, выполняют команды, при этом легко и быстро засыпают, если их не беспокоить. Четвёртый этап — пережатие ВСА: уровень седации 2 по RAMSAY, показатель BIS индекса 80-85, ИЦК составляла в среднем 0.9 µg/ml. Пациенты оставались в сознании, легко контактные, свободно выполняли команды, при этом не чувствовали беспокойства. И пятый этап - этап восстановления кровотока по ВСА: уровень седации 2 по RAMSAY, показатель BIS индекса 80-89%, ИЦК составляла в среднем 0.8 µg/ml. Такая степень седации поддерживалась до конца операции. После наложения швов на кожу инфузия пропофола прекращалась и пациенты переводились в палату АРО при степени седации 1-2 по RAMSAY. В качестве иллюстрации приводится карта седации пациента Ж. 61 г. (Табл. 2).

Таблица 2.

Интрооперационные показатели BIS индекса и степени седации в зависимости от ИЦК. Пациент Ж. 61 г.

Время	10.40	10.50	11.00	11.10	11.20	11.30	11.40	11.50	12.00	12.10	12.20	12.30	12.40	12.50
BIS	68	68	66	66	71	75	76	75	78	85	83	83	80	85
ИЦК	1.3	1.6	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.7
RAMSAY	4	4	4	4	4-3	4-3	3	3	2	2	2	2	2	2
Примечания	Пациент спит, реагирует на громкое обращение				Больной спит легко просыпается при обращении		Больной сонлив, но контактен		Больной спокоен, контактен, выполняет команды					

Выделен период пережатия ВСА. Пояснения в тексте.



Как видно из табл. 2, отмечается однонаправленная тенденция показателей ИЦК пропофола, BIS индекса и степени седации по RAMSAY. Это позволяет индивидуально для каждого пациента подбирать необходимый уровень седации в зависимости от этапа оперативного вмешательства. Этот момент имеет принципиальную важность при операциях КЭАЭ, так как в период пережатия ВСА пациент должен активно сотрудничать с анестезио-

логом для проведения динамического неврологического контроля. Нам удалось определить среднестатистические показатели ИЦК пропофола для каждого этапа седации. В результате к моменту кроссклампинга ВСА степень седации пациентов соответствовала 2 по RAMSAY и поддерживалась на данном уровне в течение всего основного этапа (Рис. 1).

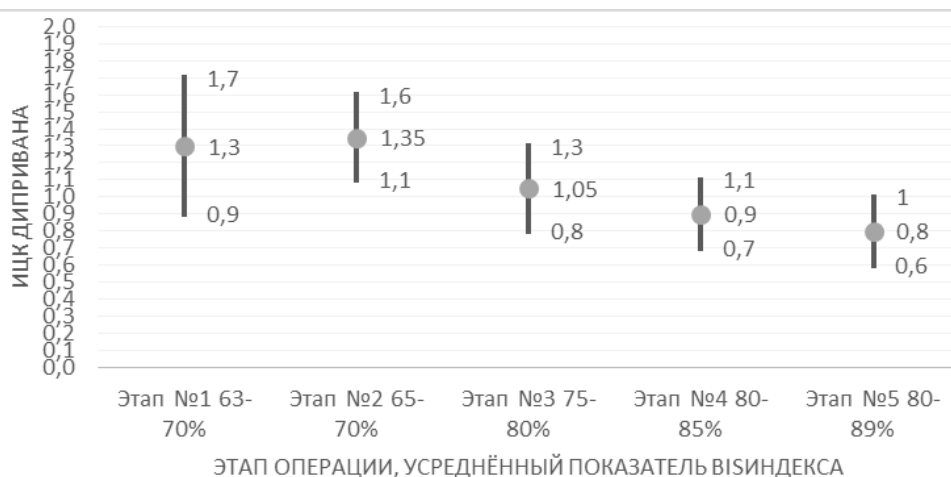


Рисунок 1. Среднестатистические показатели ИЦК пропофола в зависимости от этапа операции.

Для оценки эффективности седации мы использовали также специально разработанную анкету, которую пациенты заполняли на следующий день после операции КЭАЭ. По результатам опроса 83% пациентов считали процедуру комфортной, отсутствие страха и тревоги отметили 100% пациентов, амнезию — 95%, что позволяет считать методику достаточно эффективной.

Несмотря на достаточно позитивную оценку пациентами предложенной методики, нами отмечены следующие осложнения: наиболее частое это депрессивное воздействие пропофола на ССС на этапе индукции, потребовавшее в 5 (7%) случаях введение инотропной поддержки, что, однако, значительно меньше, чем при ОА. По данным литературы, при операциях, проводимых в условиях ингаляционной анестезии (ИА), процент применения инотропных препаратов составил 40-43%, при нейролептаналгезии (НЛА) - 18-20%. [2,3]. Вторым по частоте осложнением являлось психоэмоциональное возбуждение, развившееся у 2 пациентов с предшествующим длительным алкогольным анамнезом. Депрессия дыхания, потребовавшая установки орофарингеального воздуховода, отмечалась у 1 пациента. Синдром послеоперационной тошноты и рвоты в виде непродолжительного эпизода тошноты отмечался у одной пациентки.

Обсуждение и выводы

Проводя анализ клинического материала, можно отметить большой процент пациентов старше 70 лет, а также пациентов с тяжелой соматической патологией. Зачастую именно в этих группах пациентов, по данным литературы, достоверно повышается риск развития периоперационных осложнений. Это делает РА методикой выбора в данных возрастных группах. Достоверно более

низкий процент осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, меньшая частота применения инотропной поддержки, более стабильные показатели системной гемодинамики говорят о преимуществе РА перед методиками ОА при КЭАЭ. И, несомненно, самым ценным при проведении РА при КЭАЭ является возможность динамического неврологического контроля, так как неврологическая симптоматика у пациентов оперированных в условиях ОА, чаще всего в последствии переходит в стойкий неврологический дефицит.

В результате проведенной работы можно сделать вывод, что проведение операции КЭАЭ, в условиях седации с сохранённым сознанием позволяет использовать все плюсы регионарной анестезии, создавая при этом достаточно комфортные условия для пациентов. Высокий процент амнезии, вызванной периоперационным введением пропофола, позволяет пациентам избавиться от негативных воспоминаний, связанных с оперативным вмешательством. Анализ имевших место осложнений анестезии говорит о достаточной безопасности и хорошей переносимости методики. Низкий процент депрессии дыхания при соблюдении рекомендованных дозировок пропофола дает возможность проводить седацию с сохранённым самостоятельным внешним дыханием пациента и динамический неврологический контроль с поддержанием постоянного вербального контакта. Данная методика также позволяет количественно оценивать степень седации на основе показателей ИЦК и BIS индекса, что в совокупности с оценкой седации по шкале RAMSAY обеспечивает возможность стабильного поддержания необходимого уровня седации на всех этапах оперативного вмешательства, тем самым снижая риск передозировки пропофола, а, значит, и такой серьезной проблемы, как дозозависимое угнетение дыхания.



ЛИТЕРАТУРА

1. The GALA Trial. A multicentre randomized trial conducted mainly in Europe to compare primary the risk of stroke, myocardial infarction and death as a result of carotid endarterectomy under either general or local anaesthesia. // URL: <http://www.dcn.ed.ac.uk/qala>. (Дата обращения: 29.10.2013).
2. Maktabi M., Schupfer P. General anesthesia for carotid endarterectomy. // Carotid Artery Surgery. 2000. Loftus CM., Kresowik T.F. (Eds.). Thieme. NY. - p.225-236.
3. Stoneham M., Knighton J. Regional anesthesia for carotid endarterectomy for carotid endarterectomy. // Br. J. Anaesth. 1999. V. 82. P. 910-919.
4. Landesberg G., Erel J., Anner H., et al. Perioperative myocardial ischemia in carotid endarterectomy under cervical plexus block and prophylactic nitroglycerine infusion. // J. Cardiovasc. Anesth. 1998. V. 7. P. 25 - 265.
5. Stoneburner J.M., Nishanian G.P., Cukingnan R.A., et al. Carotid endarterectomy using regional anesthesia: a bench mark for stenting. // Am. Surg. 2002. V. 68. P. 1120-1123.
6. Bowyer M., Zierold D., Loftus J., Egan J. et al. Carotid Endarterectomy: A Comparison of Regional versus General Anesthesia in 500 Operations // Annals of Vascular Surgery. 2000. V.2. P.145-151
7. Бунятян А.А., Трекова Н.А., Мещеряков А.В. и др. Руководство по кардиоанестезиологии. Под ред. Бунятяна А.А., Трековой Н.А. - М.: МИА. 2005. - 688 с.
8. Kenny G.N., Sutcliffe N.P. Target-controlled infusions: stress free anesthesia? // J. Clin. Anesth. 1996. Vol. 8 (Sup. 3). P. 15S-20S.
9. Бунятян А.А. с соавт. Тотальная внутривенная анестезия пропофолом по целевой концентрации // Вестник интенсивной терапии. - 1990. - №1.
10. Флеров Е.В., Стамов В.И., Толмачев К.М., Юматов А.Е., Бунятян А.А. Тотальная внутривенная анестезия на основе инфузии пропофола по целевой концентрации: новое тактическое решение. _ РНЦХ РАМН, г. Москва., 2001 г.
11. Лихванцев В.В., Субботин В.В., Виноградов В.Л. Биспектральный индекс -новый показатель глубины анестезии // Вестник интенсивной терапии. - 1998. - №3.
12. Бычков А.А., Женило В.М., Мартынов Д.В., Здирук С.В.. Нейрофизиологические методы оценки адекватности общей анестезии (Учебно-методическое пособие).- Ростов-на-Дону, 2011. - 53с.
13. Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. // Anesth Clin North Am Annual Anesthet Pharmacol. 1998. V. 2. P. 89-107.
14. Ramsay M. A. E., Savege T. M., Simpson B. R. J. et al. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone // Brit. Med. J. 1974. Vol. 22. P. 656-659.

ПОСТУПИЛА 18.11.2013

УДК 617.58:616.1-007.27:616.831-005

К.Г. Забазнов¹, В.А. Емельянов¹, О.Л. Ерошенко², И.И. Кательницкий¹

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ МОЗГА У БОЛЬНЫХ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ростовский государственный медицинский университет,

¹кафедра хирургических болезней № 1,²кафедра лучевой диагностики.

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

Цель: изучить состояние мозговой гемодинамики у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материалы и методы: больные были разделены на 3 группы в зависимости от степени хронической ишемии нижних конечностей. В 1 группу (67 человек) вошли пациенты со II Б степенью ишемии. Во 2 группу (36 больных) вошли пациенты с III степенью ишемии. В 3 группу вошли 21 пациент с декомпенсацией коллатерального кровообращения в конечности (IV степень ишемии). Состояние кровотока оценивалось по данным ультразвуковой доплерографии на уровнях экстракраниального и интракраниального отделов брахицефальных артерий.

Результаты: у больных с декомпенсацией коллатерального кровообращения нижних конечностей (3 группа) наблюдалось существенное снижение скорости кровотока во внутренних сонных артериях по сравнению с показателями всех остальных групп.

Выводы: тяжелую хроническую ишемию нижних конечностей необходимо рассматривать не только как неблагоприятный фактор для функции нижних конечностей, но и как фактор риска снижения мозговой перфузии и существенного ухудшения ауторегуляторного резерва мозговой гемодинамики.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, гемодинамика мозга, ультразвуковая доплерография, компрессионная проба, линейная скорость кровотока, цереброваскулярная реактивность.

K.G. Zabaznov¹, V.A. Emelyanov¹, O.L. Yeroshenko², I.I. Katelnitskiy¹

THE CONDITION OF BRAIN HEMO DYNAMICS AT PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF ARTERIES OF THE BOTTOM EXTREMITIES

*Rostov State Medical University,**¹Department of Surgical Diseases №1,**²Radiology Department**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: dr.zabaznow@yandex.ru*

Purpose: Examine the state of cerebral hemodynamics in patients with obliterative atherosclerosis of the lower extremities.

Materials and methods: Patients were divided into 3 groups depending on the degree of chronic limb ischemia. In one group (67 people) included patients with B II degree of ischemia. The 2nd group (36 patients) included patients with grade III ischemia. In the 3rd group entered 21 patients with a decompensation of collateral blood circulation into the extremities, being accompanied the expressed pain syndrome (the IV degree of ischemia). State of the blood flow was assessed by Doppler ultrasound data on the levels of the extracranial and intracranial arteries brachycephalic departments.

Results: In patients with decompensation of collateral circulation of the lower limbs (group 3), a significant decrease in the rate of blood flow in the internal carotid arteries in comparison with the indicators of all other groups.

Summary: Severe chronic ischemia of the lower limbs should be seen not only as a negative factor for the lower extremities, but also as a factor in reducing the risk of cerebral perfusion and significant deterioration of autoregulatory reserve of cerebral hemodynamics.

Keywords: atherosclerosis of arteries of the bottom extremities, hemodynamic of a brain, ultrasound dopplerography, compression test, linear speed of a blood-groove, tserebrovaskulyarny reactivity.

Введение

Атеросклеротическое поражение брюшной аорты, артерий нижних конечностей наблюдаются довольно часто [1,2]. Больные с атеросклеротическим поражением брюшной аорты и артерий нижних конечностей являются наиболее сложной категорией пациентов, как по выбору адекватного метода хирургического лечения, так и в отношении результатов лечения [3,4].

Об актуальности данной проблемы свидетельствует также и значительное количество ишемических нарушений мозгового кровообращения, возникающих после реконструктивных операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей. По данным [5,6] такие осложнения встречаются в 16 - 22%. Цель: изучение мозговой гемодинамики у больных с атеросклеротическим поражением ветвей брюшной аорты и артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

Состояние мозговой гемодинамики было изучено у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), находящихся на лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии клиники Ростовского государственного медицинского университета. Исследования выполнено у 110 пациентов.

Средний возраст обследованных больных составил 61 год (диапазон колебания от 51 до 72 лет). Большинство из них были мужчины – 77 человек (70%); женщин – 33 человека (30%).

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от степени хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК). В 1 группу (67 человек) вошли пациенты со II Б степенью ХИНК. Средний возраст обследуемых составил 58,7±7,3 лет. Во 2-ю группу (36 больных) вошли пациенты с III степенью ХИНК. Средний возраст – 59,6±6,7 лет. В 3-ю группу вошли 21 пациент с декомпенсацией коллатерального кровообращения в конечности, сопровождающейся выраженным болевым синдромом (IV степень ишемии). Средний возраст составил – 61,5±6,2 лет.

Кроме того, у 11 пациентов этой группы наблюдался ишемический отек стопы и нижней 1/3 голени, у 4 больных наблюдался сухой некроз и у 6 – были трофические язвы.

Для сравнения состояния гемодинамики мозга здорового человека была введена контрольная группа волонтеров из 22 человек без атеросклеротического поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей, средний возраст которых составил 54±5,2 года.

Состояние кровотока оценивалось по данным ультразвуковой доплерографии на уровнях экстракраниального и интракраниального отделов брахицефальных артерий (БЦА).

Изучались такие показатели, как линейная систолическая скорость кровотока (Vs), средняя скорость кровотока (Vm), индекс циркуляторного сопротивления (IR) по внутренним сонным (BCA) и средним мозговым артериям (CMA).

Для более полной оценки кровотока в мозговых артериях нами была использована компрессионная проба, характеризующая цереброваскулярную реактивность



(ЦВР). Измерение коэффициента прироста скорости кровотока ($K\Delta V$) в определенной степени так же отражает функциональные качества головного мозга.

Результаты

У пациентов 1 и 2 групп были выявлены незначительные изменения показателей гемодинамики в ВСА в сравнении с данными контрольной группы.

Однако у больных с декомпенсацией коллатерального кровообращения нижних конечностей и с выраженным

болевым синдромом в покое (3 группа) наблюдалось более существенное снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) во внутренних сонных артериях по сравнению с показателями всех остальных групп.

Изучение показателя IR в ВСА пациентов 3 группы выявило повышение сосудистого сопротивления на 7,8% ($p < 0,01$) по отношению к контрольной группе и на 10,9% ($p < 0,01$) в сравнении с данными больных 1 и 2 групп (Табл. 1).

Таблица 1.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛСК И IR ВО ВНУТРЕННИХ СОННЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ С ХИНК ($M \pm m$)

Группы	ВСА		
	Vs (см/сек)	Vm (см/сек)	IR
Контрольная группа (22)	59±2,3	37±7,3	0,6±0,02
1 группа II стадия (67)	64±1,7	40±0,8	0,58±0,01
2 группа III стадия (36)	62±2,7	38±1,3	0,59±0,02
3 группа IV стадия (21)	64±2,4	36±1,8	0,65±0,015 p1 < 0,01 p2 < 0,01 p3 < 0,01

p1 – статистическая достоверность по отношению к контрольной группе

p2 – статистическая достоверность по отношению к 1 группе больных

p3 – статистическая достоверность по отношению ко 2 группе больных

Все это указывает на то, что ухудшение гемодинамики в ВСА у больных с ХИНК происходит одновременно с ухудшением кровообращения в нижних конечностях.

Подобным образом ухудшение гемодинамики происходило в среднемозговых артериях у пациентов с ХИНК (Табл. 2).

Таблица 2.

ПОКАЗАТЕЛИ ЛСК И IR В СРЕДНИХ МОЗГОВЫХ АРТЕРИЯХ У БОЛЬНЫХ С ХИНК ($M \pm m$)

Группы	Vs (см/сек)	Vm (см/сек)	IR
Контрольная группа	90±2,2	61±2,5	0,53±0,014
1 группа	88±2,0	60±1,8	0,55±0,016
2 группа	84±3,2	58±2,0	0,52±0,015
3 группа	80±3,0 p1 < 0,05 p2 < 0,05	56±2,8	0,51±0,02

p1 – статистическая достоверность по отношению к контрольной группе

p2 – статистическая достоверность по отношению к 1 группе больных



На интракраниальном уровне во 2 и 3 группах наблюдалось ухудшение показателей гемодинамики по сравнению с показателями 1 и контрольной группы.

Для исследования цереброваскулярной реактивности (ЦВР) использовали показатели прироста скорости кровотока и периферического сопротивления в среднемозговых артериях, полученных при проведении компрессионного теста.

Изучение результатов компрессионного теста выявило, что ЦВР у больных 3 группы была заметно ниже по сравнению с показателями других групп. В сравнении с данными контрольной группы относительное уменьшение показателей ЛСК составило: КΔVs 22% ($p < 0,01$),

КΔVd – 38% ($p < 0,001$), КΔVm – 36,5% ($p < 0,001$). По отношению к данным в 1 и 2 группах также отмечалось статистически достоверное снижение ЦВР. Так по отношению к больным 1 группы в 3 группе КΔVs снизился на 18% ($p > 0,05$), а КΔVd – на 38,3% ($p < 0,001$) и КΔVm – на 34,6% ($p < 0,01$), а по отношению к пациентам 2 группы снижение ЛСК составило – соответственно на 20% ($p > 0,05$), 30% ($p < 0,01$), 34% ($p < 0,05$). Низкие значения ЛСК в СМА сопровождалась отсутствием изменений показателя циркуляторного сопротивления в СМА после декомпрессии ипсилатеральной ОСА. Показатели ЛСК в СМА представлены в Табл. 3.

Таблица 3.

ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАТИВНОСТИ (ЦВР) У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ ХИНК ($M \pm m$)

Группы	КΔVs (%)	КΔVd (%)	КΔVm (%)	IR	
				Исходная	После декомпрессии
Контрольная группа	35±2,0	42,5±1,9	38±1,9	0,53±0,015	0,4±0,025
1 группа	31±1,9	43±2,6	35±3,15	0,55±0,017	0,5±0,045
2 группа	33±3,9	39±3,0	34,5±2,8	0,52±0,014	0,4±0,02
3 группа	90±2,2 $p1 < 0,01$	27±2,4 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,001$ $p3 < 0,001$	22,8±3,3 $p1 < 0,001$ $p2 < 0,01$ $p3 < 0,05$	0,52±0,02	0,45±0,04

p1 – статистическая достоверность по отношению к контрольной группе

p2 – статистическая достоверность по отношению к 1 группе больных

p3 – статистическая достоверность по отношению ко 2 группе больных

По данным компрессионной пробы регистрировалось относительное снижение величины КΔVd на 10,3% ($p > 0,05$). В то же время, после декомпрессии ипсилатеральной ОСА у пациентов 1 и 2 групп регистрировалось уменьшение IR на 16,6% и 19,6% соответственно, что можно расценивать как проявление сохранной способности артериального русла к дилатации.

Выявленные отличия у больных 3 группы в сравнении с больными контрольной, 1 и 2 групп, отражали существенные изменения мозговой гемодинамики на экстра- и интракраниальном уровне, которые можно характеризовать как ухудшение кровоснабжения головного мозга.

Выводы

У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей III-IV степени ХИНК, со-

провождающейся выраженным болевым синдромом, наблюдается прогностически неблагоприятное снижение показателей мозговой гемодинамики на экстракраниальном и интракраниальном уровнях.

При оценке мозговой гемодинамики преимущественное значение имели изменения не скоростных величин кровотока, а показатели цереброваскулярной реактивности. Самым информативным критерием депрессии цереброваскулярной реактивности следует считать коэффициент прироста диастолической скорости (КΔVd).

Тяжелую хроническую ишемию нижних конечностей необходимо рассматривать не только как неблагоприятный фактор для функции нижних конечностей, но и как фактор риска снижения мозговой перфузии и существенного ухудшения ауторегуляторного резерва мозговой гемодинамики.



ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Ю.В. и др. Особенности окклюзирующих поражений артерий и эффективность их хирургического лечения // Ангиология и сосудистая хирургия. 2008. № 1. С. 72.
2. Покровский А.В. и др. Показания к реконструктивным вмешательствам на ветвях дуги аорты у больных с сочетанным поражением брюшной аорты и экстракраниальных артерий // Хирургия. 2006. № 2. С. 9-14.
3. Брюсов П.Г. и др. Тактика хирургического лечения сочетанных атеросклеротических поражений ветвей дуги аорты и магистральных артерий нижних конечностей / Актуальные проблемы ангиологии. Всесоюзная ангиологическая конференция, М. – Ростов-на-Дону, 2006. – С.97-98.
4. Зигмантович Ю.М. и др. Хирургическая тактика при сочетанных окклюзирующих поражениях брахиоцефальных артерий и терминального отдела аорты // Вестник хирургии. 2003. т. 145. С.16-19.
5. Фоякин А.В. Профилактика осложнений после реконструктивных операций на сонных артериях // Атмосфера. Нервные болезни. 2008. № 3. С. 2.
6. Simons P.S., Algra A., Eikelboom B.C., et al. Carotid artery stenosis in patient with peripheral arterial disease: the SMART study // J. Vasc. Surgery. – 2007. – Vol. 30 № 3. – P. 519-525.

ПОСТУПИЛА 21.11.2013

УДК 611:136.7:616.12

О.А. Каплунова

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗРАСТНОЙ АДАПТАЦИИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПОЧЕК ЧЕЛОВЕКА ПРИ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра нормальной анатомии*

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

Цель: изучить структурные преобразования архитектоники микрососудов почек при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Материалы и методы: исследованы 68 почек людей различного возраста, погибших от механической асфиксии, (контрольная группа) и 110 почек людей, умерших от сердечно-сосудистой недостаточности на фоне ишемической болезни сердца, атеросклероза, гипертензивной болезни и их сочетаний. Исследования проведены с помощью комплекса методов: макромикроскопического, гистологического, сканирующей электронной микроскопии и морфометрии.

Результаты: выявлены изменения микроциркуляторного русла по типу юстамедуллярного шунтирования, чрезмерного полнокровия или значительное ухудшение кровоснабжения как коркового, так и мозгового вещества.

Выводы: наибольшие изменения архитектоники микрососудов почек мы наблюдали при гипертензивной болезни, вазоренальной гипертензии, а наименьшие – при атеросклерозе с преимущественным поражением брюшной аорты.

Ключевые слова: микрососуды почек, возрастная норма, сердечно-сосудистые заболевания.



O.A. Kaplunova

MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF ARCHITECTONIC OF MICROCIRCULATORY BED IN KIDNEYS IN NORM AND CERTAIN CARDIOVASCULAR DISEASES

Rostov State Medical University,
Department of General Anatomy

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

Purpose: To study the structural changes of the architectonics of renal microvasculature in cardiovascular diseases.

Materials and methods: The investigation has been performed in 178 kidneys of human corpses of various ages. 110 of them died from some cardiovascular diseases (atherosclerosis of the abdominal aorta, hypertension, chronic ischemic cardiac disease and their combinations) and 68 from mechanical asphyxia. Macro-microscopical, histological, biometrical methods and scanning electron microscopy have been used.

Results: We revealed following microcirculatory bed's changes: juxtamedullary shunting, excessive hyperemia and considerable deterioration of blood supply both the renal cortical and medullary parts.

Summary: The greatest changes in architectonics of microcirculatory bed in kidneys were observed at hypertension combined with chronic cardiac ischemia, and the least ones - at atherosclerosis.

Key words: renal microvessels, age aspect and cardiovascular disease.

Введение

Несмотря на большое количество работ, посвященных архитектонике микрососудов почек в норме [1, 2] и при некоторых патологических состояниях [3, 4], недостаточно изучены вопросы пластичности указанных сосудов и их структурные преобразования при сердечно-сосудистых заболеваниях. Это и послужило целью настоящего исследования.

Материалы и методы

Изучены 68 почек людей в возрасте от 17 до 95 лет, погибших от механической асфиксии (контрольная группа) и 110 почек людей, умерших от сердечно-сосудистой недостаточности на фоне ишемической болезни сердца, атеросклероза брюшной аорты в стадии атероматозных бляшек, гипертонической болезни 3 стадии, их сочетаний и вазоренальной гипертензии (табл. 1). Отбор секционного материала для изучения возрастных особенностей артериальных сосудов почек проводили на основании принятых критериев нормы.

Таблица 1

Характеристика секционного материала

Возрастные периоды	Контрольная группа	ВРГ	ГБ	АБА	ОИБС	ХИБС	ХИБС и ГБ
Юношеский возраст	12	2	2	-	3	-	-
1 зрелый возраст	14	4	3	2	4	4	2
2 зрелый возраст	11	4	4	2	6	6	4
Пожилой возраст	16	4	5	6	4	6	6
Старческий возраст и долгожители	15	2	5	6	2	6	6
Всего исследовано почек	68	16	19	16	19	22	18

ВРГ - вазоренальная гипертензия; ГБ - гипертоническая болезнь 3 стадии; АБА - прогрессирующий атеросклероз брюшной аорты в стадии атероматозных бляшек; ОИБС - острая ишемическая болезнь сердца; ХИБС - хроническая ишемическая болезнь сердца.



При исследовании использовали макромикроскопический, гистологический и морфометрический методы.

Морфометрический анализ состояния внутриорганных артерий почек выполняли по методу В.Ш. Белкина с соавт. [5]. Для этого определяли: индекс Вогенворта, равный отношению площади стенки сосуда (средней оболочки) к площади его просвета в %; коэффициент извилистости эластических мембран; толщину средней оболочки стенки сосуда. Метод в сочетании с общегистологической картиной позволяет дифференцировать функциональные изменения тонуса сосудов от патологических.

Определение относительного объема артериальных сосудов почки осуществляли методом точечного счета с использованием стереометрической сетки [6].

Для микрокоррозии интраорганных артериальных сосудов использовали инъекцию этих сосудов предполимеризованны метилметакрилатом Караганов [7]. Коррозионные препараты изучали в сканирующем микроскопе Hitachi.

Оценку статистической значимости данных проводили по программе Statistica 4.

Результаты

Было установлено, что в местах ответвления междольковых артерий и приносящих клубочковых артериол наблюдается неравномерное расщепление внутренней эластической мембраны с образованием мышечно-эластических подушек (рис. 1-а, б).

С увеличением возраста отмечено увеличение количества эластических мембран в артериях почки. Более вы-

раженные изменения со стороны эластических мембран дугообразных артерий как в норме, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях связаны с их расположением в юкстамедуллярной зоне (рис.1-в).

При изучении состояния внутриорганных артерий почек выявлены изменения соотношения площади сосуда, площади его просвета и степени извилистости эластических мембран, которые позволяют констатировать спастические реакции дугообразных и междольковых артерий. Сопоставление индекса Вогенворта, толщины мышечной оболочки артерии и коэффициента эластических мембран дает возможность дифференцировать функциональные изменения тонуса сосуда от органических его изменений. Установлено наличие спазмированных дугообразных артерий во 2-м зрелом и пожилом возрасте и междольковых артерий – во 2-м зрелом возрасте при сочетании ГБ и ХИБС. Во всех остальных случаях отмечены гипертрофия мышечной оболочки или склероз стенки артерии. Мы неоднократно наблюдали спазмы междольковых артерий и в контрольной группе и при патологии, особенно при ГБ во 2-м зрелом возрасте (рис. 2-а). Выраженные миогенные реакции артерий являются функциональным проявлением срочной адаптации. Гипертрофия же мышечной оболочки внутриорганных артерий почки при сердечно-сосудистых заболеваниях возникает при развитии компенсаторного процесса как следствие долговременной адаптации. Склерозирование сосудов – результат функционального истощения, срыва адаптации, превращения адаптационных реакций в реакции патологические.

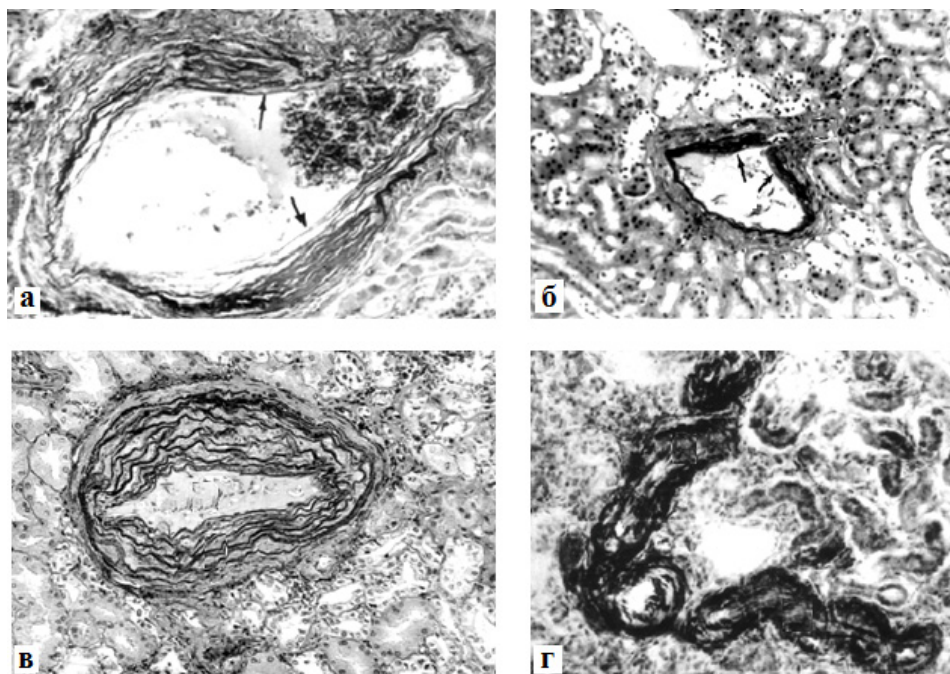


Рис.1. Участок коркового вещества почки: а - мужчины 65 лет, контрольная группа. Стрелками показаны мышечно-эластические подушки в месте ответвления междольковой артерии от дуговой; б - мужчины 69 лет с ХИБС и ГБ. Стрелками указаны мышечно-эластические подушки в месте ответвления от междольковой артерии приносящей артериолы кортикального клубочка; в - женщины 74 лет с ГБ и АБА. Проксимальный отдел междольковой артерии с большим количеством эластических пластин во внутренней эластической мембране; г - мужчины 90 лет с ХИБС и АБА. Извилистые междольковые артерии. Окраска по Вейгерту. Об. 16, ок. 10 (а, б, в). Импрегнация азотнокислым серебром по В. В. Куприянову. Об.15,ок.7 (г).



Выявлено, что в контрольной группе во всех изученных возрастных периодах микрососуды как коркового, так и мозгового вещества почек, а также сосудистые клубочки почечных телец равномерно инъецируются тушью. В юношеском и зрелом возрасте контуры сосудов четкие. Перитубулярная капиллярная сеть густая, диаметр капилляров на всем протяжении равномерный. В пожилом и старческом возрасте обнаружено значительное разрежение перитубулярной капиллярной сети, а также извилистость и микроварикозности перитубулярных капилляров. В контрольной группе в юношеском возрасте архитектура сосудов мозгового вещества почек характеризуется петлистостью дистальных отделов прямых артериол, а в зрелом возрасте эти изменения связаны с увеличением их диаметра и с концентрацией прямых артериол в пучки. В старческом возрасте и у долгожителей на фоне атеросклеротических изменений мы обнаружили извилистость, сужения и расширения прямых артериол и капилляров мозгового вещества.

С увеличением возраста от юношеского до зрелого диаметры клубочков увеличиваются и уменьшаются в пожилом и старческом возрасте. Количество клубочков на 1 мм² почечной ткани и их общее количество в корковом веществе уменьшается с увеличением возраста при одновременно увеличении склерозированных клубочков. Юкстамедуллярные клубочки как самые «старые» первыми подвергаются склерозированию. Увеличение склерозированных клубочков с увеличением возраста было отмечено и другими авторами [1, 2]. При определении относительного содержания артериальных сосудов в корковом и мозговом веществе почек максимальное значение этого показателя установлено в юношеском возрасте. С увеличением возраста этот показатель уменьшается как в корковом, так и в мозговом веществе почки. В старческом возрасте и у долгожителей, по сравнению с юношеским возрастом, относительное содержание артериальных сосудов в корковом веществе уменьшается в 6 раз, в юкстамедуллярной зоне – в 4 и в мозговом веществе – в 2 раза.

Большие диаметры юкстамедуллярных клубочков и больший показатель относительного содержания артериальных сосудов в юкстамедуллярной зоне, чем в других зонах коркового вещества, создают предпосылки для возможного юкстамедуллярного шунтирования при срочной

адаптации в норме. Очевидно, уменьшение этих показателей в юкстамедуллярной зоне в пожилом и старческом возрасте определяет уменьшение адаптационных возможностей интраорганного артериального русла почек после 60 лет.

Наиболее значительные изменения архитектоники внутриорганных артериальных сосудов почек связаны с их извилистостью (рис. 1-г, 3-в), микроварикозностями (рис. 2-е), неровностью контуров или деформацией (рис. 2-е). При гипертензивной болезни в корковом веществе почек на фоне редкой капиллярной сети обнаружены резко расширенные и извитые капилляры (рис. 2-б). Наиболее характерной особенностью микроциркуляторного русла почек при вазоренальной гипертензии являются значительная вариабельность капиллярных клубочков, как по форме, так и по величине (рис. 2-е), неровность контуров прямых артериол мозгового вещества, разнонаправленность их пучков (рис. 3-г).

При изученных сердечно-сосудистых заболеваниях обнаружены капиллярные клубочки с множественными выносящими артериолами, анастомозирующими с перитубулярными капиллярами (рис. 2-в). Выявлены также клубочкоподобные капиллярные образования, размеры которых в 1,5 раза превышают размеры капиллярных клубочков почечных телец. При сканирующей электронной микроскопии установлено, что в образовании клубочкоподобных капиллярных образований участвует несколько боковых ответвлений междольковой артерии (рис. 2-г). Мы полагаем, что клубочкоподобные образования, обнаруженные в почках при изученных сердечно-сосудистых заболеваниях, являются результатом расширения не клубочковых путей кровотока при затруднении кортикального кровотока.

При изученных сердечно-сосудистых заболеваниях обнаружены слепо заканчивающиеся ответвления от междольковых артерий или приносящих артериол капиллярных клубочков интракортикальных почечных телец (рис. 2-д). Наличие слепо заканчивающихся образований может быть обусловлено облитерацией приносящих артериол капиллярных клубочков, что приводит к уменьшению общего количества капиллярных клубочков в почке и, следовательно, уменьшению клубочковой фильтрации.

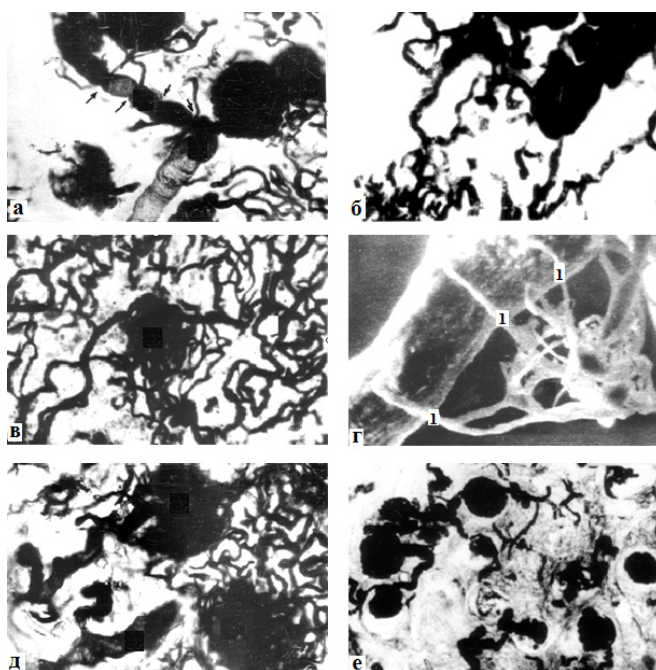


Рис. 2. Участок коркового вещества почки: а - женщины 93 лет с АБА. Междольковая артерия с сужениями (указаны стрелками) и расширениями; б - женщины 79 лет. ГБ, ХИБС, АБА. Резкие локальные расширения в перитубулярной капиллярной сети; в - мужчины 74 лет с ХИБС. Капиллярные клубочки с множественными выносящими артериолами, анастомозирующими с перитубулярными капиллярами; г - женщины 78 лет с ХИБС. Боковые ответвления (1) междольковой артерии, образующие клубочкоподобное капиллярное образование; д - женщины 71 года с ХИБС. «Слепые» ответвления от междольковых артерий; е - женщины 73 лет с ВРГ (атеросклерозом почечной артерии). Вариабельность капиллярных клубочков. Инъекция сосудов черной тушью. Об.15, ок. 7. (а, б, в, д, е). Сканогамма. Ув. 450. (г).

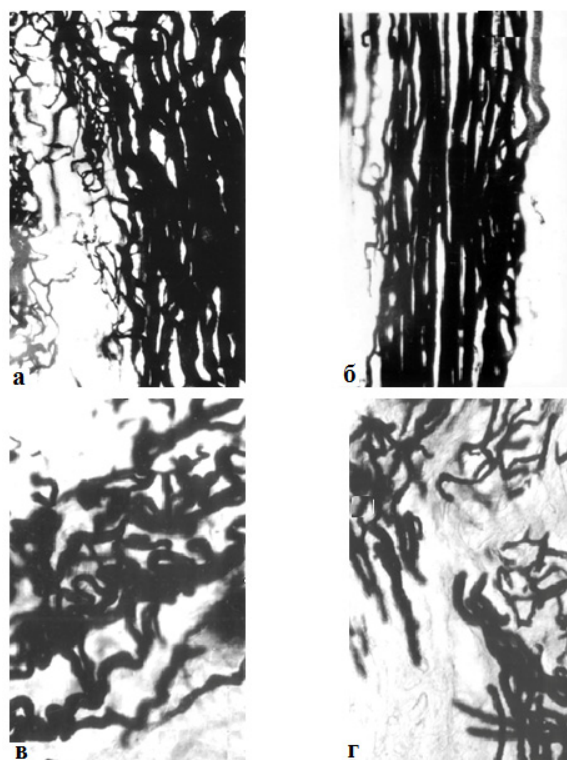


Рис. 3. Участок мозгового вещества почки: а - мужчины 39 лет с ОИБС; б - мужчины 77 лет. ГБ 2-й стадии; в - женщины 88 лет. АБА; г - женщины 73 лет с ХИБС, ВРГ (атеросклерозом почечной артерии). Инъекция сосудов черной тушью. Об.15, ок. 7.



В контрольной группе с увеличением возраста выявлено уменьшение относительного содержания артериальных сосудов как в корковом веществе почек: от $1,2 \pm 0,8$ у.е. (условных единиц) в юношеском возрасте, $0,8 \pm 0,4$ у.е. во 2 зрелом и до $0,5 \pm 0,1$ у.е. в старческом возрасте, - так и в мозговом веществе: $0,4 \pm 0,1$ у.е., $0,2 \pm 0,1$ у.е., $0,2 \pm 0,05$ у.е. соответственно.

При ОИБС, ГБ отмечено уменьшение относительного содержания артериальных сосудов в корковом и увеличение в мозговом веществе почек. Так во 2 зрелом возрасте этот показатель при ОИБС достигает $0,5 \pm 0,1$ у.е. в корковом и $0,4 \pm 0,04$ у.е. в мозговом веществе, а при ГБ - $0,5 \pm 0,2$ у.е. и $0,3 \pm 0,08$ у.е. соответственно, что свидетельствует об усилении юкстамедуллярного шунтирования. При ХИБС и АБ незначительные изменения указанного показателя по сравнению с контрольной группой свидетельствуют о снижении роли юкстамедуллярного шунтирования. При ВРГ во 2 зрелом возрасте относительное содержание артериальных сосудов уменьшается в корковом веществе до $0,40,1$ у.е. и в мозговом - до $0,10,04$ у.е., что указывает на затруднение юкстамедуллярного шунтирования.

При изученных сердечно-сосудистых заболеваниях нарушения микроциркуляции проявляются по типу юкстамедуллярного шунтирования или по типу чрезмерного венозного полнокровия. Изменения в мозговом веществе почек при юкстамедуллярном шунтировании, по сравнению с возрастной нормой, связаны преимущественно с переполнением кровью прямых артериол. При нарушении гемоциркуляторного русла мозгового вещества почек по типу чрезмерного полнокровия в пучках прямых сосудов доминирует переполнение кровью веноулярного, а не артериального компонента. На фоне склеротических и деструктивных изменений мозгового вещества почек мы не обнаружили ни чрезмерного полнокровия, ни юкстамедуллярного шунтирования.

Обсуждение

В литературе имеются сведения о значительных изменениях сосудов микроциркулярного русла почек при кардиогенном шоке, при внезапной коронарной смерти [3], при кардиоренальном синдроме при ОИБС [8], при АГ [4, 9].

В.В. Серов, С.В. Яргин [10] считают, что при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях, как правило, развивается нефросклероз, приводящий к блоку кровотока.

На основании полученных данных мы установили закономерность, связанную с процессом адаптации интраорганного артериального русла почек как к возрастным изменениям гемоциркуляции, так и при изученных сердечно-сосудистых заболеваниях. Необходимо отметить, что в этом процессе участвуют одни и те же морфологические структуры - средняя оболочка и эластические мембраны интраорганальных артерий, мышечно-эластические подушки в местах ответвления артерий и приносящих артериол клубочков интракортикальных и юкстамедуллярных почечных телец. Для каждой возрастной группы и при каждом изученном заболевании степень изменения указанных структур влияет на зональное перераспределение кровотока в почках.

Проведенные нами сопоставления данных об изменении индекса Вогенворта, толщины средней оболочки и коэффициента извилистости эластических мембран в различных возрастных группах и при изученных сердечно-сосудистых заболеваниях можно использовать для дифференцировки возрастных изменений структуры стенок дуговых и междольковых артерий, участвующих в зональном перераспределении почечного кровотока, от патологических, при которых юкстамедуллярное шунтирование затрудняется.

Как показали наши исследования, изменения микроциркуляторного русла почек наиболее выражены при ВРГ, сочетании ХИБС с ГБ и при ГБ по сравнению с ХИБС и АБ. Выявлены изменения микроциркуляторного русла по типу юкстамедуллярного шунтирования (ОИБС, ГБ) или чрезмерного полнокровия при хронических заболеваниях (ХИБС, сочетание ХИБС с ГБ), когда имеет место длительное воздействие изменившихся условий гемоциркуляции и долговременная адаптация. При склеротических и деструктивных изменениях в почках (ВРГ, сочетание ХИБС с ГБ) отсутствуют как юкстамедуллярное шунтирование, так и чрезмерное полнокровие, резко ухудшается кровоснабжение почек, что указывает на срыв процессов адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhou X. J. Anatomical changes in the aging kidney / X. J. Zhou, Z. G. Laszik, F. G. Silva // The Aging Kidney in Health and Disease.- Springer, 2008.- P. 39-54.
2. Асфандияров Ф. Р. Изменение объемов сосудистого русла коркового и мозгового вещества почки в процессе старения / Ф. Р. Асфандияров, Э. С. Кафаров // Успехи геронтологии.- 2010. Т.23, № 1.-С. 90-92.
3. Жданов В. С. Влияние некоторых факторов на развитие нарушения микроциркуляции в почках при внезапной коронарной смерти / В. С. Жданов, Р. И. Соколова, В. Н. Волков // Патол. анат. циркулирующих расстройств и нарушений тканевого гомеостаза.- М., 1987.-С. 99-104.
4. Козыменко Т. М. Возрастные особенности почечного кровотока и функции почек у здоровых и больных гипертонической болезнью / Т. М. Козыменко, Л. Н. Бирюкова // Врач. дело. -1990. - № 9.-С. 44-47.
5. Белкин В. Ш. Морфометрический анализ состояния внутриорганного кровеносных сосудов / В. Ш. Белкин, А. А. Дорофеев, В. С. Машков // Арх. анат.-1980.-Т.79, №7.-С.88-93.
6. Автандилов Г. Г. Окулярная измерительная сетка для цито-, гисто- и стереометрических исследований // Арх. патол. -1972. - № 6.-С. 76-77.
7. Караганов Я. Л. Сканирующая электронная микроскопия коррозионных препаратов / Я. Л. Караганов, В. А. Миронов, А. А. Миронов, С. А. Гусев // Арх. анат. -1981. - Т.76, № 8.-С. 3-21.
8. Мухин Н. А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Тер. Архив. -2004.-№ 6.-С. 5-10.
9. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения // Consilium medicum. -2004. - Т.6, № 5.-С. 324-330.
10. Серов В. В. Морфо- и патогенез нефросклероза: клинико-морфологический анализ / В. В. Серов, С. В. Яргин // Тер. арх. -1986. - Т.58, № 8.-С. 4-9..



**А.В. Малышев, В.Н. Трубилин, В.А. Порханов, Ю.А. Гусев,
С.М. Маккаева, З.Ж. Аль-Рашид, Л.Ш. Рамазанова**

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ

*Краснодарская краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167. E-mail: Diana-Krol@mail.ru*

Цель: оценка активности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при проведении витрэктомии у пациентов с отслойкой сетчатки.

Материал и методы. Всего было обследовано 67 пациентов с отслойкой сетчатки различной этиологии, которым была проведена витрэктомия с применением инструментов калибра 25–29 Ga, по показаниям осуществляли эндоскопическую лазеркоагуляцию сосудов сетчатки.

Результаты. На фоне операции наблюдалась положительная динамика показателей свободнорадикального окисления – полное восстановление биохимических показателей в отдаленном послеоперационном периоде. Из осложнений отмечали развитие катаракты у части пациентов, которые дополнительно не получали антиоксидантную терапию.

Заключение. Оптимальным с точки зрения как функциональных результатов, так и состояния процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, является дополнительное применение во время хирургического вмешательства средств антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, свободнорадикальное окисление, витрэктомия.

**A.V. Malyshev, V.N. Trubilin, V.A. Porkhanov, YU. A. Gusev,
S.M. Makkaeva, Z.ZH. AlRashid, L.SH. Ramazanova**

CHANGES IN BIOCHEMICAL INDICATORS OF TEAR FLUID AND BLOOD SERUM IN THE SURGICAL TREATMENT OF RETINAL DETACHMENT

*Krasnodar Regional Clinical Hospital №1 prof. Ochapovsky
167, May 1st str., Krasnodar, 350086, Russia. E-mail: Diana-Krol@mail.ru*

Purpose: assessment of activity of free radical oxidation and antioxidant protection during vitrectomy in patients with retinal detachment.

Material and methods. We examined 67 patients with retinal detachment of various etiologies who underwent vitrectomy.

Results. We observed a positive dynamics of free radical oxidation after the operation - a full recovery of biochemical parameters in the late postoperative period. Among the complications mentioned cataract development in some patients who did not receive antioxidant therapy.

Summary: Optimal from the point of view of both the functional results and the status of free radical oxidation and antioxidant protection is the additional use during surgery means of antioxidant protection.

Keywords: detachment of the retina, free radical oxidation, vitrectomy.



Введение

Отслойка сетчатки (ОС) занимает одно из ведущих мест среди причин слабо зрения и развития инвалидности по зрению у лиц трудоспособного возраста. По данным различных авторов, ежегодные показатели инвалидизации пациентов с ОС достигают 2–9 % [1, 2, 3].

Согласно существующей классификации ОС, выделяют регматогенную, тракционную, тракционно-регматогенную и экссудативную форму. Наиболее часто встречается регматогенная ОС – в среднем около 10 случаев на 100 000 населения в год. К изученным факторам риска развития ОС относят оперативное удаление катаракты, миопию высокой степени, травмы глаза, хориоретинальные дистрофии [4]. Установлено, что в основе возникновения ОС лежат нарушение баланса физических, биохимических и метаболических факторов, которые влияют на плотность прилегания нейросенсорной сетчатки к ретинальному пигментному эпителию [5].

В настоящее время большинство офтальмохирургов полагает, что выбор тактики оперативного лечения ОС – витрэктомии, склерального пломбирования или баллонной ретинопексии – должен быть основан на результатах дооперационного обследования пациентов [6]. В современной офтальмологической литературе активно обсуждаются не только показания к различным видам оперативного лечения ОС, но и прослеживаются их преимущества при сочетании тех или иных нозологий, оценивается влияние различных техник вмешательства на развитие послеоперационных осложнений [5, 7, 6]. В целом считается, что витрэктомия, пневморетинопексия и эндоскопическая лазеркоагуляция являются методом выбора при наличии значительных витреоретинальных тракций или при непрозрачности оптических сред глазного яблока [7]. Многие хирурги отдают предпочтение витрэктомии при верхних разрывах сетчатки, а склеральному пломбированию – при нижних. К основным преимуществам экстрасклерального пломбирования относится уменьшение вероятности развития катаракты в послеоперационном периоде, а также высокая частота анатомического блокирования разрывов сетчатки – до 80–90% случаев. К положительным моментам проведения витрэктомии причисляют отсутствие изменений рефракции, повреждения мышц глазного яблока, приводящих к косоглазию или птозу, меньшая травматизация конъюнктивы [6].

При своевременно проведенном оперативном лечении с использованием новейших микроинвазивных методик анатомическое прилегание сетчатки обычно достигается в 90–95% случаев. Однако у 30 % прооперированных пациентов острота зрения остается на достаточно низком уровне (0,4 или ниже), а послеоперационный период характеризуется развитием воспалительных и пролиферативных процессов в стекловидном теле (СТ) и длительным временем реабилитации, что в ряде случаев приводит к возникновению рецидивов отслойки [7]. В возникновении рецидивирующей ОС предполагается роль различных факторов: гемодинамических, пролиферативных, метаболических и т.д. [8]. Установлено, что возникновение пролиферативных изменений СТ, которые в конечном итоге приводят к развитию ОС, сопровождается усилением процессов свободнорадикально-

го окисления (СРО) [9]. В экспериментальных условиях введение активных хелаторов свободных радикалов (СР) в СТ сопровождалось подавлением пролиферативно-воспалительных реакций и улучшением электрофизиологических показателей у оперированных животных [10].

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка активности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при проведении витрэктомии у пациентов с отслойкой сетчатки.

Материалы и методы

Всего было обследовано 67 пациентов (67 глаз) в возрасте от 38 до 72 лет (средний возраст составил $54,3 \pm 17,8$ года) с ОС различной этиологии. Распределение обследованных пациентов по гендерному признаку показало подавляющее преобладание мужчин (49 пациентов, 73,1%) по сравнению с женщинами (18 пациентов, 26,9%). Критериями исключения из исследования служили наличие у пациентов сахарного диабета или тяжелой системной сопутствующей патологии (цирроз печени, терминальные стадии почечной недостаточности и т.д.). В анамнезе у пациентов наиболее часто встречались: миопия высокой степени (26 пациентов, 38,8%), травма глазного яблока (12 пациентов, 17,9%) и хориоретинальные дистрофии (10 пациентов, 14,9%). Давность заболевания у больных варьировала от 1 до 8 недель.

Оперативное вмешательство включало проведение стандартной трехпортовой витрэктомии с применением инструментов калибра 25–29 Ga, по показаниям осуществляли эндоскопическую лазеркоагуляцию сосудов сетчатки. Интраоперационно проводили контрастирование суспензией кортикостероида кортикальных слоев СТ, их удаление, а также, в зависимости от показаний, удаление кровяного сгустка, шварт, тракций, внутренней пограничной мембраны сетчатки с применением ретинального красителя. Для расправления сетчатки применяли введение перфордекалина, который в конце операции заменяли на газовоздушную смесь или силиконовое масло.

В зависимости от особенностей проводимого лечения все пациенты методом случайной выборки были разделены на 3 группы. В I группе (n=23) при проведении оперативного лечения использовались стандартные сбалансированные солевые растворы (ССР, Balanced Salt Solution – BSS) и не проводилось дополнительное назначение антиоксидантных препаратов per os; во II группе (n=24) при проведении оперативного вмешательства использовались ССР, дополнительно обогащенные введением антиоксидантов (глутатиона) – BSS plus; в III группе (n=20) – в послеоперационном периоде дополнительно per os назначались антиоксидантные препараты сроком на 3 месяца.

Методы обследования пациентов включали визометрию, тонометрию, электрофизиологические исследования – КЧСМ, биомикроскопию передних и задних отделов глаза с помощью бесконтактных линз, в том числе и на фоне медикаментозного мидриаза, а также ультразвуковое сканирование глазного яблока и витреальной полости в частности. Проведение УЗИ позволило оценить вид и распространенность ОС, диагностировать сопутствующую витреоретинальную патологию (заднюю отслойку стекловидного тела – ЗОСТ, деструкцию СТ, кисты, шварты, тракции СТ, кровоизлияния и т.д.).



Кроме того, всем пациентам проводились биохимические исследования сыворотки крови и слезной жидкости – активность процессов СРО оценивалась по показателям концентрации гидропероксидов (ГП) и продуктов, активных при реакции с тиобарбитуровой кислотой – (ТБК-АП), и уровень антиоксидантной защиты – по значениям общей антиокислительной активности (АОА) и активности супероксиддисмутазы (СОД). Исследования выполняли до операции, а также спустя 1 неделю и 6 месяцев от ее проведения.

Группу контроля составили 20 пациентов соответствующего возраста и пола, не имеющих показаний к оперативному лечению витреальной полости.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета прикладных программ статистического анализа AnalystSoft, BioStat 2007.

Результаты и обсуждение

Основной жалобой пациентов на момент обращения к врачу являлось выраженное снижение остроты зрения. Пациенты описывали снижение зрения как стойкую «пелену», «туман» перед глазами, или периодически «наплывающую тень», отмечали выпадение части поля зрения.

При проведении офтальмологического обследования и, в частности, биомикроскопии задних сред глаза с широким зрачком, в СТ определялись разнообразные помутнения различной формы и степени интенсивности, в некоторых случаях – ЗОСТ (тотальная или субтотальная). Для уточнения характера возникших нарушений всем пациентам с ОС проводилось УЗИ глазного яблока и орбиты, которое позволило оценить размеры, форму, расположение и подвижность отслойки, а также выявить сопутствующие изменения глазного яблока. У больных чаще всего встречались ЗОСТ (57 пациентов, 85,1%), шварты или тракции в СТ (54 пациентов, 80,6%), частичный гемофтальм (18 пациентов, 26,9%).

Из сопутствующей патологии глаза почти у 1/2 пациентов отмечали наличие начальных субкортикальных помутнений хрусталика (табл.1). Кроме того, при проведении обратной офтальмоскопии на фоне максимального мидриаза у большинства больных отмечали наличие дегенеративных изменений различной степени выраженности в центральной зоне и на периферии сетчатки. Следует учитывать, что у части пациентов адекватный осмотр глазного дна был затруднен из-за экранирующего действия отслоенной сетчатки, шварт, внутриглазного кровоизлияния и т.д.

Таблица 1

Динамика частоты встречаемости катаракты у пациентов с ОС при проведении витрэктомии

	До операции		6 мес.	
	абс.	%	абс.	%
I группа (n=23)	11	47,8	19	82,6
II группа (n=24)	10	41,6	14	58,3
III группа (n=20)	11	55	17	85

Примечание: n – количество пациентов

Дооперационное обследование пациентов с ОС показало выраженные изменения уровня СР в слезной жидкости по сравнению с группой контроля: показатели ГП и ТБК-АП превышали значения группы контроля в среднем в 2,4 и в 5 раз соответственно, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,001$). Такие изменения сопровождалось усилением активности местных факторов антиоксидантной защиты – уровень АОА и СОД также достоверно превышал показатели нормы в 1,7 и 1,9 раз соответственно ($p < 0,001$; $p < 0,05$). Сходную тенденцию в биохимических изменениях обнаруживали у пациентов при исследовании сыворотки крови – концентрация ТБК-АП и АОА также превышала нормальные значения в 1,8 и 1,2 раза соответственно, и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,001$; $p < 0,05$), значения ГП и СОД, хотя и имели тенденцию к повышению, соответствовали таковым в группе контроля ($p > 0,05$) (табл.2).

После проведения оперативного вмешательства в ранние сроки (через 1 неделю) после витрэктомии практически не отмечалось увеличения остроты зрения по отношению к исходным данным ($p > 0,05$), что было связано с введением в полость глазного яблока различных заменителей СТ. В отдаленном периоде послеоперационного наблюдения, спустя 6 месяцев, отмечалось достоверное повышение остроты зрения по сравнению с первоначальными значениями ($p < 0,001$). Наиболее высокие конечные показатели визометрии наблюдались во II группе, минимальные значения были у пациентов I группы, дополнительно не получавших антиоксидантную терапию. Также в отдаленные сроки после оперативного вмешательства оценивалась частота развития/прогрессирования катаракты в различных группах – минимальное прогрессирование катаракты наблюдалось у пациентов II группы (в послеоперационном периоде возникла только у 4 человек), в I группе отмечалось увеличение частоты встречаемости катаракты в 1,7 раз (с 47,8 до 82,6%), в III группе – в 1,5 раза (с 5 до 85%).

В слезной жидкости в раннем послеоперационном периоде у пациентов I и III группы отмечалось снижение концентрации ГП и ТБК-АП по сравнению с данными до операции, однако показатели активности образования СР достоверно превышали нормальные значения ($p < 0,001$). Такие изменения наблюдались на фоне уменьшения АОА (в 2,6 раза) и активности СОД (в 3,2 раза) по сравнению с первоначальным результатом, и активность показателей антиоксидантной защиты была достоверно ниже показателей группы контроля ($p < 0,05$). У пациентов II группы, с дополнительным интраоперационным применением антиоксидантов, отмечалось уменьшение концентрации ГП на 50% и ТБК-АП на 65% по сравнению с первоначальными данными; при этом уровень факторов антиоксидантной защиты снижался не столь значительно (АОА в 2,6 раза, СОД в 3,3 раза) и достоверно не отличался от значений нормы ($p > 0,05$). В отдаленном послеоперационном периоде показатели активности образования СР и факторов антиоксидантной защиты у пациентов II и III группы не отличались от данных группы контроля ($p > 0,05$). У больных I группы спустя 6 месяцев отмечалась только нормализация активности факторов антиоксидантной защиты, уровень образования СР оставался повышенным – концентрация ГП превышала контрольные значения в 1,5 раза, ТБК-АП – в 2,3 раза ($p < 0,001$) (табл.3)..

Таблица 2

Динамика биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с ОС при проведении витрэктомии (M±m)

	I группа (n=23)			II группа (n=24)			III группа (n=20)			Контроль (n=20)
	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	
ГП (нмоль/л)	715±55***	694±58***	565±67***	732±65***	645±54***	526±44***	754±78***	705±66***	683±55***	590±45
ТБК-АП (нмоль/мл)	6,24±0,4*	4,94±0,7**	3,18±0,5***	6,12±0,3*	4,67±0,36**	3,5±0,38***	6,51±0,6*	4,9±0,7**	3,53±0,25***	3,43±0,23
АОА (моль аскорбата/л)	1420±52**	1040±54***	1250±75***	1457±72**	1318±65***	1254±60***	1500±51**	1589±76*	1312±66***	1202±75
СОД (U/мг белка)	23,8±1,6***	18,5±2,0***	17,4±1,9***	25,1±2,2***	20,4±1,9***	22,6±1,7***	24,3±1,5***	26,7±2,2***	19,3±2,8***	20,8±2,5

Примечание: n – количество пациентов

* p<0,001; ** p<0,05; *** p>0,05 – достоверность различий по сравнению с результатами, полученными в группе контроля.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей слезной жидкости у пациентов с ОС при проведении витрэктомии (M±m)

	I группа (n=23)			II группа (n=24)			III группа (n=20)			Контроль (n=20)
	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	До операции	1 нед.	6 мес.	
ГП (нмоль/мл)	83,1±3,8*	69,3±4,2*	56,4±2,2*	87,3±4,8*	45,2±2,9**	40,2±1,8***	84,3±3,5*	61,7±3,6*	43,6±3,2***	36,0±2,1
ТБК-АП (мкмоль/мл)	2,81±0,2*	2,5±0,23*	1,36±0,18*	2,96±0,16*	1,02±0,15**	0,52±0,1***	3,02±0,19*	1,47±0,1*	0,66±0,08***	0,57±0,05
АОА (моль аскорбата/л)	234±17**	90±13**	108±19***	239±16*	192±21***	121±16***	226±20**	89±12**	156±19***	140±22
СОД (U/мл)	235,6±17,1*	63,5±14,3**	102,3±11,4***	210,4±16,2*	132,5±14,8***	98,3±18,8***	218,7±14,6*	72,5±11,3**	115,0±15,4***	114,6±14,2

Примечание: n – количество пациентов

* p<0,001; ** p<0,05; *** p>0,05 – достоверность различий по сравнению с результатами, полученными в группе контроля.



При исследовании в сыворотке крови уровня ТБК-АП в раннем послеоперационном периоде отмечалось его снижение в среднем в 1,3 раза у пациентов во всех группах по сравнению с исходными показателями, при этом значения достоверно превышали уровень группы контроля ($p < 0,05$). Концентрация ГП, АОА и СОД в раннем послеоперационном периоде снижалась в I и II группе до значений нормы ($p < 0,05$). В III группе уровню группы контроля соответствовали только значения ГП и СОД ($p > 0,05$), активность АОА несколько возрастала по отношению к первоначальным данным и превышала нормальные значения почти на 30% ($p < 0,001$). При измерении в отдаленном послеоперационном периоде все показатели антиоксидантного состояния сыворотки крови не отличались от значений группы контроля ($p > 0,05$) (табл.2).

Исследования, посвященные патологическим изменениям биохимических процессов при проведении витреоретинальных операций, носят единичный характер [10]. Между тем достоверно установлено, что активация процессов СРО в послеоперационном периоде относится к ведущим факторам прогрессирования пролиферативных изменений, которые являются основной причиной возникновения рецидивирующей ОС [9]. Анализируя результаты собственных исследований, следует отметить положительное влияние оперативного лечения ОС на состояние СРО, достигаемое в отдаленном послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде наблюдается дисбаланс в системе образования и инактивации СР, который мы связываем прежде всего с эффектом травмирования глазных тканей во время операции, которая самостоятельно служит активатором процессов СРО.

Оптимальным с точки зрения функциональных результатов (прогрессирование катаракты, острота зрения) является интраоперационное применение ССР, содержащих антиоксиданты (в нашем случае - глутатион). В группе пациентов, получавших данный вид ССР, отмечены также наиболее благоприятные изменения местного антиоксидантного статуса в послеоперационном периоде – более быстрое купирование процессов образования СР при сохранении нормальной активности факторов антиоксидантной защиты. Возможно, именно протективная

роль антиоксидантов непосредственно в месте нанесения операционной травмы и дополнительная защита хрусталика приводит к наилучшим зрительным результатам в отдаленном послеоперационном периоде, поскольку именно в этой группе пациентов отмечалось минимальное число случаев возникновения/прогрессирования катаракты и достигалась высокая острота зрения.

Пероральное применение антиоксидантных препаратов, хотя и сопровождалось повышением активности факторов антиоксидантной защиты, не влияло на местный уровень продукции свободных радикалов, отдаленные результаты оперативного вмешательства и частоту возникновения катаракты в послеоперационном периоде. Можно предположить, что системный прием антиоксидантов улучшает общее состояние органов и систем организма, однако лимитировано может влиять на биохимические процессы в глазном яблоке и, в особенности, в СТ и хрусталике, ввиду особенностей их анатомического строения. В связи с этим системное применение антиоксидантных препаратов может быть целесообразно у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, изменяющей состояние биохимических процессов не только глазного яблока, но и всего организма в целом.

Выводы

Развитие отслойки сетчатки сопровождается местной активацией процессов свободнорадикального окисления, а также оказывает влияние и на показатели антиоксидантного статуса всего организма.

Оперативное вмешательство в витреальной полости при отслойке сетчатки приводит к заметному дисбалансу в системе антиоксидантного статуса глазного яблока в раннем послеоперационном периоде, поэтому проведение глазной хирургии целесообразно сочетать с дополнительным введением антиоксидантных средств.

Оптимальным с точки зрения как функциональных результатов, так и состояния процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, является дополнительное применение во время хирургического вмешательства средств антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кривошеина О.И. Локальные и системные нарушения иммунитета при пролиферативной витреоретинопатии // Вестн. офтальмол. - 2007. - №4. - С.51–54.
2. Coppe A.M., Lapucci G. Posterior vitreous detachment and retinal detachment following cataract extraction // Curr. Opin. Ophthalmol. 2008. 19. 239–242.
3. Zhioua R., Ammous I., Errais K et al. Frequency, characteristics, and risk factors of late recurrence of retinal detachment // Eur. J. Ophthalmol. 2008. (6). 960–964.
4. Berman E.R., Michaelson J.C.: The chemical composition of the human vitreous body as related to age and myopia. // Exp. Eye Res., 1964, V. 3, P.9–15.
5. Ghazi N.G., Green W.R. Pathology and pathogenesis of retinal detachment // Eye. 2002. 16. 411–421.
6. Sun Q, Sun T, Xu Y, Yang XL, Xu X, Wang BS, Nishimura T, Heimann H. Primary vitrectomy versus scleral buckling for the treatment of rhegmatogenous retinal detachment: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials // Curr Eye Res. 2012 Jun. V.37(6). P.492–9.
7. Schwartz SG, Flynn HW. Pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment // Clin Ophthalmol. 2008 Mar. V.2(1). P.57–63.
8. Diederens RM., La Heij EC., Deutz NE., Kessels AG., van Eijk HM., Hendrikse F. Increased nitric oxide (NO) pathway metabolites in the vitreous fluid of patients with rhegmatogenous retinal detachment or diabetic traction retinal detachment // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006 Jun. V.244(6). P.683–8.
9. Baynes J: Perspectives in diabetes Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. //Diabetes. 1991. V.40. P.405–412.
10. Varma S.D., Srivastava V.R. and Richards R.: Photoperoxidation in lens cataract formation preventive role of superoxide dismutase, catalase and vitamin C // Ophthalmic. Res., 1982. V.14. P. 167.



Г.М. Могильная¹, В.М. Дурлештер^{2,3}, В.Л. Могильная⁴, Л.Г. Дряева^{2,3}

К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ОЧАГОВ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

Кубанский государственный медицинский университет,

¹кафедра гистологии с эмбриологией,

²кафедру хирургии № 1 ФПК и ППС

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

³Краевая клиническая больница №2

Россия, 350012, г.Краснодар, ул.Красных Партизан 6/2

⁴Клиника «Екатерининская»

Россия, 350061, г. Краснодар, ул.Одесская, 48. E-mail: luda_dom@mail.ru

Цель: оценить очаги плоскоклеточной эпителизации в слизистой пищевода Барретта после формирования арефлюксной кардии.

Материалы и методы: проведено динамическое эндоскопическое исследование 47 пациентам с пищеводом Барретта после формирования арефлюксной кардии с последующим забором биоптатов для морфогистохимического и иммуногистохимического изучения.

Результаты: после оперативного лечения формируются очаги плоскоклеточной эпителизации в слизистой пищевода Барретта.

Выводы: сформированная арефлюксная кардия предотвращает заброс кислого содержимого желудка в пищевод, что способствует процессу регенерации и эпителизации слизистой.

Ключевые слова: пищевод Барретта, хирургическое лечения, плоскоклеточная метаплазия.

G.M. Mogilnaja¹, V.M. Durleshter^{2,3}, V.L. Mogilnaja⁴, L.G. Drjaeva^{2,3}

TO THE QUESTION OF THE ASSESSMENT OF LOCUSES SQUAMOUS EPITHELIALIZATION AFTER SURGICAL CORRECTION OF THE BARRETT'S ESOPHAGUS

Kuban State Medical University,

¹Department of Histology with embryology,

²Department of Abdominal Surgery and gastroenterologi №1 FJS and PPS

4, Sedin str., Krasnodar, 350063, Russia

³Krai clinic hospital 2,

6/2, Red Partisans str., Krasnodar, 350012, Russia

⁴Clinic «Ekaterininskaya»

48, Odesskaya st., Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: luda_dom@mail.ru

Purpose: To evaluate the squamous epithelialization in Barrett's esophageal mucosa after forming areflux cardia.

Materials and Methods: A dynamical endoscopic examination of 47 patients with Barrett's esophagus after forming areflux cardia followed by taken biopsies for morfohistochemical and immunohistochemical study.

Results: After surgical treatment in the mucosa of Barrett's esophagus foci of squamous epithelialization are formed.

Summary: Formed areflux cardia prevents reflux of acidic stomach contents into the esophagus, that contributes the regeneration and epithelialization of the mucosa.

Keywords: Barrett's esophagus, surgical treatment, squamous metaplasia.



Введение

Одним из методов хирургической коррекции гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), осложненной пищеводом Барретта (ПБ), является восстановление антирефлюксной кардии [1-4]. В основу оценки результатов оперативного вмешательства положено: состояние кардии, Z-линии и пролабирование слизистой желудка в пищевод. При этом благополучный исход оценивается степенью смыкания кардии, четкостью границ Z-линии, исчезновением пролабирования слизистой желудка в пищевод, а также изменением зоны протяженности сегмента ПБ. Последнее связано с эпидермизацией зон метаплазии, которая может быть частичной или полной.

Цель исследования - изучение очагов плоскоклеточной эпителизации в метаплазированной слизистой ПБ после формирования арефлюксной кардии.

Материалы и методы

Обследована группа, состоящая из 47 пациентов, которые были подвергнуты хирургической коррекции ГЭРБ, осложненной ПБ. В качестве операции был использован разработанный и внедренный В.И. Оноприевым и В.М. Дурлештером метод функциональной хирургической коррекции и создание антирефлюксной кардии [5]. После хирургического лечения все пациенты были подвергнуты эндоскопическому исследованию в сроки, соответствующие 2, 6 и 12 месяцев после операции. Одновременно были взяты биоптаты для морфологического, гистохимического и иммуногистохимического изучения. При этом у 15 пациентов была диагностирована желудочная метаплазия (1 группа), а у 32 пациентов (2 группа) желудочная метаплазия сочеталась с кишечной метаплазией завершенного и незавершенного типов. Для изучения распределения белоксодержащих биополимеров и муцинов использован комплекс гистохимических методов и аналитических обработок, а также иммуногистохимические тесты с моноклональными антителами к MUC 5 AC

(«Vector», mioH CLH, 1:75) к MUC 2 («Vector», клон Сер 58, 1:100) и к пролиферативному фактору Ki-67 (Novocastra).

Результаты

После хирургической коррекции независимо от вида метаплазии происходит восстановление смыкания кардии, при этом у пациентов 1 группы это было зарегистрировано в 85,7%, а у 2 - в 77,4% случаев. К концу первого года наблюдения четкая Z-линия формируется у 93,3% и 96,8% обследованных пациентов 1 и 2 групп соответственно. Меняется и протяженность зоны метаплазии, что связано с появлением участков эпидермизации. Так у пациентов с желудочной метаплазией спустя 6 месяцев после хирургической коррекции ГЭРБ выявлен эффект плоскоклеточной эпителизации слизистой и появление очагов многослойного плоского эпителия у 44,4% больных с коротким сегментом и у 50% пациентов с длинным сегментом. Спустя год после хирургической коррекции наличие таких очагов регистрируется у всех пациентов независимо от длины сегмента. У двух пациентов с коротким и у одного с длинным сегментом ПБ под зоной эпидермизации были обнаружены очаги метаплазированного железистого эпителия. В процентном отношении частота этого осложнения для лиц 1 группы составила 15,9%. За весь период наблюдения ни у одного из изученных пациентов не появились бокаловидные клетки. Во 2 клинической группе, где желудочная метаплазия сочеталась с кишечной, морфологические изменения регистрировались лишь спустя 6 месяцев после хирургической коррекции и были связаны с наблюдаемым эффектом плоскоклеточной эпителизации метаплазированных зон слизистой. Эндоскопически были получены заключения, согласно которым у обследованных нами пациентов происходит полная или частичная плоскоклеточная эпителизации, которая замещает железистую метаплазированную слизистую. Однако изучение биоптатов показало, что у отдельных пациентов под пластом многослойного плоского эпителия сохраняются очаги метаплазированного эпителия пищевода Барретта (рис. 1).

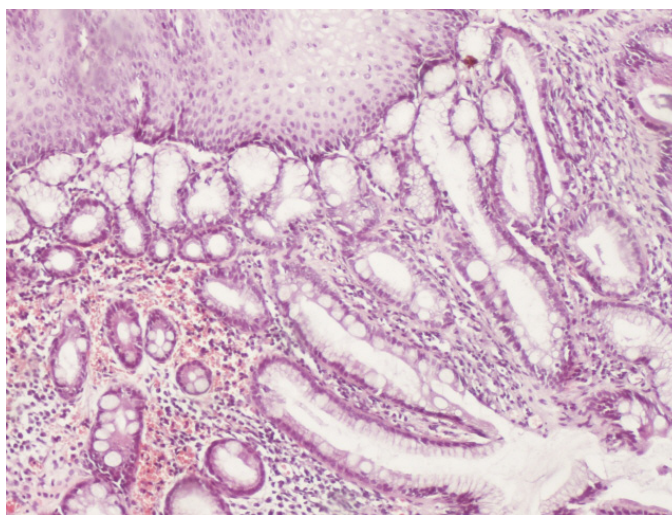


Рис. 1. Пищевод Барретта с кишечной метаплазией. Участки метаплазированной слизистой под многослойным плоским эпителием. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200.



При гистохимическом изучении новых очагов эпидермизации оказалось, что появившийся многослойный плоский эпителий обнаруживает присутствие суммарного белка и весь пласт окрашивается диффузно и умеренно. При реакции с проционовыми красителями при pH 5,6 распределение окраски также диффузное, но интенсивность реакции варьирует от слабой до умеренной. Отношение окраски к дезаминированию позволяет говорить о присутствии в составе эпителиоцитов белка с аминокислотными остатками лизина. Катионный белок локализуется преимущественно в эпителиоцитах герминативного слоя и эпителиальный пласт сохраняет статус гистохимического градиента, при котором заряженные белки локализуются преимущественно в герминативной зоне. При реакции по методу ШИК в многослойном плоском эпителии окрашиваются поверхностные эпителиоциты и клетки промежуточной зоны. Эпителиоциты герминативного компартмента не дают реакции на муцин. Отношение ШИК-реакции к аналитическим и ферментативным обработкам позволяет считать, что в упомянутых структурах ШИК-реакция связана с присутствием нейтральных муцинов, уровень содержания которых нарастает от эпителиоцитов промежуточной зоны к поверхностной.

Изучение иммуногистохимического профиля эпителиоцитов на участках метаплазии через 2 месяца после хирургической коррекции показало, что клетки не меняют своих иммуногистохимических свойств. Лишь спустя 6 месяцев после операции у трех пациентов поверхностные эпителиоциты метаплазированных участков слизистой прекращают экспрессию MUC2, тогда как экспрессия MUC5AC эпителиоцитами желез кардиального типа остается умеренной. Спустя 1 год у 80% пациентов уровень содержания MUC5AC в эпителиоцитах метаплазированных зон сохраняется достаточно высоким. Участки многослойного плоского эпителия обнаруживают присутствие Ki-67 лишь в ядрах эпителиоцитов, с признаками низкой дисплазии. Пролонгирование срока послеоперационного периода наблюдения до полутора позволяет констатировать появление экспрессии Ki-67 в 50% ядер базальных клеток многослойного плоского эпителия, а спустя один год после операции положительную реакцию обнаруживает уже 90% ядер.

Сравнительное изучение распределения молекулярных маркеров во 2 группе пациентов, сохранивших участки кишечной метаплазии, показало, что у 28 из них распределение окраски на MUC 2 соответствовало исходному уровню. MUC 5 AC в течении всех сроков наблюдения также сохранял темп синтеза и распределения, как и до оперативного вмешательства.

Особенностью слизистой ПБ после хирургической коррекции для пациентов этой группы следует считать появление зон эпидермизации с Ki-67 положительными ядрами в более чем в 50% клеток в срок наблюдения, соответствующий 6 месяцам и в более чем в 80% клеток через год после оперативного вмешательства. Вместе с тем у 5 (16%) больных с диспластичными железами через полгода после операции, и у 8 (25,6%) пациентов через год после хирургической коррекции происходит некоторое снижение числа ядер, экспрессирующих Ki-67 (с 15% до 10%).

Изучение метаплазированных очагов слизистой, сохранившихся под многослойным плоским эпителием, показало, что интенсивность экспрессии этими клетка-

ми кишечного MUC2 и желудочного муцина MUC5AC бокаловидными и цилиндрическими эпителиоцитами остается умеренной, но ядра желез утрачивают способность экспрессировать Ki-67.

Спустя 6 месяцев после оперативной коррекции ПБ многослойный плоский эпителий очагов эпидермизации дает положительную реакцию на Ki-67 в более чем 80% ядер базального слоя. В метаплазированных очагах под многослойным плоским эпителием типы муцинов, идентифицированные до операции, не меняли своих гистохимических свойств.

Обсуждение и выводы

Таким образом, при оценке результатов хирургической коррекции ГЭРБ, осложненной ПБ, оказалось, что формирование антирефлюксной кардии приводит к плоскоклеточной эпителизации очагов желудочной метаплазии и этот эффект выявляется у пациентов 1 группы к концу первого года наблюдения. У пациентов 2 группы имеет место частичная плоскоклеточная эпителизация и исчезновение симптомов острого воспалительного процесса в слизистой. Однако у 15,9% пациентов, подвергшихся хирургической коррекции ГЭРБ, формирование очагов плоскоклеточной эпителизации сочетается с сохранением участков железистой метаплазии. При изучении этих участков оказалось, что гистохимические свойства секреторных муцинов ни у одного из изученных больных не меняются и эпителиоциты метаплазированных зон сохраняют свой гистохимический профиль. Вместе с тем, у пациентов 2 группы, где желудочная метаплазия сочеталась с кишечной, в течение первых 2-х месяцев после операции выявлено изменение темпа синтеза секрета поверхностными эпителиоцитами MUC 2 с последующим к концу 6 месяца наблюдения его полным ингибированием.

Для 80% пациентов 2 группы эффект хирургической коррекции ПБ был прежде всего связан с увеличением темпа синтеза желудочного MUC 5 AC в составе эпителиоцитов желез кардиального типа и с исчезновением MUC 2 в эпителиоцитах этих метаплазированных зон. При этом ядра базального слоя многослойного плоского эпителия в очагах эпидермизации характеризуются экспрессией Ki-67 почти в 90% ядер, что может указывать на активацию процесса регенерации, связанной с формированием многослойного пласта по типу, свойственному нормальному пищеводу.

Результаты хирургической коррекции на фоне кишечной метаплазии и неопределенной дисплазии показали, что через 2 месяца после операции в очагах метаплазии распределение MUC 2 и MUC 5 AC практически не меняется и соответствует исходному. То же самое наблюдается и в случае распределения пролиферативного ядерного маркера Ki-67. Этот феномен сохраняется при всех сроках наблюдения. Показателем прогрессивных изменений для лиц этой группы к концу первого года после операции можно считать увеличение числа ядер (более 80%), обнаруживающих положительную реакцию на Ki-67.

Hornick et al [6] при изучении участков метаплазии, находящихся под многослойным плоским эпителием, установили, что они фенотипически аналогичны участкам ПБ, но отличаются менее низким индексом пролиферации Ki-67, низкими показателями p53, который



выступает в роли регулятора апоптоза и циклина D1, регулятора клеточного цикла. Paulson et al [7] склонны считать, что островки многослойного плоского эпителия, появляющиеся после «аблативной» хирургии, сходны с нормальным эпителиальным пластом. Однако интерпретация этих участков слизистой, расположенных под многослойным эпителием, как положительного эффекта регенерации после хирургической коррекции несколько преждевременна. Сам эффект плоскоклеточной эпителизации - это формирование линии защиты

метаплазированной слизистой и, значит, снижение ее опухолевого потенциала, ибо эти участки теперь не подвергаются канцерогенному воздействию кислоты и желчи. Но это скорее только теоретически, поэтому такие больные требуют дальнейшего динамического наблюдения с забором биопсийного материала и дальнейшим его гистохимическим и иммуногистохимическим исследованием для выявления ранних признаков неопластической перестройки и определением дальнейшей тактики ведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов В.В. Распространенность основных факторов риска развития пищевода Барретта и их взаимосвязь с клиническими проявлениями у амбулаторных больных. // Военно-медицинский журнал. -2006.- № 1. - С. 68.
2. Давыдов В.В., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям. // Практическая онкология. - 2003. -т.4, №2. - С.109-119.
3. Тимошенко В.О. Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь: история, принципы диагностики и лечения. // Альманах эндоскопии. - 2002. - №1. - С. 126-133.
4. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Рефлюкс-эзофагит у больных с коротким пищеводом. // Хирургия. -2008.- №8. - С. 24 - 31.
5. Патент РФ №2004197, 15.12.1993.
6. Hornick J., Blount P., Sanchez C. et al. Biologic properties of columnar epithelium underneath reepithelialized squamous mucosa in Barrett's esophagus. // Amer.J.Surg.Pathol. -2005. - v.29. -P. 372-380.
7. Paulson T., Xu L., Sanchez C et al. Neosquamous epithelium does not typically arise from Barrett's epithelium. // Clin.Cancer Res. - 2006. - v.12. - P.1701-1706.

ПОСТУПИЛА 05.08.2013

УДК 616.149-008.341.1-089

Н.Г. Сапронова, М.И. Поляк, Е.В. Косовцев

ТРАНСЪЮГУЛЯРНОЕ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЕ ПОРТОСИСТЕМНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ: МЕТОД КОРРЕКЦИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней № 1*

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

Цель: улучшение результатов лечения больных с внутрипеченочной портальной гипертензией (ПГ) путем выполнения декомпрессии портальной системы установкой внутрипеченочного шунта.

Материалы и методы: группу наблюдения составили 128 пациентов с внутрипеченочной ПГ в возрасте от 14 до 83 лет: 77 мужчин (60,2%) и 51 женщина (39,8%), которым с целью коррекции ПГ было выполнено трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТВПШ).

Результаты: ТВПШ обеспечивает в 100% декомпрессию портальной системы. Летальность составила 2,34%. Один из пациентов погиб в результате ятрогенного повреждения воротной вены, двое пациентов с хронической печеночно-клеточной недостаточностью «С» класса умерли от явлений печеночно-почечной недостаточности, усугубленной выполненным вмешательством.

Выводы: ТВПШ является оптимальной для тяжелой категории больных циррозом печени, показана пациентам на высоте варикозного кровотечения, может сочетаться с эмболизацией левой желудочной вены, не усложняя процедуру шунтирования.

Ключевые слова: портальная гипертензия, цирроз печени, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование.



N.G. Sapronova, M.I. Polyak, E.V. Kosovtsev

TRANSJUGULAR INTRA HEPATIC PORTOSYSTEMNY SHUNTING: METHOD OF CORRECTION OF INTRA HEPATIC PORTAL HYPERTENSIA

Rostov State Medical University,
chair of surgical diseases N 1,

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

Purpose: Improvement of results of treatment of patients with the intra hepatic portal hypertension (PH) a way of performance of a decompression of portal system installation of the intra hepatic shunt.

Materials and methods: The group of supervision was made by 128 patients from intra hepatic PH aged from 14 till 83 years: 77 men (60,2%) and 51 women (39,8%) by which PH for the purpose of correction was executed the TIPS.

Results: TIPS provides a decompression of portal system in 100%. The lethality made 2,34%. One of patients was lost as a result of yatrogeny injury of a vorotny vein, two patients with chronic hepatocellular insufficiency «C» a class died of the phenomena of the hepatokidney insufficiency aggravated with executed intervention.

Summary: TIPS is optimum for heavy category of patients with cirrhosis, is shown to patients at height of varicose bleeding, can be combined from an embolizatsiy left gastric vein, without complicating shunting procedure.

Keywords: portal hypertension, liver cirrhosis, TIPS.

Введение

За последнюю четверть XX века в мире был отмечен рост числа больных циррозом печени (ЦП). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) связывает эту неблагоприятную тенденцию с подъемом заболеваемости вирусными гепатитами [1]. Важной характеристикой является доля умерших от ЦП в трудоспособном возрасте. ВОЗ принимает в качестве верхнего предела трудоспособного возраста 64-летний возраст для обоих полов как критерий, отражающий и закономерности физиологии старения и экономические традиции занятости в развитых странах. В соответствие с этими критериями летальность пациентов трудоспособного возраста составила 64,9% от общего числа умерших от ЦП [2].

ЦП в 70% случаев приводит к портальной гипертензии (ПГ) [1,3,4]. Основные проявления ПГ – это массивные пищеводно-желудочные кровотечения, энцефалопатия, спленомегалия, иногда с явлениями гиперспленизма, повышение объема крови в органах, склонность больных к эрозивно-язвенным поражениям верхних отделов желудочно-кишечного тракта, снижение почечного кровотока и развитие гепаторенального синдрома, задержка натрия и воды, асцит [5,6,7].

Варикозное пищеводно-желудочное кровотечение в 45,4% является причиной смерти больных [8]. Асцит, рефрактерный к медикаментозным мероприятиям, встречается примерно у 10% больных с ЦП [9]. С момента появления асцита у пациентов летальность составляет 42-70% в течение года [10].

Приоритетным рентгенэндоваскулярным методом лечения ПГ в последние десятилетия стало трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТВПШ). С 1992 года в медицинской литературе отражен опыт применения операции ТВПШ в более чем тысячах публикаций и не только зарубежных, но и отечественных.

Лечебные учреждения Москвы, Санкт-Петербурга, Уфы, Ростова-на-Дону, Волгограда наращивают опыт ТВПШ.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных с внутрипеченочной портальной гипертензией путем выполнения декомпрессии портальной системы установкой внутрипеченочного шунта.

Материалы и методы

В клинике хирургических болезней Ростовского государственного медицинского университета с 1997 года по настоящее время пролечен 341 пациент с ПГ. Из них внутрипеченочная ПГ возникла у 297 (87,1%); у 287 был выявлен цирроз печени, у 6 пациентов выявлена альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, у одного редко встречающаяся гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова), приведшие к развитию фиброза печени, у ребенка 8 лет ПГ развилась как осложнение врожденного фиброза печени. У 2 пациентов регенеративные узлы печени вызвал ПГ, из них в 1 наблюдении в сочетании со сдавлением печеночных вен и нижней полой вены.

Группу нашего наблюдения составили 128 пациентов с внутрипеченочной ПГ в возрасте от 14 до 83 лет (среднее $49,04 \pm 12,50$): 77 мужчин (60,2%) и 51 женщина (39,8%), которым с целью коррекции ПГ было выполнено ТВПШ. Было выявлено, что основное заболевание (ЦП) развилось у 76 больных на фоне перенесенного вирусного гепатита (59,4%), а у 52 больных гепатит отсутствовал в анамнезе. Прием алкоголя в анамнезе был зафиксирован у 56 пациентов (43,7%), из них у 21 – прием алкоголя в анамнезе сочетался с вирусным гепатитом, а у 35 – заболевание не было вирус-ассоциированным.

Из 128 больных внутрипеченочной формой ПГ у 3 (2,34%) отмечена печеночно-клеточная недостаточность по Child-Turcotte-Pugh «А» класса, у 60 (46,8%) – «В» класса, у 65 (50,8%) – «С» класса. Варикозное расширение вен пищевода разной степени было выявлено у всех 128 паци-



ентов (100%). Эпизоды варикозного кровотечения были установлены у 73 больных (57,1%), причем у 31 больного кровотечение было установлено впервые (24,2%), у 22 – в анамнезе было дважды (17,2%), у 13 – трижды (10,2%), у 6 – четырежды (4,7%) и лишь у одного пациента было 6 эпизодов варикозного кровотечения (0,8%). Тяжесть пациентов с циррозом печени усугублялась наличием асцита у 93 человек (72,6%).

После предоперационной подготовки всем 128 больным было выполнено ТВПШ на ангиографическом комплексе с С-дугой Siemens Arcadis Avantic (Германия). Вначале пациентам выполняли непрямую мезентерико-портографию: натошак под местной анестезией 0,5-1,0% раствором новокаина или 1% раствором лидокаина проводилась пункция бедренной артерии в области правой паховой складки. Через бедренную артерию катетеризировали верхнюю брыжеечную артерию или, при невозможности, чревный ствол катетером 6F Cobra или JR5. Затем по катетеру шприцом-инжектором вводили 50 мл неионного контрастного вещества со скоростью 5-6 мл в секунду. Через 10-15 секунд производили съемку в режиме 8 кадров в секунду. Получали видеоизображение воротной вены. Одновременно правым трансюгулярным венозным доступом также под местной анестезией в верхнюю

полую вену по проводнику 0,035” с J-образным кончиком вводили интродьюсер 10F, который под рентгенконтролем продвигали до устья печеночных вен. Катетером 5F катетеризировали среднюю или правую печеночную вену. В печеночные вены вводили 20 мл неионного рентгенконтрастного средства через катетер в момент начала контрастирования воротной вены. Визуализация воротной вены и печеночных вен выполняли в субтракционном режиме (DSA 4 кадра/сек). Стенка печеночной вены пунктировалась в направлении правой бранши воротной вены через паренхиму печени. Стиллет удалялся, а катетер с физиологическим раствором подтягивался до момента появления в шприце венозной крови. По проводнику в пункционный канал между печеночной и воротной венами устанавливали баллон-катетер 8x40 мм, который раздували в паренхиматозном канале. Для стентирования использовали самораскрывающиеся стент-графты до 10 мм в диаметре. Стент устанавливали по рентгенконтрастным меткам на нем, обращая внимание на правильное расположение краев стента, обеспечивающее свободный ток крови. После удаления системы доставки стента баллоном-катетером производится его дилатация до 8-10 мм (рис. 1).



Рис. 1. Контрольная портография (визуализирован проходимый стент, собственное наблюдение)

После выполнения контрольной портографии при необходимости, а она определялась наличием эпизодов варикозного кровотечения в анамнезе пациента, проводили эмболизацию спиралями Gianturco левой желудочной вены через сформированный внутрипеченочный канал. Данная процедура была выполнена в 58 наблюдениях из 128.

Результаты

В группе пациентов, которым было выполнено ТВПШ, несмотря на имеющую степень печеночно-клеточной не-

достаточности, а она у 50,8% больных имела «С» класс, только в 1 наблюдении произошло летальное осложнение. На этапе пункции воротной вены произошел разрыв внепеченочной порции воротной вены из-за анатомической особенности ветвления вены не внутрипеченочно, а на уровне печеночно-двенадцатиперстной связки (рис. 2). Несмотря на предпринятые меры по остановке внутрибрюшинного кровотечения (ушивание поврежденного участка вены), пациент скончался через несколько часов после операции (0,78%).

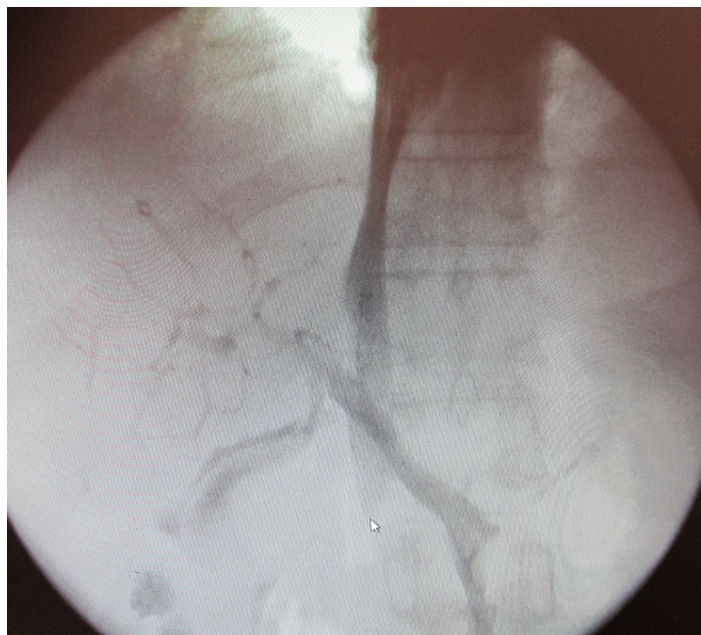


Рис. 2. Этап пункции печеночной вены в направлении воротной вены через паренхиму печени (стрелкой указан конец иглы, травмировавший обе стенки воротной вены и вышедший в брюшную полость)

Оценивая другие осложнения, случившиеся во время операции ТВПШ, хочется отметить, что они не носили летального характера: у 3 пациентов сформировались внутрипеченочные гематомы (2,34%), не требующие оперативного вмешательства, выявленные при сонографии в раннем послеоперационном периоде. У 1 пациента во время выполнения пункции яремной вены возникло повреждение париетальной плевры с формированием пневмоторакса (0,78%), который был диагностирован после выполнения манипуляции и ликвидирован установкой плеврального дренажа. Повреждение желчного протока 2 порядка было выявлено у 1 больного при контрольном введении контрастного вещества во время пункции печеночной вены в направлении воротной вены через паренхиму печени, не требовало никакой коррекции (0,78%). Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии в 1 случае (0,78%) была обусловлена тромбоцитопатией, потребовала корректирующей терапии и закончилась выздоровлением пациентки. Скопление жидкости в плевральной полости не носило прямой связи с выполненным оперативным вмешательством, а объяснялось основным заболеванием (циррозом печени) у 5 больных, но требовало выполнения плевральной пункции в послеоперационном периоде (3,91%). Дисфункция портосистемного шунта в виде тромбозов проявлялась в виде кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка у 5 пациентов и подтверждалась данными сонографического исследования (3,91%). Эти же пациенты страдали постгеморрагической анемией в послеоперационном периоде, требующей медикаментозной коррекции (3,91%). Ожидаемое усугубление энцефалопатии было выявлено у 14 больных (10,93%) и диктовало проведение комплекса мероприятий: диеты, препаратов лактулозы, малоабсорбируемых в кишечнике антибиотиков. Только у 2 пациентов энцефалопатия соответствовала III-IV стадиям и сопровождалась нарушением сознания,

требовала более интенсивной инфузионной терапии. Ни одному из больных после выполнения ТВПШ и явлениями энцефалопатии не потребовалась редукция шунта.

Такие проявления, как асцит, спленомегалия, в послеоперационном периоде имели регресс у 8,16% и 32,2% прооперированных больных соответственно.

Летальность после операции ТВПШ составила 2,34% (3 наблюдения). Один из пациентов погиб в первые часы после операции и его случай приведен ранее, двое других пациентов с хронической печеночно-клеточной недостаточностью «С» класса умерли от явлений печеночно-почечной недостаточности, усугубленной выполненным вмешательством.

Обсуждение

Операция ТВПШ является малоинвазивной и высокотехнологичной. В многочисленных литературных источниках, анализирующих опыт более чем двух десятилетий использования данного вмешательства у десятков тысяч пациентов, она именуется “bridge-to-transplantation” – «мост к трансплантации». Показания к выполнению ТВПШ, в первую очередь, – риск пищеводно-желудочного кровотечения, затем – асцит, рефрактерный к медикаментозным мероприятиям [9]. Операция ТВПШ обеспечивает в 100% декомпрессию портальной системы.

Выводы

Десятилетия разочарований, вызванных безуспешностью или малой эффективностью применявшихся ранее хирургических методов портальной декомпрессии, травматичность которых иной раз превосходила компенсаторные возможности организма, изнуренного циррозом печени, сменились надеждой при появлении малоинвазивного шунтирующего вмешательства, данная операция



является оптимальной для тяжелой категории больных циррозом печени с признаками печеночно-клеточной недостаточности класса «С», показана пациентам на высоте

варикозного кровотечения, может сочетаться с эмболизацией левой желудочной вены, не усложняя процедуру шунтирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов А.Ю., Туишев Р.И., Балашова О.В. Настоящее и будущее хирургии портальной гипертензии// Казанский медицинский журнал. -2004. -Т.85, №2. -С.99-102.
2. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения// Вестник Российской военно-медицинской академии. -2011. -№1(33). -С.76-80.
3. Miele L.A., Esquinel C.O., Van Thiel D.H. et al. Liver transplantation for tyrosinemia: a review of 10 cases from the University of Pittsburgh// Dig. Dis. Sci. -1990. -N 35. -P.153.
4. Семенова В.В. Дифференцированный подход к хирургическому лечению портальной гипертензии// Гепатология. -2007. -№5. -С.12-15.
5. Ерамишанцев А.К. Хирургическое лечение портальной гипертензии// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. -1997. -№2. -С.72-75.
6. Ханевич М.Д., Кошевой А.П. Лечение при язвенных кровотечениях у больных с циррозом печени и портальной гипертензией// Вестник хирургии. -2000. -Т. 159, №2. -С.27-30.
7. Шапошников А.В. Асцит: современные подходы к классификации и лечению// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. -2001. -№3. -С.19-23.
8. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Кочаткова А.А. и др. Роль портокавального шунтирования в эру трансплантации печени// Трансплантология. -2009. -№1. -С.34-38.
9. ТПС/ТИПС (трансюгулярное внутривенное порто-системное шунтирование) и лечение варикозных пищеводно-желудочных кровотечений/ Ю.В.Хоронько, М.Ф.Черкасов, М.И.Поляк, Ю.Е.Баранов. - М.: Фарм-Синтез, 2013. -242 с.
10. Ярема И.В., Омаров И.М. Хирургическая коррекция гемо- и лимфообращения при циррозе печени// Вестник хирургии. -2000. -Т.159, №6. -С.17-19.

ПОСТУПИЛА 30.12.2013

УДК 616.348/.351-006-036.2-091-089

Е.П. Сулимов, А.А. Кива

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА, ЕГО МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТАКТИКА ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии № 2*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: NX7733@yandex.ru

Цель: изучение частоты, локализации, морфологических характеристик, тактики лечения рака толстой и прямой кишки.

Материалы и методы: в отделении хирургии РостГМУ изучены 745 историй болезни больных, поступивших с диагнозом рак толстой и/или прямой кишки в сроки с 2001 г. по 2011 г.

Результаты и выводы: выявлено, что наиболее часто встречается рак прямой и сигмовидной кишки у женщин в возрасте 61 – 70 лет. Наиболее распространена третья стадия заболевания, эндофитный тип роста. Наибольшее распространение имеют среднедифференцированные аденокарциномы. В большинстве случаев при колоректальном раке использовались: экстирпация прямой кишки с резекцией сегмента сигмы, передняя резекция прямой кишки с аппаратным колоректальным анастомозом конец в конец.

Ключевые слова: колоректальный рак, частота встречаемости, лечение.



E.P. Sulimov, A.A. Kiwa

ASSESSMENT OF RATE PREVALENCE COLORECTAL CANCER, IT'S MORPHOLOGIC CHARACTERISTIC AND SURGICAL TREATMENT

*Rostov State Medical University,**Department of Surgery № 2,**29, Nahichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: NX7733@yanex.ru*

Purpose: Analysis of frequency, localization, morphological characteristics, policy of colorectal cancer treatment.

Materials and methods: 745 medical histories of patients admitted with colorectal cancer from 2001 till 2011 were studied in the surgical department of Rostov State Medical University.

Results and Summary: It was determined that cancer of rectum and sigmoid colon were founded mostly among women at the age of 61 – 70 years old. The most common was the third stage of the disease and endophytic type of growth. It was noted that the moderately differentiated adenocarcinoma was the mostly widespread. Extirpation of rectum with resection of the segment Sigma; anterior resection of the rectum with hardware colorectal anastomosis end-to-end were used in most cases for colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, frequency, treatment.

Введение

Колоректальный рак занимает третье место среди всех новообразований в мире. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака, в мире за 2008 год зарегистрировано около 1,24 миллиона новых случаев колоректального рака [1,2].

Согласно многочисленным публикациям последних лет, в конце XX - начале XXI столетия отмечается существенное увеличение числа страдающих раком ободочной и прямой кишок. Данная локализация составляет 15% от всех первично диагностированных опухолей всех локализаций (30% из их числа представлено раком прямой кишки). До 6% от общего числа заболевших имеют наследственную природу болезни. Наследственный рак толстой кишки включает в себя семейную непוליпозную форму заболевания (синдром Линча), а также рак, возникший из наследственных аденоматозных и гамартмных полипов [3].

От колоректального рака ежегодно умирает порядка 100 000 человек [4]. Наибольшая смертность регистрируется в Чехии, Венгрии (34,3 на 100 000 человек) и Новой Зеландии (26,4), наименьшая – в США (15,2), Израиле (17,9), Нидерландах (17,7) и Болгарии (17,2). Пятилетняя выживаемость в Европе варьирует от 50% (в Швейцарии, Финляндии, Нидерландах, Испании) до 30–39% (в Италии, Дании, Великобритании, Германии и Франции).

Развитые страны мира несут огромные экономические потери в связи с заболеваемостью колоректальным раком. Например, в США стоимость комплексного лечения заболевших этой локализацией рака занимает второе место, составляя 6,5 миллиардов долларов в год (после рака молочной железы, на лечение которого ежегодно затрачивается 6,6 миллиардов долларов).

В России ежегодно раком толстой кишки заболевает до 60 000 человек. Прогнозируется, что в первой половине XXI века колоректальный рак прочно займет первое место в структуре всех онкологических заболеваний.

Смертность от рака толстой кишки в России с 1990 по 1998 год увеличилась у мужчин на 6,8%, у женщин – на 7,5%, а заболеваемость за эти же годы выросла на 18,3 и 10,2%, соответственно.

Следует отметить, что международные различия в статистике более выражены в отношении рака ободочной кишки, нежели рака прямой кишки. В первой половине 90-х годов средняя заболеваемость в Российской Федерации составила 12,3 на 100 000 населения. Максимальная заболеваемость отмечена в Северо-Западном регионе – 17,9; в Центральном – 16,0; Хабаровском крае – 16,0; Новосибирской области – 17,1; в Мурманской и Камчатской областях – 13,0 и 15,4 (на 100 000 населения) соответственно. В Москве этот показатель достигает 22,0 на 100 000 населения. В Санкт-Петербурге заболеваемость колоректальным раком вышла на второе место, как среди мужчин, так и среди женщин. Среди мужчин в 2006 году было выявлено 1153 больных раком толстой кишки, что составило 14,8% в структуре онкологической заболеваемости, среди женщин – 1645 (15,7%) больных [5].

Продолжительность жизни больных раком толстой кишки напрямую связана со степенью распространенности опухолевого процесса. При выявлении заболевания на ранних стадиях (I стадии) уровень пятилетней выживаемости достаточно высок и составляет 93,2%, однако по мере роста и метастазирования опухоли наблюдается резкое снижение данного показателя. Так, при диагностировании процесса на II стадии уровень пятилетней выживаемости снижается до 72,2% и составляет всего 44,3% при вовлечении в патологический процесс регионарных лимфатических узлов (III стадия). При наличии отдаленных метастазов (IV стадия) показатель пятилетней выживаемости не превышает 8,1% [3, 5, 6, 7].

Весьма тревожным является тот факт, что на 100 вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза – около 40%. Эта закономерность обусловлена тем, что при первичном обращении



пациентов к врачу запущенные формы рака (III-IV стадии) диагностируются у 71,4% пациентов раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки [8].

Операции по поводу колоректального рака (КРР) считаются одними из наиболее сложных в абдоминальной хирургии и зачастую сопровождаются послеоперационными осложнениями, а также летальностью. Согласно историческим данным, летальность после операций по поводу КРР в 30-е годы XX в. составляла 80%, в 50-е — 14–16% [9].

Результаты хирургического лечения удалось улучшить за счет введения в клиническую практику современных медицинских технологий, методов обследования; усовершенствования анестезиологического обеспечения, рациональной антибактериальной терапии. Однако показатель послеоперационной летальности все еще остается высоким и в настоящее время достигает около 4% [9, 10]. Основными причинами послеоперационной летальности являются: перитонит, травматический шок, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), желудочно-кишечные кровотечения, ранняя спаечная болезнь, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [9].

Цель исследования - изучение частоты, локализации, морфологических характеристик, тактики лечения рака толстой и прямой кишки.

Материалы и методы

В отделении хирургии РостГМУ изучены 745 историй болезни больных поступивших в течение 11 лет с диагнозом рак толстой и/или прямой кишки в сроки с 2001 г. по 2011 г. Учитывались клинические формы, гистологическое строение, тип роста, частоты, локализация, возраст, половая принадлежность, тактика оперативного лечения. Проведен статистический анализ результатов исследования.

Результаты

Выявлены следующие частоты встречаемости раков. По типу роста: эндофитный – 40%; смешанный – 34%; экзофитный – 26%. По стадиям колоректальный рак распределен следующим образом: I стадия – 13%; II стадия – 21%; III стадия – 47%; IV стадия – 19%. По половому признаку: у мужчин – 48%, у женщин – 52%.

Заболеваемость колоректальным раком наиболее высока у обоих полов в возрасте 61-70 лет, причем в этой возрастной группе заболеваемость значительно выше среди женщин. В остальных возрастных группах распределение по полу примерно равномерно. Наименьшая заболеваемость встретилась в возрасте 20-30 лет среди женщин и 31-40 лет среди мужчин (Рис. 1)..

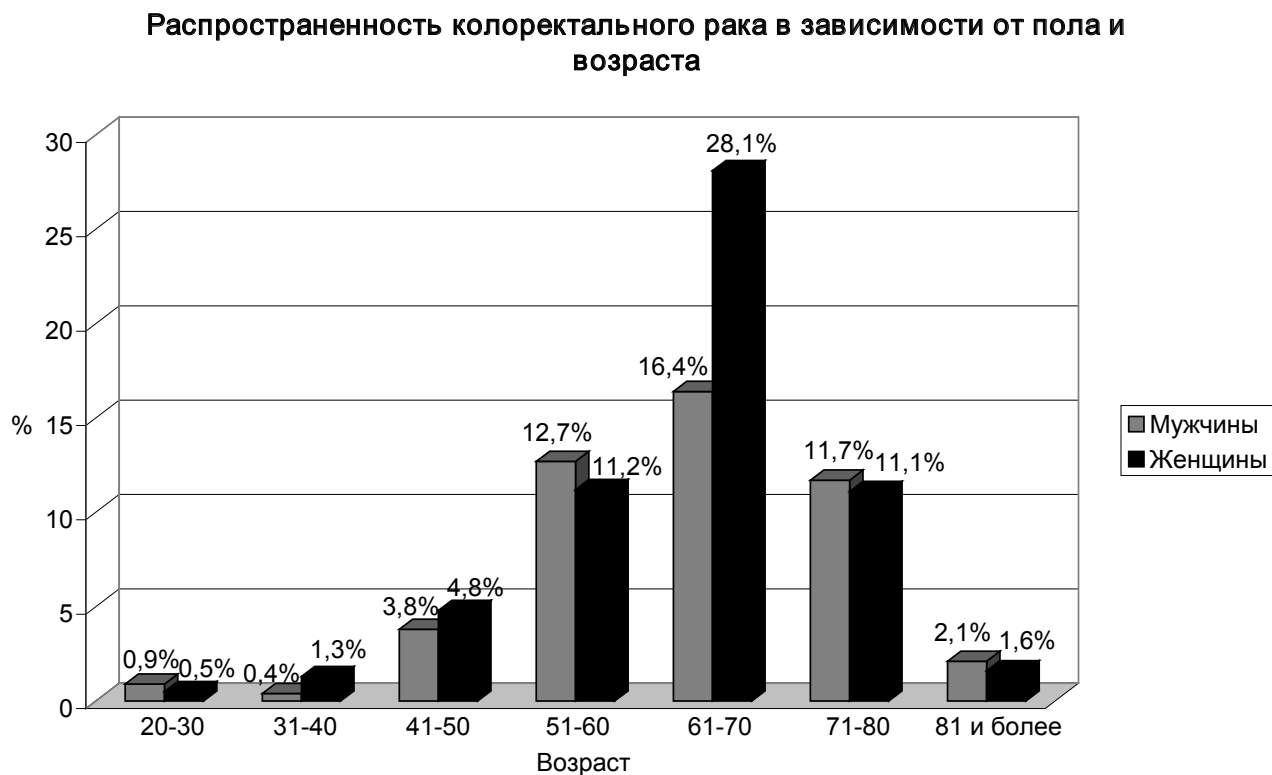


Рис. 1. Распространенность колоректального рака в зависимости от пола и возраста.



Колоректальный рак наиболее часто встречается в дистальных отделах толстой кишки и в прямой кишке, причем самый высокий процент встречаемости отмечен в прямой и сигмовидной кишке, в остальных отделах опухоли были распределены почти равномерно (Рис. 2).

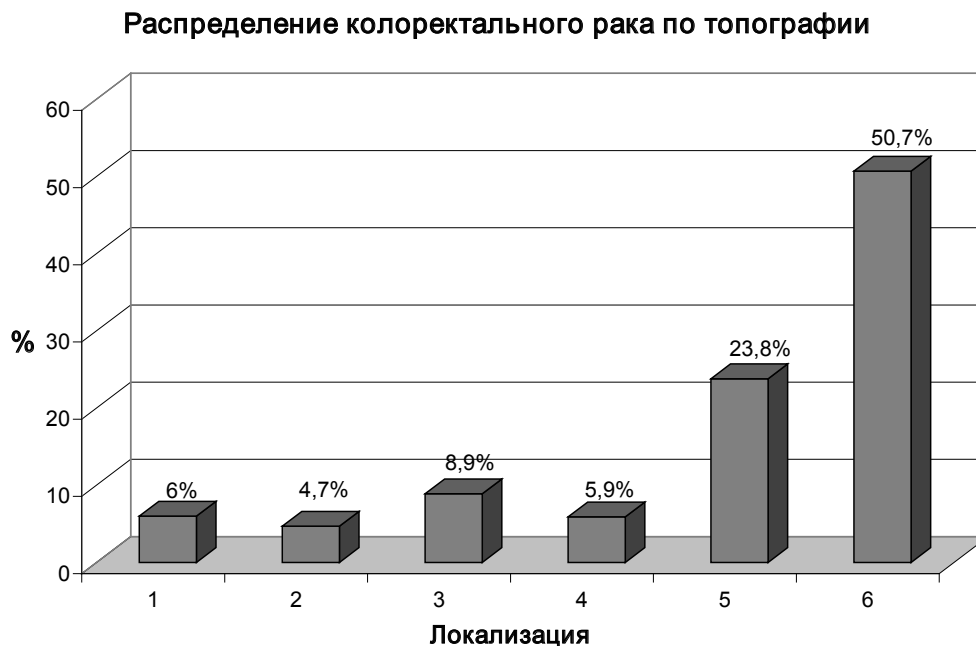


Рис. 2. Распределение колоректального рака по топографии. Где: 1-Слепая кишка; 2-Восходящая ободочная кишка; 3-Поперечно-ободочная кишка; 4-Нисходящая ободочная кишка; 5-Сигмовидная кишка; 6-Прямая кишка.

По гистологическому строению абсолютное большинство колоректального рака является среднедифференцированными аденокарциномами, наиболее редко встретился плоскоклеточный рак (Рис. 3).

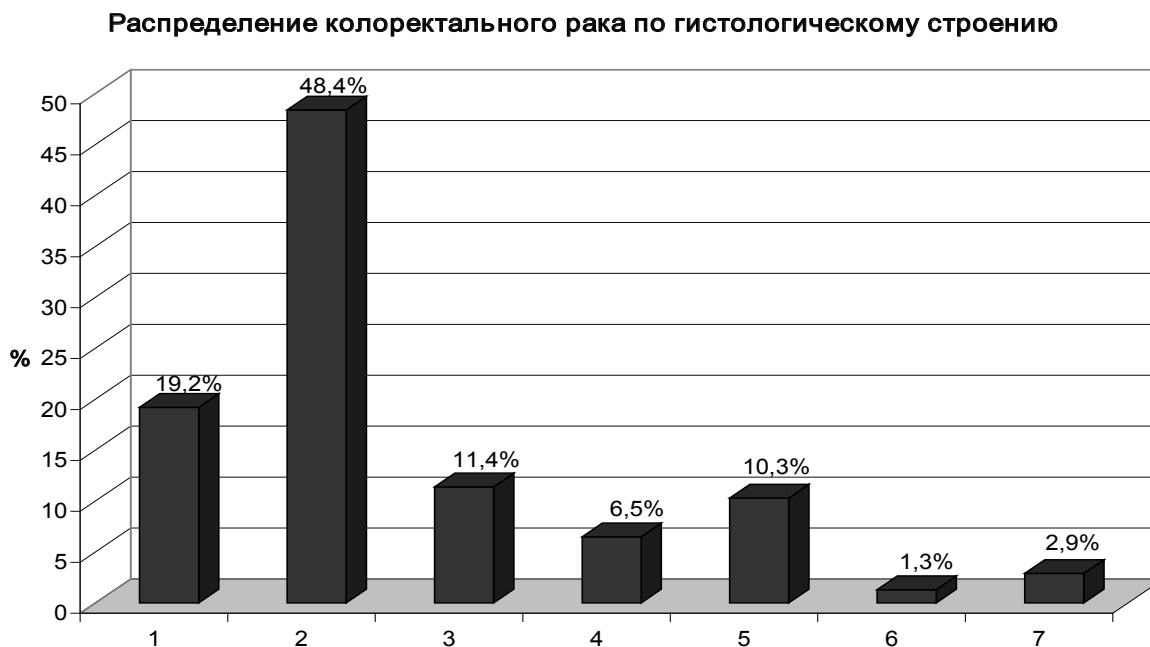


Рис. 3. Распределение колоректального рака по гистологическому строению. Где: 1-Низкодифференцированная аденокарцинома; 2-Среднедифференцированная аденокарцинома; 3-Высокодифференцированная аденокарцинома; 4-Солидный рак; 5-Слизистый рак; 6-Плоскоклеточный рак; 7-Перстневидно-клеточный рак.



Было выполнено 745 оперативных вмешательств, в большинстве случаев при раке прямой кишки использовались следующие методы: экстирпация прямой кишки с резекцией сегмента сигмы с сигмостомой, передняя резекция прямой кишки с аппаратным колоректальным анастомозом конец в конец. При раке нисходящей ободочной и сигмовидной кишки проводилась левосторонняя гемиколэктомия. При поражении восходящей ободочной и поперечноободочной кишки применялись правосторонняя гемиколэктомия и сегментарная резекция кишки соответственно. Имели место следующие послеоперационные осложнения: недостаточность анастомозов возникла в первые часы после операции у 6 пациентов (0,8%), в 4 случаях ранняя спаечная непроходимость (0,54%), у 2-х пациентов возникло желудочно-кишечное кровотечение (0,27%), в 13 случаях развилось нагноение послеоперационной раны (1,75%). Общее количество ранних послеоперационных осложнений составило 25 (3,36%). Летальных случаев за данный период не зарегистрировано.

Выводы

В результате исследования определено, что по локализации преобладают раки прямой кишки (50,7%); среди отделов толстой кишки преобладают раки поперечно-ободочной (8,9%) и сигмовидной (23,8%). Среди всех возрастных групп заболеваемость преобладает у женщин, причем и подъем заболеваемости наступает у них в возрасте 61 – 70 лет. Наибольшее распространение имеют низко и среднедифференцированные аденокарциномы 19,2% и 48,4% соответственно. По клиническим стадиям наиболее распространена третья стадия заболевания (47%). Чаще регистрировали эндофитный тип роста 40%.

В большинстве случаев при раке прямой кишки использовались следующие хирургические методы: экс-

тирпация прямой кишки с резекцией сегмента сигмы с сигмостомой, передняя резекция прямой кишки с аппаратным колоректальным анастомозом конец в конец. При раке нисходящей ободочной и сигмовидной кишки проводилась левосторонняя гемиколэктомия. При поражении восходящей ободочной и поперечноободочной кишки применялись правосторонняя гемиколэктомия и сегментарная резекция кишки соответственно.

Имели место следующие послеоперационные осложнения: недостаточность анастомозов возникла в первые часы после операции у 6 пациентов (0,8%), в 4 случаях ранняя спаечная непроходимость (0,54%), у 2-х пациентов возникло желудочно-кишечное кровотечение (0,27%), в 13 случаях развилось нагноение послеоперационной раны (1,75%). По данным других авторов, недостаточность анастомоза возникала у 12,6–18,6% прооперированных пациентов. Общее количество ранних послеоперационных осложнений составило 25 (3,36%). Летальных случаев за данный период не зарегистрировано.

Наши результаты соответствуют тенденциям как мировой, так и российской статистики. Наиболее высокая степень распространенности III стадии колоректального рака, по нашему мнению, обусловлена двумя основными причинами. Первая заключается в высоком проценте случаев бессимптомного течения этого заболевания на ранних стадиях, что подтверждается как российскими, так и зарубежными авторами. Вторая и возможно более важная - недостаточное раннее выявление колоректального рака и предраковой патологии. Из полученных результатов видно, что значительный рост заболеваемости этой патологией наблюдается в возрасте старше 40 лет, что обуславливает необходимость поиска новых и совершенствования традиционных методов ранней диагностики, лечения и профилактики..

ЛИТЕРАТУРА

1. Aslam et al. MicroRNA manipulation in colorectal cancer cells: from laboratory to clinical application // Journal of Translational Medicine. 2012, 10:128
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide // IARC CancerBase № 10. URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp> (дата обращения 20.02.13).
3. Базин И. С. Рак толстой кишки – состояние проблемы // Русский мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 11. URL: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t11/n11/674.htm> (дата обращения 23.01.13).
4. Ханевич М. Д. Колоректальный рак. Выбор хирургического лечения при толстокишечной непроходимости. – СПб.: Аграф+, 2008. – 136 с.
5. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. Осложнения колоректального рака: проблемы и перспективы // Новости хирургии. – 2011. – Том 19, №.1. – С. 103-110.
6. Беляев А. М., Дворецкий С. Ю. Возможности нестандартных подходов к лечению острой толстокишечной непроходимости // Достижения и перспективы лечения и реабилитации в колопроктологии: материалы науч.-практ. конф. – СПб.: Аграф+, 2007. – С. 63-64.
7. Брюсов П. Г., Малахов Ю. П. Проблемы лечения рака ободочной кишки, осложненного острой кишечной непроходимостью // Совершенствование специализированной мед. помощи в многопрофильном стационаре: Всерос. конф. хирургов, посвящ. 80-летию юбилею проф. В. П. Петрова. – Красноросск, 2004. – С. 65-67.
8. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. – М., 2002. – 281 с.
9. Сорокин Б.В., Пироговский В.Ю., Тараненко А.А., Ташиев Р.К. Профилактика ранних послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком // Онкология – 2011. – Т. 4, №. 4, – С. 332-334.
10. Баулин А.А., Баулина Е.А., Лесин В.Н., Баулин В.А. Профилактическая и лечебная программы при несостоятельности толстокишечных анастомозов. // Мат II съезда колопроктол стран СНГ, III съезда колопроктол Украины. Одесса, 2011. – С. 386.

ПОСТУПИЛА 18.09.2013



Н.Р. Телесманич, В.В. Агафонова, И.А. Чайка, С.О. Сеина, О.С. Чемисова,
Е.В. Гончаренко, Е.А. Меньшикова, М.В. Полеева

MALDI MASS-SPECTROMETRIC ANALYSIS IN TYPING AND INTRASPECIES DIFFERENTIATION OF CHOLERA VIBRIOS ON THE BASE OF CONSTRUCTION OF THE REFERENCE LIBRARY OF PROTEOMIC PROFILES

*Ростовский-на-Дону противочумный институт,
лаборатория экологии холеры*

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40. E-mail: plague@aanet.ru

Цель: создание персональной релевантной базы данных спектров *V. cholerae* разных биоваров, серологических групп и токсигенности, которая позволит идентифицировать, дифференцировать и сравнивать микробные изоляты на основе анализа фингерпринтов рибосомальных белковых клеток холерных вибрионов.

Материалы и методы: для создания системы референс-библиотеки масс-зарядов m/z были использованы 100 паспортизированных музейных штаммов, охарактеризованных по комплексу показателей: принадлежность к серогруппе, биовару, объекту и году выделения, наличие генов холерного токсина (ctxAB+).

Результаты: Проведённые исследования позволили создать персональную базу данных расширенной коллекции белковых спектров холерных вибрионов в дополнение к MALDI Biotyper («Bruker Daltonics») (свидетельство о государственной регистрации базы данных «Белковые профили масс-спектров представителей вида *V. cholerae* для программы MALDI Biotyper» № 2013620585 от 29.04.2013 г.).

Заключение: созданная релевантная база данных белковых спектров позволяет проводить видовую и частично внутривидовую дифференциацию *V. cholerae* O1 и O139 на основе анализа фингерпринтов рибосомальных белков клеток холерных вибрионов.

Ключевые слова: холерные вибрионы, масс-спектрометрический анализ, база данных белковых профилей холерных вибрионов.

N.R. Telesmanich, V.V. Agafonova, I.A. Chaika, S.O. Seina, O.S. Chemisova,
Ye.V. Goncharenko, E.A. Menshikova, M.V. Poleeva

MALDI MASS-SPECTROMETRIC ANALYSIS FOR TYPING AND INTRASPECIES DIFFERENTIATION OF CHOLERA VIBRIOS ON THE BASE OF CONSTRUCTION OF THE REFERENCE LIBRARY OF PROTEOMIC PROFILES

Control Plague Research Institute

117 Gorky st., Rostov-on-Don, 344002, Russia. E-mail: plague@aanet.ru

Purpose: Construction of a personal relevant database on spectra of *V. cholerae* strains belonging to different biotypes, serological groups and toxigenic levels, which will allow for the identification, differentiation and comparison of bacterial isolates on the base of analysis of *V. cholerae* ribosomal protein cell fingerprints.

Materials and methods: For the construction of the reference library of mass charges m/z 100 passportized strains from museum collection have been used, characterized by the complex of parameters, namely: by serogroup, biotype, object and year of isolation and by the presence of cholera toxin genes (ctxAB+).

Results: As the result of the studies performed the personal database has been developed for the expanded collection of *Vibrio cholerae* protein spectra in addition to MALDI Biotyper («Bruker Daltonics») (Certificate of State Registration for database «Proteomic Profiles of Mass-Spectra of Strains Representing *V. cholerae* Species for MALDI Biotyper Program» No. 2013620585 of 29.04.2013).

Summary: The relevant protein spectra database developed provides the possibility to perform interspecies and partial intraspecies differentiation of *V. cholerae* O1 and O139 strains on the base of analysis of fingerprints of *V. cholerae* ribosomal protein cells.

Keywords: cholera vibrios, mass-spectrometric analysis, *V. cholerae* proteomic profile database.



Введение

Одним из направлений молекулярной диагностики, развивающимся в настоящее время в России и за рубежом, является масс-спектрометрический анализ. Масс-спектрометрирование направлено на решение основной задачи – белковое профилирование. Белковое профилирование – это метод прямого масс-спектрометрического анализа белковой фракции биологического объекта, позволяющий получать уникальные для каждого изучаемого объекта масс-спектры. Большое количество результирующих пиков на масс-спектре является репрезентативной фенотипической характеристикой как отдельных белков, биологических жидкостей, тканей, так и микроорганизмов. Выявление специфичных для конкретного вида микроорганизма спектров константных рибосомальных белков клетки за счет осуществления прямого белкового профилирования дает возможность констатировать и анализировать уникальные для изучаемого объекта, рода и вида, группы биомаркеры, являющиеся по существу «отпечатками пальцев», и расширяет возможности идентификации микроорганизмов [1-8].

Метод времяпролетной масс-спектрометрии MALDI TOF – это один из видов масс-спектрометрического анализа, используемый для характеристики микроорганизмов, рассматривается в качестве альтернативного подхода комплексу традиционных методов идентификации. MALDI TOF MS основана на разделении ионов разных масс в вакууме под действием электрических и магнитных полей. Реализация этого принципа осуществляется за счет матрично-активированной лазерной десорбции изучаемого вещества в комплексе с времяпролётным анализатором (TOF), в котором частицы разной массы (заряда) (m/z) разделяются по времени пролета определенного расстояния до детектора, считывающего электрические сигналы, лежащие в основе построения спектров. Вся необходимая информация для идентификации микробов представляется на графике пиков, сопровождаемых значением m/z (отношения массы к заряду в ионизированном состоянии и уровней интенсивности). Идентификация микроорганизмов методом MALDI TOF MS проводится с помощью базы данных MALDI Biotyper («Bruker»), содержащей референтные белковые профили 5000 видов микроорганизмов.

Однако оптимальная процедура прямого белкового профилирования и биотипирования применительно к возбудителям особо опасных инфекций до настоящего времени не определена. Отмечено, что внесение в коммерческую базу нескольких представителей *V. cholerae* позволяет проводить идентификацию возбудителей холеры [9]. Вид *V. cholerae* обладает достаточно широким фенотипическим и генотипическим разнообразием, что диктует необходимость изучения закономерностей синтеза константных рибосомальных белков у представителей внутри вида на репрезентативной коллекции штаммов. Научные данные о возможностях внутривидовой дифференциации *V. cholerae* с помощью масс-спектрометрического анализа и существования расширенной библиотеки масс-спектров холерных вибрионов в литературе отсутствуют.

Создание расширенной библиотеки спектров коллекции холерных вибрионов позволит проводить не только идентификацию *V. cholerae*, но и расширить возможности дифференциации внутри вида. Основным преимуществом программы MALDI Biotyper («Bruker Daltonics»)

является возможность пополнения персональной базы новыми спектрами и подключение к MALDI Biotyper – программе для обработки и анализа масс-спектров, которая в последующем будет основана на сравнении полученных профилей с персональной библиотекой референтных спектров. В процессе идентификации сравниваются такие параметры, как положение пиков, их частота, интенсивность.

В связи с чем целью нашего исследования явилось создание персональной релевантной базы данных спектров *V. cholerae* разных биоваров, серологических групп и токсигенности, которая позволит идентифицировать, дифференцировать и сравнивать микробные изоляты на основе анализа отпечатков рибосомальных белковых клеток холерных вибрионов.

Материалы и методы

Для создания системы референс-библиотеки масс-зарядов m/z были использованы 100 паспортизированных музейных штаммов, охарактеризованных по комплексу показателей: принадлежность к серогруппе, биовару, объекту и году выделения, наличие генов холерного токсина (*ctxAB+*). Эти данные также были заложены в создаваемую базу данных масс-спектров. Персональная база должна быть создана на основе типичных штаммов, охватывающих более 90% внутривидового разнообразия. Выявлено, что точность идентификации значительно зависит от релевантности (смысловым соответствием между информационным запросом и полученным сообщением) базы данных и выбора референс-изолятов. Это является особенно важным для видов с широким генетическим и фенотипическим разнообразием, что характерно для вида *V. cholerae*. В качестве референтных штаммов для создания суперспектров были использованы штаммы: *V. cholerae* eltor – *ctxAB+* – 25, *V. cholerae* eltor – *ctxAB* – 24, *V. cholerae* classical – *ctxAB+* – 2, *V. cholerae* O139 – *ctxAB+* – 5, *V. cholerae* O139 – *ctxAB* – 4, а также *V. cholerae* O1/не O139 *ctxAB+* – 20, *V. cholerae* O1/не O139 *ctxAB* – 20. Подготовка материала для создания библиотек спектров проводилась с учетом требований биологической безопасности. Все образцы проводили через процедуру экстракции трифторуксусной кислотой (80% TFA) для создания репрезентативных спектров, а также с целью обеззараживания культур холерных вибрионов. Экстракцию проводили в 50 мкл 80% трифторуксусной кислоты (TFA), куда бактериологической петлей вносили 10 колоний образца для получения достаточного количества рибосомальных белков. Смесь оставляли на 30 мин. при комнатной температуре; добавляли 150 мкл бидистиллированной воды и 200 мкл ацетонитрила. Смесь встряхивали на вортексе, центрифугировали (12000-13000 об/мин) – 2 минуты. Полученный супернатант проверяли на жизнеспособность при помощи высевов на специфическую стерильность. Определено, что после проведенных этапов экстракции белков рост холерных вибрионов не наблюдался. Супернатант в количестве 0,5 мкл размещали на ячейке MSP-чипа, и после полного высыхания наслаивали 0,5 мкл раствора матрицы (α -циано – 4 гидроксикоричная кислота в 50% ацетонитрила и 2,5% трифторуксусной кислоты). В программе Flex control проводили обстрел в ручном режиме, снимали спектры и проводили анализ. Контроль составленной базы проводили на всех гомологичных штаммах, внесенных в базу, и коллекции штаммов, которые в базу не были внесены. С созданной базой степень достоверных



совпадений оценивали по показателям Score; в диапазоне от 0 до 3: значения - 2.300-3.00 (цвет зеленый) - указывает на высокую вероятность идентификации вида; значения - 2.000-2.299 - надежная идентификация рода и возможная идентификация вида; значения - 1.700 - 1.999 - возможная идентификация рода, менее - 1.700 - невозможно идентифицировать.

Результаты и обсуждение

Идентификация бактерий с использованием масс-спектрометрии MALDI TOF представляет собой альтернативу традиционным лабораторным методам. Необходимым условием является построение высококачественных библиотек спектров для решения конкретной задачи. Применение программы Biotyper («Bruker Daltonics») позволяет проводить идентификацию 5000 видов микроорганизмов, включая мицелиальные грибы, дрожжи, Грам-отрицательные и Грам-положительные бактерии, в том числе белковые профили представителей рода *Vibrio* (*Vibrio agarivoronas*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio brasiliensis*, *Vibrio campbelli*, *Vibrio albensis* и др. всего 47 видов).

Несмотря на то, что база данных «Bruker» не содержит профилей холерных вибрионов, определенный опыт идентификации при помощи коммерческой базы Biotyper был получен нами при мониторинге судовых балластных вод международного морского транспорта в бассейне Азовского моря в 2012 году. Проведенное белковое профилирование культур (более 600 штаммов), выделенных при исследовании проб (350 проб), позволило идентифицировать представителей 13 видов рода *Vibrio*, при этом 31 штамм был позиционирован как *Vibrio albensis*. В соответствии с современной таксономией (Bergeys, 2005 г.) биOLUMИнесцирующая бактерия *Vibrio albensis* отнесена к *V.cholerae* биовар *albensis*. Проведенное бактериологическое исследование подозрительных культур в соответствии со схемой лабораторной диагностики холеры подтвердило принадлежность штаммов *V. albensis* к холерным вибрионам неагглютинирующимся O1-холерной сывороткой *V.cholerae* не O1/ не O139 [10]. При масс-спектрометрическом анализе паспортизированные музейные штаммы *V.cholerae* eltor с заведомо известной характеристикой были так же идентифицированы базой Biotyper как *V. albensis*, не позволяя получить информацию о наличии в исследуемой пробе возбудителя холеры. Однако, как выявлено, ориентировка на профиль *V. albensis* способствует идентификации холерных вибрионов на этапе отбора подозрительных на *V. cholerae* колоний.

Для создания персональной базы данных холерных вибрионов использовали охарактеризованные музейные штаммы. В программе Flex control проводили обстрел в ручном режиме, снимали 40 спектров с каждой ячейки с образцом. С помощью программы MALDI Biotyper 3.0 открывали сохраненные спектры. Образцам (паттернам), полученным при белковом профилировании штаммов, присваивали номер и паспортные данные, характеризующие вид, биовар, серологическую группу, наличие генов токсинообразования, объект и год выделения. В итоге созданная нами персональная база данных холерных вибрионов, имеющая на сегодняшний день библиотеку профилей 100 штаммов, представляет собой репрезентативную коллекцию масс-спектров, позволяющих анализировать сходства и отличия представителей *Vibrio cholerae* на основании таксон-специфических белковых

паттернов, характерных для биоваров, серологических групп и токсигенных вариантов. Суммарные спектры позволяют анализировать сходства и отличия типичных представителей *Vibrio cholerae*. Основные спектры лежат в основе индексирования коэффициента совпадений Score при профилировании неизвестного микроорганизма, которые вычисляются на основе количества совпавших пиков, их интенсивности, степени совпадений масс-спектров (полное/неполное).

В отличие от базы данных Bruker в нашей базе содержится информация о коллекции спектров *V.cholerae*. При идентификации подозрительной на *V.cholerae* колонии (культуры) возможно использование двух баз данных – коммерческой (при ориентации на род *Vibrio*) и персональной на вид *V.cholerae* и групп внутри вида.

Масс-спектр, состоящий из пиков разной интенсивности, является графическим отображением масс-пика листа (MSP Peak List), который представляет собой таблицу всех молекулярных масс полученных профилей каждого штамма. Данное отличие позволяет проводить частичную видовую дифференциацию и с высоким показанием Score идентифицировать *V.cholerae* O1. Анализ масс-пик листов белковых спектров *V.cholerae* позволил выявить существенные отличия между интенсивностью пиков *V.cholerae* eltor и *V.cholerae* не O1/ не O139. Нами установлено, что большинство представителей O1 серогруппы имеют 5 пиков с индексом интенсивности (количество белков с конкретными молекулярными массами) (50-100%), в диапазоне молекулярных масс 4.000, 4.400, 5000, 6000, 7000 Да, в то время как *V.cholerae* не O1/ не O139 - один, два пика с интенсивностью (70-100%) с м.м 4.000, 4.300 Да. MSP-лист позволяет объективно оценить и охарактеризовать в цифровых параметрах количественное содержание фракций рибосомальных белков штаммов разного происхождения и вирулентности. На основе спектров персональной базы получены дендрограммы, позволяющие проводить молекулярное типирование штаммов, выделенных в разные годы, и на разных территориях устанавливать степень филогенетического родства и происхождения свежесделанных изолятов.

Контроль коллекции спектров на основе гомологичных и гетерологичных образцов показал, что каждый штамм коллекции *V.cholerae* eltor был идентифицирован с высоким показателем Score (2-3), отражая вид, биовар, O1 серогруппу в 100% случаях, в то время как токсигенность определялась только в 60% совпадений, что делает необходимым подтверждение наличия гена холерного токсина с помощью классического подхода ПЦР-диагностики. В то время как контроль коллекции представителей вида *Vibrio cholerae* O139 демонстрировал 100% принадлежность к серогруппе O139, 100% совпадений при определении токсигенных и атоксигенных вариантов с высоким показателем Score (2-3).

Заключение

Проведенные исследования позволили создать персональную базу данных расширенной коллекции белковых спектров холерных вибрионов в дополнение к MALDI Biotyper («Bruker Daltonics»), позволяющую проводить видовую и частично внутривидовую дифференциацию *V.cholerae* (свидетельство о государственной регистрации базы данных «Белковые профили масс-спектров представителей вида *V.cholerae* для программы MALDI Biotyper» № 2013620585 от 29.04.2013 г.). В дальнейшем



необходимо продолжение исследований, направленных на изучение диагностических возможностей масс-спектрометрического анализа для перспектив внутривидовой дифференциации, выявления и характеристики

атипичных штаммов, а также для пополнения аналитической коллекции масс-спектров представителей вида *Vibrio cholerae*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Говорун В.М., Ильина Е.Н., Верещагин В.А., Фриго Н.В., Припутневич Т.В. Первый опыт применения метода прямого белкового профилирования для идентификации и типирования *N. gonorrhoeae* // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. - № 5. – С. 25-29.
2. Маянский Н.А., Калакуцкая А.Н., Мотузова О.В., Ломинадзе Г.Г., Крыжановская О.А., Катосова Л.К. MALDI-TOF масс-спектрометрия в рутинной работе микробиологической лаборатории // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 5. – С. 20-25.
3. Benagli C., Demarta A., Caminada A.P., Ziegler D., Petrini O., Tonolla M. A Rapid MALDI-TOF MS Identification Database at Genospecies Level for Clinical and Environmental *Aeromonas* S strains// PLoS ONE. – 2012. – 7(10): e48441. doi:10.1371/journal.pone.0048441
4. Dieckmann R., Helmuth R., Erhard M., Malorny B. Rapid classification and identification of *Salmonellae* at the species and subspecies levels by whole-cell matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry// Appl. Environ. Microbiol. – 2008. – Vol. 74. – P. 7767-7778.
5. Dieckmann R., Strauch e., Alter t. Rapid identification and characterization of *Vibrio* species using whole-cell MALDI-TOF mass spectrometry// j. Appl. Microbiol. – 2010. – vol. 109, № 1. – p. 199-211.
6. Hazen T.H., Martinez R.J., Chen Y., Iafon P.C., Garrett N.M., Parsons M.B., Bopp C.A., Sullards M.C., Sobecky P.A. Rapid identification of *Vibrio parahaemolyticus* by whole-cell matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry// appl. Environ. Microbiol. – 2009. – vol. 75(21). – p. 6745-6756.
7. Welker M., Moore E.R. Applications of whole-cell matrix-assisted laserdesorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in systematic microbiology// Syst. Appl. Microbiol. – 2011. – Vol. 34. – P. 2-11.
8. Williamson Y. M., Moura H., Woolfitt A. R., Pirkle J. L., Barr J. R., Carvalho M. D. G., Ades E. P., Carlone G. M., Sampson J. S. Differentiation of *Streptococcus pneumoniae* conjunctivitis outbreak isolates by matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry// Appl. Environ. Microbiol. – 2008. – Vol. 74. – P. 5891-5897.
9. Миронова Л.В., Афанасьев М.В., Остяк А.С., Басов Е.А., Куликалова Е.С., Хинхива Ж.Ю., Урбанович Л.Я., Балахонов С.В., «MALDI TOF - масс-спектрометрический анализ в экспресс - идентификации микроорганизмов рода *Vibrio* // Матер. XIМежгос. научно-практич. конференции Совр. технологии в совершенствовании мер предупрежд. и ответных действий на ЧС, 2012:160.
10. Водяницкая С.Ю., Телесманич Н.Р., Прометной В.И., Лях О.В., Чемисова О.С. «MALDI TOF - протеомный анализ в исследовании судовых балластных вод в портах Ростовской области // Материалы V ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, 2013:91.

ПОСТУПИЛА 20.06.2013

УДК 371.71-057.875

Е.В. Харламов, Н.М. Попова, И.И. Готадзе

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ 2007–2012 ГОДОВ ОБУЧЕНИЯ

Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра физической культуры, лечебной физкультуры и спортивной медицины
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: 1946.77@mail.ru

Цель: изучение морфофункциональных особенностей студентов медицинского вуза.

Материалы и методы: обследовано 62 студента 1 курса, занимающихся в основной группе по физвоспитанию. Проанализировано 578 врачебно-контрольных карт физкультурника (ф.61) выпускников 2007 – 2012 годов обучения. При обследовании использовались следующие методики: соматотипирование, АД, пульсометрия, ЭКГ-диагностика, спирометрия, степэргометрия по тесту PWC 170. Расчетным методом определялся адаптационный потенциал, физическая работоспособность и МПК.

Результаты: 37% студентов 1-го курса, занимающиеся в основной группе по физвоспитанию, отнесенных к МаС и МеМаС – типам, имеют напряжение механизмов адаптации. У 28,5% девушек и 32,7% юношей – выпускников снижена физическая работоспособность и показатели жизнеобеспечения.



Заключение: студенты основной группы по физвоспитанию нуждаются в дифференцированных программах физподготовки с учетом адаптационного потенциала и соматотипа. Для определения индивидуальной толерантности к физическим нагрузкам 60% выпускников нуждаются в проведении ВЭМ под контролем ЧСС, АД, ЭКГ.

Ключевые слова: соматотип, адаптационный потенциал, физическая работоспособность.

E.V. Kharlamov, N.M. Popova, I.Y. Gotadze

FUNCTIONAL RESERVES OF MEDICAL STUDENTS YEAR 2007–2012

Rostov State Medical University

Department of Physical Training, Therapeutic Physical Training and Medical Monitoring, and Sport Medicine
29, Nakhichevansky Street, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: 1946.77@mail.ru

Purpose: study of the morphofunctional peculiarities of students on the medical faculty/

Materials and methods: 62 students of 1st course, studying in the main group of physical education were surveyed. 578 medical control cards of graduates year 2007 – 2012 were analysed. During the survey the following methods were used: Body Type, Arterial Blood Pressure, Pulsometry, ECG diagnostics, Spirography, Stepergometry according to location PWC 170. Calculation method: the adaptive capacity, physical efficiency, MOC (maximum oxygen consumption) and AP (aerobic performance) were calculated.

Results: 36% of the students of 1st course in the main physical education group was related to the MaC and MeMaC – types with resistive mechanism of adaptation. 28,5% of female and 32,7% of male graduates had decreased physical efficiency and indicators of life – support.

Summary: students of the main group of physical education need to have differentiated programs of physical training, given that the adaptive capacity and body type are taken in to consideration. To determine the individual tolerance to physical stress, 60% of the graduates will need to undergo veloergometry with pulse, blood pressure and ECG being registered and controlled.

Key words: body type, adaptive capacity, physical performance.

Введение

До недавнего времени медицина практически не уделяла внимания функциональным состояниям, где на первом плане стоят не конкретные симптомы болезни, а нарушение способности адаптироваться к условиям среды, обусловленное снижением его функциональных резервов [1]. В последние годы в качестве наиболее оптимальной методологии охраны здоровья, в соответствии со стратегией ВОЗ, рассматривается мониторинг функциональных резервов, донозологическая диагностика на ранних стадиях адаптационного синдрома и своевременная коррекция функционального состояния. Особую актуальность оценка функциональных резервов организма и уровня здоровья приобретает в процессе проведения оздоровительных функциональных мероприятий [2-4].

Цель: определить типовые морфофункциональные особенности студентов первого курса медуниверситета и выпускников 2007-2012 годов.

Материалы и методы

Обследовано 62 студента первого курса, 17-19 летнего возраста (26 юношей и 36 девушек), занимающихся в основной группе по физвоспитанию. Проанализировано 578 врачебно-контрольных карт физкультурника

(ф.61) студентов шестого курса – выпускников 2007-2012 годов.

Проведены: соматотипирование по методике Р.Н. Дорохова и В.Г. Петрухина [5], АД-метрия, динамометрия, электрокардиография (электрокардиограф ЭКЗТ-01- «Р-Д»), спирометрия (спирограф СМП – 21/01 – «Р-Д»), расчетным методом определен адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы [6] у 62 студентов первого курса. Изучен анамнез болезни, спортивный анамнез, соматограммы, а также физическая работоспособность по тесту PWC 170, максимальное потребление кислорода (МПК) и аэробная производительность (АП) у 286 выпускников РостГМУ 2007 – 2012 годов.

Обработка полученных данных произведена с помощью программ Statistica 6.1, Microsoft Office Excel, а также таблиц В.Л. Карпмана [7].

Результаты и обсуждение

Методом соматотипирования у обследуемого контингента определены 6 соматотипов по габаритному уровню варьирования (ГУВ); 4 основных: микросомы (МиС), мезосомы (МеС), макросомы (МаС), мегалосомы (МеГ) и 2 промежуточных: микромеzosомы (Ми-МеС), макромеzosомы (МеМаС), определены их варианты развития. Наименьшее количество макросомов



(12% юношей и 8% девушек) и мегалосомов (6% юношей и 4% девушек), а также растянутый вариант развития (ВР) у большинства обследованных свидетельствовали о децелерации, которая сменила акцелерацию на рубеже 2000 годов [8]. При оценке компонентного уровня варьирования (КУВ) у 34,5% девушек выявлена микрокорпуленция, у остальных микромезо- и мезокорпуленция. У юношей в 50% случаев - нанокорпуленция, у остальных 50% - микромезо- и микрокорпуленция. У 65% девушек и 51% юношей выраженность мышечной и костной ткани была в пределах нано- и микровеличин. Изучение компонентного уровня варьирования выявило 28% юношей и 20% девушек, имеющих низкие показатели всех составляющих сомы: жировой, мышечной, костной массы (ЖМ, ММ и КМ), что свидетельствовало о нарушениях обменных процессов. При изучении пропорционального уровня варьирования (ПУВ) установлено, что 46% девушек имеют микромембральные нижние конечности, остальные – промежуточные варианты (МеМаМ, МиМаМ).

Определены типовые значения первичных показателей гемодинамики студентов. Средние значения ЧСС юношей всех типов были выше, чем у девушек и колебались от 85 уд/мин у МиС – типов до 50 уд/мин у МеС – типов. Оптимальная ЧСС 65 – 70 уд/мин отмечена у МиМеС и МеС – типов (Таблица 1А). У девушек всех типов ЧСС колебалась от 65 до 70 уд/мин (Таблица 1Б). Типовые средние значения САД и ДАД юношей были выше типовых значений САД и ДАД девушек. У МиС – типов САД = $111 \pm 4,14$, ДАД = $80 \pm 5,0$ мм рт.ст. У МаС – типов САД = $140 \pm 3,0$ мм рт.ст. и ДАД = 90 ± 5 мм рт.ст. У МиС, МиМеС, МеМаС, МеС средние показатели САД и ДАД юношей были в пределах нормы. У большинства юношей и девушек, отнесенных к МаС, МеМаС типам, имеющих низкое содержание жировой, мышечной, костной ткани и длинные нижние конечности выявлен правый тип ЭКГ, у МиС и МеС соматотипов с выраженным содержанием мышечной и костной ткани выявлен левый тип ЭКГ [9].

Морфофункциональные показатели студентов 1-го курса (М±м)

Таблица 1.А*

Соматотип	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	Динамометрия Прав.рука, кг	Динамометрия Лев.рука, кг
МиС	$111 \pm 4,1$	$80 \pm 5,0$	$85 \pm 3,0$	$29 \pm 4,0$	$27 \pm 6,0$
МиМеС	$121,5 \pm 9,1$	$71 \pm 1,4$	$71,5 \pm 7,0$	$38,5 \pm 2,0$	$38 \pm 1,0$
МеС	$117 \pm 7,9$	$70 \pm 6,2$	$62,6 \pm 6,1$	$42,6 \pm 4,1$	$42 \pm 6,1$
МеМаС	$121 \pm 7,5$	$73 \pm 6,3$	$79 \pm 10,6$	$51 \pm 4,0$	$46,8 \pm 5,8$
МаС	$140 \pm 3,0$	$90 \pm 5,0$	77 ± 13	$47,5 \pm 3,2$	$46 \pm 5,6$

Таблица 1.Б*

Соматотип	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ЧСС, уд/мин	Динамометрия Прав.рука, кг	Динамометрия Лев.рука, кг
МиС	$111,4 \pm 9,2$	$65,8 \pm 9,8$	$62,8 \pm 5,2$	$21,5 \pm 3,1$	$19,5 \pm 5,9$
МиМеС	$104,5 \pm 0,7$	$64 \pm 1,4$	$62 \pm 2,8$	$24,5 \pm 3,5$	$26 \pm 5,6$
МеС	$114 \pm 10,4$	$70 \pm 9,4$	$65 \pm 8,2$	$24 \pm 5,5$	$22,5 \pm 3,5$
МеМаС	$110 \pm 5,9$	$65 \pm 4,5$	$66 \pm 6,9$	$29 \pm 3,5$	$27 \pm 4,7$
МаС	$111,3 \pm 9,1$	$64,3 \pm 5,1$	$62,6 \pm 10$	$28 \pm 4,5$	$25 \pm 6,6$

*1А – юноши
1Б – девушки

Силовые показатели достоверно значимо выше у представителей МеМаС и МаС типов как юношей, так и девушек и составляли: у юношей - правая рука (ПР) $51 \pm 4,0$ кг, левая рука (ЛР) $47 \pm 3,2$ кг; у девушек – ПР $29 \pm 3,5$ кг, ЛР $27 \pm 4,7$ кг.

Фактическая жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составляла от 1,63 до 2,2 л. Фактическая ЖЕЛ юношей была в норме у 57%, условное снижение отмечено у 14%, значительное снижение у 21%, больше нормы у 7%. Девушки имели нормальную ЖЕЛ в 39% случаев, условное снижение в 11%, значительное снижение в 39% случаев.

При изучении адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы на основе данных по ЧСС, АД, ЭКГ выявлены следующие результаты: удовлетворительная адаптация (от 1 до 2,1 баллов) наблюдалась у 62,5% напряженной адаптация (от 2,11 до 3,2 баллов) имела место у 37,5%. Гендерные и типовые особенности адаптацион-

ного потенциала: у девушек удовлетворительная адаптация в 42% случаев, напряжение механизмов адаптации у 8%. Наибольший процент – 50% юношей и 15% девушек, имеющих напряженную адаптацию, относились к МеМаС и МаС – типам. Удовлетворительная адаптация выявлена у большинства студентов, отнесенных к МеС – типам [10]. Наиболее важной характеристикой резервных возможностей организма является адаптационная сущность. Нормальная жизнедеятельность каждого человека, в том числе и студентов, возможна тогда, когда организм может адекватно приспособиться к разнообразным условиям внешней среды, когда физиологические механизмы адаптации направлены по пути оптимизации здоровья. При выраженном функциональном напряжении (преморбидное состояние) имеет место снижение функциональных резервов и возникают патологические состояния со стороны отдельных органов и систем. Для первичной



профилактики социально зависимых и профессионально обусловленных изменений здоровья (дезадаптивных синдромов, социально-экологического утомления и переутомления, стрессовых заболеваний), прогрессирующих в последнее десятилетие [11-12]. Необходимо тестирование физической работоспособности, позволяющее оценивать количественные характеристики адаптационных возможностей организма и в первую очередь функциональные резервы сердечно-сосудистой системы. А также существует необходимость разработки мероприятий по коррекции работоспособности и прогнозирования ее динамики. Функциональными резервами физической работоспособности являются функциональные возможности ЦНС, нервно-мышечного аппарата, кардиореспираторной системы, метаболические и биоэнергетические процессы.

Тест PWC 170 рекомендован комиссией экспертов по физической работоспособности (ФР) ВОЗ для международных массовых исследований по изучению приспособляемости человека к различным условиям жизни. Определение ФР по тесту PWC170 основано на существовании линейной зависимости между ЧСС и мощностью выполняемой работы. ЧСС, равная 170 в минуту, характеризует оптимальный по производительности режим работы сердечно-сосудистой системы. ФР определяется величиной мощности мышечной работы, при которой ЧСС достигает 170 ударов в минуту. В основе тестов с определением ЧСС в процессе физической нагрузки лежит тот

факт, что при выполнении одинаковой по мощности работы у тренированных лиц пульс учащается в меньшей степени, чем у нетренированных. Из 578 подлежащих обследованию 292 человека (232 девушки и 60 юношей) были освобождены от тестирования в связи с наличием противопоказаний. Наибольшее (18,2%) количество из них имели заболевания органов дыхания, 16% - сердечно-сосудистой системы, 10,5% - мочеполовой системы, 8,5% - опорно-двигательного аппарата, 2,5% - нервной системы. При тестировании обследуемые выполняли две нагрузки, по 5 минут с интервалом отдыха в 3-5 минут, со скоростью 22,5 шага в минуту. Контроль за состоянием испытуемого осуществлялся по пульсу и вегетативным признакам утомления. При превышении частоты пульса выше 170 и выраженных признаках утомления испытуемый снимался с нагрузки. Со 2-й ступени нагрузки сняты 23 человека в связи с выраженными признаками утомления или по увеличению ЧСС выше 170 уд/мин, что свидетельствовало о нарушении хронотропной функции миокарда. Расчетным методом определялись абсолютная физическая работоспособность, максимум потребления кислорода (МПК) и аэробная производительность (АП). Оценка данных производилась по таблицам В.Л.Карпмана. Среди девушек и юношей, освоивших 2 ступени нагрузки, низкие показатели ФР были выявлены у 7,8% девушек и 11,6% юношей, показатели средней ФР у 35% девушек и у 32,7% юношей, показатели высокой ФР у 29% девушек и 21,1% юношей (Рис. 1а).

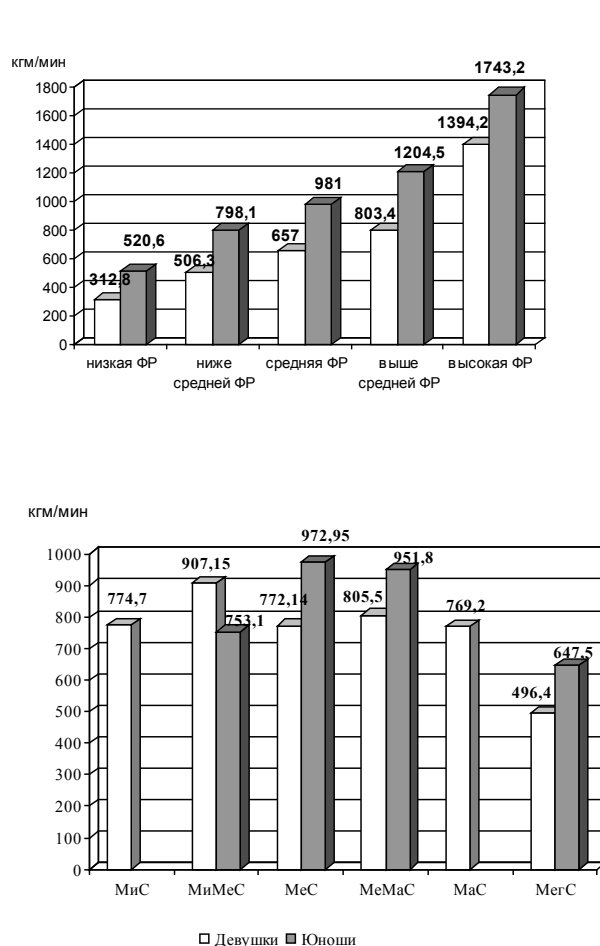


Рисунок 1. Уровни абсолютной физической работоспособности (ФР) (А) и уровни ФР отдельных соматотипов (Б)

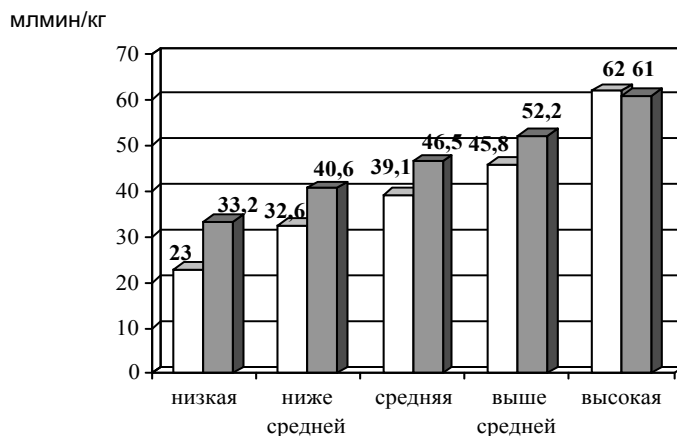


Функциональный класс (ФК) юношей выше ФК девушек на 35%, что соответствует литературным данным. Высокие и выше среднего показатели абсолютной ФР выявлены у девушек отнесенных к МеМаС и МиМеС (Рис. 16). У юношей высокие показатели ФР – у МеС, МеМаС. Низкие показатели ФР как у юношей, так и у девушек отмечены у МеГС. Низкие показатели свидетельствуют о наличии заболеваний и, в первую очередь, о заболевании ССС, а также о низкой двигательной активности студентов.

МПК – наибольшее количество кислорода, которое человек способен поглощать из вдыхаемого воздуха при выполнении динамической нагрузки. МПК является мерой аэробной мощности и характеризует максимальную способность увеличивать при необходимости поглощение кислорода, то есть определяет тот резерв энергии, который может быть использован для интенсификации процессов жизнедеятельности. Этот показатель интегрально

характеризует состояние дыхательной и кровеносной системы и метаболических функций. Использовался непрямой метод определения МПК, основанный на корреляции величины МПК с результатами оценки физической работоспособности, предложенный В.Л.Карпманом и соавт. (1969) [7]. Средние значения МПК студентов, как у юношей (3004 ± 167 мл/мин.), так и у девушек (2645 ± 98 мл/мин.), соответствовали среднестатистическим нормам для нетренированных лиц. У спортсменов МПК может достигать 5,5 – 6,5 л/мин при легочной вентиляции 180 – 220 л/мин [10]. Аэробная производительность – способность человека обеспечивать свои энергетические расходы за счет кислорода, поглощаемого во время работы. Показателем аэробной производительности организма служит МПК на кг веса. Оценка производилась по таблицам Карпмана [7]. Полученные результаты представлены на рисунке 2а.

А



Б

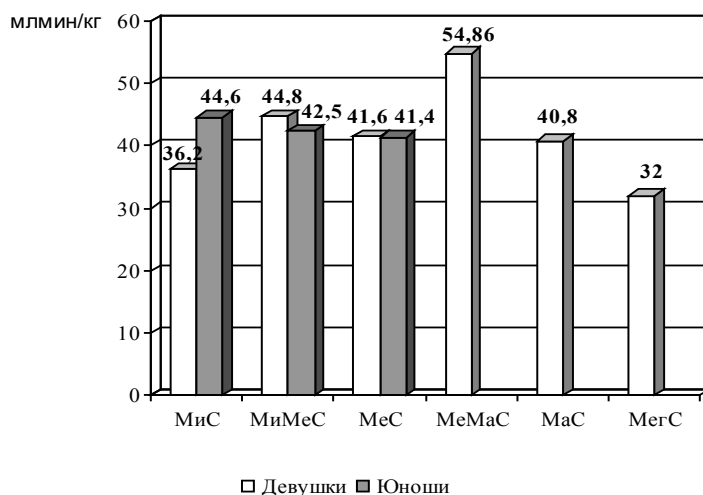


Рисунок 2. Уровни аэробной производительности (АП) студентов (А) и уровни АП отдельных соматотипов (Б)



Уровни аэробной производительности: низкая у 0,8% девушек, пониженная у 13,4 %, средняя у 43,3%, повышенная у 14,2%, высокая у 28,3%. У 9% юношей – низкая, у 41% пониженная, 20,5% - средняя, у 26,5% - повышенная, у 3% - высокая. Конституциональные особенности (рис. 26): аэробная производительность девушек у МиС, МеС, МаС – средняя, у МеМаС, Ми-МеС – высокая, у МеГС – пониженная. Низкие значения аэробной производительности свидетельствуют о низком жизнеобеспечении и низком уровне соматического здоровья [7].

Выводы:

1. Студенты 1 курса основной группы по физвоспитанию нуждаются в дифференцированных программах физподготовки с учетом соматотипа и адаптационного потенциала.
2. У 28,5% девушек и 32,7% юношей снижена физическая работоспособность.
3. У 14% девушек и 50% юношей снижены показатели жизнеобеспечения.
4. Для определения индивидуальной толерантности к физическим нагрузкам 60% выпускников вуза последнего десятилетия нуждаются в проведении велоэргометрии под контролем ЧСС, АД, ЭКГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руненко С.Д. Исследование и оценка функционального состояния спортсменов/ Учебное пособие для студентов лечебных и педиатрических факультетов медицинских вузов/ С.Д. Руненко, Е.А. Галалев, Е.А. Ачкасов. – М.: профиль – 2с, 2010. – 72 с.
2. Пономаренко В.А. Частная физиотерапия: Уч. пособие для системы послевузовского проф. образования врачей. – М., 2005. – 244 с.
3. Вялков А.И. Медицинская профилактика. Современные технологии: Руководство для практикующих врачей. – М., 2009. – 232 с.
4. Хальфин Р.А. Медико-демографический анализ смертности населения и его использование для определения приоритетов развития здравоохранения региона: - М., 1995. – 26 с.
5. Дорохов Р.Н. Медико-педагогические аспекты подготовки юных спортсменов/ Р.Н.Дорохов, В.Г. Петрухин. – Смоленск, 1989. – С.4-14.
6. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья// Гигиена и санитария. – 2004 - №2 – С.55-58.
7. Карпман В.Л. Тестирование в спортивной медицине/ В.Л.Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.А. Чудков. - М.: Физкультура и спорт, 1988. - 208с.
8. Кучма В.Р. Теория и практика гигиены детей и подростков на рубеже тысячелетий. – М.: Из-во Научного центра здоровья детей РАМН, 2001. – 376 с.
9. Кондрашев А.В. Соматические типы студентов РГМУ по пропорциональному уровню варьирования/ А.В. Кондрашев, Е.В. Харламов// Тез.докл. и науч.сессии РГМУ – Ростов –на/Д, 1998. – С.35
10. Таранцева А.В. Современные аспекты донозологической оценки состояния уровня здоровья человека и его функциональных возможностей/Мет. рекомендации - Ростов н/Д; ГБОУ ВПО РостГМУ, 2012. – 57 с.
11. Казначеев В.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения/ В.П. Казначеев, Р.М. Бавевский, А.И. Берсенева – М.: Медицина, 1980. – 208 с.
12. Измеров Н.Ф. Гигиена труда: Учебник для студентов мед.вузов. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. – 592 с.

ПОСТУПИЛА 07.11.2013

УДК 616.366-089.87-089.168.1

Ю.В. Хоронько, А.Н. Ермолаев, Е.Ю. Хоронько

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЯТРОГЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ: ВАРИАНТЫ РЕШЕНИЙ

*Ростовский государственный медицинский университет,
Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии; хирургическое отделение.
Россия, 344022, г.Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; E-mail: khoronko@aaaanet.ru*

Цель: ятрогенные повреждения внепеченочных желчных путей (ВЖП) являются сложной проблемой абдоминальной хирургии. Согласно литературе, известны различные варианты реконструкций. Большинство авторов рекомендует наложение гепатико-суюноанастомоза (ГЕА) с выключенной по Roux кишечной петлей.



Материалы и методы: мы располагаем опытом лечения 66 таких больных, поступивших в нашу клинику в 1997-2013 гг. Троем пациентам со «свежим» ранением выполнено восстановление протока швированием по типу «конец-в-конец». Гемигепатэктомия понадобилась одной больной с некрозом правой доли печени вследствие сочетанного ранения протока и правых приносящих сосудов. У 62 пациентов применена методика ГЕА, причем у 23 из них – с использованием разработанного нами арефлюксного варианта (Патент РФ №2470592).

Результаты: течение послеоперационного периода в двух группах оперированных оценивалось по ряду критериев: развитию раневой инфекции, частоте атак холангита, параметрам желчеистечения, длительности восстановления показателей общего и биохимического анализов крови. 30-дневная летальность составила 1,5% (умер 1 пациент). Летальности в группе оперированных с арефлюксным ГЕА не зарегистрировано.

Заключение: анализ ближайших и отдаленных результатов продемонстрировал преимущества предложенной методики создания ГЕА.

Ключевые слова: ятрогенные повреждения желчных путей; гепатико-еюностомия; арефлюксный билиодигестивный анастомоз.

Yu.V. Khoronko, A.N. Ermolaev, E.Yu. Khoronko

CONTROVERSIAL QUESTIONS IN TREATMENT OF IATROGENIC BILE DUCT INJURIES: WAYS OF DECISION

Rostov State Medical University,

Chair of Operative Surgery and Clinical Anatomy; Department of Surgery

29, Nakhichevanski street; Rostov-on-Don 344022, Russia. E-mail: khoronko@aaanet.ru

Purpose: Iatrogenic bile duct injuries (BDI) is an important problem in abdominal surgery. According to the literature, different methods of surgical reconstruction are performed in patients with BDI. The most frequent procedure is the Roux-en-Y hepaticojejunostomy (HJS) which recommended by most authors.

Materials and Methods: 66 patients with BDI were admitted to our hospital and operated on in period of 1997-2013. Primary end-to-end ductal repair was used in 2 cases in 1-2 days after injury without T-tube drainage and in the third case 5 day after the accident using forenamed drainage. Successful right hemihepatectomy was performed in 1 patient; in 62 patients - Roux-en-Y HJS, 23 among them using our antireflux modification of the anastomosis (Russian Fed. Patent N 2470592).

Results: There were the following criteria for research: wound infection, cholangitis attacks, anastomotic leak, period of time for postoperative blood- and liver function analyses restitution. Total 30-days mortality was 1,5% (1 patient). Mortality wasn't registered in the group of antireflux interventions. Estimation of follow-up results showed the advantages of the proposal method.

Summary: The method of choice in surgery of iatrogenic BDI and subsequent biliary ductal obstruction due to BDI is repair using antireflux Roux-en-Y HJS.

Key words: iatrogenic bile duct injury, hepaticojejunostomy, antireflux biliary digestive anastomosis.

Введение

Выбор оптимального варианта восстановления билио-дигестивного пассажа при повреждениях внепеченочных желчных путей (ВЖП) и их последствиях считается весьма сложной задачей реконструктивной гепатобилиарной хирургии [1,2]. Миниинвазивные методики, которые эффективны при низких стриктурах, не всегда обеспечивают восстановление нарушенной проходимости травмированного билиарного тракта [3]. Постулаты, выработанные на основании многолетнего опыта, накопленного при лечении ятрогенных повреждений ВЖП и их последствий и ставшие почти неоспоримыми, определяют стратегию действий хирурга. К ним относятся: полноценное иссечение рубцовых тканей; размер соустья не менее 15 мм; необходимость создания

максимальной конгруэнтности анастомозируемых протока и кишки; оптимальный шовный материал – рассасывающаяся мононить на атравматической игле диаметром 4/0-6/0; длина кишечной петли, выключенной по Roux, должна быть не менее 80 см [4]. Однако некоторые вопросы продолжают оставаться спорными и требуют решения. Так, выключенная по Roux петля тощей кишки достаточной длины позволяет предотвратить рефлюкс кишечного содержимого в протоки и уменьшить риск развития обусловленного этим холангита. Но чем она длиннее, тем в большей степени страдают процессы пищеварения и ухудшается динамика реабилитации пациента [5,6]. Альтернативой может стать создание и применение соустьев, препятствующих рефлюксу, так называемых арефлюксных (в иных публикациях – антирефлюксных, компрессионных, клапанных) анастомозов [7-9]. Единодушие, как



видно, отсутствует даже в терминологии, не говоря уже о сути вмешательств. Существующие методики не лишены недостатков. Зачастую сложность исполнения не обеспечивает функциональности, а отдаленные результаты в виде развития рубцовых стриктур не оставляют им шанса именоваться предпочтительными.

Цель исследования - улучшение результатов лечения больных, подвергающихся билио-дигестивным реконструкциям, предпринимаемым по поводу ятрогенных повреждений ВЖП или их последствий, путем выбора оптимальной методики операции, предполагающей в ряде случаев создание арефлюксных соустьев.

Материалы и методы

Проанализированы различные варианты хирургического лечения и результаты их применения у 66 пациентов, оперированных в хирургической клинике РостГМУ в 1997-2013 гг. по поводу ятрогенных повреждений ВЖП и их последствий. Соотношение женщины/мужчины составило 49 (74,2%) / 17 (25,8%). Возраст - 44,7 +/- 12,4 (23-85) лет. У 63 больных травма ВЖП была получена при лапароскопических холецистэктомиях (ЛХЭ), выполненных в иных лечебных учреждениях в сроки от 1 суток до 26 месяцев до поступления в нашу клинику. Еще у 1 пациентки поражение гепатикохоледаха, обусловленное синдромом Mirizzi, было установлено при открытой ХЭ, и билиодигестивная реконструкция произведена сразу. И в 2 случаях развитию рубцовой стриктуры предшествовала резекция желудка по методике Billroth-II 4 мес и 6 лет назад. Первичные поражения имели 42 больных, остальные 24 были с последствиями неадекватной коррекции. По отношению к элементам lig.hepatoduodenale (LHD) у 61 человека отмечено изолированное повреждение гепатикохоледаха; еще у 4-х оно сочеталось с ранением ветвей печеночной артерии – правой её бранши и ветви 5 сегмента. Наиболее сложной была ситуация у пациентки, поступившей к нам через 12 дней после ЛХЭ в очень тяжелом состоянии, обусловленном печеночной недостаточностью. Причиной развившихся осложнений, как оказалось, было высокое клипирование гепатикохоледаха, правой печеночной артерии и правой ветви воротной вены.

По уровню поражения, а именно этот признак большинство специалистов относят к наиболее важному фактору [2], в значительной степени определяющему хирургическую тактику и прогноз течения послеоперационного периода, травма на уровне правого долевого печеночного протока было у 3 больных (4,5%); повреждение конfluence - у 7 пациентов (10,7%), общего печеночного протока – у 34 (51,5%), общего желчного протока – у 22 больных (33,3%).

В ряде случаев течение заболевания было утяжелено такими состояниями, как холангит (12 больных - 18,2%), наружный желчный свищ (15 человек – 22,7%), желтуха – 14 пациентов (21,2%), билиарный цирроз, развившийся, по-видимому, на фоне длительного внепеченочного холестаза (еще двое больных – 3,0%).

Результаты и обсуждение

Хирургическая тактика, как уже указывалось выше, определялась на основании совокупности факторов. При этом к одному из базовых положений обеспечения хирургического успеха следует отнести опыт хирурга в рекон-

структивной хирургии билиарных стенозов и окклюзий.

Троим пациентам со «свежим» ранением холедаха выполнено восстановление протока сшиванием по типу «конец-в-конец» на 1-2-5 сутки, соответственно. Технической особенностью такого рода вмешательств мы считаем обязательную мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Kocher, а также рассечение серповидной связки почти до нижней полой вены. Данные манипуляции обеспечивают отсутствие натяжения тканей в зоне шва протока. В двух случаях из трёх Т-образный дренаж Kehr оставлен не был: это были больные, оперированные в день ранения (1 человек) и на следующий день после повреждения (еще одна пациентка). А вот временное дренирование подпеченочного пространства в зоне анастомоза считаем важным элементом завершения операции, оставляя этот т.наз. «улавливающий дренаж» на 3-5 суток.

В одном случае (больному с повреждением артерии 5 сегмента) потребовалась резекция правой доли печени, обусловленная некрозом сегмента, и последующая гепатикоеюностомия. Следует заметить, что у этого пациента поражение протока было на уровне конfluence, по классификации Э.А.Гальперина оно соответствовало уровню «-1». Резекция правой доли печени позволила в достаточной степени обнажить правый печеночный проток и сформировать билиодигестивное соустье длиной 22 мм. Последующее наблюдение длительностью более 60 мес не выявило признаков стеноза. Качество жизни в настоящее время расценивается как хорошее.

Пациентке, которой при ЛХЭ вместе с гепатикохоледахом были клипированы приносящие сосуды правой доли печени, что привело к некрозу последней, была произведена гемигепатэктомия по жизненным показаниям, наружное дренирование протоковой системы. Через три месяца после выписки течение заболевания осложнилось формированием трансдиафрагмального желчно-бронхиального свища. Было выполнено его разобщение, пластика диафрагмы, ре-дренирование протоковой системы печени. Впоследствии пациентка перенесла еще две реконструктивные операции (гепатико-еюностомия с изолированной по Roux петлей, дополненная СТД и через 24 месяца – реконструкция гепатико-еюоанастомоза в связи с его рубцовым стенозом). Находится под наблюдением в течение 88 месяцев. Качество жизни удовлетворительное.

Еще у 3 больных не было существенных нарушений печеночной паренхимы в пределах бассейнов кровоснабжения поврежденных артерий благодаря системе коллапсальных.

Как видно, большинство пациентов (62) подверглись общепринятой для подобных ситуаций реконструкции, а именно, наложению гепатико- или холедахо-еюоанастомоза (ГЕА/ХЕА) с отключенной по Roux петлей тонкой кишки. При этом у 23 больных использована разработанная нами нетрудоёмкая методика создания арефлюксного соустья (Патент РФ №2470592), суть которой заключается в создании вокруг культи протока эластического жома анастомозируемой с ним кишечной петлёй. Арефлюксный механизм был исследован до клинического внедрения методом гидрокомпрессии на 18 препаратах-моделях анастомоза. Давление (антеградное), достаточное для поступления содержимого из холедаха в кишку, составило 2,4+/-0,6 мм рт. ст., ретроградное (приводившее к возникновению рефлюкса) – 128,0+/-16,4 мм рт. ст. Условие функциональной пригодности культи



для наложения соустья подобного рода – не менее, чем «+0,5» (длина в сантиметрах, по аналогии с классификацией Э.А.Гальперина). Применение данной арефлюксной методики позволяет использовать более короткую петлю тощей кишки, длиной 30-40 см, а не 80-90, как это принято при наложении ГЕА/ХЕА, без существенного риска развития дигестивно-билиарного рефлюкса. Укорочение выключенного сегмента кишечника положительно сказывается на пищеварении и способствует более скорой и полноценной реабилитации пациента.

Арефлюксная методика наложения ГЕА была осуществлена у 7 из 34 пациентов с поражением общего печеночного протока. Это стало возможным благодаря тому, что после прецизионного иссечения рубцовых тканей, в т.ч. с применением оптики, культя потока имела длину 8-12 мм, а в одном случае – 5 мм.

Арефлюксная техника создания ХЕА применена также у 16 больных из общего количества 22-х с травмой общего желчного протока. В этих случаях также использовалась прецизионная техника иссечения рубцово-измененных тканей, однако возможности хирурга в контексте наложения арефлюксного анастомоза были значительно больше. Это обусловлено длиной культи, составлявшей не менее 12 мм. Ни в одном случае наложения арефлюксных анастомозов мы не использовали каркасных, не говоря уже о сменных транспеченочных, дренажей (СТД). Летальности в данной группе не было, а рубцовая стриктура с соответствующей клинической картиной (учащение приступов холангита и механическая желтуха) развились у двух человек в сроки 9 мес и 4,5 года.

Иная картина была характерна для тех случаев, когда высокие поражения протоков (3 пациента с поражением правого долевого и 7 – конфлюэнса) вынуждали нас применять СТД после наложения ГЕА. Длительность нахождения дренажей – 20-24 мес. У четверых впоследствии развились стриктуры, которые потребовали выполнения повторных реконструкций, применения комбинированных методик (в т.ч. транспеченочного стентирования). Эти пациенты инвалидизированы, их отличает низкое качество жизни. Послеоперационная летальность (30-днев-

ная) составила 1,5% (умер один пациент, 68 лет). Причина смерти – острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Анализ течения послеоперационного периода и отдаленных результатов, прослеженных у 75% больных в сроки до 8 лет, показали преимущества арефлюксной методики создания ГЕА/ХЕА по следующим критериям сопоставления: частота развития холангита, длительность реабилитационного периода, качество жизни, степень расстройств пищеварения, рецидивы стриктур.

Такое вмешательство, как восстановление протока по типу «конец-в-конец», удаётся относительно редко. Оно допустимо при механическом пересечении и отсутствии обширного термического поражения, а также при условии предварительной мобилизации двенадцатиперстной кишки по Kocher во избежание натяжения.

Заключение

В реконструктивной билиодигестивной хирургии сохраняют безусловную актуальность такие базовые положения, как полноценное иссечение рубцовых тканей, достаточный размер анастомоза (не менее 15 мм), конгруэнтность сопоставляемых тканей, прецизионность при наложении швов, использование рассасывающихся мононитей диаметром 4/0-6/0, длина культи Roux не менее 80 см. Последнее положение в контексте возможностей арефлюксных анастомозов является поводом для дискуссии. Действительно, чем длиннее петля, тем меньше риск рефлюкса. Но выключение значительного участка кишечника может вызвать расстройства пищеварения, ухудшающие состояние больного и удлиняющие реабилитацию. Применение арефлюксных ГЕА и ХЕА позволяет формировать соустье на более короткой петле (30-40 см), что способствует улучшению пищеварения и полноценной реабилитации этой тяжелой категории пациентов.

Важными факторами обеспечения успеха вмешательства является достаточный опыт хирурга в области гепато-билиарной хирургии и выполнение реконструктивного вмешательства в условиях специализированного центра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебуришвили А.Г., Зюбина Е.Н., Строганова Е.П., Веденин Ю.И. Осложнения хирургической коррекции ятрогенных повреждений и стриктур желчных протоков // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т.13, №3. – С.108-109.
2. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Чевокин А.Ю. Операции при рубцовых стриктурах желчных протоков. В кн.: *Руководство по хирургии желчных путей*. 2-е изд. / Под редакцией Гальперина Э.И., Ветшева П.С. – М.: Издательский дом Видар-М, 2009. – 568 с. – С.530-557.
3. Costamagna C., Boškoski I. Current treatment of benign biliary strictures // *Ann Gastroenterol*. – 2013. – Vol.26, N.1. – P.37-41.
4. Чевокин А.Ю. Повреждения желчных протоков. В кн. *Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии* / [Э.И.Гальперин и др.]: под ред. Э.И.Гальперина и Т.Г.Дюжевой. – Москва: Видар-М, 2011. – 536 с. – С.97-122.
5. Imamura M., Takahashi M., Sasaki I., Yamauchi H., Sato T. Effects of the pathway of bile flow on the digestion of fat and the release of gastrointestinal hormones // *Am J Gastroenterol*. 1988. – Vol. 83. – P. 386-392.
6. Rudnicki M., McFadden D.W., Sheriff S., Fischer J.E. Roux-en-Y jejunal bypass abolishes postprandial neuropeptide Y release // *J Surg Res*. 1992. – Vol.53. – P. 7-11.
7. Даценко Б.М., Борисенко В.Б., Зеев А.П. Модификация арефлюксного холедохоеюноанастомоза с восстановлением пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку // *Международный медицинский журнал*. – 2008. – Т.14, №1. – С.102-111.
8. Марков П.В., Оноприев В.И., Фоменко И.В., Григорьев С.В. Пластика внепеченочных желчных протоков трубчатым ауто-трансплантатом из тонкой кишки // *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. – 2010. – №11. – С.48-53.
9. Orlando G., Blairvacq J.S., Otte J.B., Goffette P., Ciccirelli O., Sempoux C., Lerut J. Successful treatment of recurrent cholangitis after adult liver transplantation with a Tsuchida antireflux valve // *Transplantation*. – 2004. – Vol.77, N8. – P.1307-1308..

ПОСТУПИЛА 15.05.2014



М.Г. Чепурной, Ю.В. Хоронько, Е.Г. Маклецов

УСТРАНЕНИЕ ДИАСТАЗА МЕЖДУ КОНЦАМИ КИШКИ И ПИЩЕВОДА В ШЕЙНОМ АНАСТОМОЗЕ ПРИ ЭЗОФАГОПЛАСТИКЕ У ДЕТЕЙ С АТРЕЗИЕЙ ПИЩЕВОДА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра детской хирургии и ортопедии,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: chepur@rambler.ru*

Цель: улучшить исходы колоэзофагопластики у детей с атрезией пищевода при диастазе до 3 см между кишкой и шейным отрезком пищевода путем удлинения последнего.

Материалы и методы: в эксперименте разработан способ эзофагомиотомии с рассечением только продольного мышечного слоя. Этот способ эзофагомиотомии применен при колоэзофагопластике у 3 детей, которым первично выполнена двойная эзофагостомия. У всех больных был наложен концевой эзофагоколоанастомоз и произведена резекция рукоятки грудины.

Результаты: оставление интактным циркулярного мышечного слоя пищевода позволяет избежать ранения сосудов в подслизистой оболочке, исключить развитие пищеводных дивертикулов, ускорить работу хирурга и сократить время хирургического вмешательства. У 2 больных шейный анастомоз зажил без образования свищей, у одной девочки возникла несостоятельность швов соустья, потребовавшая разъединения концов пищевода и кишки и последующего реконструктивного восстановления анастомоза через полгода.

Выводы: при колоэзофагопластике у детей с атрезией пищевода удлинение шейного отрезка пищевода с помощью эзофагомиотомии по модифицированному способу Livaditis-Kimura может служить альтернативным методом устранения диастаза до 3 см между концами пищевода и кишки.

Ключевые слова: колоэзофагопластика, шейный анастомоз, дети.

M.G. Chepurnoy, Y.V. Khoron'ko, E.G. Makletsov

OBVIATION OF DIASTASIS BETWEEN COLON END AND ESOPHAGUS DURING THE NECK ANASTOMOSIS FORMATION IN CASE OF ESOPHAGOPLASTY IN CHILDREN WITH ESOPHAGEAL ATRESIA

*Rostov State Medical University,
Department of Pediatric Surgery and Orthopedics
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: chepur@rambler.ru*

Purpose: To improve colo-esophagoplasty outcomes in children with esophageal atresia when diastasis between the colon and neck part of esophagus came to 3.0 cm by lengthening the last one.

Materials and Methods: A new method of esophagomyotomy using only longitudinal muscle fibers dissection was developed experimentally. This method was applied to perform an esophagoplasty in 3 children with primary-made double esophagostomy. The "end-to-end" esophagocoloanastomosis and presternum resections were made in all cases.

Results: Keeping the circulatory muscle layer intact allows to avoid submucosal vessel's damage, esophageal diverticula's formation and to facilitate surgeon's work, to decrease a period of operation. Two neck anastomoses were healed without fistula's formation, one girl developed anastomosis inconsistency, so separation of anastomosis was made for a 6-month period with followed-up reconstruction.

Summary: The neck part of esophagus elongation using Livaditis-Kimura esophagomyotomy in cases of colo-esophagoplasty in children with esophageal atresia can be used as alternative method to eliminate diastasis between ends of colon and esophagus up to 3.0 cm.

Keywords: colo-esophagoplasty, neck anastomosis, children.



Введение

Проблема соединения шейного отрезка пищевода с проксимальным концом кишечного трансплантата с большим диастазом между концами органов при тотальной эзофагопластике существует со времен выполнения этой операции у детей с атрезией пищевода и у лиц с рубцовыми стриктурами пищевода. Раньше с такой ситуацией хирурги встречались значительно чаще, когда использовали в качестве трансплантата тонкую кишку или желудочную трубку, выкроенную из большой кривизны. Диастаз устраняли обычно с помощью кожной трубки, обречая больных на многоэтапные хирургические вмешательства с сомнительным исходом пластики [1, 2]. В последующие годы было доказано, что наибольших функциональных результатов можно добиться лишь при непосредственном соединении пищевода и кишки без всякой кожной вставки, в связи с чем был разработан ряд способов, удлиняющих кишечную часть искусственного пищевода. Было доказано, что ремобилизация кишки путем полной продольной стернотомии (при загрудинном расположении трансплантата) и в эпигастральной области вплоть до кишечно-желудочного анастомоза позволяет поднять конец кишки на 10 и более см и сшить концы пищевода и кишки без значительного натяжения стенок [3]. Следует отметить, что такие сложные многочасовые хирургические вмешательства под силу только маститым хирургам, имеющим большой опыт в пластической хирургии пищевода. Они стали возможными благодаря развитию хирургии, анестезиологии с реаниматологией, разработке в приготовлении совершенного шовного материала. Эти операции выполняются достаточно редко в крупных хирургических отделениях. Чрезвычайно редко (в единичных случаях) используется трансплантация в дефект участка кишки с наложением сосудистых анастомозов [4].

В детской хирургической практике эта проблема имеет некоторые свои особенности. У детей возникающий диастаз между концами шейного отрезка пищевода и толстокишечного трансплантата составляет, как правило, 2,5 – 3 см и ликвидировать его позволили наши разработки в этой области.

Цель исследования - улучшить исходы толстокишечной эзофагопластики у детей с атрезией пищевода при диастазе до 3 см между концами шейного отрезка пищевода и толстой кишки трансплантата путем удлинения шейного пищеводного сегмента.

Материалы и методы

Клиника детской хирургии РостГМУ располагает опытом устранения шейного диастаза до 3 см между концами пищевода и толстой кишки у детей с атрезией пищевода. Им во время первой операции наложить прямой пищеводный анастомоз не удалось и была произведена операция двойной эзофагостомии по Г.А.Баирову. Спустя год была выполнена тотальная толстокишечная загрудинная эзофагопластика. У этих больных в результате неблагоприятной брыжеечной ангиоархитектоники был выкроен укороченный толстокишечный трансплантат, проксимальный конец которого проведен в созданном загрудинном туннеле с резекцией рукоятки грудины.

Кстати, в нашей клинике принято за правило производить всем больным при эзофагопластике резекцию рукоятки грудины, которая в силу своих анатомических особенностей сдавливает кишку при ее выходе на шею, способствуя развитию в послеоперационном периоде кишечных дивертикулов над вырезкой грудины. Это обстоятельство значительно ухудшает функциональные свойства созданного пищевода, усложняя продвижение пищи из шейного отрезка пищевода в загрудинную часть искусственного органа. У этих 3 больных кишку удалось поднять до уровня грудино-ключичных сочленений.

В такой ситуации был использован способ удлинения шейного отрезка пищевода по Livaditis-Kimura, который был разработан авторами для удлинения проксимального пищеводного сегмента при атрезии пищевода для наложения прямого пищеводного анастомоза. Были внесены изменения в методику эзофагомиотомии по Livaditis-Kimura с предварительным изучением новых элементов хирургического вмешательства в экспериментальных исследованиях на 3 беспородных собаках.

В нашей клинической практике был использован не классический вариант операции, когда рассекают оба слоя (продольный и циркулярный) мышечной оболочки пищевода, а модификация его, связанная с рассечением только наружного продольного мышечного слоя, который обладает наиболее выраженной ретракционной способностью [5].

Результаты и обсуждение

Рассуждая о природе удлинения проксимального отрезка пищевода в результате циркулярного (А. Livaditis) или спиралевидного (К. Kimura) рассечения его мышечной оболочки при атрезии пищевода, логично предположить, что удлиняющий эффект миотомии обусловлен потерей ретракционной способности рассеченных мышц пищевода. Принимая во внимание, что наибольшей естественной ретракцией обладает продольный мышечный слой пищеводной стенки, родилась такая мысль, что рассечением только этого слоя мышц можно достичь удлинения пищеводной трубки. Эта идея оказалась достаточно заманчивой, так как она решала сразу многие вопросы эзофагопластической хирургии такого плана.

Если ранее циркулярную или спиралевидную миотомию проксимального отрезка пищевода использовали для его удлинения только при атрезии пищевода с целью наложения пищеводно-пищеводного анастомоза при большом диастазе между пищеводными концами, то мы попытались расширить функциональные возможности способа, применив его при эзофагопластике.

Для подтверждения этих мыслей были проведены экспериментальные исследования. Эксперименты были выполнены на 3 беспородных собаках весом от 3,1 до 3,3 кг, которым под масочным наркозом фторотаном выделяли шейный отрезок пищевода, рассекали на границе его перехода в грудной отдел, обозначали краниальную границу изучаемого пищеводного отрезка и тремя лигатурами на равном расстоянии друг от друга прошивали окружность рассеченной части изучаемого сегмента, после чего измеряли его длину (А). В просвет пищевода ретроградно вводили тефлоновую трубку и по ней производили однократное круговое рассечение наружного продольного слоя мышечной оболочки пищевода. Вслед за этим умеренной тракцией за наложенные лигатуры



растягивали пищеводный сегмент, удлинняя его за счет распрямления складок слизистой оболочки и изменения извитого характера ветвления сосудов подслизистого слоя на продольно-вытянутый. Производили измерение длины изучаемого пищеводного сегмента (Б). После этого осуществляли круговое рассечение циркулярного мышечного слоя пищевода в месте первоначального сечения и все дальнейшие действия повторяли, получая третью цифру длины – «С». Завершали эксперимент сшиванием концов пищевода и дальнейшим использованием животных в других опытах.

Экспериментальные исследования показали, что рассечение наружного продольного слоя мышечной оболочки пищевода обладает таким же удлиняющим эффектом, как и рассечение всей мышечной оболочки (продольного и циркулярного мышечных слоев), т. е. Б = С. Оставление интактным циркулярного мышечного слоя решает многие проблемы операции Livaditis-Kimura: значительно упрощается сама эзофагомиотомия; снижается риск

перфорации истонченной пищеводной стенки и ранения крупных сосудов подслизистой оболочки во время выполнения хирургического вмешательства, а в отдаленном послеоперационном периоде – риск развития дивертикулов пищевода в местах, лишенных мышечного покрова; в результате упрощения операции сокращается время всего хирургического вмешательства. При выполнении этой операции в клинических условиях удлиняющий эффект двукратного циркулярного рассечения только продольного мышечного слоя пищевода составил 10 мм, а трехкратного – 15 мм, т. е. каждое циркулярное рассечение продольного мышечного слоя способно удлинить пищеводный сегмент на 5 мм.

В нашей клинической практике выделяется шейный отрезок пищевода кверху вплоть до глотки и производим обычно два круговых сечения продольной мускулатуры пищеводной стенки, удлинняя таким образом пищеводный сегмент на 10 мм (рис. 1).

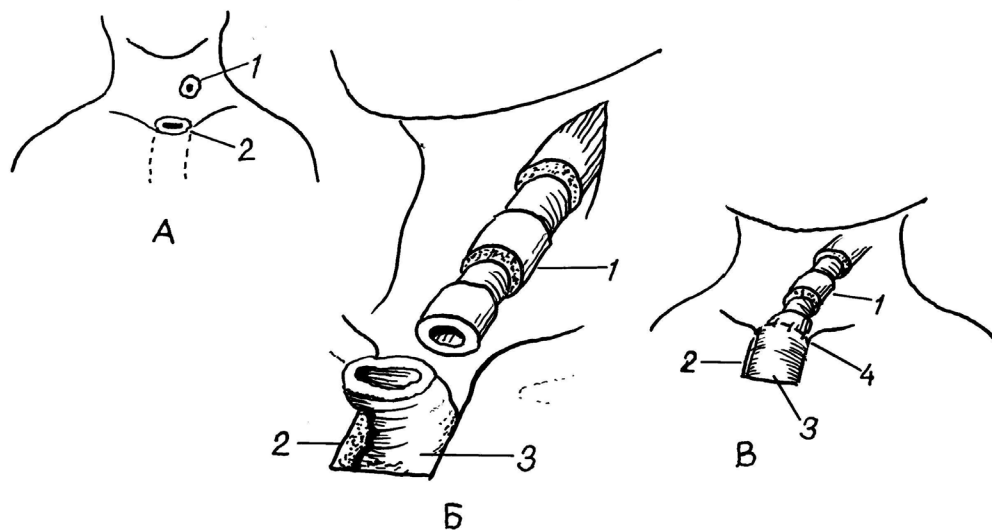


Рисунок 1. Схемы исходного состояния больного (А), техники хирургического вмешательства (Б) и наложенного шейного колоэзофагеального соустья (В).

А: 1 – шейная эзофагостомия; 2 – конец толстой кишки трансплантата. Б: 1 – пищевод после удлинения по Livaditis в нашей модификации; 2 – «окно» в грудине после резекции ее рукоятки; 3 – конец толстой кишки; В: 1 – пищевод; 2 – «окно» в грудине после резекции ее рукоятки; 3 – толстая кишка; 4 – пищеводно-толстокишечный анастомоз.

Что касается удлинения толстой кишки искусственно пищевода, то здесь необходимо отметить следующее. У больных создается загрудинный туннель с резекцией рукоятки грудины, что позволяет устранить сдавление ею толстой кишки трансплантата при ее выходе на шею. Сдавление обусловлено отклонением рукоятки грудины кзади (angulus Ludovici), а также костным массивом в местах прикрепления m.m. sternocleidomastoidei, sternothyroidei, sternohyoidei. Частичная мобилизация толстой кишки производится в этом искусственно созданном костном дефекте, что позволяет удлинить ее на 1-2 см. Такое встречное удлинение концов пищевода и толстой кишки дает возможность в большинстве случаев наложить колоэзофагеальный анастомоз конец в конец

разработанным в клинике однорядным, непрерывным, инвагинационным швом проленом (Prolen 4/0- 5/0).

Таким образом, способ удлинения пищеводного отрезка с помощью эзофагомиотомии по Livaditis-Kimura, примененный в эзофагопластической хирургии для устранения диастаза между концами шейного сегмента пищевода и толстой кишки трансплантата, имеет неоспоримые преимущества по сравнению с известным способом ремобилизации кишечного трансплантата. Он несравненно прост, безопасен, требует для своего выполнения меньше времени и лишен в новых условиях одного из серьезных осложнений – образования дивертикулов. Использование хирургом специальной налобной оптики, дающей увеличение в 3-5 раз, позволяет без особого тру-



да увидеть границу мышечных слоев пищеводной стенки и выполнить рассечение только продольных мышечных волокон.

Нет сомнения в том, что такая операция является наиболее эффективной при атрезии пищевода, когда невозможно наложить прямой пищеводный анастомоз. Выведенный на шею проксимальный сегмент пищевода с формированием шейной эзофагостомы имеет полноценную стенку с хорошо развитой мышечной оболочкой и интактным подслизистым слоем. Поэтому выполнение эзофагомиотомии по Livaditis-Kimura на таком пищеводе является наиболее результативной.

Таким образом, в эксперименте было установлено, что рассечение только наружного продольного мышечного слоя пищевода приводит к такому же удлинению пищеводной трубки, как и рассечение обоих слоев (продольного и циркулярного) мышечной оболочки органа. В связи с этим с целью удлинения пищевода нет необходимости рассекать волокна обоих мышечных слоев, достаточно ограничиться рассечением лишь наружного продольного мышечного слоя.

В клинике это хирургическое вмешательство осуществляется следующим образом. Круговым сечением кожи вокруг эзофагостомы мобилизуют ее. Рассекая мягкие ткани сверху, выделяют шейный отрезок пищевода вплоть до глотки. Вводят через эзофагостому в просвет пищевода широкую трубку и по ней производят или двукратное циркулярное, или спиралевидное в 2 оборота рассечение наружного продольного мышечного слоя пищеводной трубки. Вытягивают пищевод книзу, приближая конец его к кишечному концу. Эта манипуляция может быть вполне реализуема с помощью применения хирургом оптических линз, увеличивающих изображение в 2,5-3,5 раза.

Оставление интактным циркулярного мышечного слоя решает сразу множество проблем: во-первых, уменьшается угроза ранения магистральных сосудов, проходящих в подслизистой оболочке пищеводной стенки; во-вторых, исключается возможность развития пищеводных дивертикулов после операции; в-третьих, хирург чувствует себя более уверенным, производя сечение только наружного мышечного слоя; в-четвертых, сокращается время выполнения этого этапа операции. С помощью

эзофагомиотомии удастся удлинить шейный отрезок пищевода до 12 мм.

Экономно освежаем края эзофагостомы и накладываем концевой анастомоз, используя однорядный шов, разработанный в клинике. Предварительно интубируем ретростернальную часть толстой кишки тонким тefлоновым зондом, проведенным через нос ребенка. Этот зонд создает «дорожку» проглатываемой слюне в послеоперационном периоде и исключает ее скопление в складках слизистой пищевода и кишки, что предотвращает внутрипросветную компрессию в зоне анастомоза. Степень натяжения сшиваемых стенок может быть уменьшена удалением валика из-под лопаток больного.

Шейный анастомоз описанным способом был наложен у 3 больных. У 2 детей он зажил без образования свищей, у одной девочки возникла несостоятельность швов из-за частичного некроза трансплантата, что потребовало разъединения органов с формированием шейной эзофагостомы и колостомы и выполнения отсроченного анастомоза через полгода.

Располагая небольшим опытом эзофагопластик у больных с редкой патологией органов, образующих диастаз между концами пищевода и кишки на шее, следует однако отметить, что разработка модифицированного способа эзофагомиотомии по Livaditis-Kimura явилась альтернативой в оказании помощи такой категории больных. Он несравненно проще, чем применяемые в настоящее время способы ремобилизации толстой кишки трансплантата, а при определенной степени отработки технических приемов может служить приоритетным способом лечения при такой необычной хирургической ситуации.

Выводы

При колоэзофагопластике у детей с атрезией пищевода удлинение шейного отрезка пищевода с использованием эзофагомиотомии по модифицированному способу Livaditis-Kimura может служить альтернативным методом устранения диастаза до 3 см между концами пищевода и кишки. Хорошей визуализации наложения анастомоза конец в конец помогает резекция рукоятки грудины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдин С.С. Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода. - М., 1954. - 272 с.
2. Коваленко П.П., Степанов В.С., Чепурной Г.И. Восстановление пищевода при рубцовых сужениях. - Ростов-наДону, 1971. - 160 с.
3. Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Черноусов Ф.А. Завершение эзофагопластики путем ремобилизации трансплантата // Хирургия. - 2005. - №8. - С. 71-75.
4. Разумовский А.Ю., Гераскин А.В., Батаев С.-Х.М. и др. Пластика глотки и пищевода у детей // Рос. вестн. дет. хир., анест. и реаниматол. - 2011. - № 1. - С. 13-23.
5. Патент РФ № 2454190, 27.06.2012.

ПОСТУПИЛА 15.05.2013



М.Г. Чепурной, Н.Ю. Штейнберг, Ю.В. Лукаш

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЖЕЛУДОЧНОЙ ТРУБКИ ГАСТРОСТОМЫ DEPAGE-JANEWAY В ИСКУССТВЕННОМ ПИЩЕВОДЕ В КАЧЕСТВЕ ЕГО АНТИРЕФЛЮКСНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С РУБЦОВЫМИ СТРИКТУРАМИ ПИЩЕВОДА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра детской хирургии и ортопедии,*

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

Цель: улучшить функцию искусственного пищевода за счет использования антирефлюксных свойств желудочной трубки гастростомы Depage-Janeway в нашей модификации.

Материал и методы: разработано 3 варианта кологастрального анастомоза с использованием желудочной трубки, которые применены у 22 детей: конец в конец (2), конец желудочной трубки в бок толстой кишки (2) и конец толстой кишки в бок желудочной трубки (18).

Результаты: наиболее высокие пищеводающие свойства вновь созданного органа были достигнуты при 3-м варианте анастомоза, которые были предопределены широкопросветным соустьем, равным просвету толстой кишки трансплантата. Рентгенологическое обследование пациентов, произведенное через 0,5 – 1 год после операции, подтвердило высокие антирефлюксные свойства желудочной трубки, включенной в состав искусственного пищевода.

Выводы: соединение толстой кишки с желудком не непосредственно, а через желудочную трубку гастростомы Depage-Janeway, является новым технологическим решением проблемы антирефлюксной защиты трансплантата при эзофагопластике у детей с рубцовыми сужениями пищевода.

Ключевые слова: колоэзофагопластика, рубцовые стриктуры пищевода, дети.

M.G. Chepurnoy, N.Yu. Shteinberg, U.V. Lukash

USING OF A DEPAGE-JANEWAY GASTRIC TUBE GASTROSTOMA IN ARTIFITIAL ESOPHAGUS FORMATION AS AN ANTIREFLUX PROTECTION MECHANISM IN CHILDREN WITH ESOPHAGEAL SCAR STRICTURES

Rostov State Medical University,

Department of Pediatric Surgery and Orthopedics

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

Purpose: To improve an artificial esophagus function using antireflux properties of modified Depage-Janeway tube gastrostoma.

Materials and methods: 3 variants of cologastric anastomoses using such a gastric tube were developed and applied in 22 children: "end-to-end" (2), "end of gastric tube – to the colon side" (2) and "colon end – to the gastric tube side" (18).

Results: The most acceptable food-passing properties of artificial esophagus were achieved using the third variant of anastomosis. It caused by a wide lumen of anastomosis, which was the same as colon's graft lumen. After 0.5-1 year since the operation an X-ray examinations were performed and validated a satisfactory antireflux properties of gastric tube as a part of artificial esophagus.

Summary: Not the direct colo-gastric anastomosis, but using the gastric tube Depage-Janeway gastrostoma is the new method to solve the problem of antireflux protection of the graft during esophagoplasty in cases of scar strictures in children

Keywords: colo-esophagoplasty, esophageal scar strictures, children.



Введение

Несмотря на большое количество работ, выполненных по проблеме эзофагопластики при рубцовых стриктурах пищевода [1-3], эта проблема в настоящее время далека от окончательного решения. Она остается актуальной как для детей, так и взрослых. Увеличивающийся с каждым годом ассортимент чистящих средств с привлекательными красочными этикетками, содержащих в своей основе коррозионно-активные вещества, которые свободно продаются в широкой торговой сети, неправильное хранение их в домашних условиях в семьях с маленькими детьми, которые, оставаясь без присмотра, пробуют эти жидкости, получая химические ожоги пищевода, делают эту проблему постоянной в детской хирургической практике. В большинстве случаев деструкции подвергается стенка пищевода на большом протяжении, что требует полной замены органа. Для этого в настоящее время чаще всего используется толстая кишка и загрудинный путь проведения ее на шею [4-6], т. е. выполняется тотальная толстокишечная загрудинная эзофагопластика. Обычно используется шунтирующая операция с 2 анастомозами: шейным колоэзофагеальным и брюшным кологастральным.

Изучая отдаленные исходы эзофагопластик, авторами [7, 8] было показано, что у 100% пациентов развиваются рефлюксолиты искусственных пищево́дов. В связи с этим мысль хирургов, как нам кажется, была направлена по неправильному пути – на путь разработки антирефлюксных операций, которых к настоящему времени создано около 30. Нам представляется, что антирефлюксный затвор мог быть сформирован уже на этапе наложения гастростомы, которая накладывается превентивно почти у всех больных. Способ такой гастростомы известен, но, к сожалению, используется чрезвычайно редко; это гастростомия по Derage-Janeway.

Цель – улучшить функциональные свойства искусственных пищево́дов у детей с рубцовыми стриктурами пищевода за счет наложения кологастрального анастомоза не непосредственно с желудком, а с желудочной трубкой гастростомы Derage-Janeway, имеющей антирефлюксный механизм.

Материал и методы

В клинике выполнено 22 колоэзофагопластики у детей с рубцовыми сужениями пищевода, которым буширование французским набором бужей фирмы Rüshe приносило лишь кратковременный эффект. Дети были в возрасте от года до 6 лет. Всем им превентивно наложено гастростомы по Derage-Janeway в модифицированном нами варианте, которая состояла в том, что лоскут из передней стенки желудка выкраивали в кардиальном отделе вертикально с основанием внизу и отбрасывали его вперед и книзу. Из него формировали желудочную трубку длиной 4 – 5 см и диаметром 2 – 2,5 см, конец которой выводили на переднюю брюшную стенку, создавая губовидный пище́приемный свищ. При этом использовали однорядный непрерывный шов атравматическим нерассасывающимся шовным материалом по разработанной в клинике методике [9], значительно уменьшающий инвагинированную часть сшиваемых стенок. Гастростому

использовали для питания больных перед эзофагопластикой, вводя трубку в желудок только во время приема пищи.

В клинических условиях было разработано 3 варианта наложения кологастрального соустья, которые были использованы у 22 детей: конец в конец (2), конец желудочной трубки в боковую стенку толстой кишки (2) и конец толстой кишки в боковую стенку желудочной трубки (18).

Во время эзофагопластики на этапе создания кологастрального анастомоза разрезали продольно стенку желудочной трубки по послеоперационному рубцу со-размерно просвету толстой кишки и осуществляли вшивание дистального конца толстой кишки трансплантата в боковую стенку желудочной трубки, беря в стежок всю толщу кишечной стенки и серозу с продольным мышечным слоем, подслизистую со слизистой оболочкой желудочной трубки при создании задней губы соустья и без слизистой оболочки – при формировании передней губы соустья. С целью адаптации сшиваемых стенок по толщине в шов не включали сократившиеся волокна циркулярного и косо́го мышечных слоев желудочной трубки, формируя губы соустья менее ригидными и более эластичными. Использовали также однорядный, непрерывный, инвагинационный шов проленом 4/0 – 5/0, разработанный в клинике.

В желудок через гастростому вводили трубку для послеоперационной декомпрессии желудочно-кишечного тракта и питания больного. С 3-х суток начинали кормить ребенка через гастростому, а с 7–8-х суток – через рот. В эти же сроки извлекали трубку из желудка. Больных выписывали из клиники обычно на 11–12-й день после эзофагопластики. Спустя 1 месяц, закрываем внебрюшинно гастростому. Контрольное обследование производили через 1–6 мес. после операции с обязательным выполнением рентгенологического и колоноскопического исследования искусственного пищевода. Для оценки функции антирефлюксного затвора этого соустья применяли самые различные положения больного.

Субъективные результаты оценивались по классификации Desjardins et al. (1964), согласно которой при оценке «отлично» – субъективные симптомы не сопровождаются патологическими проявлениями со стороны пищевода и дыхательной системы; при оценке «хорошо» – у пациентов отмечается периодическая дисфагия; оценке «посредственно» – соответствуют частые нарушения глотания или наличие симптомов со стороны дыхательной системы. Оценку степени дисфагии производили по шкале Bown: 1 балл – периодические затруднения при прохождении твердой пищи; 2 балла – питание полужидкой пищей; 3 балла – питание только жидкой пищей; 4 балла – невозможность проглотить слюну.

Результаты и обсуждение

По нашему глубокому убеждению, непременно условием создания полноценного в функциональном отношении искусственного пищевода считаем включение в его состав желудочной трубки гастростомы Derage-Janeway с созданным в ней антирефлюксным затвором. Этот затвор создали путем формирования клапана из стенки желудочной трубки у ее основания (аналог клапана Губарева) и угла при прегиге желудочной трубки



по отношению к передней стенке тела желудка (аналог угла His). Эти прекрасные антирефлюксные свойства гастростомы Derage-Janeway отмечены всеми исследователями. Антирефлюксный механизм был настолько совершенен, что ни одной капли питательной смеси, введенной в желудок при кормлении, не изливалось наружу после извлечения трубки из желудка. Вторым обстоятельством, который привлек наше внимание, было создание антирефлюксного затвора на этапе формирования гастростомы, что не требовало времени для его создания в этап выполнения самой эзофагопластики. Еще одним положительным свойством такого кологастрального анастомоза является то, что вшиванием конца толстой кишки в боковую стенку желудочной трубки мы, по сути, накладываем Т-образное соустье с сохраняющимся гастростомическим отверстием. Вводя через нее трубку в желудок, мы исключительно просто до-

стигаем послеоперационной декомпрессии желудочно-кишечного тракта и питания больных в первые дни после операции (рис. 1). Такой максимально упрощенный способ декомпрессии делает совершенно ненужным выполнение дополнительных хирургических вмешательств для достижения этой цели, что значительно сокращает общее время эзофагопластики. Наконец, еще одно обстоятельство не следует сбрасывать со счетов - рассуждая теоретически, можно предположить, что в какой-то период после операции возможно развитие несостоятельности антирефлюксного затвора и тогда кислое содержимое желудка может поступать не в толстую кишку при непосредственном ее соединении с желудком, а в отрезок желудочной трубки со слизистой, обычно воспринимающей желудочное содержимое. Естественно, ни о каком развитии воспалительной реакции со стороны желудочной слизистой в трубке не может быть и речи.

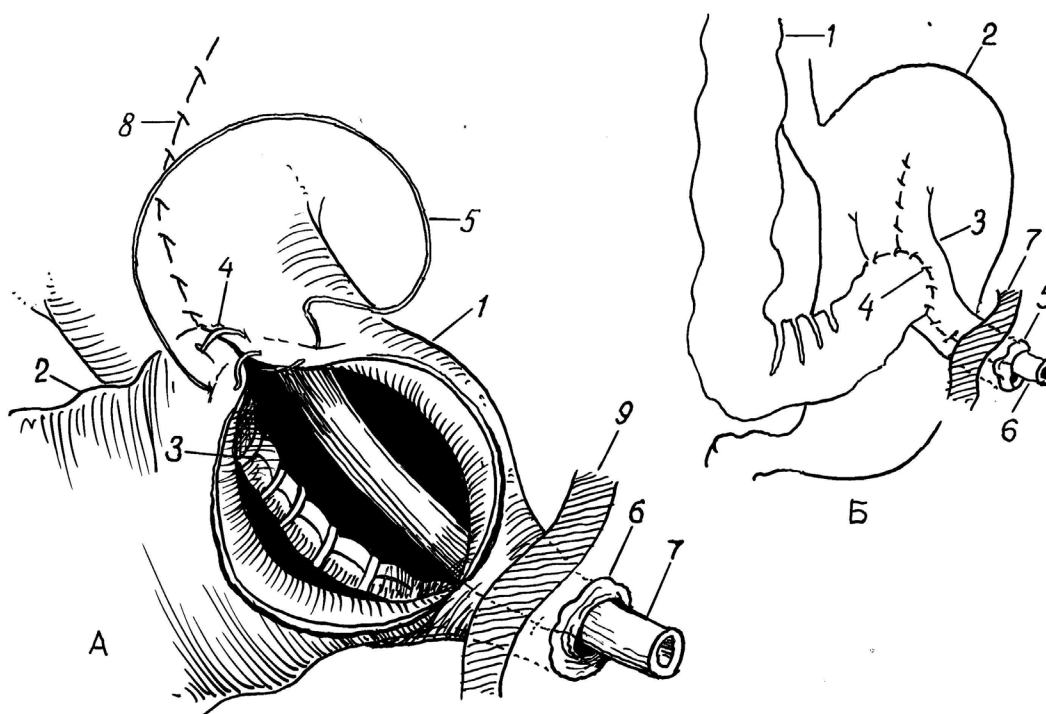


Рисунок 1. Схемы наложения анастомоза: конец толстой кишки трансплантата в боковую стенку желудочной трубки гастростомы Derage-Janeway (А) и завершенного вида соустья (Б).

А: 1 – желудочная трубка; 2 – толстая кишка; 3 – задняя губа соустья; 4 – начало формирования передней губы анастомоза; 5 – шовная нить; 6 – гастростома; 7 – трубка, проведенная в желудок; 8 – рубец желудка и желудочной трубки; 9 – условный разрез передней брюшной стенки; Б: 1 – толстая кишка трансплантата; 2 – желудок; 3 – желудочная трубка; 4 – анастомоз; 5 – гастростома; 6 – трубка, проведенная в желудок; 7 – условный разрез передней брюшной стенки.

У 4 больных были использованы соустья конец в конец и конец желудочной трубки в боковую стенку толстой кишки трансплантата. В обоих вариантах просвет анастомозов был ограничен размерами просвета желудочной трубки, что при рубцевании приводило к стенозу таких соустьев. В третьем варианте, когда накладывали анастомоз конец толстой кишки в бок желудочной трубки, в со-

устье получали максимально широкий просвет, равный просвету толстой кишки. При дальнейшей репаративной регенерации не происходит значительного сужения просвета, он остается вполне достаточным для свободного прохождения пищи. Этот вариант кологастрального анастомоза с успехом применен у 18 детей (табл. 1).



Таблица 1.

Результаты формирования кологастрального анастомоза через желудочную трубку

Вид анастомоза	Количество больных		Состояние соустья в отдаленные сроки после операции			
			широкий просвет		стеноз	
	абс	%	абс	%	абс	%
Конец в конец	2	9	-	-	2	9
Конец желудочной трубки в бок толстой кишки	2	9	1	4,5	1	4,5
Конец толстой кишки в бок желудочной трубки	18	82	18	82	-	-
Итого	22	100	19	86,5	3	13,5

Из приведенных в таблице 1 данных видно, что при создании кологастрального соустья через желудочную трубку гастростомы Derage-Japeway положительный результат отмечен в общем у 86,5% пациентов. В то же время следует иметь в виду, что у 18 детей с применением анастомоза конец толстой кишки в бок желудочной трубки благоприятный исход отмечен у 100% пациентов.

При рентгенологическом исследовании пациентов после эзофагопластики в отдаленные сроки (6 – 12 мес.) установлено, что бариевая взвесь сметанообразной консистенции свободно проходит шейное пищеводно-толстокишечное соустье, загрудинную часть толстой кишки, несколько задерживается в области анастомоза толстой кишки с желудочной трубкой и затем порционно поступает в желудок. Ретроградного поступления бариевой взвеси из желудка в желудочную трубку и толстую кишку трансплантата не происходит при различных положениях больного (Тренделенбурга, на боках, после приседаний). Дети принимают разнообразную по консистенции пищу, хорошо ее пережевывая, имеют регулярный 1 раз в сутки стул; физически и интеллектуально развиваются, не отставая от своих сверстников. При фиброколоноскопии искусственного пищевода обнаруживается умеренно суженное соустье между толстой кишкой и желудочной трубкой, свободно пропускающее тубус эндоскопа, без

признаков воспаления слизистой; симптомов заброса содержимого желудка в желудочную трубку и толстую кишку трансплантата не обнаружено.

Согласно классификации Desjardins et al., субъективные результаты у всех 18 пациентов с примененным кологастральным анастомозом конец толстой кишки в бок желудочной трубки оценены на «хорошо» и «отлично», по шкале Bown степень дисфагии оценена в 1 балл.

Выводы

Новая технология соединения толстокишечного трансплантата с желудком через желудочную трубку гастростомы Derage-Japeway в нашей модификации, создавая аналог абдоминального отрезка пищевода, сохраняет последовательность органов желудочно-кишечного тракта, обеспечивает антирефлюксную защиту трансплантата, исключает необходимость выполнения дополнительных хирургических вмешательств по обеспечению послеоперационной декомпрессии желудочно-кишечного тракта и питания больного в первые дни послеоперационного периода, обеспечивает хорошую пищеварительную функцию вновь созданного органа, существенно сокращая общее время эзофагопластики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин В.И., Нестерук Л.Н., Гриневич Ю.М. Анализ ближайших и отдаленных результатов операций создания искусственного пищевода у детей в детском хирургическом центре Минска с 1992 по 2008 г. //Детская хирургия. – 2011. - № 1. – С. 10-14.
2. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Разумовский А.Ю. и др. Искусственный пищевод у детей. //Хирургия. – 2003. - № 7. – С. 6-16.
3. Arul G.S., Parikh D. Oesophageal Replacement in Children. // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2008. – V. 90. – P. 7-12.
4. Разумовский А.Ю., Обыденнова Р.В., Куликова Н.В. и др. Эволюция взглядов на хирургическое лечение детей с химическими ожогами пищевода. // Рос. вестн. дет. хир., анест. и реаниматол. – 2011. - № 1. – С. 51-59.
5. Смирнов А.К., Кожевников В.А., Тен Ю.В. и др. Колоэзофагопластика у детей //Детская хирургия. – 2009. - № 3. – С. 17-19.
6. Mosea F., Stracqualarsi A., Lipari G. et al. Surgical treatment of redundant colon after retrosternal esophagoplasty for caustic esophageal stenosis. //Chir. Ital. – 2001. – V.53(1). – P. 89-93.
7. Степанов Э.А., Разумовский А.Ю. Антирефлюксная защита трансплантата при колоэзофагопластике. //Грудная хирургия. – 1987. - № 4. – С. 72-77.
8. Guzzetta P.C., Randolph J.G. Antireflux cologastric anastomosis following colonic interposition for esophageal replacement. //J. Pediatr. Surg. – 1986. – V. 21. – P. 1137-1138.
9. Кацупеев В.Б. Однорядный шов в абдоминальных анастомозах у детей старше месячного возраста //Детская хирургия. – 2012. - № 5. – С. 22-25.

ПОСТУПИЛА 15.05.2013



Д.В. Шатов¹, С.М.Groшили², А.О. Иванов⁴, О.В. Лобозова⁵,
Л.Г. Анистратенко², О.Э. Болиев⁶, Н.В. Кочубейник³

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА СПЕЦИАЛИСТОВ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ ПУТЕМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ ГАЗОВЫХ СРЕД

¹Бюро судебно-медицинской экспертизы Ростовской области
Россия, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Евдокимова, 35.

Ростовский государственный медицинский университет,
²кафедра безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф,
³кафедра анестезиологии и реаниматологии

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

⁴НИО-М НИИ кораблестроения и вооружения ВМФ военного учебного научного центра ВМФ
«Военно-морская академия»

Россия, 197045, г. Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1

⁵Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра безопасности
жизнедеятельности и медицины катастроф
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

⁶Филиал № 12 ФГКУ «1602 военный клинический госпиталь» Минобороны России.
Россия, 416540, Астраханская область, г. Знаменск, ул. Ленина, д. 31

Цель: обоснование использования гипоксических газовых сред для экстренного восстановления функциональных возможностей организма специалистов опасных профессий.

Материалы и методы. Обследовано 26 мужчин в возрасте 20-32 лет, по роду деятельности относящихся к специалистам опасных профессий и имеющих признаки дизадаптации. У 14 человек (основная группа - ОГ) проведены тренировки с использованием нормобарических гипоксических газовых сред - НГГС, начиная с 6-го дня гипоксические воздействия сочетали с физическими нагрузками. Остальные 12 человек (группа сравнения - ГС) выполняли аналогичные физические нагрузки при имитации условий НГГС. Для оценки функциональных возможностей организма (ФВО) обследованных лиц использовали пробу со ступенчато возрастающей физической нагрузкой на велоэргометре до достижения порога анаэробного обмена (ПАНО), параллельно регистрировались параметры гемодинамики и газообмена. Проба выполнялась за 1 день до начала курсов тренировок и через день после их окончания.

Результаты. У всех лиц ОГ после окончания тренировок зарегистрировано увеличение объема выполненной нагрузки до ПАНО хотя бы на 1 ступень по сравнению с исходным уровнем, при отсутствии подобных изменений в ГС, в связи с чем были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия по прямым показателям работоспособности (максимальная мощность и время нагрузки). У лиц ОГ отмечено также достоверное улучшение физиологического обеспечения физической работы: снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений во время нагрузки, повышение максимального потребления кислорода. Подобные изменения в ГС отсутствовали.

Выводы. Разработанная программа, основанная на использовании НГГС, может рассматриваться как метод выбора в системе физиологических мероприятий экстренного восстановления ФВО у лиц опасных профессий.

Ключевые слова: нормобарические гипоксические газовые среды, дизадаптация, специалисты опасных профессий, функциональные возможности организма.



D.V. Shatov¹, S.M. Groshilin², A.O. Ivanov⁴, O.V. Lobozova⁵, L.G. Anistratenco²,
O.E. Boliev⁶, N.V. Kochubeinik³

THE RESTORATION OF THE FUNCTIONALITY OF THE ORGANISM OF SPECIALISTS HAZARDOUS OCCUPATIONS BY THE USE OF HYPOXIC GAS MEDIA

¹Rostov Bureau of forensic medicine

35 Evdokimova st., Rostov-on-Don, 344068, Russia.

Rostov State Medical University

²Department of safety and disaster medicine

³Anesthesiology and intensive care medicine Department

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

⁴the RD-M of Institute of Shipbuilding and Naval weapons of Military educational research center of the
NAVY "Naval Academy"

17/1 Ushakovskaya st., St. Petersburg, 197045, Russia

⁵Stavropol State Medical University, Department of safety and disaster medicine

310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia

⁶Branch № 12 of FGA»1602 Military Clinical Hospital»

31 Lenina str., Znamensk, Astrakhan region, 416540, Russia

Purpose: to support the use of hypoxic gas media for emergency restoration of functionality of the body specialists hazardous occupations.

Materials and methods. The studies included 26 specialists hazardous occupations (men aged 20-32 years old), with signs of disadaptation. The 14 people (basic group - BG) conducted training with the use of normobaric hypoxic gas media - NHGM (O₂ content 15-17%, the duration of each treatment 45 min, the total number of procedures - 12) starting from 6-th day of the hypoxic exposure combined with physical exercise. The remaining 12 people (comparison group - CG) performed a similar exercise to simulate the conditions of NHGM. To assess the functionality of the organism (FO) used the trial with stepwise increased physical load on the bike until the anaerobic threshold (AT), recording parameters of hemodynamics and gas exchange. Trial run for 1 day prior to the start of training courses and the day after.

The Results. All persons of BG after the workouts recorded an increase in work load up to AT least 1 upper the baseline, in the absence of such changes to the CG, which revealed a statistically significant ($p < 0.05$) differences in direct indicators of physical performance (maximum power and load time). Persons of BG also noted a significant improvement of physiological, physical work: reduction in blood pressure and heart rate during load, improve maximal oxygen consumption. Such changes in persons of CG were absent.

Summary. The program, based on the use of NHGM can be considered as a selection method in the physiological support of emergency restoration FO of specialists hazardous occupations.

Keywords: normobaric hypoxic gas media, disadaptation, specialists hazardous occupations, functionality of the organism.

Введение

Для современного этапа развития профессиональной, экстремальной, военной медицины и медицины катастроф насущной проблемой, требующей решения, является постоянный рост напряженности и сложности труда специалистов «опасных» профессий.

С внедрением и использованием новой техники в процессе трудовой деятельности спасателей, пожарных, военнослужащих МО и МВД, операторов сложных транспортных систем и др. связана необходимость функционирования организма на пределе психофизиологических и физических резервов [1, 2]. В таких условиях суще-

ственно повышаются требования к состоянию здоровья и функциональным возможностям организма (ФВО) специалистов «опасных профессий», а необходимость постоянного совершенствования мероприятий, направленных на повышение сопротивляемости организма воздействиям неблагоприятных факторов труда, сохранение и восстановление физического и психического здоровья, физической и умственной работоспособности, продление профессионального долголетия приобретают особое значение [3].

Одним из важнейших направлений в решении указанной проблемы является поиск и апробация новых немедикаментозных методов, физиологичных для организма, стимулирующих мобилизацию его собственных функциональных резервов и имеющих минимум побоч-



ных эффектов, что позволяет использовать эти средства даже без отрыва специалистов от выполнения профессиональной деятельности [3]. Немедикаментозные методы составляют один из ключевых элементов системы «физиологических мероприятий» медицинского обеспечения профессиональной деятельности различных категорий специалистов опасных профессий [4, 5] и рекомендованы для широкого использования в практике оказания квалифицированной и специализированной медицинской помощи, профилактике и реабилитации.

В ряду таких средств особое место занимает использование так называемых «респираторных воздействий» – дыхания пациентов (тренируемых) газовоздушными смесями с измененным составом, в частности – метод нормобарической гипоксической гипоксии. Исследования, посвященные обоснованию применения данного метода в профилактической и клинической медицине, доказали его высокую эффективность в коррекции пограничных функциональных состояний (ФС), лечении и реабилитации различных категорий хронических соматических больных [6, 7, 8]. Благоприятные эффекты данного метода базируются на искусственной адаптации клеток жизненно важных органов к транзиторной гипоксии, активной стимуляции функциональных резервов организма, повышении общей резистентности. Уникальной особенностью метода гипоксической гипоксии является воздействие тренирующего фактора через систему внешнего дыхания, что обеспечивает его максимально короткий «путь» к клеткам всех тканей организма пациента, находящегося в условиях измененной газовоздушной среды.

Развитие метода гипоксической гипоксии позволило не только уточнить диапазон его профилактических и терапевтических эффектов, но и разработать специальную аппаратуру – масочные гипоксикаторы мембранного типа, позволяющие точно дозировать содержание кислорода во вдыхаемом воздухе и осуществлять оперативный контроль над состоянием пациентов.

Однако и при таком технологическом способе создания гипоксических условий имеет место ряд недостатков, резко ограничивающих его использование. К важнейшему из них, как отмечают все перечисленные специалисты, относится «масочный» вариант дыхания, когда газовая смесь подается гипоксикатором непосредственно под дыхательную маску. При этом, кроме крайне выраженного неудобства при дыхании, у пациента (тренируемого) отсутствует возможность активного перемещения и выполнения параллельных назначаемых процедур (например, физической нагрузки, умственной работы, физиотерапевтических мероприятий). Имеет место недостаточность объема продуцируемой гипоксикатором смеси при развитии у пациента компенсаторной гипервентиляции. Перечисленные и другие недостатки приводят к тому, что, как правило, длительность одной процедуры ограничивается 10-30 мин., что зачастую оказывается недостаточным для достижения желаемых адаптационных эффектов.

Инновационным технологическим решением, позволившим решить перечисленные проблемы, явилось сравнительно недавнее создание нормобарических гипоксических комплексов, моделирующих создание в помещении-камере нормобарической гипоксической газовой среды (НГТС) в диапазоне от 10 до 20% кислорода. К одному из вариантов подобного оборудования относится комплекс «Нурохисо» (США), который дает возможность преодоления всех недостатков традиционно используемых технических средств создания пониженного парциального давления кислорода во внешней среде.

Цель исследования: обоснование использования гипоксических газовых сред для экстренного восстановления функциональных возможностей организма специалистов опасных профессий.

Материалы и методы

К исследованиям были привлечены 26 мужчин в возрасте 20-32 лет, по роду деятельности относящиеся к специалистам опасных профессий (спасатели, пожарные, военнослужащие МО и МВД) и имеющие признаки снижения ФВО в связи с напряженной предшествовавшей деятельностью, трудностями профессиональной адаптации и акклиматизации. Обследованные были разделены на 2 группы, которые были сформированы согласно правилам проведения клинических испытаний (GSP), после получения добровольного информированного согласия на участие в исследованиях. В основную группу (ОГ) были включены 14 человек, в группу сравнения (ГС) – 12 человек.

В основной группе была использована методика перидической нормобарической гипоксии (ПНГ) в сочетании с физическими нагрузками аэробного уровня энергообеспечения (велозергметрия мощностью 0,7 Вт/кг массы тела продолжительностью 15 мин). Формирование ПНГ проводилось по следующему режиму: 45 минутное пребывание в НГТС с содержанием кислорода 15-17% ежедневно, общее число процедур – 12. Степень снижения O_2 в НГТС зависела от этапа исследования: 1-2-я процедуры проводились при содержании кислорода 17%, 3-4-я – при 16%, 5-12-я – при 15%. Таким образом, моделировали так называемый «ступенчато нарастающий» режим ПНГ, смысл которого заключается в постепенном углублении степени гипоксии для развития в организме тренируемых первичных адаптивных сдвигов. Тренирующие велозергметрические нагрузки назначались начиная с 6-й процедуры, т.е. после формирования указанных сдвигов.

У лиц ГС аналогичные по мощности и длительности физические нагрузки проводили в течение всей тренировки (12 дней) при имитации пребывания в условиях НГТС (в помещении комплекса при работающем оборудовании подавался атмосферный воздух), длительность каждой «процедуры» и их общее число были аналогичными таковым в ОГ.

Уровень ФВО обследованных лиц определяли с использованием функциональной пробы с физической нагрузкой до достижения порога анаэробного обмена (ПАНО), проводимой за день до начала тренировок к ПНГ (или их имитации) и через день после их окончания. В качестве тестовой нагрузки испытуемым предлагалось выполнение ступенчато возрастающей непрерывной работы на велозергметре эргоспирометрического комплекса «SCHILLER CARDIOVIT CS-200» (Швейцария). Фиксировали мощность ступени, при выполнении которой достигался ПАНО, а также общее время работы до ПАНО (прямые критерии работоспособности). Кроме этого, определяли косвенные критерии, для чего при выполнении проб проводили регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), а также показателей газообмена – потребления кислорода (VO_2) и выделения углекислого газа (VCO_2).

Нагрузку выполняли по следующему протоколу: мощность 1-й «ступени» – 50 Вт, прирост каждой «ступени» – 25 Вт, длительность каждой «ступени» – 1 мин., кроме 3-й «ступени» (100 Вт), время выполнения которой состав-



ляло 2 мин. Нагрузка прекращалась через 30 сек. после достижения обследуемым ПАНО, фиксируемого по показателям газообмена. Считается, что о достижении ПАНО свидетельствует наличие «анаэробного перекреста», когда значения дыхательного коэффициента (соотношения выделения CO_2 и потребления O_2) превышают единицу [9].

Статистическую обработку данных проводили согласно общепринятым требованиям с использованием программы STATISTICA v. 10. Учитывая малую численность сравниваемых групп, оценку достоверности различий проводили при помощи непараметрических критериев (Вилкоксона, Манна-Уитни), в таблицах данные приводили в виде медиан (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q25; Q75).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования было установлено, что для всех обследованных лиц, включенных в ОГ, пребывание в предложенных условиях НГТС в состоянии «оперативного покоя» не сопровождалось выраженными изменениями субъективного статуса. Тем не менее, у всех тренируемых в период проведения начальных процедур отмечались характерные для нетяжелых гипоксических состояний жалобы на общую слабость, легкое головокружение, сонливость, вялость. Полученные результаты рассматривали как свидетельство сниженной гипоксической резистентности, дефицита ФВО и относили к симптомам дизадаптации. Однако по мере проведения курса тренировок к ПНГ перечисленные жалобы у обследованных постепенно ослабевали, отражая первичные тренирующие эффекты циклических гипоксических воздействий и позволяя к 6-й процедуре дополнительно включить в коррекционную программу физические нагрузки аэробного уровня мощности.

При последующих процедурах, включавших сочетанные воздействия на организм ПНГ и физической нагрузки, также имело место постепенное улучшение переносимости указанных условий. К окончанию курса тренировок, несмотря на то, что лица ОГ выполняли на-

грузку, находясь в НГТС с содержанием кислорода 15%, субъективные ощущения обследованных в сравниваемых группах, параметры физиологического обеспечения организма (ЧСС, САД, ДАД) призначенной физической работе существенно не различались. Выявленные факты расценивали как признаки нарастания резистентности организма дизадаптантов к транзиторной гипоксии, повышения физической работоспособности и, следовательно, расширения ФВО в целом, явившиеся следствием проведенных тренировок.

Подтверждение данному выводу было получено при анализе результатов выполнения лицами сравниваемых групп функциональных проб с субмаксимальной физической нагрузкой, проводимых в нормоксических условиях перед началом и после окончания цикла тренировок (или их имитации). Первичное тестирование показало, что у всех обследованных лиц имело место снижение физической работоспособности (максимальной аэробной производительности), о чем свидетельствовали пониженные значения общего объема работы до ПАНО относительно среднестатистических норм даже для здоровых нетренированных мужчин [9].

В частности, нагрузку мощностью 200 Вт (7-я ступень) не выполнил ни один тестируемый из обеих групп. Работу на 6-й ступени (175 Вт) завершили лишь по 2 человека из каждой группы, на 5-й ступени (150 Вт) – 5 человек из ОГ и 4 – из ГС; на 4-й ступени (125 Вт) – остальные 7 обследуемых – из ОГ и 6 – из ГС. При этом значения показателей кровообращения, фиксируемые на этапе достижения ПАНО (табл. 1), оказались существенно повышенными относительно норм для здоровых нетренированных людей, а показатели газообмена, наоборот, значительно уступали нормативам. Полученные данные свидетельствовали о низком уровне надежности механизмов энергообеспечения интенсивной физической деятельности обследованных, подтверждая заключение о дефиците ФВО, связанном, как мы предполагали, с явлениями дизадаптации. Характерно, что при первичном обследовании по всем рассмотренным показателям не отмечалось значимых межгрупповых различий.

Таблица 1

Показатели, регистрируемые при выполнении физической работы до достижения ПАНО, у испытуемых сравниваемых групп на этапах наблюдения [Me, (Q25; Q75)]

Показатели, ед. измер.	Этап исследования			
	Группа			
	Перед началом тренировок		После окончания тренировок	
	ОГ (n=14)	ГС (n=12)	ОГ (n=14)	ГС (n=12)
Мощность нагрузки, Вт	150 (150; 150)	150 (150; 150)	175 (175; 175) p=0,042	150 (150; 150) рог-гс=0,052
Время выполнения нагрузки, с	310 (288; 340)	322 (295; 358)	395 (372; 405) p=0,025	338 (295; 358) рог-гс=0,033
ЧСС, уд./мин	149 (145; 164)	151 (146; 170)	142 (134; 154)	150 (143; 169)
САД, мм рт. ст.	181 (161; 205)	179 (165; 203)	163 (141; 180) p=0,029	177 (165; 199) рог-гс=0,052
ДАД, мм рт. ст.	98 (91; 104)	95 (89; 101)	84 (80; 92) p=0,033	93 (87; 101) рог-гс=0,044
VO_2 , л/мин	1,896 (1,770; 2,004)	1,904 (1,799; 2,089)	2,065 (1,903; 2,205) p=0,035	1,912 (1,811; 2,093) рог-гс=0,038
VCO_2 , л/мин	1,964 (1,784; 2,108)	2,060 (1,950; 2,104)	2,109 (1,984; 2,226) p=0,042	2,074 (1,950; 2,104) рог-гс=0,049

Примечание: Уровень значимости различий: p – по сравнению с первичным обследованием; рог-гс – между сравниваемыми группами.



Анализ результатов повторного тестирования позволил выявить существенные различия в динамике регистрируемых показателей аэробной физической выносливости у обследованных лиц сравнимых групп. Так, в ОГ после окончания тренировочного процесса изменилось распределение лиц, обследованных по объему выполненной работы до достижения ПАНО. В частности, 3 человека выполнили 7 ступеней предложенной нагрузки (максимальная мощность 200 Вт), 7 человек завершили работу на 6-й ступени (175 Вт), остальные 4 обследуемых выполнили работу с уровнем мощности 150 Вт (5-я ступень).

Характерно, что у всех лиц из данной группы зарегистрировано увеличение объема выполненной нагрузки до ПАНО хотя бы на 1 ступень по сравнению с исходным уровнем, в связи с чем были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия по прямым показателям работоспособности (максимальная мощность и время нагрузки).

В ГС за аналогичный период наблюдения заметных изменений прямых критериев физической работоспособности (объем и время нагрузки) не отмечено, распределение обследованных лиц по уровню максимальной аэробной производительности оказалось примерно идентичным исходному. При этом были выявлены статистически значимые (или близкие к таковым) межгрупповые различия прямых критериев физической выносливости ($p_{ог-гс} = 0,033-0,052$), что, на наш взгляд, можно считать доказательством позитивного влияния проведенных тренировок на уровень ФВО у лиц, включенных в ОГ.

О лучшей динамике физической работоспособности обследованных данной группы свидетельствовали также результаты сравнительной оценки косвенных (физиологических) её критериев. По сравнению с первичным обследованием, у лиц ОГ на последней ступени нагрузки выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение САД и ДАД, несмотря на указанный выше больший объем и длительность работы. При этом динамика показателей газообмена имела противоположную направленность

($p < 0,05$), что можно рассматривать как свидетельство повышения максимальной аэробной производительности и ФВО в целом. У лиц, включенных в ГС, достоверных изменений параметров вегетативного обеспечения выполняемой физической деятельности не отмечено, что привело к появлению межгрупповых значимых различий ($p_{ог-гс} < 0,05$) по таким параметрам, как САД, ДАД, VO_2 и VO_2 .

Механизмы саногенного воздействия использованного метода, по нашему мнению, основываются на активной экстренной мобилизации собственных ресурсов организма тренируемых, за счет чего развиваются благоприятные сдвиги в регуляции вегетативных функций, повышается резистентность клеток и тканей жизненно важных органов к гипоксии, позволяя ускорить восстановительные процессы, оптимизировать течение адаптации, «закрепить» развивающиеся позитивные сдвиги [10]. К неоспоримым достоинствам метода относится возможность его безопасного использования у лиц с напряженным и ответственным характером труда, в том числе - без отрыва от выполнения профессиональных обязанностей, учебного процесса. При назначении метода легко реализуется требование индивидуального выбора и текущей корректировки режима тренировок в зависимости от исходного характера и выраженности дизадаптации, гипоксической резистентности, физической выносливости организма тренируемых.

Выводы

Разработанная программа, основанная на использовании нормобарических гипоксических газовых сред, может рассматриваться как метод выбора в системе физиологических мероприятий экстренного восстановления ФВО у лиц опасных профессий, имеющих признаки дизадаптивных проявлений, обусловленных напряженной и сложной предшествовавшей деятельностью, затрудненными акклиматизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаров С.Ф. Современная стратегия медицинской реабилитации лиц опасных профессий: проблемы и перспективы / С.Ф. Гончаров, А.Ю. Лапин, В.Н. Преображенский // Медицина катастроф. – 2003. - № 3-4. – С. 56-58.
2. Ушаков И.Б., Основные профилактические проблемы медицины труда / И.Б.Ушаков, М.Н.Хоменко // Медико-экологические проблемы лиц экстремальных профессий. – М., 2008. – С. 19-20.
3. Преображенский В.Н. Профессиональная и медицинская реабилитация спасателей / В.Н. Преображенский, С.Ф. Гончаров, И.Б. Ушаков и др. – М.: ПАРИТЕТ ГРАФ, 2004. – 320 с.
4. Юдин В.Е. Медико-психологическая реабилитация лиц опасных профессий с учетом патогенетических механизмов снижения их профессиональных качеств / В.Е. Юдин, А.М. Щегольков, В.П. Ярошенко, В.В. Матвиенко, Р.Ш. Симберде-ев // Медицина катастроф. – 2013. - № 1 (81). – С. 22 – 26.
5. Сапов И.А. Физиологические мероприятия медицинского обеспечения ВМФ / И.А. Сапов, В.С. Щеголев // Клинико-физиологические аспекты реабилитации личного состава ВМФ. – Калининград, 1990. – С. 5-6.
6. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов. – СПб.: ООО «ОЛБИ-СПб», 2003. – 536 с.
7. Грошилин С.М. Коррекция астенических расстройств у участников ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций путём тренировок к гипоксии-гиперкапнии / С.М. Грошилин, Р.Н. Ан, Д.Н. Елисеев, А.О. Иванов, А.Н. Джандубаев // Экология человека. – 2006. - №5. – С. 34-37.
8. Иванов А.О. Использование нормобарической гипоксической тренировки для повышения физической работоспособности здоровых лиц / А.О. Иванов, Н.И. Сапова, М.В. Александров, Н.И. Косенков // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 120-125.
9. Карпман В.Л. Тестирование в спортивной медицине / В.Л.Карпман, З.Б. Белоцерковский, И.А. Гудков. – М.: Физкультура и спорт, 1988. – 208 с.
10. Грошилин С.М. Формирование устойчивости организма здоровых мужчин к гравитационным и статическим нагрузкам путём использования тренировок к ререспирации/С.М. Грошилин, А.О. Иванов, Д.Н.Елисеев, Р.Б. Мусаев, Э.Н. Безкишский, А.В. Чумаков.// Военно- медицинский журнал. – 2012. –Т. 333, №-2. – С. 67-68.

ПОСТУПИЛА 27.02.2014



Р.М. Юсеф, Г.И. Кулжинская, В.К. Татьянченко, О.В. Воронова, М.С. Фирсов

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ФОРМ И ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра офтальмологии ФПК и ППС,*

*кафедра оперативной хирургии клинической анатомии и патологической анатомии ФПК и ППС
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: vladimirtatyanchenko@mail.ru*

Цель: клиничко-экспериментальное обоснование офтальмологического исследования в диагностике форм и тяжести течения дивертикулярной болезни.

Материалы и методы: по оригинальной методике (патент РФ №2087943) у 40 животных (кролики) создана модель дивертикулеза толстой кишки. Животные разделены на IV группы. Проведены физиологические и патоморфологические методы исследования. В клинике обследовано 64 больных с дивертикулярной болезнью без сопутствующей патологии: локальный дивертикулёз (17,2%), субтотальный (57,7%), тотальный (9,4%), хронические осложнения (18,7%). У всех больных проведен биохимический тест (патент РФ №2119168).

Результаты: при дивертикулярной болезни толстой кишки в 100% случаев выявляются нарушения со стороны зрительного анализатора, что обусловлено нарушением локальной гемодинамики, а также активацией процессов перекисного окисления липидов. Доказана эффективность офтальмологического обследования больных при диагностике форм дивертикулярной болезни и, особенно, ее хронических осложнений.

Заключение: выявленные в эксперименте и клинике изменения глазного яблока являются характерными только для дивертикулярной болезни и отражают тяжесть ее течения.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, глазное яблоко, офтальмологическая диагностика.

R.M. Yusef, G.I. Kulzhinskaya, V.K. Tatyanchenko, O.V. Voronova, M.S. Firsov

CLINICAL AND EXPERIMENTAL BASIS OF OPHTHALMIC RESEARCH IN DIAGNOSTICS FORMS AND SEVERITY OF DIVERTICULAR DISEASE

Rostov State Medical University,

Department of Ophthalmology faculty training and professional retraining of specialists,

Department of Operative Surgery,

*Clinical anatomy and pathological anatomy training and professional retraining of specialists faculty
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: vladimirtatyanchenko@mail.ru*

Purpose: clinical and experimental study in the diagnosis of ophthalmic forms and severity of diverticular disease. Physiological and pathological research methods conducted.

Materials and Methods: according to the original method (Russian Federation patent № 2087943) a model of diverticulosis of the colon was applied to 40 animals (rabbits). Animals were divided into 4 groups. At the clinic were examined 64 patients with diverticular disease, without comorbidity: local diverticulosis (17.2%), subtotal (57.7%), total (9.4%), and chronic complications (18.7%). All patients took a biochemical test (Russian Federation patent № 2119168).

Results: in diverticular disease of the colon in 100% of cases, violations of the visual analyzer are detected, due to violation of local hemodynamics, as well as the activation of the lipid peroxidation (LPO). Proved the effectiveness of ophthalmic examination in the diagnosis of patients with forms of diverticular disease and especially its chronic complications.

Summary: the changes of the eyeball identified by experimental and clinical research are typical only for diverticular disease and reflect the severity of its course.

Keywords: diverticular disease, eyeball, ophthalmic diagnosis..



Введение

В общей структуре колопроктологической патологии видное место занимает дивертикулярная болезнь толстой кишки как хроническое заболевание, протекающее на общем фоне интоксикации организма. При этом осложненное течение заболевания отмечается у 10-25% больных [1-3].

Современные достижения в медицинской науке и технике, широкое применение эндоскопических и ультразвуковых методов исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии повысили возможность диагностики форм и стадий развития дивертикулеза толстой кишки, а также его осложнений. Однако эти методики не доступны широкому кругу практических врачей, а также больным из-за стоимости обследования. В то же время офтальмологи могут внести свою долю в исследование сосудистых нарушений, значение которых так велико в возможности ранней диагностики форм дивертикулярной болезни и, особенно, ее хронических осложнений (дивертикулит, свищи), в прогнозировании ее последствий в послеоперационном периоде жизни больных.

Имеющаяся офтальмологическая литература, посвященная состоянию органа зрения при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта и, в частности, при дивертикулярной болезни, очень малочисленная и не дает достаточного представления о нарушениях, возникающих в зрительном анализаторе.

Цель работы - клинико-экспериментальное обоснование офтальмологического исследования в диагностике форм и тяжести течения дивертикулярной болезни.

Материалы и методы

На 40 животных (кролики) проведено моделирование дивертикулеза толстой кишки (Федеральный патент РФ №2087943). Животные разделены на 4 группы по форме дивертикулеза (локальный, субтотальный, тотальный, осложненный). Срок наблюдения от 180 до 365 дней. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови и гомогенате оболочек глазного яблока определяли по методике PlacerE. в модификации Гаврилова Е.Б., на спектрофотометре СФ-26. Перекисный гемолиз эритроцитов определяли калориметрически на приборе КФК-2. Животных выводили из эксперимента путем внутриплеврального введения 0,1 г тиопентала-натрия на 1 кг веса. Проводили морфологические исследования (рентгеноангиография, макро-микроскопия просветленных препаратов, световая и электронная микроскопия). В клинике обследовано 64 больных с дивертикулярной болезнью, без сопутствующей патологии: локальный дивертикулез (17,2%), субтотальный (57,7%), тотальный (9,4%)(патент РФ №2119168), хронические осложнения (18,7%). У всех больных проведен биохимический тест.

Результаты

Показатели биохимического исследования процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и оболочках глазного яблока лабораторных животных представлены на рисунках (рис. 1-4).

Из представленных данных явствует, что при дивертикулезе толстой кишки, особенно при тотальной и ос-

ложненной его формах, в сыворотке крови наблюдается увеличение концентрации продуктов ПОЛ. Нарастание уровня свободных радикалов превышало норму в 3 – 5 раз, диеновых конъюгатов – в 1,8 – 2,3 раза. При локальном дивертикулезе сигмовидной кишки процессы ПОЛ происходят на более низком уровне и незначительно отличаются от нормы.

Установлено, что в терминальном отделе артериального русла сетчатки и сосудистой оболочки при локальном и особенно при субтотальном дивертикулезе, прежде всего, отмечалось общее сужение артериол от 70 до 50 мкм. Венулы были расширены умеренно в сетчатке до $177 \pm 6,9$ мкм, а в сосудистой оболочке – до $185 \pm 15,7$ мкм. Вышеописанные изменения в гемомикроциркуляторном русле совпадают с микроскопическими. Сетчатка по периферии утолщена за счет отека. Пигментный эпителий ее набухший. В цитоплазме эпителиоцитов определяется разряжения пигментных зерен. При тотальной форме дивертикулеза на фоне резкого спазма артериол от 61 до 35 мкм и заметного расширения венул до 251 мкм в сетчатке и до 272,5 мкм в сосудистой оболочке менее плотно, чем в норме, инъецируется капиллярное русло. Диаметр капилляров доходил до $4 \pm 0,5$ мкм, причем петли капилляров были извилисты и неравномерно увеличены до 362×479 мкм в сетчатке и до 416×502 мкм в сосудистой оболочке. Артериолы сетчатки становятся заметно извилистыми. Микроскопически в тканях, окружающих отечный зрительный нерв, выявлялись свежие кровоизлияния. Оставался выраженным отек сетчатки, особенно его ганглиозного слоя. Со стороны нейроцитов ганглиозного слоя отмечались дистрофические изменения: пикноз ядер, центральный хроматоз. При осложненном течении дивертикулеза (наличие свища) наблюдалось дальнейшее изменение кровеносного русла глазного яблока, главным образом его венозного отдела. Диаметр венул сетчатки увеличился до 263,5 мкм, а в сосудистой оболочке до 280 мкм. Межвенулярные поля уменьшились до 120 ± 8 мкм по сравнению с исходным уровнем. Просвет капилляров оставался суженным и составлял $4 \pm 0,2$ мкм, значительная их часть имела извитой характер. Размеры капиллярных петель соответствовали в среднем в сетчатке 370×482 мкм, а в сосудистой оболочке – до 421×531 мкм, т.е. стали больше, чем таковые при субтотальном дивертикулезе. При гистологическом исследовании в клетчатке, окружающей зрительный нерв, обнаружены старые кровоизлияния. В отростках ресничного тела и радужке, а также в глазных мышцах отмечался фиброз. В ганглиозном слое сетчатки удерживался периретикулярный отек, некоторые нейроны были сморщенными. Отмечалось утолщение стенок артериол с выраженным эластозом. Этот процесс захватывал не только артериолы I–III порядков, но также артериолы IV–V порядков. Наблюдалась миграция пигментных эпителиоцитов в сетчатку и концентрация их вокруг сосудов.

При подсчете емкости артериального русла на площади 1 см^2 рентгеноангиограмме глазного яблока экспериментальных животных мы установили, что она снижалась по мере прогрессирования течения дивертикулеза. Так, при дивертикулезе сигмовидной кишки (локальная форма) в области диска зрительного нерва емкость артериального русла равна $1,25 \text{ мм}^2$, в области темпорального отдела – $0,55 \text{ мм}^2$, назального отдела – $0,42 \text{ мм}^2$.

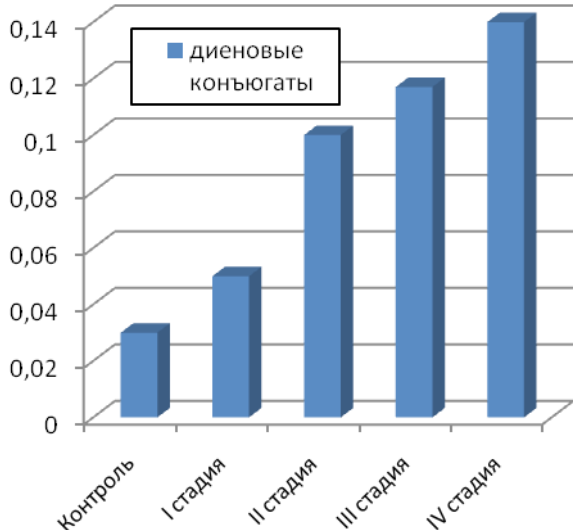


Рис. 1. Динамика активности диеновых конъюгатов крови на разных стадиях развития экспериментального дивертикулеза толстой кишки.

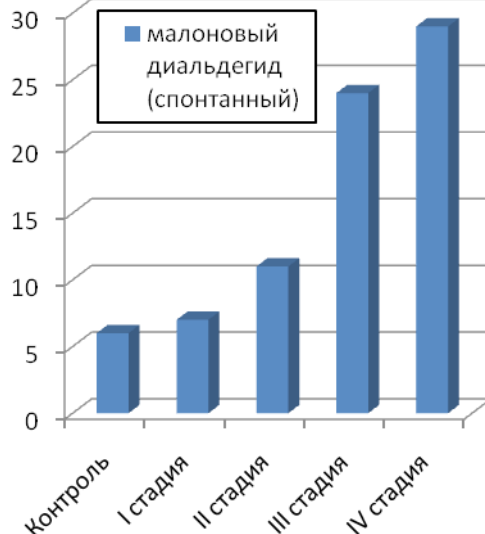


Рис.2. Динамика активности малонового диальдегида крови на разных стадиях развития экспериментального дивертикулеза толстой кишки.

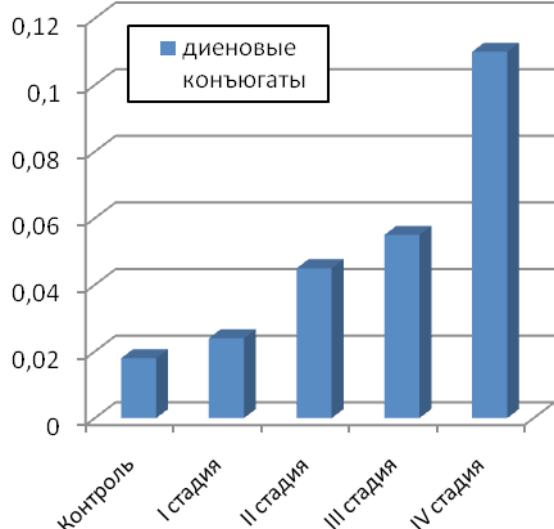


Рис. 3. Динамика активности диеновых конъюгатов в оболочках глазного яблока на разных стадиях развития экспериментального дивертикулеза толстой кишки

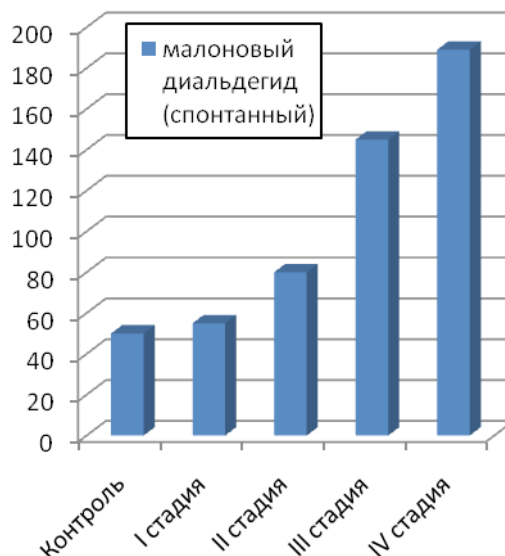


Рис.4. Динамика активности малонового диальдегида в оболочках глазного яблока на разных стадиях развития экспериментального дивертикулеза толстой кишки.

Аналогичную картину снижения емкости артериального русла мы проследили при субтотальной форме дивертикулеза в области диска зрительного нерва – 0,58 мм², в области темпорального края – 0,18мм², в области назального края – 0,11 мм². Более выраженное снижение емкости артериального русла происходило при тотальной форме и осложненном течении дивертикулеза, в области диска зрительного нерва 0,40 мм², в области темпорального края – 0,15 мм², в области назального края – 0,09 мм².

Таким образом, полученные данные убеждают нас в том, что функциональные морфологические изменения в кровеносной системе глазного яблока при различной

форме дивертикулеза толстой кишки развиваются уже с локальной его формой. В дальнейшем они были прямо пропорционально степени вовлечения в патологический процесс толстой кишки и длительность эксперимента. Изменения в системе васкуляризации при экспериментальном дивертикулеза указывают, что в глазном яблоке идет процесс активной перестройки сосудистого русла: спазм артерий, вплоть до капилляров, в разной степени выраженная извилистость, расширение вен. Причем по мере усугубления форм дивертикулеза толстой кишки компенсаторные возможности системы кровообращения оказываются недостаточными. Это приводит к тому, что



оболочки глазного яблока испытывают недостаток питания, в них возникают дистрофические изменения и тем сильнее, чем больше степень хронической интоксикации организма и чем тяжелее форма течения дивертикулярной болезни (от локальной до осложненной).

Итак, в эксперименте установлено, что патогенетическая взаимосвязь расстройств функции глазного яблока и толстой кишки при дивертикулезе обусловлена нарушением локальной гемодинамики, а также активацией процессов ПОЛ.

В основу клинического раздела работы положены результаты обследования 64 больных с клинически выраженным дивертикулезом толстой кишки, находящихся на лечении в ОКБ (г. Ростов-на-Дону). Проведено изучение клинических и биохимических особенностей течения дивертикулярной болезни толстой кишки и выявление возможных патогенетических механизмов его взаимосвязи с сопутствующим поражением глазного яблока. Возраст больных колебался от 40 до 75 лет. Что касается гендерных различий то у мужчин и женщин он встречался, приблизительно в равной степени (31 и 33 пациентов соответственно). У всех 64 больных диагноз дивертикулеза толстой кишки был подтвержден данными ирригографии и колоноскопии.

Проведенная лабораторная диагностика состояния печеночной ткани подтверждает ее функциональное напряжение и перестройку, особенно выраженную при тотальном дивертикулезе ободочных кишок, что подтверждает наличие синдрома эндогенной интоксикации организма. Так, протеиногенная функция печени нарушается в 76% случаев. У всех больных дивертикулезом толстой кишки происходит уменьшение содержания альбуминовых фракций и повышение содержания глобулиновых. Во всех случаях происходит снижение альбумин-глобулинового коэффициента. На снижение мочевинообразовательной функции печени указывало уменьшение концентрации мочевины в сыворотке крови, увеличение концентрации остаточного азота и активности ферментов переаминирования АЛТ и АСТ.

На основании полученных экспериментальных данных нами был разработан биохимический тест, позволяющий определить форму поражения толстой кишки дивертикулами и подтверждающий степень вовлеченности в патологический процесс глазного яблока:

- I степень – влияние на глазное яблоко незначительно или компенсировано, выраж пробы до 25%;
- II степень – умеренное влияние на глазное яблоко, состояние субкомпенсации, выраж пробы до 60%;
- III степень – выраженное влияние на глазное яблоко возможно развитие осложнений, выраж пробы до 80%;
- IV степень – влияние максимально, развитие хронических осложнений, выраж пробы до 100%.

Как показывают представленные результаты, предложенный способ прогнозирования дивертикулеза толстой кишки обладает высокой чувствительностью и способен диагностировать не только форму течения дивертикулеза, но вовлечение в патологический процесс глазного яблока.

Установлено, что у всех больных с дивертикулярной болезнью в анамнезе отмечалось расстройство зрения, заключающееся в кратковременном исчезновении центрального зрения, в сужении поля зрения, выпадении участков поля зрения (скотомы), причем степень их выра-

женности зависела от формы дивертикулярной болезни. Это позволило нам сформировать 4 группы больных по офтальмологической картине глазного яблока.

1 группа (локальная форма дивертикулеза) – концентрическое сужение поля зрения на $6 - 10^\circ$.

2 группа (субтотальная форма дивертикулеза) – битемпоральное сужение поля зрения на $10 - 15^\circ$.

3 группа (тотальная форма дивертикулеза) – битемпоральное сужение поля зрения на $15 - 20^\circ$.

4 группа (осложненная форма дивертикулеза) – битемпоральное сужение поля зрения более 20° .

У всех больных с дивертикулярной болезнью имелись изменения поля зрения на белый, синий и красный цвет.

Для полного представления о состоянии тонуса ретинальных сосудов измеряли их калибр. У больных с локальной формой дивертикулеза артерии были сужены в пределах $60 - 90$ мкм (норма $100 - 150$ мкм), а вены расширены в пределах $151 - 170$ мкм (при норме $100 - 150$ мкм). При субтотальной форме дивертикулеза сужение артерий было от 50 до 80 мкм, а расширение вен составила $168 - 195$ мкм. У больных с тотальной формой дивертикулеза артерии были сужены до $41 - 78$ мкм, а вены расширены в пределах $185 - 210$ мкм. При осложненном течении дивертикулярной болезни калибр артерии уменьшался до $35 - 64$ мкм, а вены расширялись до $190 - 240$ мкм. Флуоресцентная ангиография, проведенная у больных с дивертикулярной болезнью, подтвердила результаты офтальмологического исследования. На снимках определялось нарушение соотношения артериол и венул. Артериолы более сужены, извиты, а венулы расширены. Установлено что, у больных с тотальной формой дивертикулеза и при осложненном его течении наблюдались мелкие штриховидные кровоизлияния, диск зрительного нерва с нечеткими границами. Следовательно, в большинстве случаев с нарастанием тяжести течения дивертикулярной болезни толстой кишки, т.е. длительности существования процесса хронической интоксикации организма за счет дивертикул, изменения слепого пятна сочетались с сужением просвета артерий сетчатки. Причем у 52% больных (тотальный дивертикулез и его осложнения) увеличение размеров слепого пятна сочетались с отеком перипапиллярной зоны сетчатки с разной степенью выраженности. Как видно из результатов офтальмологического исследования больных, они полностью совпадают с таковыми у экспериментальных животных.

Нами была разработана индексная шкала оценки тяжести течения дивертикулеза толстой кишки, которая включила следующие параметры:

- Форма дивертикулеза
 1. Осложненный дивертикулез – 2 балла
 2. Спастическая форма – 1 балл
 3. Атоническая форма – 0 баллов
- Рентген – функциональная стадия
 1. I ст. – 0 баллов
 2. II ст. – 1 балл
 3. III ст. – 2 балла
- Данные офтальмологического исследования
 1. Концентрическое сужение поля зрения на $6 - 9^\circ$ – 1 балл
 2. Битемпоральное сужение поля зрения на $10 - 15^\circ$ – 2 балла
 3. Битемпоральное сужение поля зрения на $15 - 20^\circ$ – 3 балла
 4. Битемпоральное сужение поля зрения свыше 20° – 4 балла



- Выраж пробы активности ПОЛ
 1. От 0 до 50% - 0 баллов
 2. 55% – 65% - 1 балл
 3. 66% – 80% - 2 балла
 4. Более 80% - 3 балла

Для прогноза дивертикулеза толстой кишки оценивали сумму баллов, набранных конкретным больным:

- 0 – 3 балла – (16 больных) прогноз благоприятный, консервативное лечение дивертикулеза.
- 4 – 6 баллов – (27 больных) прогноз сомнительный, активное лечение дивертикулярной болезни и сопутствующих заболеваний в частности, глазного яблока
- 7 – 9 балла и более – (21 больной) прогноз неблагоприятный, обязательная коррекция сопутствующей патологии и решение вопроса об оперативном лечении дивертикулеза.

Несмотря на проводимую консервативную терапию, 14 из 64 (21,9%) больных были направлены в хирургический стационар для решения вопроса об оперативном лечении.

Заключение

Офтальмологическое исследование является информативным, а потому необходимым и доступным инструментальным методом ранней диагностики форм течения дивертикулярной болезни и её хронического осложнения. В пользу этого свидетельствует и разработанный биохимический тест, учитывающий тканевую активность ПОЛ, позволяющий определить уровень вовлеченности глазного яблока в патологическом процессе. Установлено, что выраженности офтальмологических изменений глазного яблока больных с дивертикулезом толстой кишки коррелирует с клиническим течением заболевания, а также результатами морфо-функциональных исследований в эксперименте. Выявленные изменения глазного яблока являются характерными только для данной патологии и отражают тяжесть ее течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимербулатов М.В. дивертикулярная болезнь толстой кишки, осложненные свищами /М.В. Тимербулатов, Ф.М. Гайнутдинов, Д.И. Мехдиев// Колопроктология. – 2013. – №3. – С. 21-25.
2. Федоров И.В. Роль лапароскопии в лечении острогидивертикулита// Эндохирургия. – 2013. – №2. – С. 44-48.
3. Toorenvliet B.R. Laparoscopic peritoneal lavage for perforated colonic diverticulitis: a systematic review /B.R. Toorenvliet, J.W. Shoones// Colorectal Dis. – 2010. – №12:862. – С. 867.

ПОСТУПИЛА 20.01.2014



Т.А. Беломеря¹, Г.Н. Дараган¹, В.И. Денисенко², Р.А. Родына², О.Н. Домашенко³,
Л.С. Акимова², Г.Н. Гусаков², Л.П. Антонова¹, С.В. Моховик¹

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ОЧАГА ХОЛЕРЫ В ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

¹Главное управление Госсанэпидслужбы в Донецкой области,

²ГУ «Донецкий областной лабораторный центр Госсанэпидслужбы Украины»

Украина, 83015, г. Донецк, ул. Любавина, 3. E-mail: donoblises@ukr.net

³Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького,

кафедра инфекционных болезней,

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

В статье представлена эпидемиологическая характеристика вспышки холеры, которая возникла в г. Мариуполе Донецкой области (Украина) в мае-августе 2011 года. Указаны ведущие факторы передачи инфекции, причины, способствующие ее распространению. Приведены результаты лабораторных исследований материала от больных и объектов внешней среды. Представлен комплекс противоэпидемических мероприятий по локализации очага холеры, направленных на каждое из трех звеньев эпидемического процесса. Определены первоочередные мероприятия на период после ликвидации заболеваемости для предупреждения эпидемических осложнений в дальнейшем.

Ключевые слова: холера, вспышка, противоэпидемические мероприятия.

T.A. Belomerya¹, G.N. Daragan¹, V.I. Denisenko², R.A. Rodyna², O.N. Domashenko³,
L.S. Akimova², G.N. Gusakov², L.P. Antonova¹, S.V. Mohovik¹

ORGANIZATION OF EPIDEMIC CONTROL ACTIVITIES BY LOCALIZATION OF CHOLERA IN THE DONETSK REGION

¹Main division of State Sanitary Epidemiological Service in Donetsk region

²MD «Donetsk regional laboratory center State Sanitary Epidemiological Service of Ukraine»

3, st. Lyubavina, Donetsk, 83015, Ukraine. E-mail: donoblises@ukr.net

³Donetsky National Medical University, Department of Infectious Diseases,

16, Ilyicha Ave., Donetsk, 83003, Ukraine.

The article represents the epidemiological characteristics of the cholera outbreak, which originated in Mariupol, Donetsk region (Ukraine) in May and August 2011. Listed the major factors of transmission, causes, contributing to its spread. Outlined the results of laboratory tests of material from patients and objects in the environment. Highlighted the set of epidemic control activities on the localization of cholera aimed at each of the three units of the epidemic process. Defined priority actions for the period after the elimination of epidemic diseases to prevent complications in the future.

Keywords: cholera, outbreak, epidemic control measures.



Холера продолжает оставаться актуальной, социально-значимой и имеющей международное значение опасной инфекционной болезнью, единичные случаи и вспышки которой представляют чрезвычайную ситуацию. Начало 21 века характеризуется продолжительными крупными эпидемиями и вспышками холеры в странах Африки и Азии, заносами инфекции из эндемичных очагов в сопредельные страны этих континентов, а также Америки, Европы и Океании. В 2011 г. в 568 странах было зарегистрировано 589 854 случаев заболевания, из них 816 со смертельным исходом [1-3].

Донецкая область, наряду с семью другими, преимущественно южными, регионами Украины, относится к территориям высокого риска возникновения эпидемических осложнений по холере. С 1970 по 2010 годы в области зарегистрированы 121 случай заболевания и 450 случаев носительства холерного вибриона.

В 2011 г. в г. Мариуполе возникла вспышка холеры с 54 случаями, из которых 32 случая заболевания и 22 - вибрионосительства. Показатель заболеваемости достиг 10,8 на 100 тыс. населения. Все случаи были вызваны холерным вибрионом O1 серогруппы, биовар Эль-Тор, серовар Огава, в котором обнаружены гены токсигенности. Первые 3 случая заболевания зарегистрированы 29 мая, последний - 19 августа.

Случаи выявлены во всех 4 районах города. Возраст заболевших и вибрионосителей колебался от 1 до

90 лет. Удельный вес взрослых составил почти 93%. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечались в возрастных группах 40-49 и 50-59 лет. У детей до 18 лет зарегистрирован 1 случай заболевания и 3 случая вибрионосительства. Среди пострадавших преобладали мужчины (57,4%). Удельный вес взрослых неработающих лиц составил 55,6%. Всего зарегистрировано 37 очагов с 54 случаями, очаговость - 1,46. В каждом десятом очаге выявлено по 3-4 случая, в каждом пятом - по 2, но преобладали очаги с 1 случаем заболевания либо вибрионосительства. Почти у двух третей заболевших холера протекала в тяжелой форме. Легкое течение наблюдалось только в 1 случае.

Данные эпидрасследования и лабораторного контроля свидетельствуют: определяющим фактором передачи холеры в городе явилась вода рек Кальмиус, Кальчик и Азовского моря. Загрязнение водоемов произошло в результате сброса не обеззараженных вод ливневой канализации, куда попадали контаминированные возбудителями холеры несанкционированные хозяйственно-фекальные стоки, а также вследствие фильтрации содержимого выгребных ям, расположенных на не канализованной территории вблизи от указанных водоемов, в условиях высокого стояния грунтовых вод и обильных дождей осадков. Загрязнение водоемов привело к заражению рыбы и гидробионтов (рис. 1).

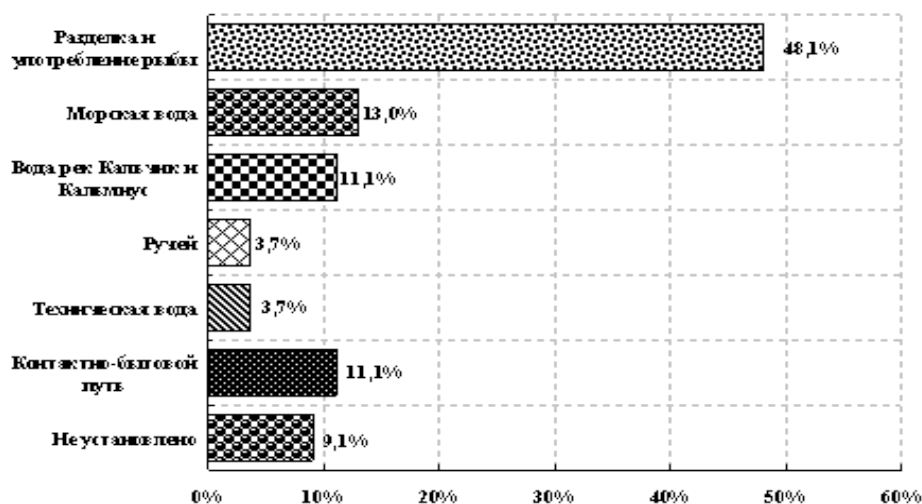


Рисунок 1. Структура путей и факторов передачи холеры в г. Мариуполе, 2011 год.

Места заражения больных и вибрионосителей подтверждены лабораторными исследованиями проб из объектов окружающей среды. В 31 пробе (вода морская, пресных водоемов, техническая и сточная вода промышленных предприятий, городских канализационных сооружений, рыба, креветки) выделены вирулентные культуры холерного вибриона O1 серогруппы (наличие генов stx, tcr), идентичные по серологическим, биохимическим свойствам, чувствительности к фагам, гемолитической активности культурам от больных и носителей.

Учитывая широкую циркуляцию возбудителя холеры в мире и данные эпидрасследования, специалистами ве-

дущих научных учреждений страны, Министерства здравоохранения Украины с нашим участием сделаны выводы о возможном завозе возбудителя холеры на территорию г. Мариуполя, вероятно, туристами, которые в апреле-первой декаде мая 2011 г. находились в странах, эпидемически неблагополучных по холере. Завоз возбудителя холеры мог произойти лицами, не обращавшимися за медицинской помощью, занимавшимися самолечением или являвшимися бессимптомными носителями токсигенного возбудителя холеры, который с выделениями попал в хозяйственно-бытовые стоки.

С целью локализации и ликвидации очага холеры



в г. Мариуполе был проведен многокомпонентный комплекс мероприятий в соответствии с нормативно-законодательными документами Украины.

Распоряжением городского головы город Мариуполь с 29.05.2011 объявлен очагом холеры. Очаг существовал в течение 90 дней. Созданы оперативный штаб по локализации очага при областной санэпидстанции (далее – СЭС) и оперативный медицинский штаб при Мариупольской городской СЭС, которые работали в режиме 2-кратных ежедневных заседаний. Проводились заседания чрезвычайной противоэпидемической комиссии (ЧПК) при облгосадминистрации, в т.ч. совместные с комиссией по вопросам техногенно-экологической безопасности и чрезвычайных ситуаций, Мариупольской городской и районных ЧПК, оперативные совещания под руководством городского головы, где определялись направления, объемы, эффективность противоэпидемических мероприятий с внесением корректив в зависимости от санэпидситуации.

Принимались организационные меры по: своевременному эпидрасследованию каждого случая заболевания, подозрения и вибрионоительства холеры, выявлению и обследованию контактных в широких границах каждого конкретного очага, проведению им экстренной антибиотикопрофилактики и госпитализации в изолятор, выполнению заключительной дезинфекции, осуществлению подворных обходов, отбору проб внешней среды, привлечению дополнительных сил и средств для работы в очаге.

Мероприятия, направленные на поиск источника инфекции.

Проведена определенная работа по выявлению и обследованию на холеру лиц, прибывших из неблагополучных стран: моряков, туристов, иностранных студентов. Приняты целенаправленные меры по активному выявлению, обследованию на холеру, медицинскому наблюдению и изоляции на базе изолятора одной из городских больниц и городского центра реинтеграции лиц без определенного места жительства. Для этого в каждом районе города были созданы социальные патрули в составе работников милиции, социальной службы, медработников. Взято под медицинское наблюдение 247 таких лиц, у 3 из них установлено носительство холерного вибриона O1 серогруппы.

Мероприятия, направленные на разрыв механизма передачи, действующих и потенциальных путей передачи инфекции.

Совместным постановлением главного госсанврача и главного госветинспектора области временно запрещены промышленный и любительский лов рыбы в акватории Азовского моря, в реке Кальмиус в черте г. Мариуполя, реализация ранее выловленной здесь рыбы (сырой, вяленой, копченой) на рынках и в предприятиях оптовой и розничной торговли. Постановлением главного госсанврача области запрещено купание в Азовском море в пределах г. Мариуполя. Для реализации этих постановлений привлекались подразделения МЧС, МВД, аварийно-спасательная, ветеринарная, коммунальная службы, рыбинспекция.

С целью исключения попадания неочищенных стоков в водные объекты проведены мероприятия по очистке и дезинфекции более 3 тыс. выгребных и сливных ям частных домовладений в прибрежной водоохранной зоне Азовского моря, рек Кальмиус и Кальчик. Ликвидированы места несанкционированных сбросов хозяйственно-

бытовых стоков частного сектора в ливневую канализацию.

На предприятиях централизованного питьевого водоснабжения и водоотведения проведена общегородская профилактическая дезинфекция водопроводных сетей. Направлено предписание об усилении режима обеззараживания питьевой воды на водопроводных сооружениях с повышением концентрации остаточного хлора в воде перед ее подачей в водопроводную сеть от 1,7 мг/дм³ до 2,0 мг/дм³. Увеличены объемы ведомственного лабораторного контроля. Усилен контроль за регистрацией и оперативной ликвидацией (не позднее 24 часов) аварийных ситуаций на водопроводных и канализационных сетях. Пересмотрен технологический регламент работы городских канализационных очистных сооружений с целью доведения концентрации остаточного хлора в очищенных стоках на уровне не менее 2 мг/дм³.

Осуществлены проверки соблюдения санитарного законодательства с лабораторным контролем предприятий, которые поставляют и используют техническую воду. Проверены предприятия и населенные пункты, расположенные вдоль водохранилища, из которого поставляется техническая вода на металлургические предприятия города, в части соблюдения водоохранного режима. Проведены проверки насосных станций и системы обеззараживания технической воды, системы орошения сельскохозяйственных угодий водой реки Кальмиус.

На промышленных предприятиях проверены системы питьевого и технического водоснабжения, промышленной и ливневой канализации. Направлены предписания по усилению ведомственного контроля за безопасностью питьевой воды, ее обеззараживанием в резервуарах на промпредприятиях, за работой установок по доочистке питьевой воды, по исключению контакта работающих с технической водой. На предприятиях, где регистрировались случаи заболевания и вибрионоительства, проведена внеочередная дезинфекция водопроводных сетей на промплощадках. Внедрено обеззараживание технических сточных вод, сбрасываемых в реки Кальмиус и Кальчик, подкисление вод оборотных циклов, усиление ведомственного лабораторного контроля по безопасности промышленных стоков перед сбросом в реки.

На предприятиях, которые осуществляют изготовление пищевых продуктов, агропродовольственных рынках проведена дополнительная подготовка и внеплановая проверка знаний работников по гигиеническим вопросам, профилактике кишечных инфекций и холеры. Проведены внеплановые лабораторные обследования работников методом внезапности на данные инфекции. Пересмотрен ассортимент производимой и реализуемой продукции в части сокращения блюд высокого эпидемического риска. Усилен надзор за предприятиями «быстрого питания», предприятиями розничной сети по реализации пива и кваса, в т.ч. расположенных на пляжах города. Вместе с Мариупольским управлением МВД Украины и управлением здравоохранения осуществлены рейдовые проверки и лабораторные обследования лиц, торгующих продукцией домашнего приготовления на пляжах города, на носительство возбудителей холеры и кишечных инфекций.

Санэпидслужбой усилен лабораторный мониторинг и текущий государственный санэпиднадзор. Установлены дополнительные точки отбора проб питьевой, морской и речной воды, промышленных и хозяйственно-бытовых сточных вод, ливневых стоков, ила с увеличением кратко-



сти отбора проб в 10 раз. Пересмотрена система мониторинга безопасности пищевых продуктов. Объекты, точки, кратность динамично корректировались в соответствии с конкретной эпидемической и санитарно-гигиенической ситуацией. За период действия очага на санитарно-микробиологические показатели и холеру исследована 21851 проба из объектов окружающей среды, в т.ч. 4609 проб питьевой воды, 2522 пробы морской воды и воды откры-

тых водоемов, 2562 пробы пищевых продуктов (табл. 1).

В очаге, как вспомогательный метод, применялась ПЦР-диагностика. Внедрение метода молекулярной диагностики с определением токсигенных свойств *V. cholerae* O1 через сутки после отбора проб позволило оперативно решать вопрос корректировки тактики отбора проб для исследования.

Таблица 1

Объемы и результаты исследования материала от людей и проб внешней среды на холеру в период действия очага в г. Мариуполе, 2011 год (в абс. числах)

Обследование людей			Исследование проб окруж. среды		
Контингенты	К-во лиц	Выделен <i>V. cholerae</i> O1 Эль-Тор Огава tox +	Объекты	К-во проб	Выделен <i>V. cholerae</i> O1 Эль-Тор Огава tox +
Всего	2775	54	Всего	3232	31
в т.ч. больные ОКИ	981	32	в т.ч. морская вода	1271	4
здоровые с профил. целью и по эпидпоказ.	1794	22	вода открытых водоемов	464	5
из них контактные	734	19	сточная вода	432	7
группы проф. риска	460	-	технич. вода	81	1
асоциальная группа риска	600	3	рыба, пищ. продукты	245	3
			проч. (смывы в очаг. и др.)	739	11

Примечание. Из проб внешней среды также выделены авирулентные штаммы *V. cholerae* O1 биовар Эль-Тор серовар Огава (2) и *V. cholerae* O1 биовар Эль-Тор серовар Инаба (2).

За период действия очага специалистами Госсанэпидслужбы осуществлено 3670 проверок, в т.ч. объектов питьевого водоснабжения и канализации, санитарной очистки, пищевых, оздоровления и отдыха, лечебно-профилактических учреждений. За выявленные нарушения санитарного законодательства к административной ответственности привлечено 1281 должностное лицо, применены 83 финансовых санкции, приостановлена эксплуатация 165 объектов, на 150 объектах ограничен ассортимент продукции, снято с реализации 60,8 тонн опасных пищевых продуктов, отстраненно от работы 378 работников, в органы прокуратуры передано 27 дел.

Мероприятия, направленные на восприимчивый организм, включали проведение антибиотикопрофилактики общавшимся в очагах (доксидиклином) и санитарно-разъяснительной работы среди населения. За период действия очага холеры подготовлено 168 публикаций в городских изданиях, проведено 158 выступлений на телеканалах. Регулярно проводились радиотрансляции в местах массового сосредоточения людей (вокзалы, рынки и т.д.), на промпредприятиях города. Ежедневно передавались материалы для бегущей строки для местного и областного телевидения. Было организовано анкетирование жителей города для оценки уровня осведомленности о мерах профилактики холеры в динамике.

Проведенные мероприятия по локализации очага холеры в г. Мариуполе позволили предупредить массовое распространение заболеваемости и смертельные случаи, вынос инфекции за пределы Донецкой области, не допустить вовлечения в эпидемический процесс таких факторов передачи, как питьевая вода и продукты питания.

Комиссией Министерства здравоохранения Украины сделан вывод, что работа по локализации вспышки холеры была проведена санэпидслужбой г. Мариуполя и Донецкой области, органами исполнительной власти и заинтересованными службами своевременно, эффективно, в достаточном объеме, адекватно эпидемической и санитарно-гигиенической ситуации, согласно действующему законодательству. Положительная оценка работы дана экспертами ВОЗ, которые за период существования очага холеры дважды посещали город.

В настоящее время в области и г. Мариуполе проводится комплекс мероприятий, направленных на предупреждение эпидемических осложнений в дальнейшем. Решением исполкома Мариупольского горсовета утвержден перспективный план на 2013-2014 годы. Важным в этом комплексе мероприятий является поэтапное решение вопросов реконструкции системы ливневой канализации города, создания централизованной системы водоотведения хозяйственно-бытовых стоков от частной застройки в прибрежных зонах Азовского моря, рек Кальмиус и Кальчик, очистки и санитарного оздоровления русел и водоохраных зон рек на территории города. Перспективной для оздоровления санитарно-экологической ситуации может стать разработка и внедрение систем оборотного технического водоснабжения (замкнутых циклов), исключающих сброс сточных вод в водоемы промышленными предприятиями, использующими для технических целей воду Азовского моря и рек.

В плане оптимизации лабораторного мониторинга диагностические обследования на холеру всех больных острыми кишечными инфекциями в г. Мариуполе начина-



ются с мая, исследование проб воды открытых водоемов – по достижению температуры воды +16 °С.

В эпидсезоне 2012 и 2013 года (по состоянию на 20 августа) удалось сохранить эпидемическое благополучие по холере в г. Мариуполе и области. *V. cholerae* O1

от людей не выделялся. Из морской, речной и сточной воды в г. Мариуполе выделены единичные авирулентные культуры холерного вибриона Эль-Тор сероваров Огава и Инаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международные медико-санитарные правила. - Женева: ВОЗ, 2005.
2. Малый В.П. Холера (эпидемиология, клиника и лечение). - Харьков: ООО «Эдена», 2010. – 110 с.
3. Холера //Информационный бюллетень ВОЗ. - 2012. - №107. - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/ru/index.html>.

ПОСТУПИЛА 20.08.2013

УДК 616.521.5-08

Р.Н. Волошин¹, М.М. Тлиш², Ж.Ю. Наатыж², Т.Г. Кузнецова²

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «АЙСИДА» - БАЛЬЗАМ ДЛЯ УКРЕПЛЕНИЯ ВОЛОС ПРИ ЖИРНОЙ СЕБОРЕЕ

¹Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и микологии
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.

²Кубанский государственный медицинский университет,
кафедра дерматовенерологии
Россия, 350000. г. Краснодар, ул. Рашпилевская, 179. E-mail:taya1504@mail.ru

Представлены результаты лечения двух групп пациентов, страдающих жирной себореей. Пациенты обеих групп получали традиционную системную и наружную терапию. Во второй группе применялся также бальзам «Айсида» для укрепления волос при жирной себорее. Полученные результаты позволяют добиться высокой эффективности, хорошей переносимости и нивелировать побочные эффекты у большинства пациентов. В период ремиссии применение данного средства в качестве монотерапии является профилактикой последующих обострений.

Ключевые слова: жирная себорея, высокая эффективность, хорошая переносимость, бальзам «Айсида».

R.N. Voloshin¹, M.M. Tlish², J.U. Naatish², T.G. Kuznetsova²

CLINICAL EFFICIENCY OF «AISIDA» IS A BALM FOR HAIR WITH OILY FAT

¹Rostov State Medical University,
Department of dermatology and venereology with a course of cosmetology and Mycology
Russia, 344022, Rostov-on-don, St.Nacichevanski, 29.

²Kuban state medical university,
Department of dermatology and venereology
Russia, 350000. Krasnodar, Rashpilevskaya street, 179. E-mail:taya1504@mail.ru



Results of treatment of two groups of patients suffering from oily seborrhea. Patients in both groups received traditional system and outside therapy. In the second group was used as a balm «Aysida» to strengthen the hair with oily seborrhea. The obtained results allow to achieve high efficiency, good tolerance and level side effects in most patients. During the period of remission, the use of this tool as a single agent is the prevention of future exacerbations.

Keywords: oily seborrhea, high efficiency, good tolerance, complex therapy, the balm «Aysida» to strengthen the hair with oily seborrhea.

Введение

Себорея сегодня - одно из распространенных заболеваний кожного покрова, обусловленное нарушением функции сальных желез. Деятельность сальных желез меняется в сторону как гиперфункции, так и гипофункции, поэтому различают разновидности себореи: жирную, сухую, и смешанную [1]. Нарушение салоотделения при себорее выражается не только в большем или меньшем выделении секрета сальных желез, но и в существенном изменении химического состава кожного сала: снижение концентрации сквалена, свободных жирных кислот, увеличение содержания холестерина и триглицеридов [2-4]. Себорея признана одной из возможных причин поредения волосяного покрова головы.

В механизме развития этого заболевания немалое значение придаётся нарушению физиологического равновесия женских и мужских половых гормонов в сторону последних, что особенно выражено в юношеском возрасте. Однако количественная и качественная характеристика кожного сала зависят также от состояния нервной, пищеварительной систем, характера питания, сопутствующих заболеваний. Течение себореи иногда усугубляется заболеваниями желудочно-кишечного тракта, хроническими инфекциями, гиповитаминозами (особенно А и С), а также загрязнением кожи.

Наиболее часто себорея протекает по типу жирной себореи, когда происходит такое нарушение работы сальных желез, что они начинают вырабатывать чрезмерное количество кожного жира. При этом также изменяется состав кожного жира, что снижает его защитные и другие свойства [4,5].

Различают следующие виды жирной себореи: жидкую, густую и смешанную (комбинированную). При жирной себорее на голове появляются жирные корки и перхоть из жирных желтоватых чешуек, которая легко соскабливается. Заболевание сопровождается сильным, порой нестерпимым зудом, чешуйки перхоти образуют на волосах серо-желтоватый налет. Волосы очень быстро, часто в течение одного дня, становятся сальными, жирно блестят, склеиваются в жирные пряди [5,6]. При жидкой себорее волосы начинают чрезмерно выпадать, именно жидкая жирная себорея опасна облысением. Постепенно нарастающее преждевременное выпадение волос и гибель волосных луковиц со временем приводит к облысению [7,8].

Лечить себорею можно только комплексно. Очень важное значение имеет уход за кожей и волосами, для чего лучше всего подходят лечебные медицинские средства. Эти препараты должны назначаться не только в стадии обострения, но и в стадии ремиссии в качестве

монотерапии данного заболевания [9-11]. Средства лечебной косметики должны восстанавливать структуру и функцию липидного слоя, нормализовать барьерную функцию, обеспечивать баланс роста и размножения микроорганизмов кожи, обладать иммуномодулирующим действием [11]. Одной из перспективных, с учётом предъявляемых требований, является линия новых отечественных средств лечебной косметики «Айсида» (бальзам для укрепления волос при жирной себорее), основным действующим веществом которых является антисептик стимулятор Дорогова, включающий композицию органических и неорганических низкомолекулярных соединений, биогенных модуляторов обменных процессов и иммунитета. Формула бальзама сохраняет уровень pH (водородный показатель) кожи, восстанавливает гидролипидную плёнку, оказывает смягчающее и увлажняющее действие, эффективно и бережно ухаживает за чувствительной кожей, устраняет явления раздражения, шелушения и сухости. Бальзам обладает легкой и нежной структурой, не требует интенсивного втирания, что особенно важно для людей с повреждённой кожей, страдающих хроническими дерматозами, при постоянном применении повышает обменные процессы в коже, активирует собственные механизмы регенерации, повышая природную сопротивляемость кожи к агрессивным факторам внешней среды (воды, сухого воздуха, солнца и т.д.).

Цель работы - обоснование целесообразности применения препаратов линии «Айсида» бальзам для укрепления волос при жирной себорее в комплексной терапии больных с жирной себореей.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 60 пациентов с жирной себореей в возрасте от 13 до 25 лет (42 женщины и 18 мужчин). Продолжительность болезни составляла от 6 месяцев до 3-х лет.

Наблюдаемые пациенты методом слепой выборки были разделены на 2 группы по 30 человек. Все больные получали традиционную системную терапию: десенсибилизирующие средства, антигистаминные препараты, психотропные препараты, вегетотропные средства, ферментные препараты и наружную терапию [10]. Кроме этого, пациенты 1 группы с 15 дня использовали шампуни с содержанием 2% кетоконазола, а пациенты 2 группы - средства базового ухода серии «Айсида», бальзам для укрепления волос при жирной себорее. С 15 дня базовый уход был в качестве монотерапии.

Критериями оценки являлись: клиническое выздоровление - полное разрешение кожного патологического процесса, исчезновение зуда; улучшение - умень-



шение субъективных и объективных проявлений; ухудшение - усиление клинических проявлений жирной себореи.

Результаты и обсуждение

У 73,4% (22 человека) больных 1 группы выраженный терапевтический эффект наблюдался через 2 недели от начала лечения в виде значительного клинического улучшения: отторглись гиперкератотические наслоения, уменьшилась инфильтрация. На месте локализации дерматоза остались эритематозные пятна с наличием легкого шелушения.

Во 2 группе эффективность составила 86,0% (26 человек). В сроки от 1,5 до 2 недель очаги полностью очистились от гиперкератотических наслоений и скопления чешуек, яркость эритемы уменьшилась, инфильтрация значительно регрессировала. При этом у пациентов 2 группы, наряду с более выраженной положительной динамикой, отмечалось также отсутствие ощущения стянутости и сухости кожи, шелушения и ощущения дискомфорта, которое констатировали все пациенты 1 группы.

На 30-й день наблюдения клинически у 30,0% (9 человек) пациентов первой группы после отмены наруж-

ных глюкокортикостероидных средств возобновились умеренная инфильтрация, у 33,0% (10 человек) шелушение, 27,0% (8 человек) отмечали зуд. Во второй группе, продолжавших получать монотерапию бальзамом для укрепления волос при жирной себорее «Айсида», рецидив клинических симптомов дерматоза отметили лишь 10% (3 человека) в виде появления незначительной инфильтрации, шелушения. Все пациенты отметили хорошую переносимость применяемого средства. Большинство из этой группы отметили устойчивость кожи к действию различных агрессивных факторов на фоне данной терапии.

Выводы

Использование бальзама для укрепления волос при жирной себорее «Айсида» в сочетании с наружными кортикостероидами позволило добиться высокой эффективности, хорошей переносимости и нивелировать побочные эффекты у большинства пациентов. В период ремиссии применение данного средства в качестве монотерапии является профилактикой последующих обострений, что позволяет рекомендовать данную тактику в терапии себореи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипкин Ю.К.; Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2009. - С.469-475.
2. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Осипов Г.А. и др. Состав кожного сала, микроэкология кожи и кишечника у больных себорейным дерматитом и акне // Рос.журн. и венер. бол – 2007. - №2. - С. 43-50.
3. Konrad B., Cernikova M. Dermat. Wschr. 1963; Bd.383-385.
4. Кьяра Де Люка, Деев А., Коркина Л. Сквален- уникальный компонент липидов поверхности кожи человека // Косметика и медицина. – 2002. - №5. – С.18-24.
5. Макашева Р.К. Себорейная экзема (вопросы этиологии, патогенеза и терапии). - Алма-Ата: «Казахстан», 1972. -160 с.
6. Дерматология / Пол К. Бакстон пер. с англ. Под ред. доктора мед.наук проф. Потекаева. – М.: Издательство Бином, 2006. – С.44-46
7. Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. Дерматология: Атлас справочник. Пер с англ. - М.: Практика, 2001.
8. Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. / Цветкова Г.М., Мордовцев В.В., Вавилов В.Н. и др. - М.: Медицина, 2003. – 496 с.
9. Томас П. Хебиф. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Пер. с англ. Под общей редакцией академии РАМН, проф. Кубановой А.А. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 672 с.
10. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. – М.: ДЭКС-Пресс, 2010. – С.228-234.
11. Клиническая дерматовенерология: в 2т./под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. - М: Гэотар-Медиа, 2009. - 928 с..

ПОСТУПИЛА 05.09.2013



Е.М. Калмыкова

ФОРМИРОВАНИЕ СУБЪЕКТНОЙ ПОЗИЦИИ СТУДЕНТА МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра физической культуры, лечебной физической культуры и спортивной медицины
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: okt@rostgmu.ru*

Идея развития и саморазвития субъектности пронизывает Национальную доктрину образования в Российской Федерации до 2025 года. Подчеркивается необходимость мобилизации личностного потенциала, сохранения целостности, воспроизводства в каждом человеке качества субъектности. Задача образования состоит в создании условия обретения студентом-медиком личностных смыслов, ценностей и целей своего развития. Реальным результатом образования в этих условиях является развитие способности студента-медика (будущего профессионала) чувствовать образ меняющего мира и себя как части этого мира, готовность к встрече с неожиданностями и умением ответить на эти встречи позитивной инновационной деятельностью.

Ключевые слова: субъектность, субъектная позиция, компоненты субъектной позиции.

Е.М. Kalmykova

SUBJECTIVE POSITION FORMATION OF THE MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS

*Rostov State Medical University – Physical Training,
Therapeutic Physical Training and Sports Medicine Department
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: okt@rostgmu.ru*

The idea of development and self-development of subjectivity permeates the National doctrine of education in the Russian Federation up to 2025. Stresses the need for the mobilization of personal potential, integrity preservation, reproduction in every person's quality of subjectivity. The challenge of education is to create the condition for gaining medical student personal meaning, values and goals of its development. The real result of education in these conditions is the development of the ability of medical students (future professional) to feel the way in changing the world and oneself as a part of this world, the willingness to meet with surprises and ability to respond to these meetings a positive innovation.

Key words: sovereignty, subjective position, components subjective position.

Введение

Современный период развития общества характеризуется глобальными социально-экономическими преобразованиями, происходящими во всех сферах человеческой жизни. В этих условиях образованию как ведущему социальному институту, создающему и поддерживающему интеллектуальный потенциал страны, отводится ведущая роль. В современных условиях подготовка специалистов с высоким уровнем профессиональной компетентности и разносторонним личностным развитием, способных к непрерывному самосовершенствованию, постоянному пополнению и расширению спектра своих знаний и умений, т. е. способных

учиться всю жизнь, является одной из важных целей современного высшего образования, актуальность которой обуславливается, с одной стороны, возрастанием неопределенности, динамичности и неустойчивости существования и развития человека в современном мире, а с другой – потребностью человека в устойчивости своего личного развития, стремлением к самореализации и самоутверждению.

Реформирование медицинского образования, внедрение новых государственных стандартов, переход на кредитную систему оценки знаний требует новый подход к обучению студентов. В условиях социально-экономических и медицинских преобразований, осуществляемых в современном российском обществе, от системы высшего



медицинского образования требуется развитие индивидуальности каждого студента, подготовка высокообразованных профессионалов в области медицины, не только обладающих глубокими и прочными знаниями, но и способных реализовать устойчивое динамичное развитие медицинской технологии, готовых к профессиональному росту, социальной и профессиональной мобильности на протяжении всей жизни. Чтобы подготовить будущих специалистов к деятельности в реальных условиях, необходимо учитывать их изменчивость и формировать у них такие личностные и профессиональные качества, которые позволят им своевременно, эффективно и безболезненно перестраивать себя и свою деятельность в соответствии с новыми требованиями. «Концепция модернизации образования Российской Федерации», материалы Болонской декларации актуализируют задачу формирования специалиста, способного преобразовать профессиональную деятельность, руководствуясь субъектной позицией, то есть усиливается субъективная сторона подготовки.

В «Концепции Государственной молодежной политики Российской Федерации» подчеркивается, что в настоящее время значительно снизилось становление субъектной позиции, происходит разрушение духовных и нравственных ценностей молодых людей. Молодежь не является саморазвивающейся системой, ее жизнь обусловлена существующими социально – экономическими условиями. Ориентация на данную тенденцию ставит перед медицинскими вузами задачу формирования субъектной позиции студентов как социальной группы в реализации собственных, государственных и общественных.

Понятие «субъект» (от лат. subjectus – лежащий внизу, находящийся в основе, от sub – под и jacio – бросаю, кладу основание) исходно является философской категорией, а размышление о сущности человека как субъекта уходят своими корнями в далекое прошлое. В.А. Татенко, анализируя отличия субъекта от индивидуальности, отмечает, что именно категория субъекта интегрирует все другие, связывая их в единую систему: «Индивидуальность не достигается, она творится субъектом».[1]. Субъект определяется как человек, вступающий в контакт с миром, изменяющий предметную обстановку бытия и самого себя.

Высшей ценностью общества должна стать личность студента с ее потребностью в самоактуализации, саморазвитии, реализации творческого потенциала, профессионального роста, духовного и физического совершенства. Личностное развитие обучающихся, их субъектность выступает основной целью высшего образования.

Философское представление о субъектности не оставались неизменными. К примеру, в философии стоицизма субъектность определялась как чувство внутренней свободы, способность отстаивать себя вопреки неблагоприятным обстоятельствам. Схоласты средневековья субъектную сущность человека видели в его стремлении к нравственному очищению, к совершению нравственных поступков на основе уважения естественного порядка в личной жизни и в обществе. В эпоху Возрождения субъект определялся как активно творящий, преобразующий, в том числе, собственную природу (Т. Мор, Ф. Рабле, Э. Роттердамский и др.).

В немецкой классической философии существенно изменилось представление о субъектности человека. И. Кант выдвинул идею свободы человека. Для И. Канта мир свободы базируется на моральном законе, выраженном

в виде требования – человек должен. Свободный поступок индивида основан на преодолении эгоистического интереса и следовании всеобщему моральному закону. В философии экзистенциализма в качестве важных характеристик субъектности выступает стремление к самосовершенствованию своей личности (С. Кьеркегор); к самоопределению, творчеству (М. Хайдеггер). В российской философии проблема субъекта рассматривалась во взаимосвязи с активностью человека, с любовью к жизни, к Богу (Н.А. Бердяев, Н.О. Лосский, В.С. Соловьев и др.); с естественным стремлением человека к самосовершенствованию (В.С. Соловьев), к свободе (Н.А. Бердяев).

В психологии «субъект» определяется как носитель активности в том или ином виде деятельности. Субъект может проявлять инициативу и самостоятельность, принять и реализовать решение, оценить последствия своего поведения, самоизменяться, самосовершенствоваться. В психологической науке разработана концепция человека как субъекта деятельности (С.Л. Рубинштейн); подчеркивается значимость внутренней детерминации субъекта в процессе осуществления им предметной деятельности (А.Н. Леонтьев); делается акцент на значимости основных видов социальной деятельности (труд, общение, познание), посредством которых осуществляется интериоризация внешних действий и экстериоризация внешней жизни человека (Б.Г. Ананьев).

В педагогике понимание субъектной позиции также связывается с наделением индивида такими качествами, как активность, самостоятельность, свобода и способность творчески осуществлять специфические формы жизнедеятельности (Р.Ш. Акбашева, С.И. Осипова, Г.И. Аксенов и др.).

В настоящее время категорию «субъект» можно назвать одной из центральных в психологии и педагогике.

Субъектность как научная проблематика занимает сегодня одно из центральных мест в теоретико-прикладных исследованиях о науке о человеке – педагогике, психологии, социологии, являясь приоритетным направлением в изучении психолого-педагогических механизмов личностного, жизненного и профессионального становления и самоосуществления будущего специалиста. По мнению А.В. Брушлинского, под субъектностью чаще всего понимается «качество личности, обозначающее способность человека отдавать отчет в собственных действиях, быть стратегом деятельности, ставить цели, осознавать мотивы, самостоятельно выстраивать действия и оценивать их соответствие задуманному, корректировать цели, выстраивать планы жизни» [2].

Значительный вклад в развитие теории субъектности внес Б.Г. Ананьев, введя понятие «человек как субъект деятельности» и проанализировав историю деятельности человека от игры и учебы до таких форм деятельности, как общение и труд. «Субъект деятельности, по мнению Б.Г. Ананьева, формируется в тесной связи с индивидуальными и личностными особенностями человека». [3]. Этот исследователь акцентировал внимание на формировании в процессе профессиональной деятельности у специалиста психологических свойств и механизмов субъекта и влиянии сформированных способностей на качество выполняемой работы, обосновав, таким образом, взаимосвязь характера профессиональной деятельности и субъектности как интегральной способности быть субъектом по отношению к определенному (в том числе и рабочему) процессу.



Кроме того, в ряде научных работ рассматриваются различные характеристики субъектов профессиональной медицинской деятельности. В числе наиболее значимых профессиональных качеств чаще всего называют эмоциональную устойчивость (Г.С. Абрамова, Т.В. Большакова, С.А. Лигер, В.Л. Маришук), коммуникативные характеристики (Л.Л. Алексеева, Л.А. Цветкова), особенности потребности – мотивационной сферы (М.Н. Демина, В.М. Зайцева, Б.А. Ясько и др.). В частности О.С. Яркина рассматривает субъектность как психолого-акмеологическое условие личностно-профессионального развития врача [4].

Субъектность как сущностное понятие представляет собой целостное качество личности, интегральную способность человека быть субъектом по отношению к определенным жизненным процессам.

Как видно, субъектность выступает категорией, раскрывающей высший уровень развития личности. И.А. Зимняя, рассматривая проблему формирования субъектной позиции участника образовательного процесса в педагогическом контексте подчеркивает, что «субъект – сознательно действующее лицо, самосознание которого – это осознание самого себя как существа, осознающего мир и изменяющего его» [5].

Мы предполагаем, что достижение субъектности, ее действительность раскрывается и способствует формированию у студента определенной позиции, точки зрения на собственную жизнедеятельность, которые могут быть реализованы в виде системы отношений индивидуума с окружающей действительностью. При подготовке специалиста в современных условиях особое внимание должно уделяться формированию субъектной позиции личности студента. В словаре иностранных слов дается следующее толкование: «Позиция (от лат. *positio*) – положение, расположение;... точка зрения, отношение к чему-либо; действия, поведение, обусловленные этим отношением» [6]. Понятие «позиция личности» в психолого-педагогической литературе определяется на основе теории отношений как устойчивая, осознанная эмоционально – ценностная система отношений личности к тем или иным сторонам действительности, проявляющаяся в поведении, действиях и поступках. Позиция личности оказывает существенное влияние на все сферы жизнедеятельности человека, определяет его мировоззрение, принципы и поступки. Позиция – это предпосылка и условие развитие личности. Осознав свою позицию, человек поднимается на новый уровень своего развития. От позиции личности зависит эффективность ее социальной и профессиональной жизнедеятельности, поэтому она является предметом научного исследования ученых уже много десятилетий.

Выделяют несколько типов позиций: жизненная (К.А. Абульханова – Славская, Д.Н. Узнадзе, Н.Н. Шевандин); социальная (Д.И. Фельдштейн, Г.И. Андреева, А.В. Петровский и др.); личностная (Б.Г. Ананьев, Г.И. Аксенова, С.А. Капустин, В.В. Чудновский и др.); внутренняя (Л.С. Славина, Л.С. Выготский, М.С. Неймарк); субъектная (Л.И. Анциферова, С.Л. Рубинштейн, К.А. Альбуханова – Славская и др.).

Специфика каждой позиции, рассматриваемой как взаимодействие определенных систем отношений личности, на основе которого формируются способы организации ее жизни, методы самовыражения, обусловленные особенностями самосознания личности (жизненные

смыслы, цели, ценности, идеалы, потребности, система установок и мотивов).

Особое значение на современном этапе развития общества приобретает формирование субъектной позиции. Субъектная позиция представляет собой активно-избирательное, инициативно-ответственное преобразовательное отношение личности к самой себе, к действительности, к миру и жизни в целом.

Субъектная позиция студента рассматривается нами как сложная интегративная характеристика личности, отражающая его отношение к самому себе, к деятельности человека к миру и жизни в целом. Она актуализирует его стремление к общеличному развитию и определяет положение в статусно-ролевой, внутригрупповой структуре социума.

Установлено, что субъектность студента в личностном самоопределении в своей структуре имеет три компонента:

- мотивационно-ценностный компонент включает в себя осознание труда и будущей профессии как важнейшей ценности жизни, осознанный выбор профессии на базе выраженных склонностей и намерений;

- отношенческий компонент характеризуется наличием у студента отношение к самому себе как к субъекту выбора профессионального пути, удовлетворенностью своим профессиональным выбором, положительным эмоциональным настроем в профессиональном самоопределении. Одновременно с этим формируется отношение к педагогам, другим взрослым и сверстникам как к субъектам;

- регулятивно-деятельностный компонент представлен достаточным уровнем интеллектуального развития, умением создавать обоснованные личные профессиональные планы, предусматривающие «запасные» варианты профессиональной карьеры, высоким уровнем интeрнaльнoсти, саморефлексии, стремлением участвовать в профессиональных пробах.

Один из главных компонентов субъектной позиции студента, на наш взгляд, является мотивационно – ценностный, который предполагает наличие устойчивой мотивации субъекта, побуждающей к активной учебно-познавательной деятельности с элементами творчества, имеющую выраженную направленность на индивидуально-личностное развитие. Мотивация рассматривается как совокупность побуждающих факторов, вызывающих активность личности и определяющих направленность деятельности, в результате которой индивидуум будет проявлять себя максимально выражено.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что научный поиск выявления оптимальной структуры и содержания субъектной позиции студента опирается на идеи личностной педагогики, психологии, в которых отражены основные признаки субъектности личности: 1) осознание и принятие задач, установок деятельности на всех этапах ее осуществления, способность и стремление личности в необходимых случаях самостоятельно их определять; 2) осознание собственной значимости для других людей, ответственности за результаты деятельности, причастности и ответственности за явления природной и социальной деятельности, способность к нравственному выбору, стремление определиться, обосновать выбор внутри своего «Я»; 3) способность и стремление инициативно, критически и инновационно



рефлексировать и прогнозировать результаты деятельности и отношений.

Под субъектной позицией в образовательном процессе нами понимается наличие у студентов права, способность и возможность быть субъектом своей учебной деятельности – заявлять личностный смысл своего образования и, совместно с преподавателем, при его помощи и во взаимодействии с ним, строить это образование в соответствии с собственной индивидуальностью.

Таким образом, можно заключить, что основными условиями формирования субъектности студентов яв-

ляется практико-ориентированный и личностно-индивидуальный характер обучения с применением активных форм и методов обучения, с помощью которых активизируется личностный смысл для каждого из обучаемых, формируются возможности для самораскрытия студентов и осознание не только осуществляемой учебной деятельности, но и ее значимости для выстраивания жизненных стратегий, а также личностных качеств, жизненной позиции, смысловых ориентаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Татенко В.А. Психология в субъектном измерении: монография. - К.: Издавательский центр «Просвита», 1996. – 404 с.
2. Брушлинский, А.В. О критериях субъекта и его деятельности / А.В. Брушлинский // Психология субъекта профессиональной деятельности. Москва - Ярославль: ДИА-пресс, 2001. - С. 5-23;
3. Ананьев Б.Г. Психология и проблемы человекознания. – М.: Изд-во «Институт практической психологии», 1996. – 384 с.
4. Яркина О.С. Субъектность как психолого-акмеологическое условие личностно-профессионального развития врача: дисс. канд.псих.наук. – Тамбов, 2009. – 199 с.
5. Зимняя И.А. Педагогическая психология: учебник для вузов. - М.: Издательская корпорация «Логос», 1999. - С. 125.
6. Новейший словарь иностранных слов и выражений [Текст] . – М.: Современный литератор, 2005. – 976 с.

ПОСТУПИЛА 11.03.2014

УДК 616-058

Е.В. Морозова

СОВЛАДАЮЩЕЕ ПОВЕДЕНИЕ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ОБЩЕЙ АДАПТАЦИОННОЙ РЕАКЦИИ НА ПОЛУЧЕНИЕ ИНВАЛИДНОСТИ

*ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда РФ
Россия, 127486, г. Москва, ул. Ивана Сусанина, 3. E-mail: elva@hotmail.ru*

Одной из важнейших проблем больных, находящихся в условиях инвалидизирующего заболевания является личностное самоопределение в отношении социального статуса инвалида. Множественные случаи необоснованных обжалований больными экспертных решений по поводу снятия инвалидности, не соответствия установления группы ожиданиям больного либо первичному отказу в получении группы свидетельствуют об актуальности данного вопроса, особенно с учетом работоспособного возраста претендующих на инвалидность людей, реабилитация которых (и их интеграция в широкий контекст социально-профессиональных отношений) является стратегическим направлением социальной политики государства. В данной статье обсуждаются результаты личностного реагирования в виде репертуара совладающих копинг-стратегий и субъективного переживания социальной фрустрированности больных, фиксированных на возврате, установлении, усилении группы, и больных, имеющих аналогичные заболевания, но не считающих себя инвалидами.

Ключевые слова: инвалидность, внутренняя картина инвалидности, социальный статус «инвалид», совладающие стратегии, адаптация, реабилитация, коррекция.



E.V. Morozova

COPING AS DISPLAY COMMON REACTIONS FOR ADAPTATION OF DISABILITY

*FGBU «Federal Bureau of Medical and Social Expertise»
Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation
36 Ivan Susanin st., Moscow, 127486, Russia. E-mail: elva@hotbox.ru*

Summary: One of the major problems of patients who are in conditions of debilitating disease is personal self-determination in relation to the social status of disabled. Multi pleian stances of unwarranted appeals patient expert solutions for the with drawal of disability, discrepancies establishing group expectations of the patient, or primary failure to obtain group, demonstrate the relevance of this question, especially given the working-age people claiming disability, rehabilitation which (and their integration into the wider context of social and professional relationship) is the strategic direction of social policy. This article discusses there result personal response repertoire of coping strategies and the subjective experience of social frustration of patients who are fixed on a refund, establishing, strengthening the group, and patients who have similar disease, but do not consider themselves disabled.

Keywords: disability, inner disability picture, social status «disabled», coping strategies, adaptation, rehabilitation, correction.

Самоопределение человека в преддверии выбора между обращением в государственное учреждение медико-социальной экспертизы в отношении установления инвалидности или отказа от данного статуса (т.е. непринятия себя в роли инвалида) – одна из сложнейших проблем, психологически затрагивающих все стороны личности, ее жизненной истории в сложившейся на «сегодняшний день» микросоциальной (а иногда и макросоциальной) ситуации развития.

Одной из задач исследования внутренней картины инвалидности как личностного реагирования больных, находящихся в условиях инвалидизирующего заболевания [1, 2] было изучение психологических особенностей испытуемых, претендующих на инвалидность (при этом не только претендующих, но иногда и настаивающих на ее утяжелении), и группы людей (которых можно квалифицировать как «позитивы»), отвергающих свою инвалидизацию и не примеряющих данный социальный статус «инвалид» применительно к себе.

При этом необходимо подчеркнуть, что вторая группа испытуемых – «позитивная» – объективно имеет достаточные тяжелые формы тех или иных заболеваний, однако выбирает систематическое лечение (вследствие чего не пропадает из поля зрения специалистов: врачей и психологов), «до последнего» избегая и психологической идентификации со статусом «инвалид» и ее фактического (юридического, социального, статусного) оформления, т.е. обращения в государственное учреждение медико-социальной экспертизы по поводу установления инвалидности.

В нашем исследовании приняло участие 440 человек, из которых 360 человек либо по решению медико-социальной экспертизы утратили группу инвалидности, либо имели инвалидность, но при этом (вопреки отрицательному решению экспертной комиссии учреждения медико-социальной экспертизы) неоднократно претендова-

ли на ее усиление, либо претендовали на инвалидность впервые (также после прохождения освидетельствования в государственном учреждении медико-социальной экспертизы и официального отказа (непризнания) инвалидности) сначала в районном бюро, затем в Главном бюро медико-социальной экспертизы (на уровне региона) и далее на федеральном уровне в Федеральном бюро медико-социальной экспертизы.

Особенно важно то, что ни одно экспертное решение на федеральном уровне в (ФГБУ ФБ МСЭ) изменено не было, что в соответствии с установленными критериями оценки инвалидности в РФ характеризует притязания больных в отношении данного статуса как необоснованные.

При этом 80 испытуемых – «позитивы» – проходили предписанное врачом лечение, не претендуя на группу, имея, тем не менее, для этого объективные предпосылки (такие же – и по степени выраженности – инвалидизирующие заболевания).

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России в 2008-2012 гг. где были обследованы больные, находящиеся в ситуации экспертного освидетельствования, направляемые на психодиагностику из экспертных бюро ФРБУ ФБ МЗС, и больные, которые находились на реабилитационно-восстановительном лечении в клинических отделениях учреждения.

В данной публикации обсуждаются результаты, полученные при применении следующих диагностических методов: методика Х. Хейма на выявление доминирующей стратегии копинг-поведения [3], Оценка уровня социальной фрустрированности (по Л.И. Вассерману) [4], Опросник социальной значимости заболевания (А.И. Сердюк) [5].

Важным аспектом изучения проблемы стал анализ сопоставительных показателей групп испытуемых «не-



обоснованно претендующих на инвалидность» и второй группы – «позитивов», не считающих себя таковыми. В таблицах, представленных ниже, все копинг-стратегии сгруппированы по типам – «преимущественно когнитив-

ного» характера» (Табл. 1), «преимущественного поведенческого характера» (Табл. 2), «преимущественно эмоционального характера» (Табл. 3).

Таблица 1.

Сопоставление среднего числа выборов типов совладающих (когнитивных) стратегий (по Х. Хейму) в группах испытуемых, с различными соматическими заболеваниями – претендующих на признание их инвалидами и не признающих себя таковыми

Совладающие стратегии когнитивного характера	Необоснованно претендующие на инвалидность (n=360)	«Позитивы» Не считающие себя инвалидами (n=80)	Достоверность
Смирение	1,72	2,52	**
Игнорирование действительности	1,78	3,02	***
Сохранение самообладания	1,67	2,93	***
Проблемный анализ	1,66	2,76	***
Сравнение	1,53	2,95	***
Религиозность	1,83	1,83	
Придача смысла	1,56	2,76	***
Установка собственной ценности	1,50	2,29	**
Диссимиляция, недооценка проблемы	1,37	2,86	***
Растерянность	1,58	1,14	
<i>Суммарный показатель</i>	<i>16,20</i>	<i>25,07</i>	<i>***</i>

Достоверность различий по критерию Манна-Уитни: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$;

Мы видим, что в группе когнитивных копинг-реакций реакций, «позитивы» имеют абсолютное превосходство по 8 стратегиям из 10 (в части «религиозности» между группами не зафиксировано различий, в части «растерян-

ности» - «позитивы» уступают претендующим на группу инвалидности, правда, различия не достигают статистически значимых величин).

Таблица 2.

Сопоставление среднего числа выборов типов совладающих (поведенческих) стратегий (по Х. Хейму) в группах испытуемых, страдающих хроническими заболеваниями – претендующих на признание инвалидами и не признающих себя таковыми

	Претендующие на инвалидность (n=360)	«Позитивы» Не считающие себя инвалидами (n=80)	Достоверность
Отвлечение	1,90	2,74	***
Альтруизм	1,94	3,12	***
Избегание	1,77	3,12	***
Компенсация	1,68	2,10	
Конструктивная деятельность	1,20	2,43	***
Избегание, уход	1,78	1,12	
Обращение	1,70	2,86	***
Сотрудничество	1,36	2,64	***
<i>Суммарный показатель</i>	<i>13,33</i>	<i>20,12</i>	<i>***</i>

Достоверность различий по критерию Манна-Уитни: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$;



Аналогичную предыдущей картину мы видим в группе поведенческих стратегий, абсолютное доминирование «позитивов» (за исключением отвергаемой ими стратегии

«избегание, уход»; стратегия «компенсация» - не достигает статистически значимой разницы).

Таблица 3.

Сопоставление среднего числа выборов типов совладающих (эмоциональных) стратегий (по Х. Хейму) в группах испытуемых, страдающих хроническим заболеванием – претендующих на признание инвалидами и не признающих себя таковыми

	Претендующие на инвалидность (n=360)	«Позитивы» Не считающие себя инвалидами (n=80)	Достоверность
Протест	1,47	1,02	
Отчаяние	1,32	1,02	
Выраженная агрессивность	1,16	0,40	**
Подавление чувств	2,07	0,81	***
Оптимизм	1,66	2,71	***
Безнадежность	1,27	0,83	
Самообвинение	1,15	0,60	*
Пассивное сотрудничество	1,43	1,88	
Суммарный показатель	11,53	9,29	*

Достоверность различий по критерию Манна-Уитни: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$;

В области эмоциональных копинг-стратегий наблюдаются разнохарактерные изменения: из четырех разновидностей стратегий, обнаруживших высокие корреляционные связи, у позитивов преобладает лишь одна – «оптимизм». Три другие («выраженная агрессивность», «подавление чувств» и «самообвинение») превалируют в группе «претендующих на инвалидность».

По нашему мнению, существенным дополнением к полученным результатам являются данные корреляционного анализа между суммарными показателями основных классов копинг-стратегий и показателями социальной фрустрированности, полученных с помощью двух различных методик (Табл. 4).

Таблица 4.

Распределение частоты и интенсивности корреляционных связей методики на оценку копинг-стратегий и методик, оценивающих социальную фрустрированность в группе «позитивов»

Показатели тестовых заданий	Корреляции с показателем суммы когнитивных стратегий	Корреляции с показателем суммы поведенческих стратегий	Корреляции с показателем суммы эмоциональных стратегий
1	2	3	4
Уровень социальной фрустрированности			
Удовлетворенность своим образованием		-0,31*	
...Взаимоотношениями с коллегами		-0,44**	
...Взаимоотношениями с руководством		-0,47***	
...Взаимоот. с субъектами своей деятельности	-0,33*	-0,39**	
...Содержанием своей работы в целом	-0,30*	-0,47***	
...Условиями проф. деятельности или учебы	-0,45**	-0,51***	
...Своим положением в обществе			
...Материальным положением		-0,55***	
...Жилищно-бытовыми условиями		-0,35*	
...Супружескими отношениями			



1	2	3	4
...Отношениями с детьми		-0,32*	
...Отношениями с родителями		-0,35*	
...Обстановкой в обществе	-0,35*	-0,39**	
...Отнош. с друзьями и ближним окружением			
...Сферой услуг и бытового обслуживания	-0,62***	-0,31*	
...Сферой мед. и социального обслуживания	-0,55***		
...Проведением досуга	-0,49***	-0,48***	
...Возможностью проводить отпуск	-0,51***	-0,53***	
...Возможностью выбора места работы	-0,40*	-0,46**	
...Своим образом жизни в целом	-0,49***	-0,43**	
...Близкими отношениями	-0,35*	-0,43**	0,29*
...Работой	-0,31*	-0,52***	
...Статусом	-0,43**	-0,49***	
...Бытом	-0,58***	-0,46**	
...Здоровьем	-0,63***	-0,53***	
Сумма: Выраженность соц. фрустрирован.	-0,57***	-0,67***	
Опросник социальной значимости заболевания			
Ограничение силы			0,29*
Ухудшение отношений в семье			0,37**
Ограничение удовольствий			0,32*
Ухудшение отношений на работе			0,34*
Ограничение свободного времени			
Ограничение карьерного роста	-0,30*		
Снижение физической привлекательности	0,32*		0,39**
Формирование страхов, ущербности			0,42**
Ограничение общения			0,45**
Материальный ущерб	0,40**	0,48***	0,37**
Сумма по опроснику Сердюка			0,53***

Обобщая полученные показатели, можно сделать выводы и констатировать общие закономерности.

Во-первых, варианты копинг-поведения, а следовательно и совладающая эффективность группы «позитивов» более разнообразна и более продуктивна, чем у больных группы, «претендующих на инвалидность», несмотря на наличие тех же заболеваний. Здесь же можно отметить минимальный вклад «эмоциональных» стратегий в процессе реализации совладающей активности.

Во-вторых, одним из условий формирования именно такого профиля реакций является рассмотрение своей жизненной ситуации группой «позитивов» в широком социальном контексте (см. Табл. 4 - многочисленные отрицательные корреляции когнитивных и поведенческих копинг-стратегий с параметрами оценки уровня социальной фрустрированности по опроснику Л.И. Вассермана). Применение опросников, центрированных на болезни (в частности, см. результаты корреляционного анализа с данными опросника А.И. Сердюка, Табл. 4), наоборот, демонстрирует высокую степень связи между эмоциональными копинг-стратегиями и показателями фрустрированности.

Таким образом, в нашем исследовании мы зафиксировали два принципиально различных типа реакции на

угрозу инвалидизации вследствие хронического заболевания или тяжелых последствий массивных форм и методов лечения.

В первом случае, у позитивно настроенных больных, не стремящихся к уходу в инвалидизацию, происходит принятие ситуации таковой, какая она есть и активная мобилизация ресурсов совладания, что происходит на фоне высокого уровня принятия себя во всем многообразии личностных характеристик и богатства ценностных ориентаций [6].

Во втором случае, у больных, расценивающих как единственную возможность адаптации получение (либо усиление) статуса «инвалид», формируется реакция по типу «попытки бегства» от ситуации страдания, массивное использование механизмов психологической защиты, разрушение самосознания и обеднение личностной, социальной идентичности и ценностно-смысловой сферы, с проявлением потребности в прямой социальной поддержке в виде установления группы инвалидности [6].

Выявленные тенденции совладающих реакций больных, находящихся на различных этапах инвалидизирующего заболевания (первично претендующих на инвалидность, претендующих на усиление группы, либо в случае отмены инвалидности на ее возврат) и в различной жиз-



ненной ситуации (в ситуации лечения, либо в экспертной ситуации, сопряженной со сменой статуса) при определении направленности коррекционной (реабилитационной) работы необходимо учитывать эффекты применения тех или иных диагностических методик.

Для оценки тяжести актуальной ситуации переживания болезни хорошо зарекомендовал себя опросник А.И. Сердюка, для оценки реабилитационного потенциала в широком смысле – методика изучения уровня социальной фрустрации Л.И. Вассермана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова Е.В. Внутренняя картина инвалидности (генез, структура, функции, свойства) // Медико-социальная экспертиза и реабилитация, 2008, № 1, с. 42-46.
2. Морозова Е.В. Структура идентичности инвалидов как фактор реабилитации личности // Медико-социальная экспертиза и реабилитация, 2012, № 3., С. 16-19.
3. Набибуллина Р.Р., Тухтарова И.В. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция). Учебное пособие. – Казань: Издательство ИП Тухтаров, 2003, 98 с.
4. Методика для психологической диагностики уровня социальной фрустрированности и ее практическое применение (методические рекомендации) / Составители Л.И. Вассерман и колл. – СПб: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2004.
5. Михайлов Б.В., Сердюк А.И., Федосеев В.А. Психотерапия в общесоматической медицине (клиническое руководство / Под общей редакцией Б.В. Михайлова. – Харьков: Прапор, 2002.

ПОСТУПИЛА 28.05.2014

УДК 614.2: 615.015.32: 616 - 053.2 (470.23-25)

Д.Е. Мохов¹, Е.Ю. Щеникова², С.П. Песонина²

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова,

¹кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины с курсом остеопатии;

²кафедра физиотерапии и медицинской реабилитации,

Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; E-mail: galslena@bk.ru

В статье представлены результаты научного исследования по изучению состояния гомеопатической помощи детскому населению Санкт-Петербурга. Проведен научный анализ структуры и организации гомеопатической помощи детям ведущих лечебных гомеопатических учреждений Санкт-Петербурга, а также обращаемости за гомеопатической помощью детского населения Санкт-Петербурга. Использовались сведения Санкт-Петербургской гомеопатической поликлиники, полученные путем выкопировки из 1989 статистических талонов для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов за 2007-2009 гг.

Ключевые слова: гомеопатия, дети, обращаемость, гомеопатическая помощь.



D.E. Mokhov, E.Y. Shchenikova, S.P. Pesonina

SOME ASPECTS OF THE STATE HOMEOPATHIC CARE FOR CHILD POPULATION IN SAINT-PETERSBURG

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
41, Kirochnaya st., Saint -Petersburg, 191015, Russia. E-mail: galslena@bk.ru*

In this article we show state homeopathic care in Saint-Petersburg. Study pattern and organization homeopathic care for children in leading homeopathic clinic of Saint-Petersburg and also applying for homeopathic care among the child population Saint-Petersburg. The analysis of morbidity characters based on applying for homeopathic care among the child population has been performed in dynamics in the Saint-Petersburg during 3 year period from 2007 to 2009 on the basis received 1989 final (extracted) diagnoses in Saint-Petersburg's homeopathic polyclinic.

Key words: homeopathy, children, applying, homeopathic care..

Введение

В последние годы все чаще врачи, пациенты, страховые компании обращаются к гомеопатии. В Российской Федерации за последние годы с гомеопатией ознакомились свыше 30 000 медицинских работников. Сформирована законодательная база гомеопатии как метода лечения (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении» от 29 ноября 1995 г. и другие документы).

Законодательное признание гомеопатии в России в последние десятилетия способствовало значительному распространению и признанию метода среди врачей разных специальностей, провизоров, пациентов. Значительно расширилась сеть гомеопатических кабинетов и аптек. Созданы общественные организации, ассоциации и научно-практические объединения, осуществляющие научную, организационно-методическую и клиническую деятельность [1,2].

Сегодня становится все более очевидным, что гомеопатический метод не может рассматриваться как альтернативный, противопоставленный остальным методам, а должен стать частью единой терапевтической системы. Отсутствие побочных эффектов и привыкания в сочетании с эффективностью при лечении и профилактике заболеваний делает гомеопатический метод методом выбора для коррекции состояний детского возраста. Антрополоцентрический подход позволяет максимально индивидуализировать назначение гомеопатических средств с учетом конституционального типа пациента уже на этапе «предболезни» и тем самым прервать неизбежный переход «предболезни» в болезнь [3-7].

Однако сегодня место гомеопатии в системе общественного здравоохранения окончательно не определено. Нормативно-методические документы, регламентирующие деятельность врачей-гомеопатов, до сих пор полностью не разработаны, гомеопатия не стала врачебной специальностью и видом специализированной медицинской помощи. Отношение к гомеопатии представителей врачебного и научного сообществ неоднозначно. В этой связи актуальными являются научные исследования, по-

священные изучению состояния гомеопатической помощи детскому населению.

Цель исследования - изучить состояние гомеопатической помощи детскому населению на примере Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

В ходе исследования была проведена научный анализ структуры и деятельности (лечебно-профилактической, научной, преподавательской, издательской, санитарно-просветительной и др.) ведущих лечебных гомеопатических учреждений Санкт-Петербурга: Центра гомеопатии и гомеопатической поликлиники. Анализ деятельности Санкт-Петербургской гомеопатической поликлиники проводился с использованием отчетной документации: формы 12 - «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» и сведений, полученных путем выкопировки из 1989 статистических талонов для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов - форма №-25-2/у за 2007-2009 гг.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что гомеопатическая помощь детям в Санкт-Петербурге оказывается сетью лечебно-профилактических учреждений, как специализированных, так и общего профиля. В современных условиях развития здравоохранения России, существуя на правах метода, гомеопатия не входит в систему обязательного медицинского страхования, финансирование ее из государственного бюджета не предусмотрено.

Гомеопатия рассматривается сегодня лишь в качестве дополнительной медицинской услуги, высококвалифицированной, специализированной, консультативной медицинской помощи, которая может быть оказана врачом-педиатром, использующим гомеопатический метод, являющимся штатным сотрудником специализированной гомеопатической поликлиники, либо врачом гомеопатического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, либо врачом гомео-



Таблица 1

**Число обращений в “Центр гомеопатии”
в 2007-2009 гг. (абс.)**

	2007	2008	2009	ИТОГО
Всего обращений	3749	3940	3472	11161
в т.ч. детей до 18 лет	1121	1295	1381	3797

патического кабинета с различными формами собственности

Основную нагрузку по оказанию лечебно-профилактической помощи детям в Санкт-Петербурге несут 2 учреждения амбулаторно-поликлинического профиля: гомеопатическая поликлиника №82, общество с ограниченной ответственностью “Центр гомеопатии”.

Большинство педиатров-гомеопатов являются членами Санкт-Петербургской общественной организации «Гомеопатическая ассоциация», образованной как Ленинградская гомеопатическая ассоциация 22 апреля 1990 г. Основная миссия организации состоит в содействии развитию метода гомеопатии и внедрению его в практическое здравоохранение. Ассоциация является добровольным, самоуправляемым объединением, в рядах которой сегодня находятся более 500 членов, из них 93 педиатра.

Гомеопатическая поликлиника №82 является старейшим гомеопатическим учреждением Санкт-Петербурга, находится во Фрунзенском районе, вдали от метрополитена, что затрудняет посещение поликлиники пациентами, особенно детьми. Поликлиника является хозрасчетным государственным учреждением здравоохранения, находится в типовом здании. В настоящее время в гомеопатической поликлинике работают 12 структурных лечебно-диагностических отделений, в том числе терапевтическое, неврологическое, акушерско-гинекологическое, офтальмологическое, хирургическое, урологическое, ЛОР-отделение педиатрическое, дерматологическое, стоматологическое, отделение лучевой диагностики, общеклиническое отделение; 2 кабинета – функциональной диагностики и рефлексотерапии; 1 клиничко-диагностическая лаборатория с отделением иммунологии.

В педиатрическом отделении поликлиники работает 17 педиатров-гомеопатов, контроль за работой которых осуществляет заведующий отделением, проводя экспертизу качества диагностики и адекватности терапии по данным амбулаторных карт.

Ежедневно поликлинику посещает в среднем от 32 до 35 детей со значительными колебаниями в зимние и летние периоды года. Нагрузка на одну врачебную должность педиатра при этом в целом по учреждению колеблется в пределах от 530 до 569 посещений в год при общем количестве посещений от 3180 до 3414. Кажущиеся весьма низкими величины нагрузки по сравнению с нормативами в общей педиатрической практике связаны с особенностями консультативной специализированной гомеопатической помощи.

Если гомеопатическая хозрасчетная поликлиника № 82 является наиболее крупным государственным медицинским учреждением данного профиля в Санкт-Петербурге, то важнейшим негосударственным гомеопатическим медицинским учреждением в Санкт-Петербурге следует считать ООО “Центр гомеопатии”.

К 2009 г. в “Центре гомеопатии” вели прием 17 врачей-гомеопатов, специализирующихся в различных областях медицины (терапия, педиатрия, дерматология и др.), из них 6 педиатров (35,3%). К 2009 г. в Центре гомеопатии работало 2 кандидата медицинских наук, 2 врача педиатра с высшей категорией и 2 врача педиатра без квалификационной категории. За 3 года было зафиксировано 11161 обращений в Центр, из них 3797 составили обращения детей в возрасте до 18 лет, или в среднем за год 3720,3 обращения, в том числе 1265,7 – детей (табл.1).

Педиатры-гомеопаты ведут прием и в других медицинских центрах Санкт-Петербурга: Центр гомеопатии «Арника», Кабинет врачей-гомеопатов при ОАО «Петербургские аптеки», Медицинский центр при аптеке ООО «Гомеопатическая фармация», ГП №68 Красногвардейского района, Медицинский центр «Бенефакта», Гомеопатическая клиника Яворского, Кабинет врачей – гомеопатов при аптеке «Невагомеофарм», Центр «Равновесие», Детский центр семейной медицины «ОННИ», Детский центр натуральной медицины «Виталис», Клиника доктора Пеля, Гомеопатический центр доктора Лазаревой; Клиника неврологии, остеопатии и гомеопатии; Клиника «Остеомед» и другие.

Проведенный анализ обращаемости в гомеопатические учреждения Санкт-Петербурга за период 2007-2009 гг. показал, что данное направление медицины пользуется достаточно широкой и устойчивой популярностью. Гомеопатическая помощь оказывается пациентам как в условиях поликлиники на приеме врача гомеопата, так и на дому. Ежегодно в гомеопатическую поликлинику Санкт-Петербурга обращается около 40000 человек, из них пятую часть составляют пациенты детского возраста (таблица 2). По сравнению с 1992-1996 гг., число обращений уменьшилось более чем в 2 раза, что объясняется появлением значительного числа негосударственных медицинских учреждений в других районах Санкт-Петербурга, предлагающих услугу врача – гомеопата.

Таблица 2

**Численность пациентов, посетивших
гомеопатическую поликлинику в 2007-2009 гг.**

НАСЕЛЕНИЕ	ПОКАЗАТЕЛЬ	2007	2008	2009
ВСЕ НАСЕЛЕНИЕ	абсолютное число	39723	41187	39676
	в % к итогу	100,0	100,0	100,0
ДЕТИ	абсолютное число	8806	8039	8084
ДО 18 ЛЕТ	в % к итогу	22,1	19,5	20,4

Анализ отчетов гомеопатической поликлиники за 2007-2009 гг. позволил выявить особенности структуры заболеваемости детского населения, включая подростков, по данным обращаемости (таблица 3). За исследуемый период в год регистрировалось от 6173 до 7167 обращений детей и подростков в гомеопатическую поликлинику. В среднем ежегодно обращался 6631 пациент.

Наиболее частой причиной обращения с больными детьми в возрасте до 14 лет в гомеопатическую поликлинику являются болезни органов дыхания, которые составляют более половины всех обращений (в среднем за 3 года – 57,9%). В структуре этого класса болезней две трети (в среднем за 3 года их удельный вес составляет 66,2%) составляют заболевания ЛОР-органов – хронические болез-



ни миндалин, аденоиды, реже – хронический фарингит, синусит, ринит, аллергический ринит. Ежегодно в гомеопатическую поликлинику обращается от 4,8 до 5,5% детей с хронической обструктивной легочной бронхоэктатической болезнью и бронхиальной астмой.

Второе место после детей, страдающих болезнями органов дыхания, составляют пациенты детского возраста с заболеваниями кожи и подкожной клетчатки (17,2%). Известно, что в лечении заболеваний аллергической природы, включая атопические дерматозы, важное место принадлежит гомеопатическому методу, что подтверждается полученными результатами исследования. 84,9% детей с заболеваниями кожи, обратившиеся в гомеопатическую

поликлинику, страдают атопическим дерматитом, экземой.

Третье место по частоте обращений занимают заболевания пищеварительной системы – 5,1%. Далее идут болезни уха и сосцевидного отростка (4,6%), инфекционные и паразитарные заболевания (3,2%).

Таким образом, хронические заболевания, резистентные к известным видам терапии, составляют основную долю обращений детей в гомеопатическую поликлинику. Среди пациентов детского возраста патология органов дыхания, кожи, пищеварительной системы составляет 80,2% от всех обращений детей в поликлинику.

Таблица 3

Структура обращаемости в гомеопатическую поликлинику детей, подростков и взрослых по классам болезней за 2007-2009 гг. (в % к итогу)

Класс болезней (по МКБ-X)	Дети	Подростки	Взрослые
I Инфекционные и паразитарные заболевания	3,2	2,3	2,2
II Новообразования	0,1	0,5	11,4
III Болезни крови и кроветворных органов	0,0	0,0	0,1
IV Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ и иммунитета	0,5	9,0	10,4
VI Болезни нервной системы	0,8	3,1	1,7
VII Болезни глаза и его придаточного аппарата	2,3	7,1	7,8
VIII Болезни уха и сосцевидного отростка	4,6	2,1	2,9
IX Болезни системы кровообращения	0,1	1,2	7,5
X Болезни органов дыхания	57,9	25,8	10,5
XI Болезни органов пищеварения	5,1	6,5	9,7
XII Болезни кожи и подкожной клетчатки	17,2	29,4	9,6
XIII Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0,2	1,4	5,7
XIV Болезни мочеполовой системы	0,7	7,1	18,3
XV Беременность, роды и послеродовой период	0,0	0,0	0,1
XVII Врожденные аномалии	0,1	0,2	0,1
XVIII Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в другие рубрики	6,8	3,5	1,3
XIX Травмы и отравления	0,3	0,7	0,5
ВСЕ БОЛЕЗНИ	100,0	100,0	100,0

Число подростков, обратившихся в гомеопатическую поликлинику, существенно меньше, чем детей до 14 лет. За исследуемый период в год в среднем регистрировалось 346 заболеваний подростков из числа обратившихся в гомеопатическую поликлинику. Первые два класса болезней – болезни органов дыхания и болезни кожи и подкожной клетчатки – доминирующие у детей, продолжают сохранять свое лидерство и у подростков. Однако на первое место по частоте обращений у подростков выходят заболевания кожи и подкожной клетчатки (29,4%). 31,4% от всех случаев обращений подростков в связи с заболеваниями кожи составляют случаи атопического дерматита и экземы, что существенно ниже, чем у детей.

Заболеваемость органов дыхания отходит на второй план, уменьшаясь более чем в 2 раза и составляя 25,8% от всего числа обращений подростков в гомеопатическую

поликлинику. Наибольшую долю среди всех заболеваний органов дыхания составляют хронические болезни миндалин, аденоиды, хронический фарингит, синусит, ринит (31,1%). Ежегодно в гомеопатическую поликлинику обращается от 3,2% до 6,3% подростков с хронической обструктивной легочной, бронхоэктатической болезнью и астмой.

На третье место по частоте обращений у подростков выходят болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ (9,0%). Далее следуют обращения в связи с болезнями глаза и придаточного аппарата и болезнями мочеполовой системы (по 7,1% каждая соответственно). В целом патология кожи и подкожной клетчатки, органов дыхания, болезни эндокринной системы, глаза и придаточного аппарата и болезни мочеполовой системы составляют 78,5% от всех обращений подростков в гомеопатическую поликлинику.



Чрезвычайно важным в условиях удаленности поликлиники, особенно для пациентов раннего детского возраста и детей до 1 года, является оказание гомеопатической помощи детям на дому. За период 2007-2009 гг. произошло существенное снижение абсолютного общего числа визитов с 858 в 2007 г. до 312 в 2009 г. Число визитов к детям на дом за это период времени также уменьшилось с 512 в 2007 г. до 271 в 2009 гг. Однако, доля посещений детей педиатрами-гомеопатами в общей структуре визитов выросла в 2 раза в 2009 г., по сравнению с 2008 г., и составила 86,9% от общего числа визитов на дом, что свидетельствует о высокой потребности в данном виде услуги.

Выводы

В условиях Санкт-Петербурга гомеопатическая помощь детскому населению оказывается сетью государственных и негосударственных амбулаторно-поликли-

нических учреждений (специализированных и общего профиля). Так, в гомеопатическую поликлинику Санкт-Петербурга за 2007-2009 гг. ежегодно обращается от 6173 до 7167 детей и подростков. Наибольшая часть из них посещает врача педиатра (40,7–44,4%) и ЛОР-врача (38,5–43,1%). В нозологической структуре обращаемости за гомеопатической помощью в Санкт-Петербурге, обусловленной региональными особенностями, первые места занимают: у детей – болезни органов дыхания (57,9%), кожи и подкожной клетчатки (17,2%); у подростков – болезни кожи и подкожной клетчатки (29,4%), болезни органов дыхания (25,8%). От 66,2% до 31,1% болезней дыхательной системы у детей и подростков составляют хронические заболевания ЛОР-органов: миндалины, аденоиды, хронический фарингит, синусит, ринит и другие. Помимо оказания гомеопатической помощи детям на амбулаторном приеме, сохраняется устойчивая потребность в визитах на дом.

ЛИТЕРАТУРА

1. История гомеопатии в России / С.П. Песонина, Г.Л. Микиртичан, А.З. Лихтшангоф, Ю.В. Васильев, О.Б. Ковалева. - СПб.: Центр гомеопатии, 2004. - 461 с.
2. Микиртичан Г.Л., Песонина С.П., Лихтшангоф А.З. Основные этапы развития гомеопатической медицины в России // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2005. - №4. - С.51-56.
3. Зилов В.Г. Гомеопатия с позиций современной науки // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2008. - №10. - С.51-55.
4. Линде В.А. Руководство по гомеопатической терапии в акушерской и гинекологической патологии / В.А.Линде. - СПб.: Центр гомеопатии, 2004. - 432с.
5. Лихтшангоф А.З., Песонина С.П. Клинико-статистическая оценка гомеопатического лечения детей // Материалы I Объединенного научно-практического форума детских врачей: Вестник РГМУ. - 2008. - №4 (63). - С.195.
6. Ильенко Л.И., Костенко А.Ю. Конституциональные типы в неонатологии // Развитие гомеопатического метода в современной медицине: материалы XIX международной научно-практической конференции. - М., 2009. - С. 41-43.
7. Часто болеющий ребенок: Клинико-экспериментальное и экономическое обоснование новых технологий профилактических и восстановительных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях (учеб.-метод. пособие) / Л. И. Ильенко, И. Н. Холодова, Т. Н. Сырьева [и др.]. - М.: РГМУ, 2008. - 64 с.

ПОСТУПИЛА 17.12.2013



М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова, Н.Л. Сычева

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРЦИНОИДНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА КОЖИ ГОТТРОНА

*Кубанский государственный медицинский университет,
кафедра дерматовенерологии
Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Рашпилевская, 179. E-mail: taya1504@mail.ru*

Проведен анализ 5 случаев заболевания карциноидным папилломатозом кожи Готтрона, развившегося на фоне предшествовавших хронических дерматозов. У 2 больных эта патология сочеталась с онкологическими заболеваниями внутренних органов.

Ключевые слова: карциноидный папилломатоз кожи Готтрона.

M.M. Tlish, T.G. Kuznetsova, N.L. Sychev

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF CARCINOID PAPILLOMATOSIS SKIN GOTTRON

*Kuban State Medical University,
Department of Dermatology and Venereology
179, ul. Rashpilevskaya, Krasnodar, 350000, Russia. E-mail: taya1504@mail.ru*

The analysis of 5 cases of carcinoid papillomatosis of the skin Gottron that developed against the background of previous chronic dermatoses. In 2 patients with this pathology is combined with cancer of the internal organs.

Keywords: carcinoid papillomatosis skin Gottron..

Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона (КПКГ), описанный в 1932 г., представляет собой редкое предраковое заболевание, характеризующееся псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса в виде папилломатозных бородавчатых разрастаний и вегетаций, формирующихся на месте очагов хронических дерматозов или рубцов.

В мировой литературе описано около 60 наблюдений КПКГ. Болеют люди старшего возраста (40-85 лет), при этом мужчины заболевают немного чаще, чем женщины [1].

Единого мнения о природе и месте КПКГ в структуре дерматологической заболеваемости нет. Так, одни авторы относят данное заболевание к хронической вегетирующей пиодермии, другие считают КПКГ стадией развития плоскоклеточного рака. Третьи исследователи относят КПКГ к группе факультативных предраков [2, 3] или рассматривают его как паранеопластический процесс, протекающий по типу папиллярно-сосочковой дистрофии [4]. Подчеркивается, что этот дерматоз не является отдельной

нозологической единицей, а представляет собой псевдо-карциноматозную гиперплазию эпидермиса, развившуюся на фоне хронических воспалительных заболеваний кожи [5].

Очаги поражения возникают на месте длительно персистирующих очагов хронической экземы, красного плоского лишая, нейродермита, ихтиоза, туберкулезной волчанки, бластомикоза и т. д. Клиническая картина КПКГ характеризуется симметричными или односторонними очагами поражения с локализацией на любом участке кожи, чаще на конечностях, особенно нижних (на голенях, стопах), несколько реже - на туловище, половых органах и на слизистой оболочке полости рта [1]. Процесс часто развивается на нижних конечностях в условиях нарушенного кровоснабжения [2, 6]. Иногда очаги поражения возникают на месте травм и рубцов от ожогов [7].

Патологический очаг представляет резко отграниченное опухолевидное образование или уплощенную бляшку размером с ладонь и более, выступающую над уровнем кожи на 1-2 см. Характерны папилломатозные



и веррукозные разрастания цвета сырого мяса, имеющие примерно одинаковую высоту, что придает им сходство с цветной капустой. Очаги плотной или тестоватой консистенции, в углублениях между сосочковыми разрастаниями и опухолевидными конгломератами определяются борозды, в которых скапливаются чешуйки и корки, после удаления которых обнажаются мацерированные участки и изъязвления, а также легко кровоточащие грануляции [2, 3]. При сдавлении очага с боков из глубины выделяется сливкообразный желтовато-белого цвета липкий гной в виде небольших капель с неприятным запахом. На поверхности местами имеются кровянисто-гнойные корки [5, 6, 8, 9]. Указанные изменения постепенно вытесняют признаки фонового дерматоза, которые можно наблюдать только по периферии очага поражения.

Выделяют три клинические формы заболевания: язвенно-инфильтративную (эндофитную), опухолевидную (экзофитную) и гиперкератотическую [1]. Характерно длительное существование очагов поражения без некротизирования и метастазирования. Течение заболевания длительное, с возможной трансформацией в плоскоклеточный рак кожи [3].

Гистологическая картина КПКГ характеризуется папилломатозом и резко выраженной псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса с разрастанием всех слоев эпидермиса и образованием причудливых эпителиальных тяжей, глубоко проникающих в дерму. При этом атипии клеток эпидермиса нет, базальная мембрана сохранена. Наряду с акантозом иногда наблюдается отшнуровка эпителиальных клеток, а также отмечается склонность к ороговению. В сосочковом слое дермы располагается массивный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов с примесью эпителиоидных клеток, гистиоцитов, фибробластов и плазматических клеток [5, 8].

При анализе литературных источников мы обратили внимание на малочисленность случаев КПКГ, описанных в литературе (их около 60), что, по-видимому, не отражает истинную частоту развития данной патологии. Ведь только на материале Краснодарского кожно-венерологического диспансера в 2003 г. было опубликовано 2 случая КПКГ [10], а в 2011 г. - еще два случая развития этой патологии на фоне микробной экземы, наблюдавшихся в кожно-венерологическом отделении ГВКГ им. Н.Н. Бурденко [4].

Значительный интерес представляет онкологический аспект КПКГ, которому в литературе не уделено должного внимания. В частности, отсутствуют сведения о частоте малигнизации очагов поражения при КПКГ.

В литературных источниках приведен целый ряд дерматологических заболеваний, которые рассматриваются как проявления кожного паранеопластического синдрома. Однако КПКГ среди этих заболеваний не значится, хотя имеются единичные сообщения о наличии у больных КПКГ онкологической патологии внутренних органов. Данный вопрос чрезвычайно важен, ибо кожные симптомы нередко являются единственным клиническим проявлением злокачественных процессов внутренних органов и систем и могут оказать помощь в их раннем выявлении. Более того, излечение больных от неоплазии нередко приводит к регрессу кожного паранеопластического синдрома [3].

Проведен анализ 5 случаев КПКГ, диагностированных в Краснодарском кожно-венерологическом диспансере. Возникновение данного дерматоза у наших больных наблюдалось на фоне хронических заболеваний кожи, среди

которых были псориаз, красная волчанка, паразитарная микробная экзема голеней, экзема кожи мошонки, а также в области рубцов после травматической ампутации стопы. Длительность течения дерматозов составила от 1 до 10 лет.

У всех больных КПКГ характеризовался папилломатозными разрастаниями и вегетациями с гистологической картиной псевдоэпителиоматозной гиперплазии эпидермиса на месте очагов предшествовавших хронических дерматозов. Больные были консультированы врачами смежных специальностей. Из 5 больных у 1 впервые был выявлен рак мочевого пузыря, а у другого – рак легкого.

Далее приводим выписки из историй болезни двух пациентов с выявленной онкологической патологией.

Больной С., 50 лет, госпитализирован в ККВД с жалобами на наличие высыпаний по всему кожному покрову, интенсивный зуд. Заболел 10 лет назад, когда без видимых причин появилась сыпь на лбу, затем в области поясницы с последующим распространением по всему кожному покрову. Папилломатозные высыпания на нижних конечностях отмечает в течение одного года. Неоднократно находился на стационарном лечении с диагнозом: «псориаз». Получал лечение: эссенциале, дипроспан, 2% салициловая мазь, КС мази. Выписывался с незначительным улучшением. Поступил в ККВД с диагнозом: «псориазическая эритродермия».

При осмотре кожных покровов установлено, что патологический процесс носил распространенный, симметричный характер, элементы сыпи локализовались на коже волосистой части головы, туловища, конечностей. Кожа волосистой части головы, туловища и конечностей была инфильтрирована, красно-синюшного цвета, покрытая мелко- и среднепластинчатыми серебристо-белыми чешуйками (Рис. 1 а). На ногтевых пластинках пальцев рук отмечался симптом «наперстка» (Рис. 1 б).

На голенях, преимущественно в нижней трети, и тыльной поверхности стоп на застойно-синюшном фоне обнаруживались крупные опухолевидные бляшки, выступающие над уровнем кожи на 0,5 см, представляющие собой веррукозные разрастания желтовато-розового цвета плотной консистенции (Рис. 2 а, б).

В углублениях между сосочковыми разрастаниями определялись борозды, покрытые чешуйками и корками, после удаления которых обнажались мацерированные участки. При сдавливании бляшек с боков на их поверхность выделялось желтовато-белого цвета отделяемое с неприятным запахом.

Анализ крови: эр. – $4,0 \cdot 10^{12}/л$, Нб 145 г/л, Цв.пок. – 1,05, лейкоциты $13,0 \cdot 10^9/л$, пал. – 3%, сегм. – 82%, лим. – 9%, мон. – 6%, эоз. – 0%. СОЭ 15 мм/час. Биохим. анализ крови – билирубин общ. – 29,3 мкмоль/л, глюкоза – 7,7 ммоль/л, тим. Пр. 2,0, общ. белок – 65 г/л, холестер., 4,0 ммоль/л, АсАТ – 49 Е/л, АлАТ – 108 Е/л, СРБ – 0. Общий анализ мочи: цвет желто-коричневый, прозр. – неполн., рН – кисл., белок – 5,0 г/л, сахар – отр., микрогематурия, цил. – отр., лейкоц. – до 10 в п/з, соли – отр. Анализ мочи по Нечипоренко – лейкоц. – в б/колич.; эритроц. – в б/колич. подсчету не подлежат; цил. – нет.

Для уточнения диагноза была произведена биопсия кожного покрова из участка инфильтрации на животе и очага папилломатоза на голени.

Гистологическое исследование биоптата кожи: Биоптат с кожи живота. Выраженный гиперкератоз с участками



паракератоза. Небольшой папилломатоз. Множественные микроабсцессы Мунро в роговом слое. Выраженный акантоз с псориазиформным типом гиперплазии эпидермиса и истончением супрапапиллярных отделов. Зернистый слой неравномерный. Гиперактивность базального слоя эпидермиса. Сосочки дермы отечны, капилляры из-

виты и расширены, экстравазаты. Периваскулярные густые гистиолимфоцитарные инфильтраты с большим количеством крупных плазмочитов и тучных клеток (Рис. 1 в).

Среди инфильтратов выявляются клетки с крупными гиперхромными ядрами и двуядерные клетки (Рис. 1 г).

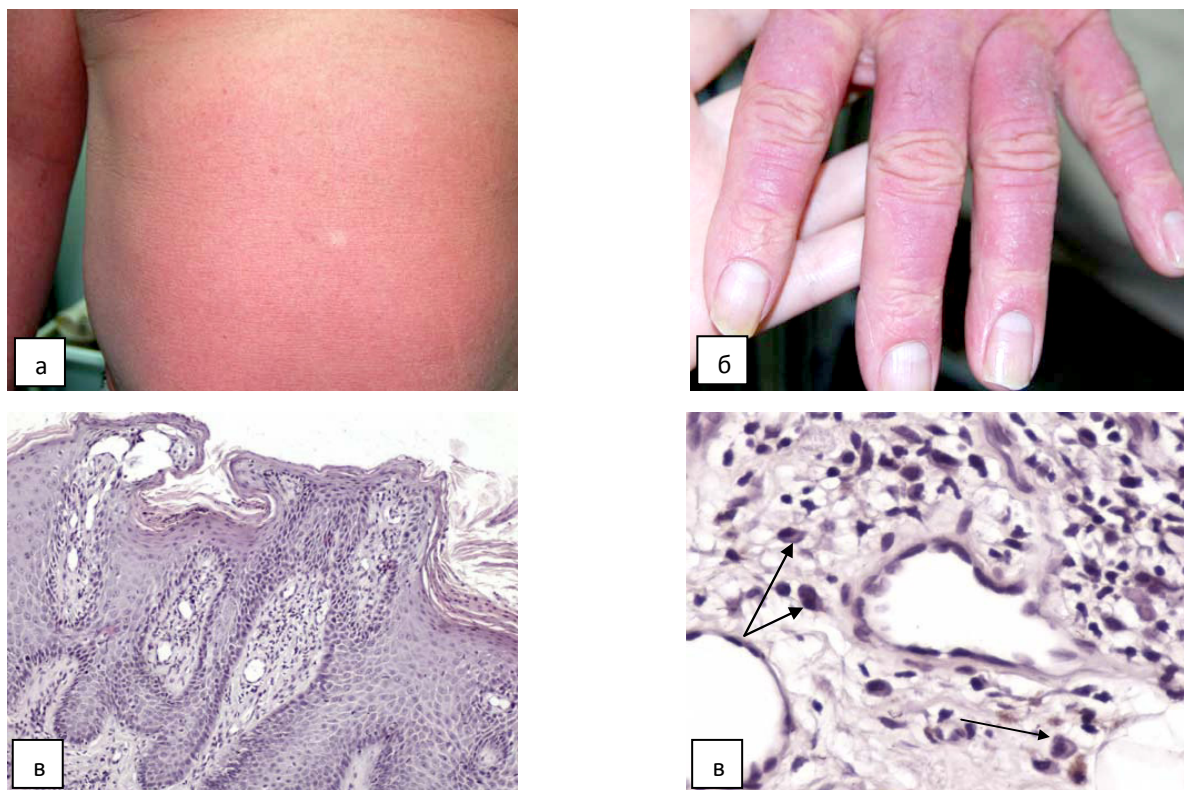


Рис. 1. Больной С. Клинические и морфологические проявления псориатической эритродермии:

а – Клинические проявления псориатической эритродермии. Инфильтрация и гиперемия кожи туловища, мелкопластинчатое шелушение. б – Клинические проявления псориаза. Инфильтрация и гиперемия кожи кисти, симптом «наперстка» на ногтях. в – Морфологические проявления псориаза. Паракератоз. Папилломатоз. Микроабсцессы Мунро в роговом слое. Выраженный псориазиформный акантоз. Отек сосочков дермы. Капилляры извиты и расширены, экстравазаты. Диффузные гистиолимфоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$. г – Морфологические проявления псориаза. Периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов. Среди клеток инфильтратов выявляются плазмочиты и двуядерные клетки ($\uparrow$). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

В верхней трети дермы расширены лимфатические сосуды.

Биоптат с кожи лодыжки. Массивный гиперкератоз, местами с образованием трубчатоподобных роговых масс. Папилломатоз. Участки паракератоза. Выраженный акантоз по типу псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Сосочки дермы отечны, капилляры извиты и расширены, экстравазаты. Периваскулярные умеренные гистиолимфоцитарные инфильтраты с нейтрофилами и плазмочитами (Рис. 2 в,г).

Заключение: Морфологическая картина соответствует псориазу, осложненному псориатической эритродермией и карциноидным папилломатозом Готтрона на нижних конечностях.

На основании клинической и гистологической картины установлен клинический диагноз: псориатическая

эритродермия. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона. Для уточнения паранеопластического генеза заболевания больному было рекомендовано пройти обследование на наличие онкопатологии. В результате у пациента был диагностирован рак мочевого пузыря.

Больной Б., 50 лет, госпитализирован в ККВД с жалобами на наличие высыпаний на коже лица, спины, кистей, межъягодичной области. Пациента беспокоило чувство жжения и болезненности в патологических участках. Заболел 10 лет назад, когда впервые появились высыпания на коже тыльной поверхности правой кисти. В течение 6 лет не лечился, после чего в течение 4-х последних лет процесс распространился на кожу лица, спины, груди, кистей. Папилломатозные высыпания на коже ладоней и межъягодичной области отмечает в течение 6 месяцев. Неоднократно лечился у

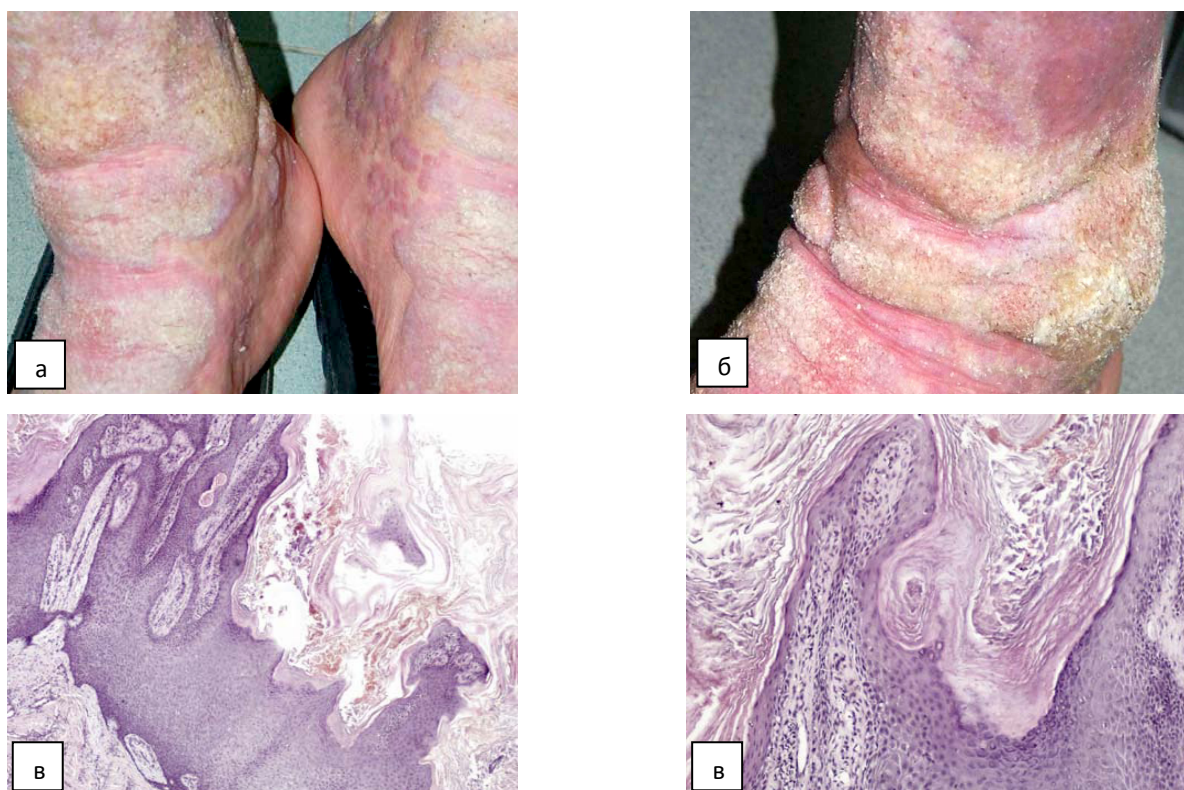


Рис. 2. Больной С. Клинические и морфологические проявления карциноидного папилломатоза Готтрона:

а, б – Клинические проявления КГКП. Симметричные веррукозные бляшки на голених и стопах. в - Морфологические проявления КГКП. Массивный гиперкератоз. Папилломатоз. Псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса. Периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$. г - Морфологические проявления КГКП. Массивный гиперкератоз с образованием трубчатоподобных роговых масс. Паракератоз. Папилломатоз. Сосочки дермы отечны, капилляры извиты и расширены. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

дерматолога с диагнозом: красная волчанка. Получал лечение: тиосульфат натрия, реополиглюкин, преднизолон 25 мг, панангин, 2% салициловая мазь, пантодерм, фукорцин, мазь элоком. Отмечал незначительное улучшение. Поступил в ККВД с диагнозом: диссеминированная красная волчанка.

При осмотре кожных покровов установлено, что патологический процесс носил распространенный, симметричный характер, элементы сыпи локализовались на коже лица (в области переносицы), плеч, верхней части спины, кистях (Рис. 3 а, б), межъягодичной складки.

Очаги поражения были представлены эритематозно-сквамозными бляшками с участками атрофии, депигментации и краевой гиперпигментации. На тыле кистей и в области межъягодичной складки в очагах поражения сформировались эрозии, покрытые серозно-геморрагическими корками. На ладонях и в области межъягодичной складки обнаруживались веррукозные разрастания желтовато-розового цвета, плотной консистенции, выступающие над уровнем кожи на 0,3-0,5 см (Рис. 4 а, б).

В углублениях между сосочковыми разрастаниями определялись борозды, покрытые чешуйками и геморрагическими корками. При сдавлении бляшек с боков на поверхности очага обнаруживалось отделяемое желтовато-белого цвета, имеющее неприятный запах.

Анализ крови: эр. – $4,5 \cdot 10^{12}/л$, Hb 149 г/л, Цв.пок. – 0,9,

лейкоциты $10,0 \cdot 10^9/л$, пал. – 4%, сегм. – 66%, лим. – 22%, мон. – 4%, эоз. – 4%. СОЭ 10 мм/час. Общий анализ мочи: цвет желтый, уд. вес – 1026, прозр. – полн., pH – кисл., белок – 0,3 г/л, сахар – отр., эпителий – 4-5 в п/з, лейкоц. – 13-15 в п/з, соли – оксалаты един. Биохим. анализ крови – билирубин общ. – 10,5 мкмоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, общ. Белок – 70,6 г/л, холестер. – 4,7 ммоль/л, АсАТ – 15 Е/л, АлАТ – 13 Е/л, мочевая кислота – 314 мкмоль/л, мочевины – 5,9 ммоль/л. LE-клетки – не обнаружены.

Для уточнения диагноза была произведена биопсия кожи из бляшки на плече и очага папилломатоза на ладони.

Гистологическое исследование биоптата кожи: Биоптат с кожи плеча. Выраженный фолликулярный гиперкератоз. Роговые пробки. Эпидермис акантотически утолщен, вплоть до псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Зернистый слой неравномерный. Участки вакуольной дистрофии клеток базального слоя эпидермиса. Под эпидермисом отек, диффузные, периваскулярные и перифолликулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью тучных и крупных плазматических клеток, единичных нейтрофилов и меланофагов. Стенки сосудов отекающие, просветы их резко расширены. В верхних отделах дермы участки мукоидного набухания коллагеновых волокон (Рис. 3 в, г).

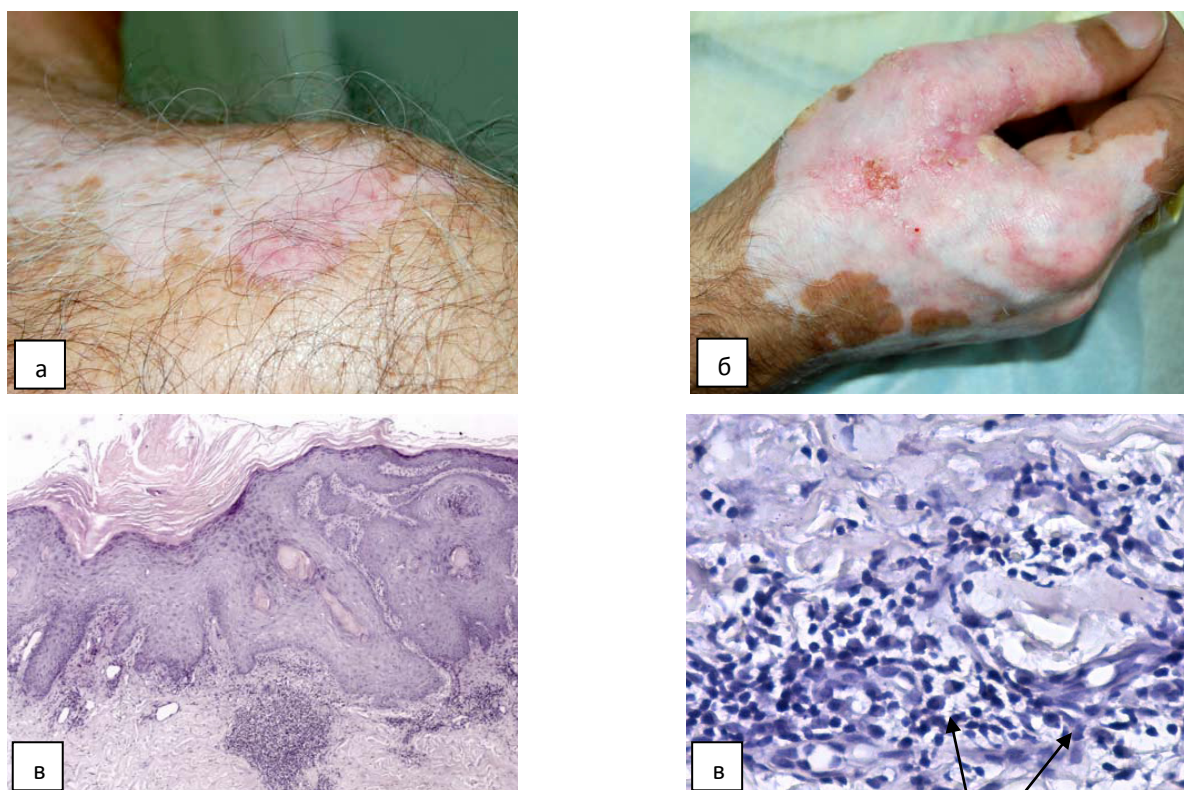


Рис. 3. Больной Б. Клинические и морфологические проявления красной волчанки:

а - Клинические проявления красной волчанки на коже плеча. Эритематозно-сквамозные очаги с участками атрофии и депигментации. б - Клинические проявления красной волчанки на коже кисти. Эритематозно-сквамозные очаги с эрозиями, участками атрофии, де- и гиперпигментации. в - Морфологические проявления красной волчанки. Выраженный фолликулярный гиперкератоз. Псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса. Зернистый слой неравномерный. Участки вакуольной дистрофии клеток базального слоя эпидермиса. В дерме очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Стенки сосудов отечные, просветы их расширены. В верхних отделах дермы участки мукоидного набухания коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$. г - Морфологические проявления красной волчанки. Периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов и крупных плазмочитов ($\uparrow$). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$.

Биоптат с кожи ладони. Массивный гиперкератоз, местами с образованием трубчатоподобных роговых масс. Папилломатоз. Паракератоз. Выраженный акантоз по типу псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Участки вакуольной дистрофии клеток базального слоя эпидермиса, вплоть до образования подэпидермальных щелей. Сосочки дермы отечны, капилляры расширены, экстравазаты. Периваскулярные умеренные гистиолимфоцитарные инфильтраты с плазмочитами и нейтрофилами. В верхних отделах дермы обширные участки мукоидного набухания коллагеновых волокон (Рис. 4 в, г).

Заключение: Морфологическая картина с учетом клинических данных соответствует красной волчанке, осложненной карциноидным папилломатозом Готтрона.

На основании клинической и гистологической картины установлен клинический диагноз: **диссеминированная красная волчанка (папилломатозная форма)**. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона. Больному было рекомендовано пройти обследование на наличие онкопатологии, в результате которого был

выявлен рак, локализованный в базальных отделах правого легкого.

Приведенные случаи КПКГ, развившиеся на фоне хронических дерматозов, интересны тем, что они сочетались с онкологической патологией внутренних органов. Причем у этих двух больных выявлены гистологические особенности дермальных клеточных инфильтратов, отражающие как реактивные, так и иммуносупрессивные сдвиги в организме, которые могут указывать на наличие не только лимфопролиферативных заболеваний, но и других видов онкопатологии. Так, у больного Б. важной гистологической особенностью клеточного инфильтрата в участке с типичными для красной волчанки высыпаниями было наличие большого количества крупных плазматических клеток, а у больного С. в эритродермическом очаге, наряду с наличием большого количества крупных плазматических клеток, присутствовали двуядерные клетки, а также клетки с крупными гиперхромными ядрами. Выявление таких клеток в дермальных инфильтратах стало веским основанием для углубленного обследования этих больных на наличие онкопатологии, что, в конечном счете, привело к выявлению у них злокачественных новообразований.

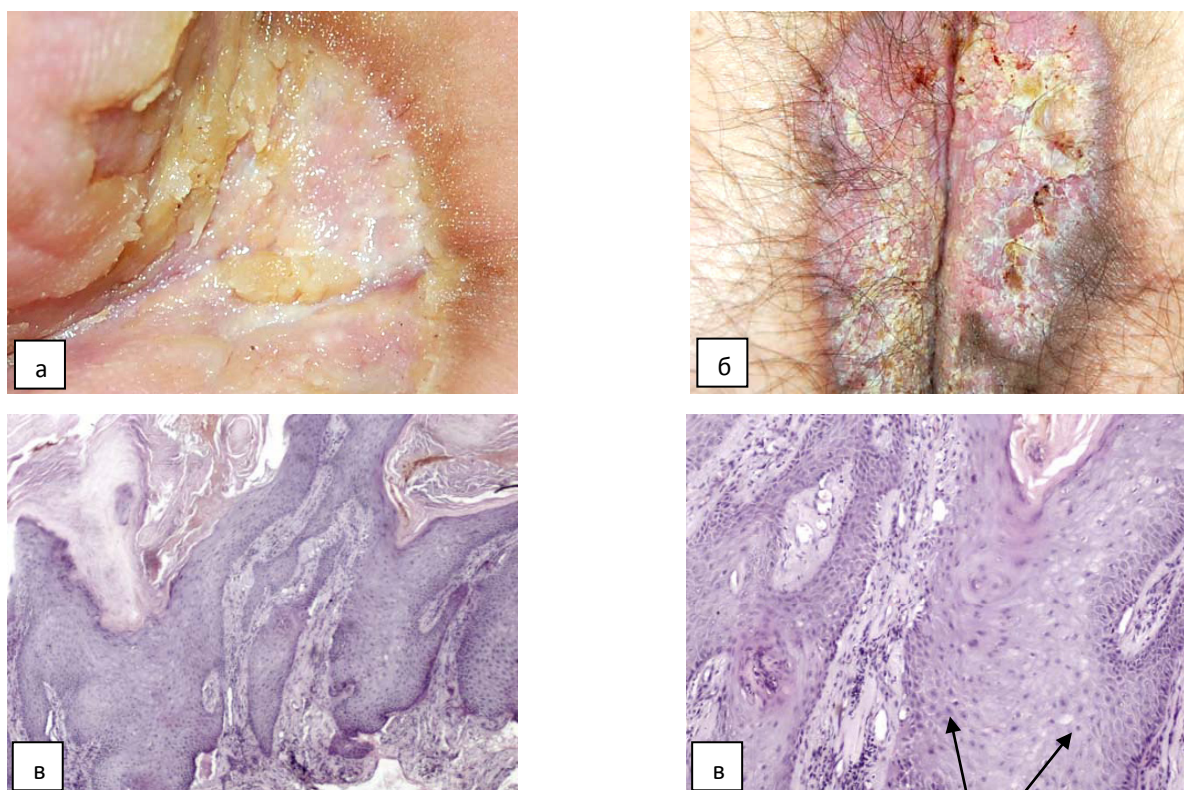


Рис. 4. Больной Б. Клинические и морфологические проявления карциноидного папилломатоза Готтрона:
 а – Клинические проявления КГКП. Веррукозные бляшки на коже ладони. б – Клинические проявления КГКП. Веррукозные бляшки в области межъягодичной складки. в - Морфологические проявления КГКП. Массивный гиперкератоз с образованием трубчатоподобных роговых масс. Паракератоз. Папилломатоз. Псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса. Сосочки дермы отечны, капилляры расширены. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 40. г - Морфологические проявления КГКП. Выраженный акантоз по типу псевдоэпителиоматозной гиперплазии. Периваскулярные гистиолимфоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 100.

Заключение

Наличие у двух из пяти наблюдаемых пациентов с КПКП диагностированной онкопатологии внутренних органов позволяет рассматривать карциноидный папил-

ломатоза кожи Готтрона не только как осложнение длительно текущих хронических дерматозов, но и диктует необходимость целенаправленного обследования больных и выявление у них онкологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А. Псевдорак кожи. - М.; 1980.
2. Рачев Р., Андреев В. Злокачественные опухоли кожи. - София; 1965.
3. Дерматоонкология / Под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. - М.: Медицина для всех; 2005.
4. Фролова Л.И., Масюкова С.А., Ильина И.В. и др. Два случая карциноидного папилломатоза кожи Готтрона (papillomatosis cutis carcinoidea) // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. - 2011. - №1. - С. 66-68.
5. Клиническая дерматовенерология: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. Ю.С. Бутова. Т. 2. - М.; 2009.
6. Ламоткин И.А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи: атлас. - М.: БИНОМ; 2006.
7. Кубанова А.А., Акимов В. Г. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: атлас-справочник. - М.: Мед. информ. Агентство; 2009.
8. Елькин В.Д., Митрюковский Л.С., Седова Т.Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. - Пермь; 2004.
9. Каламкьян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Папилломатоз кожи карциноидный Готтрона. Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. - Ереван: Айастан; 1989.
10. Катханов А.М., Тлиш М.М., Рыжих О.В. и др. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2003. - № 3. - С.17-19.

ПОСТУПИЛА 02.07.2013

Правила оформления рукописей статей в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Юга России»

1. Журнал принимает для публикации обзорные статьи по актуальным проблемам медицины, лекции, клинические исследования, рефераты зарубежных изданий, результаты оригинальных клинических и экспериментальных исследований, редкие клинические случаи, информацию о юбилейных и памятных датах, истории медицины.
2. В начале первой страницы в верхнем левом углу указывается УДК, затем по центру фамилии и инициалы авторов, название статьи (заглавными буквами), полное название учреждения и отдела (кафедры, отделения, лаборатории), в котором выполнялась работа, почтовый адрес с индексом учреждения, E-mail или телефон контактного лица.

УДК: 612.23:616.12

Микашинович З.И., Гридасова Р.А., Олемпиева Е.В., Коваленко Т.Д.

НОВЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ростовский государственный медицинский университет,

кафедра общей и клинической биохимии № 1,

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

3. Далее размещается краткое резюме объемом до 16 строк на русском и английском языках с указанием фамилий и инициалов авторов, названия статьи, учреждения. Текст резюме оригинальных статей следует структурировать с указанием подзаголовков: цель, материалы и методы, результаты, заключение. В резюме обзора и лекции отразить основное содержание. В конце резюме указать не более 5 ключевых слов.
4. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц печатного текста, случая из практики 5 страниц, лекции и обзора 20 страниц.
5. Рукопись печатается в текстовом редакторе Word. Шрифт Times New Roman, размер 12, междустрочный интервал 1,5. Поля: левое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 2 см.
6. Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: введение (актуальность проблемы, цель исследования), материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, краткое заключение или выводы (только по собственному материалу).
7. Таблицы и иллюстрации (рисунки, диаграммы, чертежи, фотографии) размещаются по ходу текста. Фотографии таблиц и диаграмм не принимаются. Каждая таблица и иллюстрация должны иметь порядковый номер, название и пояснение. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, указываются в примечании.
8. Общее количество таблиц и иллюстраций в оригинальной статье не более трех, в лекции и обзоре не более пяти.
9. Список литературы печатается в конце статьи по требованиям ГОСТ № 7.1-2003. Все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте дается ссылка на порядковый номер литературного источника [в квадратных скобках]. Статья предполагает не более 10 источников, обзор – не более 40. Не допускаются ссылки на работы, которых нет в тексте статьи, на диссертации, авторефераты, неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (> 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.
10. В конце статьи необходимо указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может вести переписку, точный почтовый адрес с индексом, телефон, факс, адрес электронной почты.
11. В редакцию статья представляется только в электронном варианте.
12. Все статьи, принятые к рассмотрению, рецензируются независимыми экспертами. Для автора рецензия анонимна. Статья может быть опубликована только при наличии положительной рецензии.
13. Статьи следует направлять по адресу: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, редакция журнала «Медицинский вестник Юга России». E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru