

ВЕСТНИК

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Научно-практический журнал

ТОМ • 3 № 2 • 2011

Основан в феврале 2009 года

Учредитель
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования



Санкт-Петербург
2011

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки, профессор, чл.-корр. РАН)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

А.Е. Борисов (д-р мед. наук, проф.)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)

В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)

О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)

С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)

Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф., акад. РАН)

В.П. Медведев (научный редактор, д-р мед. наук, проф.)

В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)

С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)

М.А. Репина (д-р мед. наук, проф.)

Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)

С.А. Сайганов (канд. мед. наук, доцент)

С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)

В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)

А.В. Цимбалитов (д-р мед. наук, проф.)

В.А. Цинзерлинг (д-р мед. наук, проф.)

Ю.А. Шнейдер (д-р мед. наук, проф.)

С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)

А.П. Щербо (д-р мед. наук, проф.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ СОВЕТА

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

ЧЛЕНЫ СОВЕТА

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)

А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)

А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)

А.Б. Белевитин (Санкт-Петербург)

Н.Н. Климко (Санкт-Петербург)

В.А. Козлов (Санкт-Петербург)

И.В. Маев (Москва)

Е.Л. Насонов (Москва)

В.А. Неверов (Санкт-Петербург)

М.М. Одинак (Санкт-Петербург)

Е.А. Селиванов (Санкт-Петербург)

С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)

В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)

Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)

И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Ф. Шерперель (Франция)

Ю. Ямашита (Япония)

Д. Сесавен (США)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Управление Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций
по Санкт-Петербургу и Ленинградской области ПИ № ТУ 78-00257

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора
и кандидата наук

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 14

Тел. : 273-93-98, 275-19-20

Факс: 273-93-98

Интернет: www.elibrary.ru

E-mail: vestnik@spbmapo.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

О.Г. Хурцилава, Н.Т. Гончар, А.М. Лиля, В.И. Буравцов

РАЗВИТИЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.А. Шнейдер, И.Р. Ужахов, Н.Г. Алешкин, И.Р. Талипов

НОВЫЕ МОДИФИКАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ	14
---	----

А.А. Осадчий, А.П. Михайлов, А.М. Данилов, В.П. Земляной, Б.В. Сизуа

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ СОЧЕТАННЫХ РАНЕНИЯХ ШЕИ И ГРУДИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА (СОЧЕТАННЫЕ РАНЕНИЯ ШЕИ)	20
---	----

В.А. Тарасов, А.С. Богданович, А.Ю. Литвинов, И.А. Ларин

РЕЗЕКЦИЯ И ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ ПРИ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ	26
---	----

К.В. Павелец, О.Г. Вавилова, М.Ю. Лобанов, А.М. Хаиров

ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБШИРНЫМИ И ГИГАНТСКИМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ	32
---	----

А.И. Шугаев, В.П. Земляной, Л.В. Красавцева, А.К. Сухомлин

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	37
---	----

Л. И. Балашевич, К. В. Пензева, Ю. В. Тахтаев

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАДНЕГО КАПСУЛОРЕКСИСА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВТОРИЧНЫХ КАТАРАКТ	43
---	----

С.В. Анкудинова, Л.И. Балашевич

ИЗМЕНЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА ПОСЛЕ КРУГОВОГО ВДАВЛЕНИЯ СКЛЕРЫ	49
---	----

А.М. Загоруйко, М.Н. Немсицверидзе, К.А. Яковлева

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛАЗЕРНОЙ ЭКСТРАКЦИИ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ РОГОВИЦЫ	54
--	----

М.С. Сокурова, Ф. П. Романюк, А.С. Симбирцев

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ	59
--	----

С.Н. Колобаева, А.В. Новицкий, В.В. Тыренко, Н.А. Викторова, О.Р. Краснова, А.М. Иванов, Д.А. Горностаев

ОСОБЕННОСТИ КЛОНАЛЬНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	67
---	----

В.И. Шальнев, В.И. Мазуров

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ	73
---	----

А.В. Астафьев, И.Ю. Мельникова, В.Г. Баиров

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА 3–4 СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ	79
---	----

А.А. Шабонов, С.А. Симбирцев, Е.М. Трунин

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАНЕНИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ШЕИ	85
---	----

<i>В.П.Акимов, Г.Б.Миспахов, А.А.Манучаров</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ.....	91
<i>С.А. Попов, Т.Е. Сулыгина</i> АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПОДРОСТКОВ С ДИСТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С УДАЛЕНИЕМ И БЕЗ УДАЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗУБОВ	97
<i>В.В. Ярман, А.И. Новиков</i> ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МУЖЧИН В СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЕ С УЧЕТОМ ИХ ПОЛОВОЙ КОНСТИТУЦИИ.....	101
<i>Д.А. Байтаева, С.С. Бессмельцев</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЬШОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФОРМАХ В-ТАЛАССЕМии	107
<i>А.А. Гусаров</i> О НАПРАВЛЕНИЯХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ГОСУДАРСТВЕННЫХ СУДЕБНО-ЭКСПЕРТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	114
<i>Б.Е. Алексеев, В.Л. Винтер</i> ДИНАМИКА ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, В ПРОЦЕССЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ПСИХОКОРРЕКЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ СЕКСОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ.....	119
<i>Е.Б. Башнина, В.Н. Гончар</i> ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ	129
<i>Э.Г. Малеев, С.В. Рева, Е.В. Тимофеев, А.Р. Пшений, Е.В. Вютрих, Э.В. Земцовский</i> АНАЛИЗ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	134
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННЕЙ ПАТОЛОГИИ	
<i>С.А. Симбирцев, В.В. Петраш, А.Д. Ноздрачев</i> БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МЕТАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ	142
ЛЕКЦИИ	
<i>А.В. Новицкий, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, В.В. Тыренко, А.М. Иванов</i> ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	149
<i>Н.В. Шабашова</i> МИКРОБИОЦЕНОЗ И ВНУТРИЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА	166
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	179

CONTENTS

EDITORIAL

O.G. Khurtsilava, N.T. Gonchar, A.M. Lila, V.I. Buravtsov

CONTINUING MEDICAL EDUCATION IN THE NORTH-VESTERN REGION OF RUSSIA 7

ORIGINAL ARTICLES

Y.A. Schneider, I.R. Uzhakhov, N.G. Aleshkin, I.R. Talipov

NEW UPDATINGS IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA..... 14

A.A. Osadchii, A.P. Mikhailov, A.M. Danilov, V.P. Zemlynoi, B.V. Sigua

SURGICAL TACTICS IN COMBINED NECK AND CHEST INJURY IN A HOSPITAL 20

V.A. Tarasov, A.S. Bogdanovich, A.Y. Litvinov, I.A. Larin

RESECTION AND GRAFTING VENA CAVA SUPERIOR ARE CAUSED SOLID MALIGNANT TUMORS OF THE CHEST 26

K.V. Pavelets, O.G. Vavilova, M.Yu. Lobanov, A.M. Hairov

FEATURES OF PREPARATION FOR SURGERY IN CASES OF LARGE AND GIANT INCISIONAL HERNIAS..... 32

A.I. Shugaev, V.P. Zemlynoi, L.V. Krasavceva, A.K. Suhomlin

GASRIC AND DUODENAL ULCERS FOR OLD-AGE PATIENTS 37

L. I. Balashevich, K. V. Penzeva, U. V. Takhtaev

ON THE QUESTION OF SAFETY AND EFFECTIVENESS OF POSTERIOR CAPSULOREXIS IN THE PREVENTION OF SECONDARY CATARACTS 43

S.V. Ankudinova, L.I. Balashevich

OPTICAL CHANGES OF THE EYE AFTER ENCIRCLING BUCKLING SURGERY..... 49

A.M. Zagorulko, M.N. Nemsitsveridze, K. A. Iakovleva

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE LASER CATARACT EXTRACTION IN PATIENTS WITH DYSTROPHY OF CORNEA..... 54

M.S. Sokurova, F.P. Romaniuk, A.S. Simbirtsev

CLINICS AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE AND RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN..... 59

S.N. Kolubaeva, A.V. Novitsky, V.V. Tyrenko, N.A. Victorova, O.P. Krasnova,

A.M. Ivanov, D.A. Gornostayev

CANCER CLONES EVOLUTION IN SOME FORMS OF HAEMOBLASTOSIS 67

V.I. Shalnev, V.I. Mazurov

C-REACTIVE PROTEIN IN ACUTE CORONARY SYNDROME: THE BLOOD SERUM LEVEL, ROLE IN PATHOGENESIS AND EFFICACY OF EARLY IMMUNOMODULATION BY STATINS 73

A.V. Astafiev, I.Yu. Melnikova, V.G. Bairov

THEINTEGRATED TREATMENT FOR GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX 3–4 GRADE IN CHILDREN..... 79

A.A. Shabonov, S.A. Simbirtsev, E.M. Trunin

SURGICAL TREATMENT WOUNDS MAIN VESSELS OF A NECK..... 85

V.P. Akimov, G.B. Mispakhov, A.A. Manucharov

EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF GALLBLADDER CHOLESTEROSIS 91

S. Popov, T. Suligina

ANALYSIS OF CEPHALOMETRIC INDICES AT ADOLESCENT'S AGE WITH DISTAL OCCLUSION TREATED ORTHODONTICALLY WITH AND WITHOUT TOOTH EXTRACTION 97

<i>V.V. Yarman, A.I. Novikov</i> TACTICS OF THE TREATMENT OF THE STERILITY OF MEN IN THE CONJUGAL PAIR TAKING INTO ACCOUNT THEIR SEXUAL CONSTITUTION.....	101
<i>D.A. Baytayeva, S.S. Bessmeltsev</i> THE EFFECTIVENESS OF SPLENECTOMY IN THE COMPLEX THERAPY FOR HOMOZYGOUS AND INTERMEDIATE FORMS OF B-THALASSEMIA	107
<i>A. A. Gusarov</i> ABOUT THE DIRECTIONS OF THE EXAMINATION ENHANCEMENT OF THE MATERIAL EVIDENCES OF BIOLOGICAL ORIGIN IN STATE FORENSIC EXPERT DEPARTMENTS OF RUSSIAN FEDERATION.....	114
<i>B.E. Alekseev, V.L. Winter</i> THE DYNAMICS OF THE DISEASE INTERNAL PATTERN OF MALE PATIENTS WITH OLD MYOCARDIAL INFRACTION, DURING THE PROCESS OF PSYCHOCORRECTION PROGRAM OF SEXUAL REHABILITATION	119
<i>E.B. Bashnina, V.N. Gonchar</i> TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN YOUTH: DIAGNOSTIC CHALLENGE.....	129
<i>E.G. Malev, S. V. Reeva, E.V. Timofeev, A.R. Pshepiy, E.V. Vyutrikh, E.V. Zemtsovsky</i> LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL DEFORMATION ANALYSIS IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE.....	134
FUNDAMENTAL PROBLEMS IN INTERNAL MEDICINE	
<i>S.A. Simbirtsev, V.V. Petrash, A.D. Nozdrachev</i> BRONCHIAL ASTHMA AS FUNCTIONAL INSUFFICIENCY OF METASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM OF LUNGS	142
LECTURES	
<i>A.V. Novitskiy, V.Yu. Nikitin, I.A. Suchina, V.V. Tyrenko, A.M. Ivanov</i> FLOW CYTOMETRY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CHRONIC B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS.....	149
<i>N.V. Shabashova</i> MICROBIOCENOSIS AND INTRAEPITHELIAL IMMUNE SYSTEM OF HUMAN GASTROINTESTINAL TRACT	166
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	179

РАЗВИТИЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

О.Г. Хурцилава, Н.Т. Гончар, А.М. Лила, В.И. Буравцов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

CONTINUING MEDICAL EDUCATION IN THE NORTH-WESTERN REGION OF RUSSIA

O.G. Khurtsilava, N.T. Gonchar, A.M. Lila, V.I. Buravtsov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Отражены основные этапы становления последипломного образования в России. Проанализирована подготовка врачей (повышение квалификации) в Северо-Западном федеральном округе РФ. Основное обучение специалистов здравоохранения проводится в образовательных учреждениях Минздравсоцразвития РФ, которое дополняется участием вузов других ведомств. Рост объемов повышения квалификации врачей обусловлен введением лицензирования медицинской деятельности и обязательной сертификации специалистов с 5-летней периодичностью. Это требует создания новых организационных и учебных структур, адаптированных к специфике преподавания, в том числе в региональных учебных центрах, что повышает качество подготовки врачей и обеспечивает решение задач по непрерывному медицинскому образованию.

Ключевые слова: последипломное образование, лицензирование медицинской деятельности, сертификация специалистов, территориальные центры образовательного учреждения.

The article describes main stages of development of continuing medical education in Russia. Continuing medical training of doctors in the North-Western Region of Russia has been analysed in the work. The major training of specialists is carried out in the Higher Educational Establishments of the State Ministry of Health and Social Development with the contribution of Higher Educational Establishments and Scientific Research Institutes of other agencies. The increase of the number of internship and resident students is stipulated by demanded medical work licensing and specialists' certification within a 5 year period and demands creation of new organizational and educational structures adapted to the teacher specific purposes including regional educational centers. Thus the programme improves the quality of medical training of doctors and provides task solution for continuing medical education in the region.

Key words: postgraduate training (continuing medical education), medical work licensing, specialists' certification, regional department of continuing medical education.

Введение. Система последипломного медицинского образования врачей в России является одной из старейших в мировой практике. Основы последипломной подготовки врачей были заложены в первой половине XIX в. в Санкт-Петербурге в Медико-хирургической академии и ряде больниц и лечебниц. Открытие в столице Клинического института Великой княгини Елены Павловны в 1885 г. положило начало систематической институтской форме усовершенствования врачей [1, 2, 3, 12, 13].

В XX в. развитие медицинского образования в нашей стране, сопровождавшееся интенсивным ростом количества медицинских вузов и массовым выпуском специалистов, потребовало создания целой сети институтов и факультетов усовершенствования врачей как в РФ, так и на территориях союзных республик. Сотрудниками

этих учреждений во второй половине XX в. велась огромная непрерывная работа не только по обучению врачей, но и по совершенствованию форм и методов такого обучения, а также по разработке и обновлению унифицированных программ по всем существующим медицинским специальностям. В первом десятилетии XXI в. продолжалось развитие структур дополнительного профессионального образования как в России так и в Северо-Западном федеральном округе [7, 9].

Цель исследования. Изучить основные этапы становления последипломного медицинского образования в России, развитие его структур в Северо-Западном федеральном округе для удовлетворения потребностей в повышении квалификации специалистов практического здравоохранения, пути оптимизации подготовки врачей, в частности, в СПбМАПО.

Материалы и методы. Все анализируемые материалы, используемые в исследовании, включают в себя:

- данные по последипломному обучению всех категорий слушателей СПбМАПО в 2006–2009 гг.;

- углубленные данные по дополнительному профессиональному образованию врачей в Северо-Западном федеральном округе РФ.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с Законом Российской Федерации «Об образовании» от 10.07. 1992 г. № 3266-1 (в редакции от 24.04. 2008 г. № 50-ФЗ) последипломное образование специалистов, в том числе и с медицинским образованием, реализуется в виде послевузовского (интернатура, ординатура) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка). Организацию дополнительного профессионального образования (далее–ДПО) регламентирует «Типовое положение об образовательном учреждении дополнительного профессионального образования (повышения квалификации) специалистов», утвержденное Постановлением Правительства РФ от 26 июня 1995 г. № 610 с изменениями и дополнениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 10.03. 2000 г. № 213, в котором сказано, что в академиях и институтах повышения квалификации осуществляется последипломная подготовка как по программам дополнительного, так и послевузовского профессионального образования [8, 9]; «...повышение квалификации проводится по мере необходимости, но не реже одного раза в 5 лет в течение всей трудовой деятельности работников. Периодичность прохождения специалистами повышения квалификации устанавливается работодателем». В последние 15 лет ДПО врачей приобрело особую актуальность в связи с необходимостью проведения процедур лицензирования учреждений здравоохранения и сертификации врачей. В результате чего закреплённая в правовых нормативных актах возможность повышать квалификацию не реже одного раза в 5 лет стала для врача обязательным условием его дальнейшей профессиональной деятельности. Для осуществления медицинской и фармацевтической деятельности специалисты должны соблюдать квалификационные требования, утвержденные Приказом Минздравсоцразвития России от 07.07.2009 N 415н «Об утверждении квалификационных требований к специалистам с высшим и после-

вузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения».

Порядок совершенствования профессиональных знаний медицинских и фармацевтических работников врачами-специалистами установлен Приказом Минздравсоцразвития России от 09.12.2008 N 705н. Повышение квалификации и профессиональная переподготовка осуществляются для:

- получения дополнительных знаний, умений и практических навыков, необходимых для самостоятельной профессиональной деятельности;

- выполнения нового вида профессиональной деятельности.

Совершенствование профессиональных знаний и умений проводится учреждениями высшего и дополнительного профессионального образования, имеющими государственную аккредитацию. Сроки, формы, содержание и технологию обучения такие учреждения определяют в соответствии с потребностями заказчика.

При этом объем аудиторных занятий разделяется в зависимости от стажа работы:

- для специалистов, имеющих стаж работы по специальности 10 лет и более, обучение проводится по образовательным программам повышения квалификации, а срок прохождения повышения квалификации при любой форме обучения составляет от 100 до 500 часов аудиторных занятий;

- для специалистов, имеющих стаж работы по специальности от 5 до 10 лет, обучение проводится по образовательным программам профессиональной переподготовки. Срок прохождения профессиональной переподготовки при любой форме обучения составляет свыше 500 часов аудиторных занятий.

По окончании циклов обучения выдаются документы государственного образца: свидетельство о повышении квалификации или диплом о профессиональной переподготовке.

Специалисты, освоившие соответствующие образовательные программы, могут продолжать замещать в учреждениях здравоохранения врачебные и провизорские должности, соответствующие Номенклатуре специальностей специалистов с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием, утвержденные. Приказом Минздравсоцразвития России от 23.04.2009 N 210н.

Таким образом, если раньше периодическое обучение было обязательным только для тех врачей, кто хотел получить или подтвердить квалификационную категорию, то теперь оно

стало нормой для всех без исключения. Это принципиально важное обстоятельство, по нашему мнению, привело к значительному росту потребности врачей в ДПО [7, 11].

При пятилетней периодичности усовершенствования ежегодно в России необходимо подготовить в системе дополнительного профессионального образования более 120 тыс. дипломированных врачей. Однако уже в конце XX в. стало очевидно, что существующие учебные заведения дополнительного профессионального образования не смогут обеспечить подготовку врачей с указанной периодичностью ввиду своей недостаточной мощности. При этом существовала значимая финансовая составляющая, которая не позволяла обеспечить перемещение большого числа врачей к местам расположения учебных заведений дополнительного профессионального образования, поскольку с каждым годом расходы на последипломное обучение врачей увеличиваются, и растут они быстрее, чем бюджеты учреждений здравоохранения [5,6]. В этих условиях Минздрав России взял курс на развитие факультетов дополнительного профессионального образования в медицинских вузах. Началось создание кафедр и курсов на факультетах. В настоящее время повышение квалификации и профессиональная переподготовка специалистов с медицинским и фармацевтическим образованием осуществляется в 47 вузах (17 медицинских университетов, 30 медицинских и фармацевтических академиях), 4 медицинских академиях последиplomного образования, 4 институтах усовершенствования врачей, а также на более чем 20 медицинских факультетах университетов Минобразования и науки РФ.

Нами проведен анализ некоторых аспектов развития дополнительного профессионального образования в Северо-Западном федераль-

ном округе (СЗФО) на основании материалов, предоставленных учреждениями – ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия последиplomного образования Росздрава» (далее – СПбМАПО) и на факультетах дополнительного профессионального образования (далее – ФДПО) ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава (далее – СПбГПМА), ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Росздрава» (далее – СПбГМУ), ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова Росздрава» (далее – СПбГМА), ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Росздрава» (далее – СПбГХФА), ГОУ ДПО «Северный государственный медицинский университет Росздрава» (далее – Северный ГМУ), ГОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (далее – Новгород ГУ), ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет (далее – Петрозав. ГУ) (табл. 1).

В целом количество кафедр на ФДПО вузов увеличилось с 33 до 43 (в 2000 г. их было 16). Параллельно с ростом количества кафедр шел процесс сокращения курсов дополнительного профессионального образования – вместо существовавших 68 их осталось всего 23. При этом число штатных должностей преподавателей на ФДПО возросло почти на 10%.

Важно отметить, что аккредитационный показатель – доля преподавателей, имеющих ученую степень, – на кафедрах ФДПО соответствует нормативу (70%). И хотя в большинстве случаев обучением врачей на факультетах ДПО занимаются преподаватели студенческих кафедр, что, по мнению обучающихся, снижает

Таблица 1
Средние показатели последиplomного образования врачей в СЗФО

Наименование показателей	СПбМАПО		ФДПО	
	Годы			
	2006	2009	2006	2009
Количество кафедр и курсов	89	83	33	40
Число преподавателей	755	760	303	381
Число докторов медицинских наук	320	325	163	162
Среднее число преподавателей на кафедре и курсах	8,5	9,1	5,2	9,5
Подготовлено слушателей на одного преподавателя	29 544	28 717	12 687	21 332
Среднее число слушателей на одного преподавателя	39	38	42	56

уровень и качество подготовки, тенденция сокращения количества курсов и роста количества кафедр является, безусловно, положительной.

В СПбМАПО за тот же период количество кафедр уменьшилось с 89 до 83 при почти неизменном числе штатных должностей преподавателей, 78% из которых имеют ученую степень.

Проведенный сравнительный анализ объемов повышения квалификации специалистов здравоохранения в учреждениях ДПО округа показал их рост на 6% за четыре года и к 2010 г. общее число врачей, прошедших обучение, превысило пятьдесят тысяч человек.

По-прежнему основная нагрузка по ДПО специалистов здравоохранения на Северо-Западе России приходится на СПбМАПО. Однако, если в 2006 г. здесь подготовлено 67% от общего числа врачей, обучавшихся в указанных учреждениях в СЗФО, то в 2009 г. эта доля составила всего лишь 57%. Потеря 10% сектора образовательных услуг в СПбМАПО произошла, по-видимому, в результате проведения внутренних структурных изменений, направленных на повышение эффективности образовательного процесса. Вместе с тем, динамичный рост объемов подготовки врачей на ФДПО вузов, безусловно, получен за счет интенсивного их развития.

Так, СПбГМА им. И.И. Мечникова добилась почти 20% роста числа обученных, увеличив сектор своего присутствия на рынке дополнительного профессионального образования до 18%. Наиболее динамичное развитие продемонстрировал ГМУ им. И.П. Павлова, когда число врачей, повысивших свою квалификацию возросло на 27%. Доля его участия в этом процессе составила более 7%. СПбГПМА сохранила прежние объемы подготовки, однако ее доля участия в последипломной подготовке специалистов в СЗФО снизилась с 10 до 8%. Северный ГМУ увеличил

число врачей, прошедших усовершенствование и профессиональную переподготовку, в 1,7 раза, а сектор его участия возрос до 6%. Анализ выполнения производственных планов учреждений ДПО показывает, что по программам общего и тематического усовершенствования прошли подготовку, соответственно, 48,7 и 41% слушателей, профессиональной переподготовкой было охвачено 9,2%, сертификаты специалиста получили 46,5% от общего числа лиц, прошедших обучение. Объемы ДПО за счет средств бюджетов различного уровня возросли за исследуемый период с 73,2 до 77,4%, что, скорее всего, обусловлено реализацией программы подготовки медицинского персонала первичного звена здравоохранения в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье». Как уже отмечалось, основное обучение специалистов проводилось непосредственно в СПбМАПО и на ФДПО вузов, и на выездных циклах этих учреждений по заявкам местных органов здравоохранения. Изучение динамики числа слушателей, прошедших обучение на выездных циклах в СПбМАПО, свидетельствует о стабилизации объемов в пределах 15–17% от их общего числа (рис.1.).

Как видно на представленной диаграмме, в последние годы наблюдается активное наращивание выездной работы в регионы СЗФО, вследствие чего доля охвата подготовки специалистов на местах со стороны СПбМАПО приблизилась к 60%, оставшаяся часть приходится на все ФДПО. С позиций заказчика образовательных услуг основным преимуществом этой формы обучения медицинского персонала является возможность получения знаний и практических навыков без отрыва от производства или с частичным отрывом от него, а также более низкие затраты лечебно-профилактических учреждений и самих слушателей [4, 9].

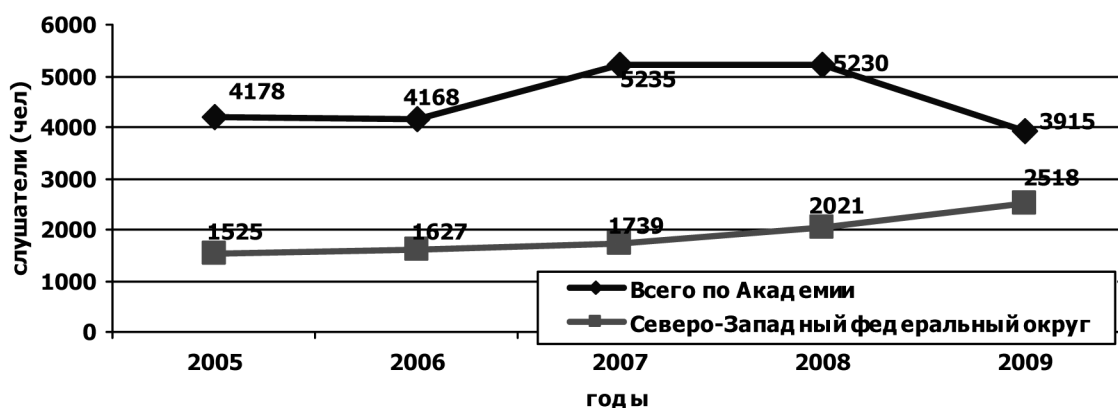


Рис.1. Динамика числа слушателей на выездных циклах

Как расценивать подготовку врачей на выездных циклах, тесно увязывая ее с задачами, стоящими перед ДПО по обеспечению непрерывного последиplomного образования врачей высокой профессиональной компетентности для нужд практического здравоохранения? На основании литературных данных и собственного опыта приходится констатировать, что эффективность подготовки на выездных циклах, мягко говоря, не отвечает современным требованиям. Так, проводимый нами по специально разработанной анкете регулярный опрос врачей и преподавателей СПбМАПО показывает, что большинство из них прямо выражают мнение о недостаточном уровне подготовки на выездных циклах. В этой связи предпринимались попытки поиска более эффективных путей обучения специалистов с отрывом от производства, однако проблема не потеряла своей актуальности [4]. Дальнейшее изучение и сопоставление эффективности последиplomного обучения в стенах академии и на выездных циклах привели к идее организации территориальных учебных центров, в работе которых функционально интегрированы приоритетные принципы стационарных и выездных форм последиplomной подготовки. На наш взгляд, создание и развитие учебных центров становится актуальной задачей в настоящий момент на начальном этапе модернизации регионального здравоохранения, когда в крупных и средних городах субъектов РФ вводятся в эксплуатацию многопрофильные лечебно-диагностические комплексы, которые располагают современной клинической базой и высококвалифицированными кадрами, но не имеют медицинских вузов. В настоящее время модели последиplomного образования врачей в территориальных учебных центрах апробированы в СПбГМА им. И.И. Мечникова, СПбМАПО, РМАПО, в Московской ГМУ им. И.М. Сеченова и др. Проведенное в СПбМАПО анкетирование и данные результатов оценки знаний и практических навыков свыше 2000 слушателей, прошедших обучение в территориальных учебных центрах или на региональных кафедрах, показали более высокий уровень их подготовки, чем на выездных циклах. На современном этапе территориальные учебные центры вузов, оснащенные современной телекоммуникационной инфраструктурой, могут успешно внедрять и развивать образовательные технологии без отрыва от производства или по очно-заочным программам, включая дистанционное и другие инновационные формы обучения с целью поддержания высокого профессионального развития специалистов и

надлежащего качества их профессиональной деятельности. Поскольку медицина относится к той сфере деятельности, где невозможно получить высшее профессиональное образование заочно, главным аспектом дистанционного медицинского образования является последиplomный этап – повышение квалификации и профессиональная переподготовка медицинских кадров здравоохранения [9, 10]. Организация и функционирование моделей ДПО, сочетающих традиционные и инновационные образовательные технологии в условиях модернизации здравоохранения, на наш взгляд, становятся актуальной задачей для органов и учреждений здравоохранения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации и системы последиplomного обучения в целом [5, 6, 9].

Весьма значительна роль академии в повышении квалификации работников здравоохранения Северо-Западного федерального округа, где СПбМАПО осуществляет координационные полномочия в области последиplomного образования специалистов. Данные о числе врачей нашего региона, прошедших подготовку на кафедрах Академии, представлены в таблице 2, из которой видно, что доля специалистов Северо-Западного федерального округа в последние годы составляет не менее 66,0–68% от общего числа.

Как и в предыдущие годы, в структуре слушателей преобладают представители Санкт-Петербурга и Ленинградской области – их более половины.

Важнейшим показателем качественного состава кадров систем здравоохранения определяется в настоящее время наличием подтвержденного сертификата по специальности. Сертификационные циклы в учреждениях ДПО проводились практически по всем специальностям, предусмотренным Квалификационными требованиями к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием, объявленными приказом МЗ РФ №415н от 07.07.2009 г. и приказом МЗ РФ № 186 от 05.07.1998 г. (в редакции от 05.08.2003 № 332) – со средним. Сравнительная характеристика сертификационной подготовки представлена на рис. 2, из которого следует, что первичная сертификация в среднем охватывает 25–26% специалистов, а оставшаяся часть приходится на ресертификацию. Общие объемы этого вида обучения в динамике имеют незначительную тенденцию к колебаниям с пятилетней цикличностью, что свидетельствует о сознательном стремлении специалистов к профессиональной компетентности.

Таблица 2

Число специалистов Северо-Западного федерального округа РФ, прошедших подготовку в СПбМАПО

Субъекты РФ	Годы			
	2006	2007	2008	2009
Архангельская обл.	329	456	408	222
Вологодская обл.	215	572	585	455
Калининградская обл.	120	419	435	142
Ленинградская обл.	1521	1020	1070	1737
Мурманская обл.	627	715	701	516
Новгородская обл.	506	517	597	396
Псковская обл.	354	664	670	619
Республика Коми	130	386	387	229
Республика Карелия	214	435	448	351
Ненецкий АО	117	205	206	
Санкт-Петербург	15 095	15 320	15 085	14 460
Всего	19 228	20 710	20 592	19 127

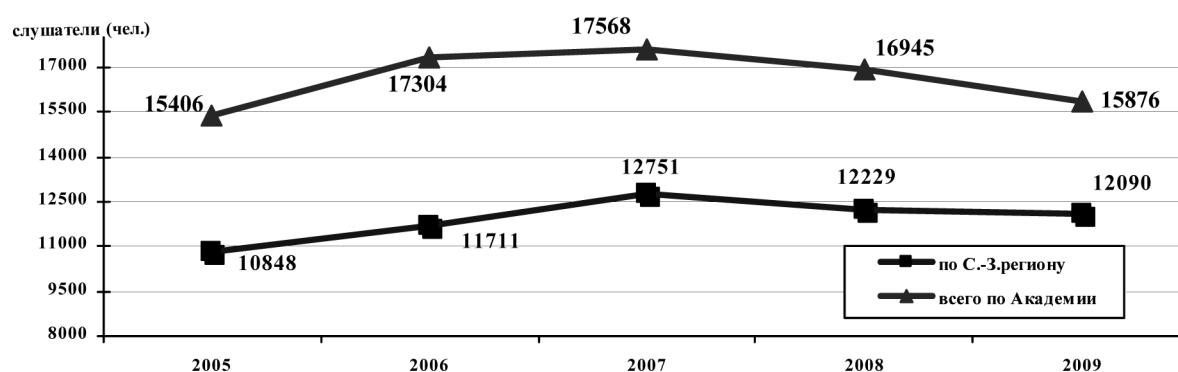


Рис. 2. Динамика сертификационной подготовки (2005–2009 гг.)

Таким образом, в Северо-Западном федеральном округе создана, функционирует и успешно развивается система дополнительного профессионального образования врачей.

Сеть образовательных учреждений полностью обеспечивает потребности практического здравоохранения в повышении квалификации и переподготовке медицинских кадров. Основную функцию в этом процессе осуществляют вузы и учреждения Санкт-Петербурга и субъектов РФ, относящиеся к системе Минздравсоцразвития РФ. И хотя число обученных врачей в 2009 г. в СПбМАПО все еще превосходит количество подготовленных на ФДПО, это, безусловно, свидетельствует о децентрали-

зации системы медицинского дополнительного профессионального образования в Северо-Западном федеральном округе. Установлено, что на современном этапе такая децентрализация, как было отмечено, не только полностью обеспечивает потребности врачей СЗФО в образовательных услугах, но и создает реальные условия для развития конкурентной среды.

Вместе с тем, в целях непрерывного профессионального развития специалистов в условиях модернизации здравоохранения становится актуальным приближение услуг ДПО к их потребителю в территориальных учебных центрах, создаваемых в крупных городах образовательными учреждениями.

Литература

1. *Беляков, Н.А.* Императорский клинический институт Великой княгини Елены Павловны. Российская школа усовершенствования врачей (1885–1917 годы) / Н.А. Беляков, В.А. Михайлович, О.К. Хмельницкий, А.П. Щербо. – СПб.: СПбМАПО, 1999. – 384 с.

2. *Симбирцев, С.А.* Развитие системы последипломного образования врачей / С.А. Симбирцев. – СПб.: СПбМАПО, 2000. – 23 с.

3. *Беляков, Н.А.* (ред.) Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования на рубеже XX–XXI веков. – СПб.: СПбМАПО, 2000. – 464 с.

4. *Мошетьова, Л.К.* Проблемы развития последипломного образования специалистов здравоохранения / Л.К. Мошетьова // Последипломное медицинское образование на современном этапе. – М.: М-Вести, 2000. – С. 9–17.

5. *Бойко, Ю.П.* Применение гибридной модели мотивации для управления персоналом медицинских учреждений / Ю.П. Бойко, М.Е. Путин, А.М. Лукашов [и др.] // Управление персоналом. – 2005. – № 17. – С. 38–41.

6. *Вопросы методологии подготовки педагогических кадров* / под ред. Н.А. Белякова, А.П. Щербо. – СПб.: СПбМАПО, 2000. – 171 с.

7. *Кром, Л.И.* О дефектах планирования последипломного обучения врачей в органах и учреждениях здравоохранения / Л.И. Кром, Т.П. Смирнова / Внедрение достижений меди-

цинской науки в практику здравоохранения. – Ульяновск, 1988. – С. 13–14.

8. *Болотов, Ю.В.* Современные проблемы последипломной подготовки медицинских работников по профилактическим основам медицинской деятельности / Ю.В. Болотов // Проблемы управления здравоохранением. – 2006. – № 3. – С. 57–63.

9. *Пальцев, М.А.* Высшая медицинская школа России и Болонский процесс. Вып. II / М.А. Пальцев, И.Н. Денисов, Б.М. Чекнев. – М., 2005. – 332 с.

10. *Кузнецова, О.Ю.* Дистанционное обучение. Барьеры, которые нам предстоит преодолеть / О.Ю. Кузнецова, С.Л. Плавинский, И.Е. Моисеева [и др.] // Российский семейный врач. – 2003. – № 3. – С. 56–60.

11. *Вартанян, Ф.Е.* Современные подходы в подготовке медицинских кадров / Ф.Е. Вартанян, С.В. Ромецкая // Здравоохранение. – 2007. – № 8. – С. 165–170.

12. *Щепин, В.О.* Анализ состояния и динамики кадровых ресурсов здравоохранения субъектов Российской Федерации в 1990–2004 годы / В.О. Щепин, И.А. Купеева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – № 1. – С. 3–6.

13. *Российская Военно-медицинская академия (1798–1998)* / гл. ред. Ю.Л. Шевченко, зам. гл. ред. В.С. Новиков. – СПб.: ВМедА, 1998. – 728 с.

Гончар Николай Тимофеевич
Тел.: 8-911-187-43-42
e-mail: Gonchar@spbmapo.ru

НОВЫЕ МОДИФИКАЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМОЙ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ

Ю.А. Шнейдер, И.Р. Ужахов, Н.Г. Алешкин, И.Р. Талипов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

NEW UPDATINGS IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH ANEURYSM OF THE ASCENDING AORTA

Y.A. Schneider, I.R. Uzhakhov, N.G. Aleshkin, I.R. Talipov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Изучен опыт хирургического лечения 33 больных с аневризмой восходящего отдела аорты. Среди оперированных больных было 25 мужчин и 8 женщин. Средний возраст – 54 ± 13 лет (от 35 до 75 лет). Причиной заболевания у 23 (69,7%) больных была дегенеративная патология меди аорты и ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 5 (15,2%) – постстенотическое расширение аорты, 5 (15,2%) пациентов имели атеросклеротическое поражение аорты и ИБС. Средний диаметр аневризмы был 7,0 см (4,5–9,5 см). 9 (27,3%) пациентам выполнили пластику и бандажирование восходящей аорты цельным протезом. 10 (30,3%) пациентов перенесли операцию по типу Florida Sleeve. 15 (45,5%) больным выполнили классическую операцию Bentall – De Bono в модификации с воротничком. Все операции выполнялись в условиях умеренной гипотермии с применением фармакохолодовой кровяной антеретроградной кардиopleгии. Летальных исходов в ближайшем и отдаленном периоде наблюдений до 2-х лет по основной патологии не было.

Ключевые слова: аневризма восходящей аорты, корень аорты, пластика, бандажирование, ремоделирование.

Studied the experience of surgical treatment of 33 patients with aneurysm of the ascending aorta. Among the operated patients were 25 men and 8 women. The median age was 54 ± 13 years (from 35 to 75 years). The cause of the disease in 23 (69.7%) patients had degenerative pathologies of the aorta media and coronary heart disease (CHD), in 5 (15.2%) – poststenotic enlargement of the aorta, 5 (15.2%) patients had atherosclerotic lesions of the aorta and CHD. The average diameter of the aneurysm was 7.0 cm (4.5-9.5 cm). 9 (27.3%) patients underwent plastic and bandaging the ascending aorta intact prosthesis. 10 (30.3%) patients underwent surgery by type of Florida Sleeve. 15 (45.5%) patients underwent surgery classical Bentall-De Bono in the modification of a collar. All operations were performed under moderate hypothermia using blood pharmaco cold ante-retrograde cardioplegia. Deaths in the short and long observation period of up to 2 years of basic pathology was not.

Key words: aneurysm of the ascending aorta, aortic root, plastic, bandaging, remodeling.

Введение. Постоянно появляющиеся публикации о новых вариантах техники хирургической реконструкции корня и восходящей части аорты свидетельствуют об отсутствии полного удовлетворения кардиохирургов классическими вариантами операции Bentall – De Bono [1, 2, 3].

Одним из методов лечения аневризм аорты небольших размеров (диаметр 45–55мм) стала техника, предложенная в 1971 г. Robicsek F., который описал пластику расширенного участка аорты, с последующим окутыванием зоны реконструкции сосудистым протезом для предотвращения дальнейшего расширения и разрыва аневризмы [4]. Модификация этой методики заключается в бандажировании цельным протезом аневризмы восходящей аорты после ее по-

перечного рассечения на уровне синотубулярного отдела аорты [1].

В 2005 г. P. J. Jr. Hess et al. предложили технику ремоделирования корня аорты с сохранением аортального клапана и синусов Вальсальвы (техника «Florida Sleeve»), которая заключается в резекции аневризмы восходящей аорты на уровне синотубулярного гребня и протезировании восходящего отдела аорты с окутыванием корня аорты проксимальным концом сосудистого протеза [2].

Nezic D. et al. в 2008 г. для уменьшения кровотечений в зоне коронарных анастомозов и в случаях затрудненной мобилизации устьев коронарных артерий предложили модификацию операции Bentall – De Bono – «техника с воротничком». При этой методике резецируют

дистальную аневризматически измененную аорту на уровне синотубулярного гребня и выполняют классическую операцию Bentall – De Bono с реимплантацией устьев коронарных артерий, не выделяя их из стенки оставленного бортика аорты. Свободный край бортика аорты непрерывным швом фиксируют со стенкой сосудистого протеза [5].

Цель исследования. Оценить непосредственные и отдаленные результаты применения технических модификаций хирургического лечения больных с аневризмой восходящей аорты (АВА).

Материал и методы. В период с 2008 по 2010 г. были выполнены 34 операции с техническими модификациями у 33 пациентов по поводу аневризмы восходящей и корня аорты. Из них 10 (30,3%) операций по типу Florida Sleeve, 15 (45,5%) – классическая операция Bentall – De Bono в модификации с воротничком и 9 (27,3%) – пластика и бандажирование восходящей аорты цельным протезом.

У одного пациента одновременно выполнена операция по типу Florida Sleeve и бандажирование восходящей аорты цельным протезом.

Средний возраст в группах составил 54 года $\pm$ 13 лет, мужчин было 25 (75,8%), женщин – 8 (24,2%). Средний диаметр аневризмы составил 7,0 см (4,5–9,5 см).

Причинами развития аневризм у 23 (69,7%) больных была дегенеративная патология меди аорты и ишемическая болезнь сердца (ИБС), 5 (15,2%) пациентов имели постстенотическое расширение аорты и 5 (15,2%) больных страдали атеросклеротическим поражением аорты и ИБС.

Нами был выработан алгоритм хирургического лечения больных с аневризмой восходящего отдела аорты: при аневризме восходящего

отдела в диаметре от 4,5–5,5 см выполняли пластику и бандажирование аорты цельным протезом, при диаметре аневризмы от 4,5 см и выше и при неизмененных створках аортального клапана (АК) был применен метод по типу Florida Sleeve, операцию Bentall – De Bono в модификации с воротничком выполняли при диаметре аневризмы корня и восходящей аорты (ВА) от 4,5 см и при измененных створках аортального клапана.

9 (27,3%) пациентам выполнили пластику и бандажирование восходящей аорты цельным протезом (рис. 1–3). 3 больным бандажирование выполнили в сочетании с протезированием аортального клапана, 4 – в сочетании с АКШ, одному – в сочетании с протезированием аортального, митрального и пластикой трикуспидального клапана. Одному пациенту в сочетании с основной операцией выполнили пластику некоронарного синуса Вальсальвы, протезирование митрального и пластику трикуспидального клапанов в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения, в анамнезе у которого было протезирование аортального клапана.

10 (30,3%) пациентов перенесли операцию по типу Florida Sleeve (рис. 4–6). Важный момент данной методики – использование отдельных матрасных швов на прокладках при формировании проксимального анастомоза, эти швы проходят изнутри аорты наружу немного ниже аортального кольца, ими же прошивается проксимальный конец сосудистого протеза, предварительно вырезав в нем борозды для устьев коронарных артерий. 8 больным данной группы была выполнена имплантация корня аорты в сосудистый протез с сохранением аортального клапана (одна операция в сочетании с протезированием митрального и пластикой трикуспидального



Рис. 1. Пластика восходящей аорты



Рис. 2. Надевание сосудистого протеза

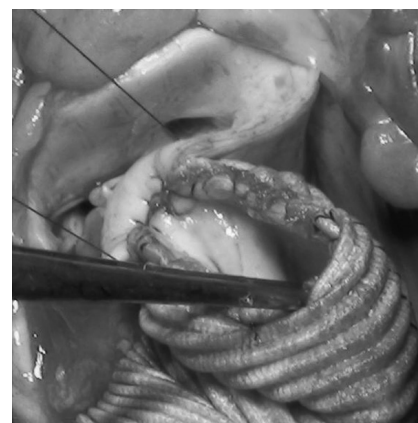


Рис. 3. Фиксация протеза к краю ВА и формирование анастомоза

клапана, одна в сочетании с АКШ и две – в сочетании с протезированием дуги аорты и имплантацией брахиоцефального ствола (БЦС) в протез. Две подобных операции выполнены с протезированием аортального клапана.

15 (45,5%) больным выполнили классическую операцию Bentall – De Bono в модификации с воротничком (рис. 7, 8). Две операции выполнены в сочетании с пластикой митрального клапана, три – в сочетании с протезированием дуги аорты и имплантацией брахиоцефального ствола в протез в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения, из которых две операции по поводу острого и одна – хронического расслоения восходящей аорты и дуги, две операции – в сочетании с АКШ.

Все операции выполнялись в условиях умеренной гипотермии с применением фармакохолодовой кровяной антеретроградной кардиopleгии.

Результаты и обсуждение. Летальных исходов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдений до 2-х лет по основной патологии

не было. Среднее время пережатия аорты в группах операций Bentall – De Bono в модификации с воротничком и Florida Sleeve составило $95,8 \pm 25$ мин, в группе операций пластики и бандажирования аорты цельным протезом – $57,5 \pm 15$ мин ($p < 0,01$). Среднее время искусственного кровообращения (ИК) составило $132,3 \pm 25$ мин в группах Bentall – De Bono в модификации с воротничком и Florida Sleeve, в группе пластики и бандажирования цельным протезом – 100 ± 20 мин ($p < 0,01$). Средняя кровопотеря составила 465 ± 130 мл, койко-день был $21 \pm 0,8$ дней в группах Bentall – De Bono в модификации с воротничком и Florida Sleeve, а в группе пластики и бандажирования цельным протезом средняя кровопотеря и койко-день составили 260 ± 50 мл ($p < 0,001$) и $16 \pm 1,2$ дней ($p < 0,01$) соответственно.

Ни в одном случае не понадобилось реторакотомии для остановки кровотечения, не требовалось переливания компонентов крови. Все больные были экстубированы в течение 6–8 часов после операции.



Рис. 4. Выкраивание отверстий в протезе

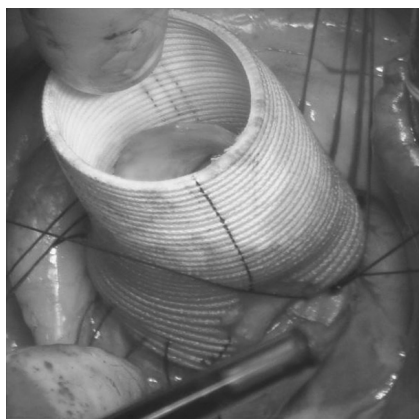


Рис. 5. Фиксация протеза поверх аорты



Рис. 6. Фиксация изнутри бортика аорты с протезом



Рис. 7. Формирование анастомоза ЛКА

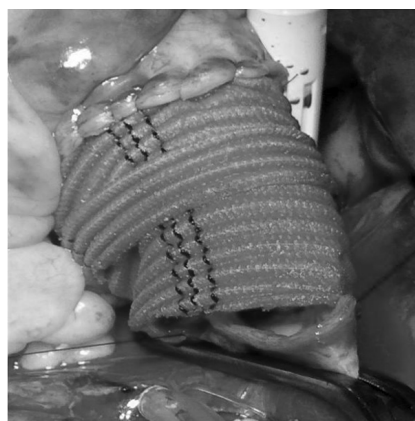


Рис. 8. Фиксация бортика аорты

В ближайшем послеоперационном периоде наблюдались осложнения: в группе операций Bentall – De Bono в модификации с воротничком у 2 (13,3%) пациентов – острая сердечная недостаточность, потребовавшая введения катехоламинов у одного больного (6,7%) и динамическое нарушение мозгового кровообращения у второго (6,7%). В группе операций Florida Sleeve у одного пациента (10%) было нарушение ритма.

Летальных исходов по основной патологии, рецидива аневризмы или дисфункции клапанных протезов при наблюдении в течение до 2-х лет не наблюдалось.

По данным литературы, в отечественной кардиохирургии отсутствует существенный опыт применения пластических операций при аневризматическом расширении аорты, использования новых модификаций, не существует общепринятого подхода к выбору оптимального объема лечения больных с аневризмой восходящей аорты [6].

По данным F. Robicsek et al., при хирургическом лечении аневризм восходящей аорты диаметром 4,5–5,5 см методом пластики и бандажирования в течение 12 лет наблюдений после операции у 104 пациентов был выявлен только один случай позднего разрыва аорты [7]. Ими же была предложена модификация пластики и бандажирования – изолированное экзопротезирование цельным протезом аневризм восходящей аорты. Преимуществами изолированного экзопротезирования с пластикой аневризмы аорты и без нее является относительная простота выполнения, меньшее время ишемии миокарда, отсутствие необходимости в применении гипотермии [8, 9].

В последнее время ряд авторов пишут о расширении синусов Вальсальвы после ремоделирования корня аорты и преимуществах реимплантации АК. [10–12]. По данным N.C. de Oliveira et al., при наблюдении за пациентами с синдромом Марфана у 96 % из них АН не превышала 2+ в сроки через 8 лет после реимплантации, а в группе после ремоделирования корня аорты только у 71% больных [13].

По данным P.J. Hess et al., при использовании метода «Florida Sleeve» достигается аннулопластика, ремоделирование корня аорты и реконструкция синотубулярной функции за счет окутывания протезом корня аорты и последующим стягиванием швами проксимального анастомоза. Из прооперированных 13 первых пациентов ни у кого не возникала аортальная

недостаточность [2]. Те же авторы сообщают о 4-летнем опыте применения данной методики у 45 пациентов с аневризмой восходящей аорты и аортальной недостаточностью, при этом интраоперационная смертность была 6,7%, а в отдаленные сроки наблюдения составила 8,9%, из которых в половине случаев не по причине основного заболевания. Ни в одном случае не была выявлена недостаточность аортального клапана [14].

R.A. Nishimura et al. подтверждают отсутствие расширения диаметра корня аорты после процедуры окутывания в сроки наблюдения от 1 недели до 3-х лет ($p = 0,70$). По их данным, уменьшение АН в среднем с $2,61 \pm 0,78$ ст. дооперационно до $1,39 \pm 0,85$ ст. послеоперационно оставалось неизменным после 1 года наблюдений ($p = 0,82$). К 3 годам АН была $1,66 \pm 0,50$ ст. ($p = 0,34$). Наблюдалось уменьшение диастолического размера левого желудочка (ЛЖ) в сроки наблюдения до $32 \pm 6,3$ месяцев [15, 16]. Данные результаты подтверждаются нашими исследованиями и наблюдениями других авторов [7, 17].

При методе Bentall – De Bono используется техника «включения» коронарных устьев в сосудистый протез, когда, не выделяя из стенки аорты, устья КА фиксируются к сосудистому протезу, который затем обертывается остатками аневризматического мешка [18]. Формирование псевдоаневризм в зонах анастомозов является осложнением этой техники [19–21]. Оно возникает за счет напряжения, развивающегося в линии шва коронарного анастомоза или накоплением крови между протезом и стенкой аорты [21, 22].

Псевдоаневризмы коронарных анастомозов возникают также при использовании техники «кнопки», при которой устье КА выкраивается с захватом стенки аорты по окружности. Данная техника применяется для уменьшения натяжения КА и снижения послеоперационного кровотечения. Несмотря на это, кровотечения из зоны коронарных анастомозов являются основной причиной послеоперационных кровотечений [21, 23].

Модификация техники Bentall – De Bono «техника с воротничком», предложенная Nezic D. et al., является попыткой управления кровотечением из анастомозов КА. По мнению авторов, дополнительная горизонтальная линия шва вокруг бортика аорты к стенке сосудистого протеза значительно уменьшает напряженность линии коронарных анастомозов. Фиксация бортика аорты к стенке сосудистого

протеза дополнительно улучшает герметизацию [5].

По нашему мнению, данная техника может с успехом применяться для предупреждения и управления кровотоком из коронарных анастомозов и из линии проксимального анастомоза.

Выводы. Первый положительный опыт применения предложенных модификаций хирургической техники реконструкции корня и восходящей части аорты с хорошими непосредственными и отдаленными результатами позволяет рекомендовать их для более широкого применения в практике кардиохирургических центров.

Литература

1. *Robicsek, F.* Size reduction ascending aortoplasty: Is it dead or alive? / F. Robicsek, J.W. Cook, M.K. Reames, E.R. Skipper // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2004. – Vol. 128. – P. 562–570.
2. *Hess, P.J.Jr.* The Floridasleeve: a new technique for aortic root remodeling with preservation of the aortic valve and sinuses / P.J.Jr. Hess, C.T. Klodell, T.M. Beaver, T.D. Martin // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 80(2). – P. 748–750.
3. *Шнейдер, Ю.А.* Современные подходы хирургического лечения аневризм восходящей аорты / Ю.А. Шнейдер, И.Р. Ужахов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Материалы XVI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. – 2010. – Т. 11. – № 6. – С. 49.
4. *Robicsek, F.* External grafting of aortic aneurysms / F. Robicsek, H.K. Daugherty, D.C. Mullen // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1971. – Vol. 61. – P. 131.
5. *Nezic, D.* Modified Bentall procedure – 'a collar technique' to control bleeding from coronary ostia anastomoses. / D. Nezic, M. Cirkovic, A. Knezevic, M. Jovic // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 7(4). – P. 709–711.
6. *Шнейдер, Ю.А.* Хирургическое лечение аневризм восходящей аорты методом пластики и бандажирования / Ю.А. Шнейдер, И.Р. Ужахов, Н.Г. Алешкин, А.В. Красиков // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – СПб. – 2008. – Т. 167. – № 4. – С. 13–15.
7. *Robicsek, F.* A new method to treat fusiform aneurysms of the ascending aorta associated with aortic valve disease: an alternative to radical resection / F. Robicsek // Ann. Thorac. Surg. – 1982. – Vol. 39. – P. 92–94.
8. *Thubrikar, M.J.* Aortic root dilatation may alter the dimensions of the valve leaflets / M.J. Thubrikar, M.R. Labrosse, K.J. Zehr [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2005. – Vol. 28. – P. 850–856.
9. *Белов, Ю.В.* Дозированная резекция аневризмы восходящей аорты с интимосохраняющим экзопротезированием аорты / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, А.П. Генс, А.Н. Мкртчян // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 23–27.
10. *David, T.E.* Long-term results of aortic valve-sparing operations for aortic root aneurysm / T.E. David, C.M. Feindel, G.D. Webb [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 132. – P. 347–354.
11. *Yacoub, M.H.* Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root / M.H. Yacoub, P. Gehle, V. Chandrasekaran [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol. 115. – P. 1080–1090.
12. *Minakata, K.* Is repair of aortic valve regurgitation a safe alternative to valve replacement? / K. Minakata, H.V. Schaff, K.J. Zehr [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2004. – Vol. 127. – P. 645–653.
13. *Oliveira, N.C. de* Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome / N.C. de Oliveira, T.E. David, J. Ivanov [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 125. – P. 789–796.
14. *Hess, P.J.Jr.* Early outcomes using the Florida sleeve repair for correction of aortic insufficiency due to root aneurysms / P.J. Jr. Hess, P.K. Harman, C.T. Klodell [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 87(4). – P. 1161–1169.
15. *Nishimura, R.A.* 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease / R.A. Nishimura, B.A. Carabello, D.P. Faxon [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 142.
16. *Borer, J.S.* Bonow R.O. Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation / J.S. Borer, R.O. Bonow // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2432–2438.
17. *Etz, C.D.* Vascular graft replacement of the ascending and descending aorta: do Dacron grafts grow? / C.D. Etz, T. Homann, D. Silovitz [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 84. – P. 1206–1213.
18. *Bentall, H.* A technique for complete replacement of the ascending aorta / H. Bentall,

А. De Bono // Thorax. – 1968. – Vol. 23. – P. 338–339.

19. Kouchoukos, N. Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve / N. Kouchoukos, W.Jr. Marshall, T. Wedige-Stecher // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1986. – Vol. 92. – P. 691–705.

20. Panos, A. Influence of technique of coronary artery implantation on long-term results in composite aortic root replacement / A. Panos, B. Amahzoune, J. Robin [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 1497–1501.

21. Milano, D. Fate of coronary ostial anastomoses after the modified Bentall procedure / Milano D., S. Pratali, G. Mecozzi [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 1797–1802.

22. Turina, M. Composite graft replacement of the aortic root: 'button' technique / M. Turina // Multimedia Man Cardiothorac. Surg. – 2003. – Vol. 10. – P. 1510.

23. Meijboom, L. Frequency of coronary ostial aneurysms after aortic root surgery in patients with the Marfan syndrome / L. Meijboom, G. Nollen, N. Merchant [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89. – P. 1135–1138.

Шнейдер Юрий Александрович

Тел.: +7-901-371-73-31

schneider@mail.ru

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ СОЧЕТАННЫХ РАНЕНИЯХ ШЕИ И ГРУДИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА (сочетанные ранения шеи)

А.А. Осадчий², А.П. Михайлов¹, А.М. Данилов², В.П. Земляной¹, Б.В. Сигуа¹

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

SURGICAL TACTICS IN COMBINED NECK AND CHEST INJURY IN A HOSPITAL

A.A. Osadchii², A.P. Mikhailov¹, A.M. Danilov², V.P. Zemlynoi¹, B.V. Sigua¹

¹ St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

² St. Petersburg State University, Russia

© © Коллектив авторов, 2011

Проанализированы результаты хирургического лечения 89 пострадавших с сочетанными ранениями шеи и груди за 17 лет. В 23,6% ранение шеи являлось ведущим повреждением, а в 27% ранения шеи и груди конкурировали по тяжести между собой. В таких случаях оперативные вмешательства выполнялись одновременно двумя бригадами хирургов. При подозрении на повреждение пищевода и дыхательных путей всем пострадавшим выполнялись до- и интраоперационные диагностические эзофаго- и бронхоскопии. Систематизированы тактические действия при данном виде повреждений.

Ключевые слова: шея, грудная клетка, ранения, травма.

The authors analyzed results of surgical treatment of 89 patients with combined wounds of neck and chest over the 17-year period. In 23,6% of the cases neck injury was a leading damage, while in 27% of the patients neck and chest injuries competed in severity with each other. In these cases the operations were performed by two surgical teams simultaneously. When injuries of the esophagus or respiratory tract were suspected, the patients underwent pre- and perioperative diagnostic esophago- and bronchoscopy. Tactical policies in these types of injuries are systematized.

Key words: Neck, chest, wounds, trauma.

Введение. Под сочетанными ранениями принято рассматривать ранения двух и более анатомических областей тела [1, 2, 3]. В общей структуре ранений шеи, сочетанные повреждения составляют 23–62,2% [3, 4, 5, 6, 7]. Среди них в 13–53,4% случаев наблюдаются одновременно ранения шеи и груди [1, 3, 5, 8]. Наиболее сложна диагностика цервика-торакальных ранений, так как в этом случае один раневой канал объединяет две анатомические области [5, 9]. Нередко таких пациентов расценивают как пострадавших с изолированными ранениями шеи.

По данным литературы, частота диагностических ошибок составляет от 7 до 38% [5, 6, 10]. Количество послеоперационных осложнений колеблется от 26 до 57% [3, 5, 11]. Наибольшей тяжестью характеризуются сочетанные ранения, сопровождающиеся множественными повреждениями сосудов и органов обеих анатомических областей. Летальность при этом достигает 50–86% [4, 5, 6, 12].

До сих пор остаются нерешенными отдельные вопросы диагностики и хирургической тактики у пострадавших с сочетанными ранениями шеи и груди.

Цель настоящего исследования – на основании анализа результатов хирургического лечения уточнить комплекс диагностических и тактических мероприятий у пострадавших с сочетанными ранениями шеи и груди.

Существует несколько классификаций ранений шеи. Основное значение для выбора хирургической тактики имеет уточнение характера раны. В зависимости от топографии раневого хода к подкожной мышце шеи различают «проникающие» («penetrating») и «непроникающие» («nonpenetrating») ранения.

Для практической работы в условиях многопрофильного стационара целесообразно рассматривать ранения шеи в зависимости от топографии раневого канала (проникающие, непроникающие); стороны повреждения (право-

сторонние, левосторонние); количества ран (одиночные, множественные); анатомических зон (первая, вторая, третья); количества поврежденных анатомических областей (изолированные, сочетанные). Сочетанные ранения шеи в зависимости от хода раневого канала следует

подразделять на смежные ранения (цервикоторакальные, торако-цервикальные) с одним раневым каналом и отдельные (одновременные ранения нескольких анатомических областей) с двумя и более самостоятельными раневыми каналами (рис. 1, 2).



Рис. 1. Больная А., 91 год. Цервикоторакальное ранение



Рис. 2. Больной А., 34 лет. Сочетанное ранение шеи и груди

Материалы и методы. В период с 1990 по 2007 гг. в Елизаветинской больнице находилось на лечении 617 пострадавших с ранениями шеи. Преимущественно это были мужчины (86%) в возрасте до 40 лет (62%). Преобладали ранения криминального характера (88,5%). Колоторезаный характер ранений диагностирован у 536 (86, 9%) пострадавших. Сочетанные с другими анатомическими областями повреждения выявлены у 213 (35,4%) больных. преимуще-

ственно встречались ранения шеи и груди – 89 (41,8%) пострадавших. При этом у 52 (58%) наблюдались отдельные раневые каналы, у 37 (42%) смежные (31 – цервикоторакальных и 6 – торако-цервикальных ранения). В 23,6% ранение шеи являлось ведущим повреждением, а в 27% ранения шеи и груди конкурировали по тяжести между собой. Из 89 раненых в первый час с момента травмы в стационар доставлены 31 (34,8%), в состоянии шока находились 55 (61,8%) пострадавших.

В связи с реорганизацией штата дежурных хирургов, созданием протившоковой бригады врачей, а также с внедрением круглосуточной эндоскопической и развитием эндовидеохирургической служб за рассматриваемый период времени менялись диагностические и лечебные подходы к пострадавшим с сочетанными ранениями шеи и груди.

В I группе (1990–1997 гг.) пострадавшие с сочетанными ранениями шеи и груди только в тяжелом и крайне тяжелом состоянии поступали в операционную, все остальные осматривались и обследовались в условиях приемного отделения. Объем необходимых диагностических исследований определялся индивидуально. Диагностика была направлена на выявление приоритетного повреждения в короткие сроки. Повреждение внутренних структур шеи оценивалось на основании клинической картины и объективного осмотра. Отсутствие симптомов

повреждения магистральных сосудов и верхних дыхательных путей на шее позволяло исключить возможность ее приоритетного повреждения и ограничиться выполнением хирургической обработки ран. Оперативные вмешательства выполнялись последовательно в смежных анатомических областях. При этом операции на органах грудной полости всегда выполнялись традиционно из торакотомического доступа. Объем производимых вмешательств зависел от состояния пострадавших. В крайне тяжелом и нестабильном состояниях оперативные вмешательства ограничивались восстановлением дыхания и остановкой кровотечения. В дальнейшем, после стабилизации состояния пострадавших, производилось дообследование и полное устранение повреждений всех органов и сосудов шеи и грудной полости.

Во II группе (1998–2007 гг.) была выработана активная хирургическая тактика при сочетанных ранениях шеи и груди. Все диагностические исследования проводили в условиях операционной параллельно с противошоковыми мероприятиями. При установлении проникающего характера ран шеи и грудной клетки ранения расценивались как конкурирующие, и оперативные вмешательства выполнялись одновременно двумя бригадами хирургов. При этом ревизию ран шеи всегда производили из коллотомиического доступа, а диагностические и оперативные вмешательства на органах грудной полости начинали с дренирования, по показаниям – с видеоторакокопии. Обязательно выполняли интраоперационную диагностику повреждения полых органов (фиброэзофагоскопию, фибробронхоскопию). Оперативные вмешательства на поврежденных органах производили одномоментно в полном объеме.

В I группу вошли 52 пациента, во II – 37. Кроме различия в хирургической тактике, другие виды лечения были идентичны. Применяли инфузионную терапию, гемотрансфузию по показаниям, обязательно проводилась интраоперационная профилактика инфекционных осложнений. Распределение пострадавших по полу, возрасту, срокам поступления, видам ранения шеи и груди, а также по степени тяжести на момент поступления было равноценным, что позволило провести сравнительный анализ результатов применения различных диагностических и хирургических подходов у этих пациентов.

Повреждения магистральных сосудов шеи выявлены у 46 (21,3% – артерии, 30,3% – вены), верхних дыхательных путей у 19 (21,3%),

глотки и шейного отдела пищевода – у 12 (13,5%) пострадавших. При этом в 25,8% диагностированы повреждения двух и более органов шеи. Повреждения легочной ткани наблюдались у 18 (20,2%), межреберных артерий у 19 (21,3%), сердца и перикарда у 5 (5,6%) больных. Ранения двух и более органов и сосудов выявлены у 10,1% пострадавших. Во всех случаях выполняли общепринятые оперативные вмешательства.

Результаты и обсуждение. Клиническая картина повреждения внутренних структур и сосудов шеи в 13,4% была «замаскирована» клиническими проявлениями ранений грудной клетки. Более чем у половины пострадавших определялись признаки геморрагического шока, многие (10,1%) находились без сознания, у части раненых (9,1%) единственной жалобой было наличие ран.

У большинства выявляли такие симптомы, как боль (19,1%) и кровотечение (14,6–21,3%) из ран шеи и груди, одышку (11,2%), гематомы на шее (6,7%). Однако у 17 (19,1%) пациентов отсутствовали клинические симптомы повреждения сосудов и органов шеи, что в дальнейшем было установлено с помощью инструментальных методов диагностики и интраоперационно. У 11 пострадавших клинические проявления повреждений органов шеи были ложноположительными, то есть, не связанными с повреждением внутренних структур шеи. Следует отметить, что в 7 (7,9%) случаях больные не предъявляли жалоб.

Анализ показал, что у 31 (3,8%) пострадавших имели место цервико-торакальные ранения. Выполнение рентгенологического исследования грудной клетки всем пациентам с изолированными ранениями I и II анатомических зон шеи во второй группе позволило в 96,1% случаев выявить цервико-торакальный характер ранения до операции (рис. 3). Чувствительность эндоскопического метода исследования в диагностике повреждений глотки и шейного отдела пищевода составила 88,9%, а при повреждении гортани и трахеи – 92,3%.

Причиной диагностических ошибок в первой группе являлись невыполнение рентгенографии органов грудной клетки при изолированных ранениях I и II анатомических зон шеи (11 пациентов), осуществление оперативных вмешательств на шее после завершения операций на органах грудной полости (5 пациентов), невыполнение ревизии органов и сосудов шеи (8 пациентов).



Рис.3. Рентгенограмма больной А., 91 год.
Цервико-торакальное ранение

В 27% ранения конкурировали по тяжести между собой и, следовательно, установить приоритетное ранение не представлялось возможным. В таких случаях оперативные вмешательства выполнялись одновременно двумя бригадами хирургов у всех пострадавших второй группы (рис. 4).



Рис. 4. Больной Т., 34 года.
Выполнение оперативных вмешательств одновременно
двумя бригадами хирургов в смежных анатомических
областях

В послеоперационном периоде проводилось комплексное лечение для нормализации гемодинамических показателей, профилактики гнойно-септических осложнений, острых язв и эрозий пищеварительного тракта. При ранениях пищевода осуществлялось энтеральное зондовое питание. Проводился клинко-лабораторный, эндоскопический, ультразвуковой и рентгенологический контроль за течением раневого процесса.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 31 (34,8%) пострадавшего.

Анализ осложнений хирургического лечения сочетанных ранений шеи и груди показал, что в I группе достоверно чаще встречались такие осложнения, как нагноение послеоперационной раны (17,3%), рецидив кровотечения (9,6%) и развитие пневмоний (21,2%) ($p < 0,05$). Также в I группе наблюдались такие осложнения, как тромбоз внутренней сонной артерии с развитием ишемического инсульта (3,8%), несостоятельность швов пищевода (5,8%), свернувшийся гемоторакс (3,8%), которые во II группе не встречались. Однако во II группе имело место образование трахеопищеводного свища в одном случае (2,7%).

Всего наблюдалось 36 осложнений в I группе и 8 осложнения во II группе ($p < 0,05$).

В I группе в 5 случаях был рецидив кровотечения из сосудов шеи, а в 9 – нагноение послеоперационной раны с развитием флегмоны шеи в связи с тем, что на момент поступления хирурги ограничились выполнением хирургической обработкой ран шеи. Выполнение отсроченных оперативных вмешательств у пострадавших в I группе привело к тому, что в более поздние сроки ушивали ранения глотки и пищевода. Несостоятельность швов пищевода в I группе осложнило течение послеоперационного периода у 3 пострадавших. В связи с выполнением оперативных вмешательств последовательно в I группе поздно диагностированные ранения общей и внутренней сонной артерии привели к развитию ишемического инсульта у 2 пострадавших. Во II группе подобных осложнений не наблюдалось. Развитие пневмонии осложнило течение послеоперационного процесса в связи с поздней диагностикой цервико-торакального ранения у 4 пострадавших I группы. Ранение сердца в двух случаях осложнилось развитием перикардита, достоверных различий в группах не выявлено.

Таким образом, во II группе отмечается снижение частоты гнойных осложнений после хирургического лечения у пострадавших с сочетанными ранениями шеи и груди, по сравнению с I группой, почти в 2, 5 раза. Активная хирургическая тактика в отношении ранений шеи у пострадавших с сочетанными ранениями смежных областей способствовала выявлению всех повреждений внутренних структур шеи в короткие сроки с момента травмы. Подобная тактика способствовала уменьшению количества повторных операций в 5 раз. Среднее пребывание в стационаре больных с сочетанными ранениями шеи и груди достоверно не отличалось

($12,7 \pm 6,7$ дней в I группе и $11,3 \pm 4,6$ дней во II группе ($p > 0,05$)).

В I группе погибли 13 больных с сочетанными ранениями шеи и груди. Летальность составила 25%. Двое пострадавших были доставлены в терминальном состоянии и погибли от сочетанной травмы, несовместимой с жизнью. В 4 случаях пострадавшие умерли от развития пневмонии и двое – в связи с развитием флегмоны шеи. В двух случаях непосредственной причиной смерти была развившаяся в послеоперационном периоде острая недостаточность мозгового кровообращения. Трое погибли от тромбоэмболии легочной артерии, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Во II группе погибли 4 пострадавших, летальность составила 10,8%. Непосредственной причиной смерти явилось – травма, не совместимая с жизнью в двух случаях, пневмония в одном, флегмона шеи в одном случае.

Таким образом, на основании анализа были сформулированы следующие тактические подходы:

1. Лечебно-диагностические мероприятия выполняются только в условиях операционной.

2. Диагностический алгоритм обязательно включает рентгенологические и эндоскопические методы исследования.

3. При установлении проникающего характера ран шеи и груди оперативные вмешательства выполняются одновременно двумя бригадами хирургов.

Выводы:

1. Частота сочетанных ранений шеи и груди составляет 41,8% от всех сочетанных ранений шеи, при этом в 27% ранения смежных областей являются конкурирующими по тяжести между собой. Более чем в половине случаев они носят проникающий характер на шее (56,1%) и груди (55%), среди них преобладают колото-резаные ранения (94%) криминального характера (68,6%).

2. Диагностика сочетанных ранений шеи и груди должна носить комплексный характер и включать наряду с тщательной ревизией проникающих ранений шеи, рентгенологические, эндоскопические и эндовидеохирургические методы исследования.

3. Ранения шеи и груди в 27% конкурируют по тяжести между собой и требуют выполнения оперативных вмешательств одновременно двумя бригадами хирургов.

Применение разработанных лечебно-диагностических подходов при сочетанных ранениях шеи и груди позволило уменьшить

количество повторных операций в 5 раз, сократить длительность оперативного вмешательства с $107 \pm 79,4$ мин до $75,6 \pm 50,6$, снизить количество осложнений с 46,2 до 18,9%, летальность – с 25 до 10,8%.

Литература:

1. Абакумов, М.М. Сочетанные ранения груди / М.М. Абакумов, А.Н. Смоляр, П.О. Бурчуладзе // Тез. докл. 1-го конгресса московских хирургов «Неотложная и специализированная хирургическая помощь». – М., 2005. – С. 202–203.

2. Щербук, Ю.А. Сочетанные повреждения шеи, сопровождающиеся шоком (диагностика, хирургическая тактика и лечение) / Ю.А. Щербук, С.Ф. Багненко : учебно-методическое пособие. – СПб., 2007. – 94 с.

3. Demetriades, D. Emergency room thoracotomy for stab wounds to the chest and neck / D. Demetriades, B. Rabinowilz, C. Sofianos // J Trauma. – 1987. – Vol. 27, № 5. – P. 483–485.

4. Абакумов, М.М. Диагностика и лечение ранений шеи / М.М. Абакумов, К.Р. Джаграев // Хирургия. – 1998. – № 8. – С. 10–13.

5. Погодина, А.Н. Сочетанные ранения груди и шеи / А.Н. Погодина, М.М. Абакумов, А.А. Антонцов, Д.С. Клыша // Матер. междунар. конф. «Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени». – СПб., 2006. – С. 241.

6. Трунин, Е.М. Рациональная тактика лечения ранений шеи в условиях многопрофильной клинической больницы скорой медицинской помощи / Е.М. Трунин, В.Ю. Смирнов, А.А. Шабанов // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 4. – С. 59–64.

7. Mavroutis, C. Management of acute cervicothoracic vascular injuries / C. Mavroutis, A.J. Roon, C.C. Baker, A.N. Thomas // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1980. – Vol. 80, № 3. – P. 342–349.

8. Сотниченко, А.Б. Стратегия неотложных мероприятий на этапах оказания помощи пострадавшим при сочетанных проникающих ранениях шеи / А.Б. Сотниченко, Б.А. Сотниченко, А.П. Степура, Е.А. Фефелов // Скорая медицинская помощь. – 2004. – № 3. – С. 193–194.

9. Завражнов, А.А. Ранения шеи. Диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации и в условиях лечебных учреждений мирного времени : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.А. Завражнов. – СПб., 2005. – 46 с.

10. Цыбуляк, Г.Н. Общая хирургия повреждений / Г.Н. Цыбуляк. – СПб. : Гиппократ. – 2005. – 648 с.

11. Nair, R. Management of penetrating cervicomedial venous trauma / R. Nair, J.V. Robbs, D.J. Muckart // Eur J Vasc Endovasc Surg. –

2000. – Vol. 19, № 1. – P. 65–69.

12. Ward, R.E. Injury to the cervical cerebral vessels. Cervicothoracic Trauma. Trauma Management / Ward R.E. ; ed. by F.W. Blaisdell, D.D. Trunkey. – New York. – 1986. – V. 3. – P. 262–281.

Земляной Вячеслав Петрович

e-mail: vyacheslav.zemlyanoy@spbmapo.ru

РЕЗЕКЦИЯ И ПРОТЕЗИРОВАНИЕ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ ПРИ СОЛИДНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

В.А. Тарасов, А.С. Богданович, А.Ю. Литвинов, И.А. Ларин

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

RESECTION AND GRAFTING VENA CAVA SUPERIOR ARE CAUSED SOLID MALIGNANT TUMORS OF THE CHEST

V.A. Tarasov, A.S. Bogdanovich, A.Y. Litvinov, I.A. Larin

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Синдром верхней полой вены возникает при нарушении кровотока вследствие сдавления или прорастания опухолью верхней полой вены и ее притоков. В большинстве случаев причиной являются злокачественные опухоли легких. С 1995 по 2010 год в клинике торакальной хирургии оперативное лечение выполнено 55 больным злокачественными новообразованиями различной этиологии, которые сопровождались синдромом верхней полой вены. В большинстве случаев основным доступом являлась вертикальная стернотомия. С целью улучшения хирургического доступа некоторым пациентам выполнялась дополнительно передне-боковая торакотомия. Для протезирования верхней полой вены и ее притоков использовались политетрафторэтиленовые протезы диаметром 18–20 мм. Операции по радикальному плану выполнены у 33(60%) больных, паллиативные – у 22(40%). Проявления обструкции исчезли у всех больных сразу после протезирования. В раннем послеоперационном периоде умерли 12 (21,8%) больных. Пятеро пациентов живут по настоящее время без признаков рецидива. Средняя продолжительность жизни больных после операции составила 21 месяц.

Ключевые слова: синдром верхней полой вены, ПТФЭ протез, злокачественные опухоли грудной клетки, рак легких

Superior vena cava syndrome is a devastating complication of obstructive lesions compromising the superior vena cava and its branches. Most cases today are caused by malignant tumors. The most frequent are lung carcinoma. Between 1995 and 2010 55 patients with superior vena cava syndrome underwent surgical treatment for thoracic tumors. In all cases the vena was restricted by a neoplastic sleeve. A vertical sternotomy was performed in mostly cases. Another patients received an associated right anterolateral thoracotomy to obtain good surgical exposure for tumor resection and grafting. A 12–18 mm diameter polytetrafluoroethylene graft was inserted in all cases. The tumor resection was radical in 33 (60%) cases and palliative in 22 (40%). All patients had immediate relief of obstruction after by-pass. Five patients alive without disease at now. Mediana morbidity 21 mo.

Key words: Superior vena cava syndrome, PTFE by-pass graft, malignant tumors of chest, lung carcinoma.

Введение. В последнее десятилетие наиболее частой причиной синдрома верхней полой вены (СВПВ) являются злокачественные новообразования органов грудной клетки. При этом верхняя полая вена и ее притоки наиболее часто подвергаются инвазии вследствие опухолевых поражений легкого и средостения. Возникновение данного синдрома при злокачественных заболеваниях часто рассматривается как запущенный случай. В большинстве онкологических клиник нашей страны вовлечение стенки верхней полой вены и ее притоков в опухолевый инфильтрат вынуждает онкологов отказаться от хирургии, прибегнув к лучевому методу и химиотерапии. Однако такое лечение

даже при редукции СВПВ не обеспечивает длительной выживаемости больных, которая при большинстве солидных опухолей составляет около 6 месяцев с момента возникновения синдрома [1, 2, 3, 4]. Исключения составляют чувствительные к лучевой терапии и химиотерапии лимфопролиферативные заболевания, точный морфологический диагноз которых в ряде случаев затруднен в связи со сложностями биопсии на фоне компрессии средостения. Все вышеперечисленное заставляет специалистов, владеющих хирургией верхней полой вены, прибегать к оперативному лечению таких больных, поскольку при этом быстро достигаются следующие цели:

1. Удаление всех опухолевых масс вместе с пораженным органом.

2. Декомпрессия органов грудной клетки, предотвращение связанной с этим сердечной и дыхательной недостаточности.

3. Ликвидация кровоизлияний и нарушений мозгового кровообращения при синдроме верхней полой вены.

4. Установление точной степени распространения процесса.

5. Достаточный и полный материал для морфологического исследования.

6. Повышение эффективности адъювантного химиолучевого лечения в послеоперационном периоде.

Впервые достоверное описание клиники синдрома верхней полой вены принадлежит W. Hunter (1757). Последующие многочисленные работы зарубежных и отечественных авторов значительно расширили представление о возникновении данного синдрома, однако хирургические методы лечения начали активно применяться только в середине прошлого столетия. Первые сообщения об успешно выполненном наложении азиго – предсердного анастомоза при СВПВ – относятся к 1951 году [3, 5]. В том же году Sampsen соединил непарную вену с правым предсердием, используя при этом венозный аутотрансплантат [5]. Об успешном применении синтетического трансплантата для пластического замещения верхней полой вены впервые сообщил Blondeau et al. в 1959 г. Вплоть до последних десятилетий XX века развитие хирургии магистральных вен тормозилось отсутствием подходящих сосудистых протезов, которые в венозной позиции должны были сохранять каркасность и обладать тромборезистентными свойствами. И только с появлением ПТФЭ протезов фирмы Gore-Tex хирургия магистральных вен получила новое развитие. Сообщения об эффективности хирургического метода при лечении СВПВ имели место в зарубежной литературе [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8], однако в отечественной литературе подробные сообщения на эту тему немногочисленны.

В настоящей работе для протезирования ВПВ и ее притоков мы использовали отечественные политетрафторэтиленовые (ПТФЭ) протезы «Витафлон» Санкт-Петербургского НПК «Экофлон», которые, по нашему опыту, не уступают в венозной позиции зарубежным аналогам.

Цель исследования. Показать возможность и технические особенности хирургического лечения злокачественных опухолей грудной клет-

ки с вовлечением в инфильтрат верхней полой вены и ее притоков.

Пациенты и методы. В клинике торакальной хирургии СПбМАПО на базе хирургического торакального отделения Городской клинической больницы № 26 г. Санкт-Петербурга 1995 по 2010 год оперировано 55 пациентов с опухолями органов грудной клетки, сопровождающимися синдромом верхней полой вены. Средний возраст пациентов составил 50 лет, соотношение мужчин и женщин 71,1% к 28,9%. Период от момента первичного установления злокачественного заболевания до госпитализации в клинику составил в среднем 6 месяцев, появление клинических признаков компрессии верхней полой вены и ее притоков до поступления в клинику 1,5. Причиной возникновения СВПВ в 51% случаев был рак легкого, в 45% – злокачественные опухоли средостения и в 4% случаях – метастатические опухоли других локализаций. По гистологической структуре опухолей преобладали аденокарцинома – 42,2%, инвазивная тимомы 31,2%, плоскоклеточный рак – 6,7%, другие опухоли – 19,9%. Руководствуясь данными анамнеза и инструментальных обследований, длительность основного заболевания составила у 5 пациентов 24 месяца, у 7 – менее 12 месяцев, у 20 пациентов менее 6 месяцев и у 23 – менее 3 месяцев. Ранее оперативное вмешательство по поводу первичной опухоли перенесли 15 пациентов, из которых все поступили с рецидивом первичной опухоли, у четырёх выявлены метастазы первичной опухоли. Кроме того, 14 (26%) пациентов обратились в отделение уже после локального облучения в дозе СОД 50–60 Гр, 18 больных (33%) после проведенных 4 и более курсов полихимиотерапии, 19 пациентов (35%) после сочетания лучевой и полихимиотерапии.

Все пациенты поступали с явлениями медиастинальной компрессии средней и тяжелой степени, 90% всех больных имел место выраженный болевой синдром, купированный как наркотическими анальгетиками, так и нестероидными противовоспалительными средствами. Дыхательная недостаточность 2–3 ст. имела место у 100% пациентов. Носовые, пищеводные и легочные кровотечения отмечены у 35 (63,6%) больных. Раковая интоксикация – у 40 (72,7%), эпизоды тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии в анамнезе имелись у 6 (10,1%) пациентов. Состояние 42 (76%) больных было отягощено сопутствующими хроническими заболеваниями. В основном они были представлены сердечно – сосудистой и легочной патологией.

Из них у 14 (25%) больных выявлены хронические заболевания легких, у 23 (42%) больных – ИБС, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь 2–3 ст. У 7 (13%) выявлены заболевания почек и мочевыделительной системы. У 6 (11%) – заболевания желудочно-кишечного тракта. Качество жизни поступивших на лечение пациентов было признано неудовлетворительным (20–30% по шкале Карновского).

Всем больным перед операцией выполняли спиральную компьютерную томографию с болюсным контрастированием сосудов. По уровню анатомического поражения в 51% случаев преобладал сочетанный тип поражения верхней полый вены и ее притоков, в 36% случаев отмечалось изолированное поражение верхней полый вены, в 7% – изолированное поражение левой

плечеголовной вены, в 4% правой плечеголовной вены, в 3% – правой подключичной вены. В 80% случаев в опухоль была вовлечена безымянная вена. У 33 (60%) больных оперативные вмешательства выполнялись при 3-й стадии, а у 22 (40%) – при более обширном поражении, соответствующем 4-й стадии. Всем больным выполнены комбинированные оперативные вмешательства по радикальному (33 больных – 60%) или циторедуктивному плану (22 больных – 40%). Венозный доступ перед операцией осуществлялся как в систему ВПВ (катетеризация яремной или подключичной вены) с целью мониторинга ЦВД, так и в систему НПВ путем катетеризации подвздошной вены. В зависимости от наличия и степени инвазии верхней полый вены или ее притоков применялись различные способы оперативного лечения (табл.).

Способ оперативного пособия при злокачественных заболеваниях груди с синдромом верхней полый вены

Вид опухолевого поражения ВПВ	Способ операции
Компрессия верхней полый вены (ВПВ) и ее притоков без признаков прорастания адвентиции	Декомпрессивная радикальная или циторедуктивная операция
Краевое прирастание к адвентиции	Краевая резекция стенки вены с простым ушиванием или заплатой
Краевое прирастание к адвентиции с внутрипросветным тромбом	Краевая резекция стенки вены, тромбэктомия, простое ушивание или заплата
Прорастание стенки сосуда опухолью более чем на 2/3 диаметра, протяженностью до 1,5 см	Резекция вены с наложением анастомоза конец в конец
Прорастание стенки сосуда опухолью более чем на 2/3 диаметра, протяженностью более 1,5 см	Резекция вены с замещением удаленного сегмента протезом
Тотальное поражение верхней полый вены и одной из плечеголовных вен (ПГВ)	Резекция ВПВ, ПГВ с протезированием обеих сосудов и анастомозом конец в бок с оставшейся ПГВ
Тотальное поражение основного ствола верхней полый вены и обеих плечеголовных вен	Резекция ВПВ, обеих ПГВ с протезированием одной из ПГВ и перевязкой оставшейся ПГВ, при недостаточности венозного оттока выполняется протезирование второго ПГС в ушко правого предсердия
Тотальное поражение основного ствола верхней полый вены и обеих плечеголовных вен, вращение в камеры сердца	Циторедуктивная декомпрессионная операция, по возможности наложение внутриторакального обходного шунта

Протезирование выполнялось линейными или бифуркационными армированными политетрафторэтиленовыми (ПТФЭ) протезами НПК «Экофлон». Диаметр протезов для ВПВ от 18 до 20 мм, для ПГВ – 10–12 мм. Сосудистый шов выполнялся атравматической нитью 3\00–4\00. Аутовенозное протезирование участком пересеченной безымянной вены между левым плечеголовным стволом и культей верхней поллой вены применяли 1 раз. При подготовке к резекции верхней поллой вены контролировалось центральное венозное давление (ЦВД). Если ЦВД в системе верхней поллой вены после превентивного пережатия основного ствола было более 40 см вод. ст., это являлось прямым указанием на недостаточное развитие коллатералей и прямую угрозу развития гипоксии головного мозга пациента. С целью профилактики данного осложнения вшивали протез между ушком правого предсердия (УПП) и одним из наиболее доступных плечеголовных венозных стволов, затем пересекали второй венозный ствол в пределах здоровых тканей. Выделяли свободный участок ствола ВПВ у места впадения в правое предсердие и пережимали его сосудистым зажимом. Опухоль вместе со стволом верхней поллой вены удаляли. При достаточной длине культы ВПВ и плечеголовного венозного ствола производили вшивание второго ПТФЭ протеза (рис.).



Раздельное протезирование плечеголовных вен ПТФЭ-протезами

В случаях, когда опухолевое поражение распространялось на весь ствол ВПВ, на правое предсердие накладывали кисетный шов и полую вену вместе с опухолью удаляли, а второй брахиоцефальный венозный ствол перевязывали. Если давление в верхней поллой вене при ее пережатии не превышало 40 см вод. ст., то после выделения обеих плечеголовных венозных стволов и основания верхней поллой вены, производили их полное пережатие, удаляли опухоль

с последующим протезированием резецированных сосудов. Блок кровотока по ВПВ в связи с ее резекцией и протезированием не превышал 40 минут.

Перед протезированием проводилась гепаринизация больного из расчета 100 ед/кг массы тела. Если при ревизии плечеголовных вен выявлялся продолженный тромбоз, то мы выполняли тромбэктомию с обеих сторон с последующим протезированием. Если выделение одной из плечеголовных вен вследствие тромбоза было затруднено, то такую вену просто перевязывали. Также в связи с инвазией у 8 пациентов были выполнены резекции обоих диафрагмальных нервов, у двух больных были резецированы оба возвратных и оба диафрагмальных нерва. В раннем послеоперационном периоде все больные получали прямые антикоагулянты до 7 дня, с последующим переходом на антиагрегантные препараты длительного применения.

Результаты. После расширенной комбинированной пневмонэктомии плевральная полость велась по стандартной методике с регулярным рентгенологическим контролем положения средостения и ежедневным интраплевральным введением антибиотиков в суточной дозе. В послеоперационном периоде после комбинированной расширенной пневмонэктомии справа с резекцией обоих диафрагмальных и обоих возвратных нервов один пациент потребовал вспомогательную ИВЛ в течение 12 суток и одна пациентка после резекции блуждающих нервов находилась на вспомогательной ИВЛ в отделении интенсивной терапии в течение 3 суток. У остальных пациентов спонтанное дыхание было восстановлено на первые сутки послеоперационного периода. Как правило, пациенты вставали на ноги и передвигались по палате, начиная со 2 суток послеоперационного периода, с 5 – выходили в коридор. ЧСС восстанавливалось до нормальных цифр на 3–4 сутки, аппетит появлялся на 3–4 сутки, болевой синдром купировался на 4–5 сутки после операции. Температура тела, признаки интоксикации нормализовались к 2–3 суткам. Послеоперационные осложнения у выживших пациентов составили 20%. У двоих пациентов имело место местное нагноение мягких тканей области послеоперационной раны, потребовавшее дополнительного дренирования, у 4 пациентов имел место стойкий болевой синдром в области торакотомной раны по типу межреберной невралгии, купированной применением спирт-новокаиновых блокад. Отечность верхних конечностей после

операций сохранялась до 6–12 суток до восстановления коллатерального кровотока. Средние сроки нахождения больных в стационаре составили 28 койко-дней. Качество жизни при выписке пациентов из стационара составило по шкале Карновского 80–90%. В раннем послеоперационном периоде погибли 12 (21,8%) человек. Причиной летальности 7 больных на первые сутки послеоперационного периода была сердечно-сосудистая недостаточность; ТЭЛА явилась причиной смерти у двоих больных на 4 и 6 сутки; ОНМК, пневмония и распространенный тромбоз плечеголовных вен – по 1 пациенту с 12 курсами ПХТ в анамнезе. Высокий процент летальности от сердечно-сосудистой недостаточности в раннем послеоперационном периоде обусловлен наличием у больных миокардиодистрофии на фоне длительной гипертензии в бассейне ВПВ, раковой интоксикации и недостаточным иммунным статусом на фоне предшествующих курсов ПХТ, что подтверждалось данными патологоанатомического исследования. Продолжительность жизни больных после операции составила от 6 до 36 месяцев. В среднем 21 месяц. Пятеро пациентов живут по настоящее время. Остальные умерли в разные сроки от рецидива и генерализации основного заболевания. Тромбоз ПТФЭ-протеза с последующей реканализацией мы наблюдали в двух случаях. Самым неблагоприятным прогностическим признаком оказалось сочетание рака правого легкого с тяжелой (3–4) степенью выраженности СВПВ. Наиболее благоприятным фактором прогноза явилась ранняя (1–2) степень выраженности СВПВ в сочетании с инвазивными тимоматами средостения. Из 12 умерших – 10 пациентов имели распространенную форму немелкоклеточного рака легкого.

Заключение. Результаты наших исследований позволяют считать, что полное удаление всех опухолевых масс вместе с пораженной системой верхней поллой вены и ее притоков с реконструктивно-восстановительным этапом является единственно эффективным способом в комплексном лечении опухолевых поражений органов грудной клетки с синдромом верхней поллой вены. Вовлечение верхней поллой вены и ее притоков в опухолевый процесс не должно рассматриваться как противопоказание к хирургическому лечению поскольку:

Прорастание злокачественной опухоли ограниченного участка стенки вены можно ликвидировать резекцией с последующим швом.

Вовлечение более полуокружности стенки ВПВ или плечеголовных вен можно устранить

резекцией ствола или притоков ВПВ с последующим протезированием.

Длительное безрецидивное выживание больных при прорастании стенки сосуда опухолью, в том числе верхней поллой вены, не позволяет согласиться с представлением о том, что переход опухоли на стенку вены означает неизбежную диссеминацию с неблагоприятным исходом в ближайшие сроки.

Резекция и протезирование системы верхней поллой вены не требует искусственного кровообращения, а безопасное время после пережатия ВПВ не превышает 40 минут.

Наш опыт позволяет считать, что для компенсации венозного оттока, как правило, хватает вшивания протеза только с одной плечеголовной веной.

Исходя из вышеперечисленного, нам представляется справедливым следующий вывод:

Каждый больной с синдромом верхней поллой вены злокачественного происхождения должен рассматриваться как кандидат для хирургического лечения.

Противопоказанием к операции является крайне низкие функциональные резервы организма больного.

Литература

1. *Тарасов, В.А.* Техника резекции и реконструкции магистральных вен в хирургии внутриорганных злокачественных опухолей / В.А. Тарасов, В.В. Ставровицкий, Е.С. Побеголов, Ю.К. Шаров // Сборник докладов второй международной дистанционной научно-практической конференции. СПб. – 2004. – 15–30 декабря.
2. *Ciezki, J.* The palliative role of radiotherapy in the management of the cancer patient / J. Ciezki, R.M. Macklis // *Semin. Oncol.* – 1995. – Vol. 22 (2 Suppl 3). – P. 82–90.
3. *Tarasov, V.A.* Combined surgical treatment of stage IV malignant neoplasms of the chest and abdominal organs involving great vessels, lungs and liver / V.A. Tarasov, Y.K. Sharov [et al.] // *International congress of thorax surgery. Athens, Greece July 1–8, 1997.* – P. 315–318.
4. *Tarasov, V.A.* Diagnosis and surgery of mediastinal masses. / V.A. Tarasov, Y.K. Sharov [et al.] // *2 international congress of thorax surgery. June 24–26, 1998, Bologna, Italy.* – P. 525–529.
5. *Dartevelle, P.* Superior vena cava syndrome EMC / P. Dartevelle, M. de Perrot // *Cardiologie-Angéiologie.* – V. 1, Issue 4, November 2004. – P. 437–442.

6. *Roberts, J.R.* Multimodality treatment of malignant superior vena caval syndrome / J.R. Roberts, R. Bueno, D.J. Sugarbaker // *Chest*. – 1999. – Vol. 116(3). – P. 835–837.
7. *Cordula, C.M.* Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer / C.M. Cordula [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. 24, Issue 6. – P. 1013–1018.
8. *Spaggiari, L.* Superior vena cava reconstruction using heterologous pericardial tube after extended resection for lung cancer / L. Spaggiari, G. Veronesi, M. D'Aiuto // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* Volume. – 2004. – Vol. 26, Issue 3. P. 649–651.
9. *Аксель, Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // *Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2007. – Т. 2. – № 18. – прил. 1.
10. *Бабский, В.И.* Лучевая терапия синдрома верхней полой вены / В.И. Бабский, П.Г. Брюсов, А.П. Серяков. – М.: Медицина, 1998.
11. *Бисенков, Л.Н.* Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания / Л.Н. Бисенков, С.В. Гришаков, С.А. Шалаев. – СПб.: Гиппократ, 1998.
12. *Бисенков, Л.Н.* Одномоментные оперативные вмешательства на легких и других органах при первично-множественном и метастатическом раке / Л.Н. Бисенков, С.А. Шалаев, О.В. Оржешковский, С.К. Платунов, Ф.А. Ефремов // *Хирургия*. – 2005. – № 4. – С. 33–36.
13. *Бураковский, В.И.* Оклюзия верхней полой и безымянных вен / В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия // *Сердечно – сосудистая хирургия*. – 2007. – № 8.
14. *Давыдов, М.И.* Расширенные и комбинированные операции при немелкоклеточным раком легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, А.К. Аллахвердиев, К.К. Лактионов, С.С. Герасимов, Л.А. Никуличев // *Материалы IV российской онкологической конференции*. Москва, 2000, 21–23 ноября.
15. *Михина, З.П.* Синдром сдавления верхней полой вены при раке легкого / / З.П. Михина, М.Б. Бычков, В.С. Горбунова, Н.И. Переводчикова, С.И. Ткачев, Э.Н. Дгебуадзе // *Материалы VII Российской онкологической конференции*. Москва, 2003, 25–27 ноября.
16. *Проценко, С.А.* Синдром верхней полой вены / С.А. Проценко, А.В. Новик // *Практическая онкология*. – 2006. – Т. 7, № 2.
17. *Шавлохов, В.С.* Хирургическое лечение остаточных опухолей средостения и легких у больных с лимфогранулематозом и лимфосаркомой / В.С. Шавлохов, С.Р. Карагюлян // *Российский онкологический журнал*. – 2004. – № 3.
18. *Tayade, B.O., Salvi S.S., Agarwal I.R.* Study of superior vena cava syndrome – aetiopathology, diagnosis and management / B.O. Tayade, S.S. Salvi, I.R. Agarwal // *J. Assoc. Physicians India*. – 1994. – Vol. 42(8). – P. 609–611.

Богданович Алексей Сергеевич
Тел.: 722-02-73
bogdalex@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБШИРНЫМИ И ГИГАНТСКИМИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ

К.В. Павелец, О.Г. Вавилова, М.Ю. Лобанов, А.М. Хаиров

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия
СПбГУЗ «Мариинская больница», Санкт-Петербург, Россия

FEATURES OF PREPARATION FOR SURGERY IN CASES OF LARGE AND GIANT INCISIONAL HERNIAS

K.V. Pavelets, O.G. Vavilova, M.Yu. Lobanov, A.M. Hairon

St. Petersburg the state pediatric academy, Russia
Maryynskaya hospital, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Авторы проанализировали результаты хирургического лечения 106 больных с обширными и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами, которым была выполнена натяжная протезирующая пластика брюшной стенки методом «onlay». Для определения функционального состояния дыхательной системы и риска дыхательных нарушений у 84 (79%) пациентов до операции исследовалась функция внешнего дыхания и определялось среднее расчетное давление в легочной артерии методом доплерэхокардиографии. Произведено сравнение этих методик. Предпочтение следует отдавать доплерэхокардиографии, поскольку ее применение позволяет расширить показания к протезирующей герниопластике и обеспечивает хорошие непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения обширных и гигантских вентральных грыж.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, функция внешнего дыхания, доплерэхокардиография.

Authors have analyzed the results of surgical treatment of 106 patients with large and giant incisional hernias. All patients were operated by onlay technique of synthetic mesh repair with full approximation of the aponeurotic borders. Before operation 84 (79%) patients were investigated by spirometry, moreover pulmonary pressure was measured by dopplercardiometry. Methods were applied to determinate functional condition of breath and risk of pulmonary disorders. These procedures were compared. Preference should be given to dopplercardiometry, because this method helps to expand indications for mesh hernioplasty and leads good short-term and long-term results of surgical treatment in cases of massive incisional hernias.

Key words: incisional hernia, spirometry, dopplercardiometry.

Введение. Ведение предоперационного периода влияет на течение послеоперационного [1]. Известно, что одномоментное вправление содержимого грыжи в брюшную полость без предварительной подготовки может вызвать резкий подъем внутрибрюшного давления, приводящий к нарушению моторики кишечника и смещению органов грудной полости [2]. При этом возникают тяжелые гемодинамические нарушения, связанные с перераспределением объема циркулирующей крови, возникает острая сердечно-легочная недостаточность, а в дальнейшем и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [3]. Развивается так называемый компартмент-синдром, способный привести больного к гибели в первые дни после операции. Считается, что особенно опасны подобные последствия для больных пожилого и старческо-

го возраста, а также пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем [3; 4]. Поэтому крайне важно не просто определить для пациента показания к операции, но и разработать комплекс мероприятий, направленных на подготовку всех систем органов к предстоящей перестройке в работе организма после операции.

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения обширных и гигантских послеоперационных вентральных грыж (ПВГ) путем усовершенствования принципов предоперационной подготовки, а также расширить рамки операбельности данной категории больных.

Материал и методы. С 2001 по 2009 гг. в 6-м хирургическом отделении Мариинской больницы оперированы 106 больных, страдающих о

бширными и гигантскими ПВГ. Согласно классификации К.Д. Тоскина и В.В. Жебровского (1990 г.), обширные грыжи наблюдались у 91 (85,8%), а гигантские – у 15 (14,2%) пациентов. У всех больных грыжи имели срединную локализацию с преимущественным расположением в эпимезогастральной области. Рецидивные грыжи зарегистрированы в 41 (38,7%) случае, неврические грыжи выявлены у 17 (16%) больных. Соотношение женщин и мужчин составило 4:1. Средний возраст пациентов $59,6 \pm 8$ лет, а почти 50% пациентов были старше 60 лет. Минимальный период грыженосительства достигал 6 месяцев, максимальный – 43 года, средний составил 4 года. В исследуемой группе больных ПВГ возникали после различных операций, среди которых преобладали устранение грыжи, холецистэктомия, а также оперативные вмешательства, выполненные по поводу панкреонекроза и перитонита. Следует отметить, что в исследуемой группе 8 (7,5%) человек являлись онкологическими пациентами.

Подавляющее число оперированных было представлено тучными больными. У 102 (96%) человек индекс массы тела превышал нормальные показатели. Избыточная масса тела выявлена у 49 (46%), ожирение I ст. – у 34 (32%), ожирение II ст. – у 16 (15%) и ожирение III ст. – у 3 (3%) больных.

У 99 (93%) больных имели место значимые сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем (табл. 1).

На амбулаторном этапе в течение 2–3 недель проводился начальный этап предоперационной подготовки, направленный на снижение массы тела у больных с ожирением, коррекцию функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, компенсацию сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний. Всем больным с вправимыми грыжами рекомендовалось ежедневное ношение бандажа. Определялась степень риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений, согласно классификации С. Samama; М. Samama (1999). Таким образом, 85 (80,2%) пациентов соответствовали высокой степени риска и лишь 21 (19,8%) – умеренной. Больным с высоким риском тромбоэмболических осложнений обязательно проводился курс антиагрегантной терапии, которая отменялась за 3 суток до операции.

Большое значение мы придавали очистке кишечника перед операцией в качестве одной из мер профилактики его пареза и развития компартмент-синдрома в послеоперационном периоде. Соблюдение этого правила представляло особую важность в случаях симультанных операций, сопровождающихся вмешательствами на толстой кишке. Подготовка кишечника у молодых больных без тяжелой сопутствующей патологии осуществлялась путем приема 4 л раствора препарата «Фортранс» в течение 4 часов за день до операции. Пациенты старшей возрастной группы, страдающие несколькими сопутствующими заболеваниями, готовились раствором «Флит». Последняя схема является

Таблица 1

Характеристика больных по сопутствующим заболеваниям

Сопутствующие заболевания	Количество больных
ИБС, стенокардия напряжения II ф.кл.:	47 (44%)
– ОИМ в анамнезе	6
– ОНМК в анамнезе	5
– сердечная недостаточность II ф.кл. (NYHA)	13
– крайне высокий риск сердечно-сосудистых осложнений	24 (23%)
Фибрилляция предсердий (постоянная форма)	8
Гипертоническая болезнь II–III ст.	86 (81%)
Сахарный диабет II типа	37 (35%)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	5 (4,7%)
Бронхиальная астма (гормонзависимая)	15 (14%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ХВН II ст.)	15 (14%)
Ревматическая болезнь сердца с митральным пороком (МН > МС)	1
Сочетание двух и более сопутствующих заболеваний	72 (68%)

более щадящей в плане переносимости больными, так как не сопровождается приемом большого объема жидкости за короткий промежуток времени, что может привести к нежелательному ухудшению общего состояния пациента перед операцией.

Пациенты проходили тщательное обследование с целью выявления заболеваний, требующих медикаментозной, а иногда и хирургической коррекции. Применялись известные диагностические процедуры, включающие в себя рентгенографию легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию. По показаниям ряду больных производилась фиброколоноскопия, ирригоскопия, спиральная компьютерная томография и доплерография сосудов нижних конечностей. У подавляющего числа пациентов (79%) помимо традиционных инструментальных исследований выполнялась доплерэхокардиография (ДЭХО-КГ) и определялась функция внешнего дыхания (ФВД).

Метод ДЭХО-КГ был использован нами для оценки давления в малом круге кровообращения с целью выявления легочной гипертензии. В исследовании применялся ультразвуковой сканер Voluson-730 с секторным датчиком с частотой 2,5 МГц. В импульсном доплеровском режиме производилось измерение времени ускорения потока (АТ). Исходя из полученной величины определялось среднее расчетное давление в легочной артерии (Рсред.ЛА). Расчет производился по формуле Kitabatake (1983 г.): $\text{Рсред.ЛА} = (0,0068 \times \text{АТ}) + 2,1 \text{ мм рт. ст.}$. Оценка степени легочной гипертензии определялась относительно величины Рсред.ЛА (табл. 2).

У всех 84 (79%) пациентов, которым измерялось Рсред.ЛА, также была исследована ФВД. В исследовании применялся компьютерный спироанализатор «Spirovit SP-1». Однако спирографические показатели удалось определить только у 80 пациентов, поскольку у 4 больных исследование было прекращено ввиду резкого ухудшения самочувствия, возникшей одышки и тахикардии. Для определения выраженности дыхательных нарушений были использованы границы нормальных значений основных спирографических показателей по Л.Л. Шику и Н.Н. Канаеву (1980 г.).

Результаты и обсуждение. Благодаря традиционным методам обследования, у 11 (10%) больных были определены показания к симультанным операциям, в 31 (29%) случае впервые выявлены заболевания, требующие медикаментозной коррекции, а у 14 (13,2%) произведены малоинвазивные лечебные манипуляции, такие как эндоскопическая полипэктомия полипов ободочной кишки. Кроме того, вышеупомянутые исследования подтвердили факт отсутствия прогрессирования основного заболевания у 8 (7,5%) онкологических пациентов, что позволило не только произвести протезирующую герниопластику, но и у 3 из них выполнить симультанные операции, которые заключались в восстановлении непрерывности ободочной кишки.

По результатам ФВД нарушения функционального состояния внешнего дыхания выявлены у 75 (93,75%) больных (табл. 3). Снижение жизненной емкости легких у этих пациентов было связано с обструкцией бронхов среднего и мелкого калибра.

Таблица 2

Оценка степени легочной гипертензии

Степень легочной гипертензии			
пограничная	умеренная	значительная	высокая
Рсред.ЛА: 12–19,99 мм рт. ст.	Рсред.ЛА: 20–39,99 мм рт. ст.	Рсред.ЛА: 40–59,99 мм рт. ст.	Рсред.ЛА: Более 60 мм рт.ст.

Таблица 3

Характеристика больных по степени отклонения основных спирографических показателей от нормы

Сроки исследования	Норма	Условная норма	Отклонения		
			умеренные	значительные	резкие
До операции	0	5 (6,25%)	5 (6,25%)	41 (51,25%)	29(36,25%)

Ориентируясь на общепринятый алгоритм определения противопоказаний к плановой герниопластике, мы должны были бы отказать в операции трети больным (36,25%), у которых зарегистрированы резкие отклонения спирографических показателей от нормы [1; 4]. Однако все эти пациенты успешно перенесли натяжную протезирующую пластику. По нашему мнению, большое число неудовлетворительных показателей ФВД говорит не столько о наличии obstructивных или рестриктивных заболеваний легких, сколько о значительном размере грыжевого выпячивания, которое дискоординирует дыхательную функцию мышц брюшной стенки. В этой связи отклонение спирографических показателей от нормы является скорее не противопоказанием, а показанием к реконструкции передней брюшной стенки, призванной восстановить работу брюшно-кавальной помпы, а значит и улучшить дыхательную функцию.

В решении вопроса о возможности операции и риске дыхательных осложнений мы ориентировались на показатели ДЭХО-КГ. Таким образом, до операции Рсред.ЛА находилось в пределах нормы у 24 человек (28,6%), пограничная легочная гипертензия имела место у 54 пациентов (64,3%), умеренная – у 6 больных (7,1%). Последней группе пациентов проводилась дополнительная медикаментозная коррекция под контролем терапевта, поскольку к операции допускались только те больные, у которых Рсред.ЛА не превышало 20 мм рт. ст. Этим пациентам дополнительно назначались средства из группы блокаторов «медленных» кальциевых каналов, а именно «Амлодипин», в дозировке 2,5–7,5 мг/сут. с учетом массы тела и возрастных особенностей. Благодаря своему плеотропному действию, данный препарат достоверно снижает легочную гипертензию, улучшает показатели левого желудочка, а также обладает антиангинальным и гипотензивным действием. Амлодипин оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротекторное действие при ИБС, не влияет на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторной тахикардии и тормозит агрегацию тромбоцитов. После недели приема препарата Рсред.ЛА у больных стало меньше 20 мм рт. ст., и все они были допущены к хирургическому лечению.

Все больные успешно перенесли натяжную протезирующую пластику передней брюшной стенки методом «onlay» в плановом порядке с применением эндотрахеального наркоза. Всем пациентам в послеоперационном периоде поми-

мо антибактериальной терапии производились мероприятия, направленные на профилактику тромбоэмболических осложнений: использовался компрессионный трикотаж, прямые антикоагулянты, а также ранняя активизация.

У 17 (16%) пациентов были произведены симульгантные оперативные вмешательства. Случаев компартмент-синдрома и летальных исходов не было. Системные осложнения зарегистрированы у 2 (1,9%) больных: 1 – ОНМК, 1 – ТЭЛА мелких ветвей. Местные осложнения выявлены в 13 (12,3%) случаях, из них серомы были у 6 (5,7%), а длительная лимфоррея – у 7 (6,6%) больных. Случаев инфицирования и нагноения протеза не было. Больные обследованы в сроки от 1 до 9 лет – рецидив зарегистрирован в 2 случаях (1,98%).

Выводы:

1. Для определения противопоказаний к герниопластике у больных с обширными и гигантскими ПВГ, а также для оценки возможных дыхательных осложнений у этих пациентов не следует всецело ориентироваться на данные ФВД.

2. На современном этапе в решении подобных вопросов стоит отдавать предпочтение ДЭХО-КГ, поскольку эта методика обладает рядом преимуществ. Допплерэхокардиографическое исследование является объективной, неинвазивной, безопасной и информативной процедурой, которая воспроизводима в 100% случаев, занимает мало времени и может применяться в послеоперационном периоде, в том числе «у постели больного». Методика ДЭХО-КГ позволяет еще до операции выявить скрытую легочную гипертензию и провести контроль ее лечения, что снижает риск системных осложнений после хирургического вмешательства.

3. Соблюдение вышеописанных принципов предоперационной подготовки в плановом порядке позволяет у большинства больных с обширными и гигантскими ПВГ выполнить натяжную протезирующую герниопластику, то есть произвести радикальную реконструкцию передней брюшной стенки, с хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

Литература

1. Жебровский, В.В. Хирургия грыж живота. / В.В. Жебровский. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 384 с.
2. Егиев, В.Н. Проблемы и противоречия «ненатяжной» герниопластики / В.Н. Егиев, Д.В. Чижов // Герниология. – 2004. – № 4 – С. 3–7.

3. *Nieuwenhuizen, J.* Indications for incisional hernia repair: an international questionnaire among hernia surgeons / J. Nieuwenhuizen, G.J. Kleinrensink, W.C.J. Hop [et al.] // *Hernia*. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 223–225.

4. *Фелештинский, Я.П.* Выбор способа аллопластики при гигантских послеоперационных вентральных грыжах с учетом мониторинга внутрибрюшного давления / Я.П. Фелештинский, В.И. Мамчич, В.А. Дубенец // *Герниология*. – 2007. – № 4 – С. 12–14.

Паваелец Константин Вадимович
Тел.: 997-24-97

КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.И. Шугаев, В.П. Земляной, Л.В. Красавцева, А.К. Сухомлин

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

GASRIC AND DUODENAL ULCERS FOR OLD-AGE PATIENTS

A.I. Shugaev, V.P. Zemlynoy, L.V. Krasavceva, A.K. Suhomlin

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Статья посвящена актуальным проблемам диагностики и лечения язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки в группе больных пожилого и старческого возраста. В работе представлены особенности хронических язв, впервые возникших в пожилом и старческом возрасте, отличающейся по патогенезу, эндоскопической картине и лечению. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике различных язвенных поражений.

Ключевые слова: язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, пожилой и старческий возраст.

The article is devoted to the actual problems of diagnostic and treatment of ulcer defects of a gastric and duodenal gut at patients of elderly and senile age. In work features of the chronic ulcers which for the first time have arisen at elderly and senile age are presented. The special attention is given for differential diagnostic of various variants of ulcer defeats.

Key words: gastric and duodenal ulcer, old-age patients.

Введение. Большинство работ, посвященных анализу язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки (12пк) у лиц пожилого и старческого возраста, касаются особенностей клинических проявлений и тактики лечения язвенной болезни, без учета сроков возникновения этой патологии у рассматриваемого контингента больных. Лишь немногие исследователи придают значение этому фактору. Так, Л.Н. Валенкевич (1987) в пожилом и старческом возрасте выделяет 3 формы язвенных поражений желудка:

- 1) язвенная болезнь, начавшаяся до периода наступления старости;
- 2) язвенная болезнь, возникшая после 60 лет;
- 3) старческие язвы.

Т.И. Желнова и соавт. (1995) различают язвенную болезнь, начавшуюся в молодости и рецидивирующую многие годы; язвенную болезнь, возникшую после 60 лет, т.е. язвенная болезнь у пожилых; старческие язвы, возникшие после 80 лет.

Аналогичной классификации придерживаются О.В. Коркушко и соавт. (1993) и В.Т. Ивашкин (1999), выделяя:

- 1) язвенную болезнь «старую», длительно существующую, которая возникла в молодом и среднем возрасте;

- 2) язвенную болезнь «позднюю», начавшуюся и развивающуюся в пожилом и старческом возрасте;

- 3) «старческие» язвы, являющиеся, симптоматическими язвами, обусловленные нарушением кровообращения в результате заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной систем, приемом определенных лекарственных препаратов и другими факторами.

Несмотря на наличие большого количества публикаций, посвященных разработке и обоснованию подходов к выбору лечебной тактики при рассматриваемой патологии (Барановский А.Ю., 2001; Воронина Л.П. 2008; Гончарик И.И., 2002; Ивашкин В.Т., 2008; Fujishiro M. et al., 2010; Wang Y.R. et al., 2010), язвенные поражения желудка и 12пк, возникающие в различные периоды жизни у больных пожилого и старческого возраста, остаются еще мало изученной проблемой, поэтому целью нашей работы является совершенствование диагностической и лечебной тактики при язвенных поражениях у рассматриваемой категории больных.

Материалы и методы исследования. В основу настоящего исследования положен анализ клинико-эндоскопических особенностей язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у 357 больных, из которых 307 больных пожилого и старческого возраста, и 50 больных

молодого и среднего возраста, которые были включены в качестве контрольной группы при оценке особенностей эндоскопической и клинической картины.

Частота и характер сопутствующих заболеваний у 307 больных были следующими: церебральный атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия – 269 (87,6%); гипертоническая болезнь 2–3 ст. – 227 (30,6%); сердечная недостаточность 3–4 функционального класса – 105 (34,2%); ИБС, стенокардия напряжения 3–4 ф. класса – 94 (30,6%); хр. обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность 1–3 ст. – 56 (18,2%); посттромбофлебитический синдром – 56 (18,2%); сахарный диабет 1 и 2 типов – 53 (17,3%); хр. пиелонефрит, хр. почечная недостаточность – 47 (15,3%); ИБС, нестабильная стенокардия – 41 (13,3%); полиорганная недостаточность – 39 (12,7%); острые нарушения мозгового кровообращения – 35 (11,4%); ИБС, острый инфаркт миокарда – 16 (5,2%); цирроз печени – 10 (3,3%). Общее число сопутствующих заболеваний у 307 больных пожилого и старческого возраста составляло 1048.

Анализируемые больные составили 3 группы: 1) Больные пожилого и старческого возраста с хроническими язвами, как проявление язвенной болезни, возникшей еще в ранних периодах жизни («старые» язвы) – 85 человек; 2) 170 пациентов с хроническими язвами, впервые возникшими в пожилом и старческом возрасте – «поздние» язвы; 3) 52 пациента пожилого и старческого возраста с острыми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки.

Выполнено 714 эндоскопических исследований, включая повторные и контрольные осмотры, определение *Helicobacter pylori* (Hр) до и после лечения, гистологическое исследование биопсийного материала.

Биопсия во время эндоскопии производилась по общепринятым принципам. Препарат фиксировали в 10% нейтральном формалине и проводили цитоморфологическое исследование.

Кроме эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в 52 случаях произведены рентгенологические исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, которые проводились на аппарате Sireskor CX – S, фирмы Siemens с бариевой взвесью.

Консервативная терапия включала: комбинацию антибактериальных препаратов, входящих в схемы антихеликобактерной терапии; ингибиторы протонной помпы; спазмолитики

и м-холинолитики; антацидные и обволакивающие средства; прокинетики; цитопротекторы; дезагреганты; седативные средства; физиотерапию; экстракорпоральные методы лечения (ВЛОК, УФО крови). При лечении сопутствующих заболеваний при язвенных поражениях желудка и 12пк по возможности исключали препараты, влияющие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки: препараты, содержащие резерпин, кортикостероидные гормоны, нестероидные противовоспалительные препараты.

Эффективность лечения оценивали, рассчитывая частоту рубцевания язв, уменьшение размеров язвенного дефекта и клинических проявлений язвенной болезни.

Результаты и их обсуждение.

Хронические язвы при язвенной болезни, возникшей еще в молодом или среднем возрасте («старые» язвы). В группе больных с длительной язвенной болезнью преобладали мужчины. Средняя продолжительность язвенного анамнеза составляла 24 года. «Старые» язвы несколько чаще локализовались в 12пк – 47(55,3%), в желудке – 38 (44,7%) .

«Старая» язвенная болезнь в пожилом и старческом возрасте проявлялась несколькими вариантами:

1) бессимптомный (8,9%), когда язвы случайно были обнаружены при эндоскопическом исследовании;

2) диспептический (8,9%) – характеризуется изжогой, отрыжкой воздухом, запорами, рвотой;

3) Болевой, характеризующийся болями в эпигастральной области, которые возникали через 1–1,5 час после еды или носили характер «голодных» (14,4%). В отличие от больных молодого и среднего возраста болевой синдром не носил столь выраженного характера;

4) сочетанный (38,9%), отличавшийся болями в правом подреберье, в эпигастральной области, связанный с приемом пищи, ночными болями, снижением аппетита, тошнотой, изжогой, рвотой, неустойчивым стулом, иногда запорами;

5) латентный (28,9%), когда язвенная болезнь впервые проявлялась осложнениями – кровотечением, перфорацией, стенозом. В 6% случаев наблюдалась малигнизация язв.

«Старая» язвенная болезнь у больных пожилого и старческого возраста по анатомическим особенностям и клиническому течению отличалась от язвенной болезни у лиц молодого и среднего возраста. У пожилых больных чаще

наблюдалась слабость, снижение массы тела, анемия; в 2 раза чаще, чем в молодом возрасте, наблюдались профузные кровотечения; чаще, чем у молодых, кровотечение сочеталось с перфорацией. В большинстве случаев локализация язвенного дефекта была на задней стенке тела, в антральном отделе желудка и на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки. При рентгеновском исследовании «старая» язвенная ниша, как правило, была округлой или овальной формы, чаще небольших размеров с выраженным воспалительным валом, обычно перекрывающим в зоне поражения дефект наполнения. При эндоскопическом исследовании хроническая язва в стадии «острых краев» имела округлую, овальную, эллипсоидную или щелевидную форму, края язвы валикообразные, высокие, дно язв покрыто фибринозными наложениями серовато-белого или грязно-желтого цвета, слизистая вокруг язв имела повышенную ранимость и кровоточивость. При гистологическом исследовании определялся хронический гастрит с очагами фиброза, участками атрофии, лимфоплазмоцитарной инфильтрации, пластами грануляционной ткани, множественными эозинофильными лейкоцитами. В дне язв определялись пласты волокнистой ткани, замещающие обширные участки мышечной оболочки. При «старых» язвах определялся в 86% случаев при язвах двенадцатиперстной кишки, при язвах желудка – в 77% случаев.

Результаты консервативного лечения в группе не оперированных 57 больных со «старой» язвой: рубцевание язвы – 23, уменьшение язвы в размерах с клиническим улучшением – 19, без перемен – 15. Эффективность консервативного лечения при стационарном лечении в течение трех недель у больных со «старой» язвой – 73,7%. Следует отметить, что полная эпителизация диагностирована только у 19 из 57 человек (33,3%). Средний койко-день – 24.

28 больным этой группы потребовалось оперативное лечение в связи с различными осложнениями (перфорация, кровотечение, стеноз). Из них оперированы только 20 человек, 8 пациентов отказались от операции. Характер оперативных вмешательств в группе оперированных больных: резекция желудка – 13, гастроэнтероанастомоз – 3, прошивание кровоточащего сосуда в язве с пилоропластикой – 1, стволовая ваготомия с пилоропластикой – 1, ушивание перфорации – 2.

Все 8 человек, отказавшиеся от операции, погибли. В группе из 20 оперированных больных умерло 4, послеоперационная летальность

составила 20%. Причины смерти оперированных больных: острый инфаркт миокарда – 1, прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность – 2, печеночно-почечная недостаточность – 1.

Хронические язвы, впервые возникшие в пожилом и старческом возрасте («поздние» язвы). При хронических язвах, впервые возникших в пожилом и старческом возрасте, длительность язвенного анамнеза до 6 месяцев прослеживалась у 148 (87%), до 5 лет – у 22 (13%) больных. Из 170 больных этой группы у 109 (64,1%) язвы локализовались в желудке и только у 61 (35,9%) – в 12 пк.

В отличие от «старых», клиническая картина «поздних» язвенных поражений была более выраженной, о чем свидетельствует снижение частоты бессимптомного варианта, который наблюдался в 2 раза реже (4,7%), и значительно возрастал удельный вес сочетанного варианта – 47,6%. Разница в частоте других вариантов клинических проявлений была статистически недостоверна: болевой – 15,3%; диспептический вариант – 10,6%; латентный – 21,8% ($P \geq 0,05$).

При рентгеновском исследовании «поздних» язв желудка отсутствовал симптом инфильтративного вала вокруг ниши; не наблюдалось признаков повышенной желудочной секреции и выраженной воспалительной перестройки рельефа слизистой оболочки; язвенная ниша округлой или овальной формы.

При эндоскопическом исследовании «поздняя» язва в фазе обострения имела округлую или овальную форму, «штампованный» вид, в виде «пробойника», края язвы обычно невысокие, с четкими контурами, без выраженного периульцерозного воспаления, глубина язв была различной, дно покрыто фибринозным налетом. При гистологическом исследовании определялись морфологические признаки атрофического гастрита, наблюдались изменения структурных элементов подслизистого слоя: истончение, появление диффузных клеточных инфильтратов; определялись фрагменты соединительнотканых волокон в дне или краях язвы, интестинальная метаплазия желез, преимущественно пилорических, гиперплазия лимфоидной ткани. При определялся в 100% случаев при «поздних» язвах желудка и двенадцатиперстной кишки. Случаев малигнизации не выявлено.

При проведении комплексной консервативной противоязвенной терапии в этой группе больных особый акцент был сделан на эрадикацию *Helicobacter pylori*, поскольку в отличие от

«старых» язв, в случаях «поздних» язв желудка и двенадцатиперстной кишки Нр определялся в 100% случаев.

У лиц пожилого и старческого возраста с «поздней» язвенной болезнью проводили эрадикацию двух-, трех- и четырехкомпонентными схемами. Двухкомпонентная терапия язвенной болезни включала: омепразол 20 мг 2 раза в сутки – 14 дней, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки – 14 дней. Трехкомпонентная терапия в течение 7 дней: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки. Квадротерапия в течение 7 дней: омепразол 20 мг 2 раза, висмута субцитрат 120 мг 4 раза, амоксициллин 500 мг 4 раза, метронидазол 200 мг 4 раза в сутки. Четырехкомпонентная схема, включавшая еще и препараты висмута, была наиболее эффективна при «поздних» язвах. Эффективность эрадикационной 2-компонентной терапии – 82,6%; 3-компонентной – 82,4%; 4-компонентной – 92,3%.

Результаты консервативного лечения у 109 больных пожилого и старческого возраста с «поздними» язвами: рубцевание язвы – у 51, уменьшение язвы в размерах – у 44, без перемен – у 14 больных. Средний койко-день – 25. Эффективность консервативной терапии – 87,2%. Следует отметить, что полная эпителизация язвенных дефектов, при стационарном лечении в среднем до 25 дней наступила только у 51 из 109 (46,8%).

61 из 170 больных (35,9%) с «поздними» язвами было показано оперативное лечение по поводу различных осложнений язвенной болезни, однако оперировано только 44 человека. 17 больных отказались от оперативного вмешательства.

В группе оперированных больных: резекция желудка – 27, гастроэнтероанастомоз – 3, иссечение язвы с пилорoduоденопластикой – 2, проксимальная ваготомия – 1, стволовая ваготомия с пилоропластикой – 1, прошивание кровоточащего сосуда – 5, ушивание перфорации – 5. Из 44 оперированных больных умерло 21, послеоперационная летальность составила 47,7%. Причинами летальных исходов были: острый инфаркт миокарда – 1, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 4, нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность – 12, разлитой фибринозно-гнойный перитонит с интоксикацией и дистрофией внутренних органов – 3, тяжесть сопутствующих заболеваний, массивная кровопотеря – 1.

«Поздние» хронические язвы следует отнести к особой нозологической форме, которая по патогенезу, клинике и эндоскопической картине отличается от классической язвенной болезни – «болезни Крювелъе».

Представленные данные свидетельствуют о некоторых особенностях течения хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки, впервые выявленных в пожилом и старческом возрасте. Они заключаются в позднем развитии язв желудка и двенадцатиперстной кишки, характеризуются особенностями клинической и эндоскопической картины – язвенный дефект всегда выявлялся на фоне атрофического гастрита, когда кислотно-пептический фактор уже не имеет важного значения. При этом варианте увеличивается до 100% удельный вес Нр. В патогенезе «поздних» хронических язв возрастает роль факторов, способствующих ослаблению защитных свойств слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Они развивались, по нашим данным, на фоне генерализованного атеросклероза, гипертонической болезни, хронических неспецифических заболеваний легких и других заболеваний, способствующих нарушению микроциркуляции в слизистой оболочке желудка.

Острые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Анамнез у больных с острыми язвами отсутствовал или был очень коротким. Начало заболевания острое, без предвестников, на фоне основного заболевания, нарушающего макро- и микроциркуляцию. Клиническая картина острых язв характеризовалась неприятными ощущениями в эпигастриальной области, проходящими после приема пищи; у ряда больных наблюдалась изжога, отрыжка воздухом, тошнота, рвота, головокружение, слабость. Из 52 больных пожилого и старческого возраста у 5 развились осложнения в виде кровотечений, остановленных эндоскопическими методами гемостаза.

Различали 2 вида острых язв: плоские и кратерообразные. Острые язвы чаще были множественными, их форма округлая или овальная, реже – полигональная. Дно острых язв обычно некротическое с участками гематина, иногда покрыто серовато-желтым фибрином или сгустком крови, после отторжения некротических масс дно язвы было серо-красным. Диаметр острых язв колебался от 2–3 мм до 2–3 см и более. Вокруг острых язв отсутствовал периульцерозный воспалительный вал, как при хронических язвах, но наблюдался ярко-красный ободок воспалительной гиперемии.

Острые язвы, как правило, располагались на отечной слизистой оболочке, покрытой вязкой слизью и фибрином, отличались повышенной контактной ранимостью и кровоточивостью. Форма большинства острых язв клиновидная, вершина клина обращена в толщу стенки желудка, язвы в этих случаях имели подрывтый нависающий оральный край и пологий аборальный. В области подрывтого края некроз и пропитывание фибрином дна язвы выражены значительно больше, чем у противоположного пологого края. При микроскопическом исследовании в дне и краях эрозивного или язвенного дефекта определялась узкая зона не-

кротизированных тканей и лейкоцитарной инфильтрации.

Заживление острых язв и эрозий сопровождается полной эпителизацией или (реже) формированием нежного розового рубца. При острых язвах желудка и двенадцатиперстной кишки Нр определялся в 70% случаев. Эффективность трехнедельной консервативной терапии в условиях стационара при язвах желудка – 62,5%, при язвах двенадцатиперстной кишки – в 100% случаев.

Дифференциально-диагностические критерии язвенных поражений желудка и 12 пк представлены в таблице.

Характеристика «старых», «поздних» и острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных пожилого и старческого возраста

Параметры	«Старая» хроническая язва		«Поздняя» хроническая язва		Острые язвы	
	желудок	ДПК	желудок	ДПК	желудок	ДПК
Число обследованных больных	38 (44,6%)	47 (55,2%)	109 (64,1%)	61 (35,9%)	32 (61,5%)	20 (38,5%)
Длительность заболевания	от 11,5 до 40 лет и более		От 1 до 5 мес. – 87%, От 1 до 5 лет – 13%		Внезапное начало, без предвестников	
Преимущественная локализация язвенного дефекта	Антральный отдел	Передняя стенка	Малая кривизна и задняя стенка тела	Передняя и задняя стенки	Антральный отдел и малая кривизна тела желудка	Передняя и задняя стенка
Размеры язвенного дефекта	Малые и средние		Малые, средние и большие		Средние, большие и гигантские	
Форма язв	Округлая, с неровными контурами, глубокая, с воспалительным валом вокруг, одиночная		Округлая, имеет «штампованный» вид, неглубокая, без воспалительного вала вокруг		Полигональные, множественные, поверхностные	
Слизистая оболочка вокруг язвы	Атрофический и неатрофический гастрит		Атрофический гастрит, поверхностные эрозии		Отечная, эрозии	
Гистологическая характеристика	На фоне атрофического и неатрофического гастрита грубые соединительнотканые волокна в дне или краях язвы		На фоне атрофии слизистой расширяется зона некроза, соединительно-тканые волокна в дне язвы		На фоне атрофии слизистой, множество микроэрозий, лимфоидная инфильтрация	
<i>Helicobacter pylori</i> , %	88,8		100		70	

Параметры	«Старая» хроническая язва		«Поздняя» хроническая язва		Острые язвы	
	Желудок	ДПК	желудок	ДПК	желудок	ДПК
Эффективность консервативной терапии, %	73,7%		87,2%		100%	
Полная эпителизация язвы	33,3%		46,8%		100%	
Осложнения	32,4%		35,9%		9,5%	

Высокий удельный вес различного рода осложнений у больных со «старыми» и «поздними» хроническими язвами потребовал оперативных вмешательств, сопровождавшихся высокой летальностью – 20% при «старых» и 47,7% – при «поздних» язвах, что в определенной мере могло быть связано с завышением объема вмешательства, о чем свидетельствует большое число резекций желудка. Последняя считается радикальным методом лечения язвенной болезни, однако приемлема только для узкого круга лиц пожилого и старческого возраста, способных перенести такой объем вмешательства. Для основного контингента больных этих возрастных групп, отягощенных рядом сопутствующих заболеваний, они должны выполняться в минимальном объеме.

Выводы:

1. При язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки у больных пожилого и старческого возраста следует выделять хронические и острые язвы: хронические язвы, как проявление язвенной болезни, возникшей еще в молодом или среднем возрасте («старые» язвы), и «поздние» язвы, впервые возникшие в пожилом и старческом возрасте. Указанные поражения отличаются по патогенезу, клинко-эндоскопической картине и лечению.

Литература:

1. Барановский, А.Ю. Реабилитация гастроэнтерологических больных в работе терапевта и семейного врача / А.Ю. Барановский. – СПб. : Фолиант. – 2001.

2. Валенкевич, Л.Н. Гастроэнтерология в гериатрии / Л.Н. Валенкевич. – Л. : Медицина. – 1987. – С. 6–13, 42–89.

3. Воронина, Л.П. Язвенная болезнь в практике гериатра / Л.П. Воронина // Медицинские новости. – 2008. – № 15. – С. 28–32.

4. Гончарик, И.И. Клиническая гастроэнтерология / И.И. Гончарик. – Минск : Интерпрес-сервис. – 2002.

5. Желнова, Т.И. Практическая гериатрия : руководство для врачей / Т.И. Желнова, О.Г. Яковлев, Т.В. Карцева, В.М. Капустин ; под ред. Г.П. Котельникова, О.Г. Яковлева. – Самара, 1995. – С. 198–221.

6. Ивашкин, В.Т. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин // Гериатрия, 1999. – Т. 7, № 16. – С. 44–50.

7. Клиническое руководство по гастроэнтерологии : руководство для практических врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М. : Анахарсис. – 2008.

8. Коркушко, О.В. Гериатрия в терапевтической практике / О.В. Коркушко, Д.Б. Чеботарев, Е.Г. Калиновская. – Киев : Здоровье, 1993 – С. 93–97, 575–592.

9. Fujishiro, M. Current managements and outcomes of peptic and artificial ulcer bleeding in Japan / Fujishiro M. [et al.] // Dig Endosc. 2010 Jul;22 Suppl 1:S9–14.

10. Wang, Y.R. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006 / Y.R. Wang, J.E. Richter, D.T. Dempsey // Ann Surg. 2010 Jan;251(1):51–8.

Земляной Вячеслав Петрович
e-mail: vyacheslav.zemlyanoy@spbmapo.ru

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАДНЕГО КАПСУЛОРЕКСИСА В ПРОФИЛАКТИКЕ ВТОРИЧНЫХ КАТАРАКТ

Л. И. Балашевич, К. В. Пензева, Ю. В. Тахтаев

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ON THE QUESTION OF SAFETY AND EFFECTIVENESS OF POSTERIOR CAPSULOUREXIS IN THE PREVENTION OF SECONDARY CATARACTS

L. I. Balashevich, K. V. Penzeva, U. V. Takhtaev

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Л. И. Балашевич, К. В. Пензева, Ю. В. Тахтаев, 2011

Помутнение задней капсулы хрусталика является частой причиной снижения остроты зрения после хирургии катаракты. Одним из хирургических способов профилактики вторичных катаракт является первичный задний капсулорексис. Данная методика при правильном соблюдении техники ее выполнения является безопасной процедурой, обеспечивающей с первых дней после операции высокую и стабильную остроту зрения.

Ключевые слова: первичный задний капсулорексис, фактоэмульсификация, вторичная катаракта.

Posterior capsule opacification is a frequent cause of impaired visual acuity after cataract surgery. One of the surgical ways to prevent secondary cataract is the primary posterior capsulorhexis. This method is at the correct observance of the safety of its implementation is a safe procedure, providing the first days after surgery high and stable visual acuity.

Key words: primary posterior capsulorhexis, phacoemulsification, secondary katarakta.

Помутнение задней капсулы хрусталика является наиболее частой причиной снижения остроты и качества зрения после хирургии катаракты с имплантацией ИОЛ. По данным литературы, частота помутнения задней капсулы хрусталика, требующая YAG-лазерной дисцизии, составляет от 10 до 50% [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Многочисленные публикации последних лет, посвященные проблемам фактоэмульсификации катаракты, свидетельствуют о том, что данный способ удаления катаракты не только не решил проблему вторичной катаракты, но сделал ее еще больше актуальной [1, 2, 6, 8]. Профилактика помутнений задней капсулы хрусталика занимает умы исследователей не одно десятилетие и охватывает целый комплекс мероприятий [2, 3, 6, 7]. Среди них можно выделить хирургические методики и конструктивные особенности ИОЛ, связанные с ее биосовместимостью, способностью к адгезии, формой края оптики. В настоящее время клинически доказано, что применение интраокулярных линз с острым краем оптики и высокой биоадгезивной способностью материала существенно снижает вероятность возникновения помутнений задней капсулы [7, 8, 9, 10, 11]. Однако, несмотря на постоянное усовершенствование конструкций ин-

траокулярных линз и поиск новых материалов для ее изготовления, риск развития вторичной катаракты сохраняется довольно высоким, особенно у молодых пациентов [11].

До настоящего времени YAG-лазерная капсулотомия оставалась методом выбора в лечении вторичной катаракты [2, 3, 7, 12]. Однако даже проведение дозированной лазерной дисцизии связано с риском развития таких осложнений, как макулярный отек (в среднем у 0,9% пациентов) [12,13], отслойка сетчатки (от 0,08 до 2% случаев) [13,14, 15, 16], реактивный подъем внутриглазного давления (по данным ряда авторов, может достигать 20–43% случаев) [13], эпителиально-эндотелиальная дистрофия (от 2,1 до 7,3%) [16], повреждение ИОЛ (в среднем 20%) [17].

В настоящее время описано достаточно много способов профилактики вторичной катаракты, связанных с фармацевтическими и иммунологическими методами воздействия на зоны роста хрусталиковых волокон. Но они не нашли широкого применения в клинике из-за недостаточной эффективности, сложности дозировки, целого ряда побочных отрицательных эффектов [2].

В течение последних десятилетий интерес к хирургическим способам профилактики развития вторичной катаракты не угасает [1, 4, 5, 18,

19, 20]. Были предложены методы, включающие увеличение диаметра вскрытия передней капсулы хрусталика, чтобы убрать возможные зоны роста хрусталиковых волокон, механической полировки задней капсулы хрусталика и разрушение экваториальных зон роста, введение внутрикапсульного кольца с целью создания механического препятствия для миграции эпителиальных клеток хрусталика. Наша работа посвящена одному из хирургических способов профилактики помутнения задней капсулы хрусталика – первичному заднему капсулорексису как методу, радикально решающему проблему формирования вторичных катаракт у взрослых пациентов не только в ближайшем, но и отдаленном послеоперационном периоде.

Техника первичного заднего капсулорексиса была предложена в 1990 году Н. W. Gimbel [20]. Данная методика часто используется в педиатрической практике в сочетании с передней витректомией или без нее [18], но редко применяется у взрослых из-за целого ряда причин, связанных с риском развития интраоперационных и послеоперационных осложнений [2, 4, 19, 21]. В современной литературе имеются лишь единичные сообщения о частоте развития макулярных отеков, дислокаций ИОЛ, повреждений передней гиалоидной мембраны с выпадением волокон стекловидного тела, связанных с выполнением первичного заднего капсулорексиса [1, 4, 18, 21, 22]. Таким образом, вопрос о безопасности и эффективности данного вмешательства в хирургии возрастной катаракты остается актуальным.

Целью настоящей работы является изучение безопасности первичного заднего капсулорексиса как метода профилактики развития вторичной катаракты у взрослых.

Материалы и методы. Операции выполнялись в период с ноября 2009 по декабрь 2010 г. В исследование были включены 102 пациента в возрасте от 22 до 76 лет. Средний возраст составил $56,4 \pm 2,4$ года ($M \pm m$). У всех пациентов была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией гидрофобной акриловой интраокулярной линзы модели (AcrySof SN60AT, SN60D3 ReSTOR, SN6AD3 ReSTOR, SN6AD1 ReSTOR). Исследуемые пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от техники операции. В первой группе пациентов выполнялся первичный задний капсулорексис (57 пациентов), во второй группе задний капсулорексис не выполнялся (45 пациентов). Все пациенты были обследованы по стандартной методике, включаю-

щей: визометрию, рефрактометрию, офтальмометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, гониоскопию, осмотр глазного дна, эндотелиальную микроскопию, ультразвуковое А-сканирование. Также была выполнена: оптическая когерентная томография сетчатки (в различные сроки), оптическая когерентная томография переднего отрезка глазного яблока (в различные сроки). Была проведена сравнительная оценка толщины сетчатки в обеих группах по данным оптической когерентной томографии на аппарате «Cirrus HD-OCT 4000» (Carl Zeiss Meditec), частота развития макулярного отека. Было выполнено сравнение остроты зрения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах. Были оценены сроки адгезии задней капсулы хрусталика и имплантируемой интраокулярной линзы на аппарате «OCT Visante» (Zeiss). Максимальный срок наблюдения составил 13 месяцев.

Техника операции. Операционный доступ производили в верхней части роговицы путем выполнения роговичного тоннельного разреза

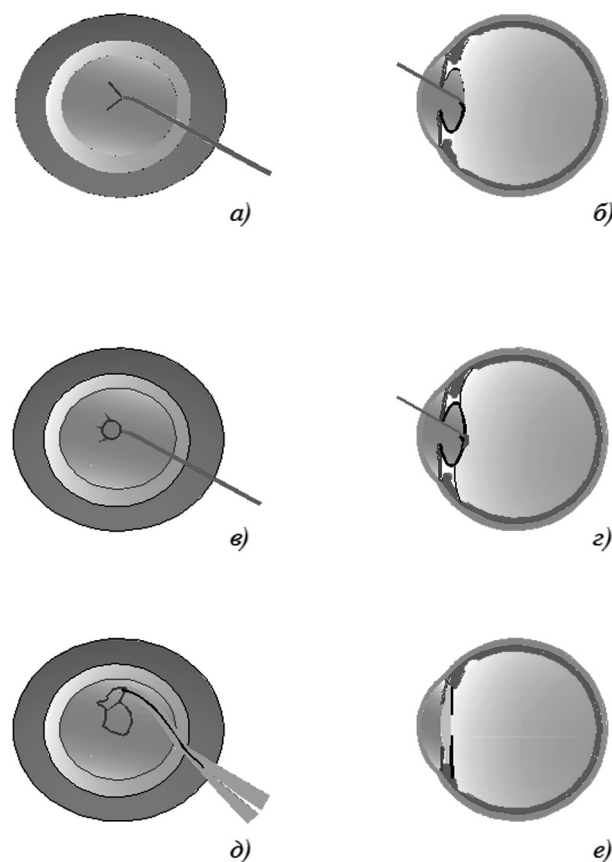


Рис. 1. Этапы формирования первичного заднего капсулорексиса:

- а, б – вскрытие задней капсулы иглой 30 калибра;
- в, г – введение вязкоэластика под заднюю капсулу;
- д – выполнение заднего капсулорексиса пинцетом;
- е – положение ИОЛ в капсульном мешке

длиной 2,2 мм. Переднюю камеру заполняли вискоэластиками Viscoat и Provisk. Вскрытие передней капсулы хрусталика осуществляли путем формирования переднего капсулорексиса диаметром 5,5–6,0 мм. После гидродиссекции и последующей аспирации хрусталика в первой группе пациентов выполняли первичный задний капсулорексис. Техника вскрытия задней капсулы представлена на рис. 1. Предварительно капсульный мешок заполняли вискоэластиком Provisk. С помощью иглы 30 калибра в центре задней капсулы формировали клапан. Под заднюю капсулу вводили Provisk, отодвигая переднюю гиалоидную мембрану, затем с помощью капсульного пинцета формировали задний капсулорексис диаметром 4,0–4,5 мм. Имплантацию интраокулярной линзы осуществляли в капсульный мешок. После аспирации вискоэластика из капсульного мешка, из передней и задней камеры выполняли герметизацию краев раны путем гидратации роговицы.

Результаты. Через неделю после операции острота зрения для дали без коррекции 0,5 и выше была достигнута у 93% пациентов первой группы и у 87% пациентов второй группы ($p > 0,05$). Разницы в остроте зрения для дали с наилучшей коррекцией между группами получено не было. За весь период наблюдения в первой группе пациентов, где выполнялся первичный задний капсулорексис, ни в одном случае не было отмечено снижения остроты зрения вдаль. Через 12 месяцев после операции у 4% пациентов во второй группе было отмечено снижение корригируемой остроты зрения, связанное с развитием вторичной катаракты, потребовавшее выполнения Nd:YAG – лазерной капсулотомии.

Макулярный отек в течение всего срока наблюдения после операции, по данным оптической когерентной томографии, был отмечен в 2,4% клинических случаев в первой группе пациентов и в 2,1% случаев во второй группе. Разница не носила статистически значимого характера.

В ходе операции не было отмечено ни одного случая неконтролируемого ухода заднего капсулорексиса в сторону экватора хрусталика. При этом у троих пациентов наблюдалось повреждение передней гиалоидной мембраны со смещением стекловидного тела кпереди и выходом в переднюю камеру, но это не привело к отеку сетчатки в послеоперационном периоде (по данным оптической когерентной томографии). В двух случаях пришлось отказаться от выполнения заднего капсулорексиса из-за избыточной двигательной активности пациентов во время опе-

рации. В течение срока наблюдения от 1 до 15 месяцев ни у одного больного первой группы не было децентрации ИОЛ, уменьшения диаметра, смещения отверстия первичного заднего капсулорексиса за счет фиброзирования капсульного мешка хрусталика.

Адгезия задней капсулы хрусталика и имплантируемой интраокулярной линзы, подтвержденная данными оптической когерентной томографии переднего отрезка, наступала в среднем на 5–7 сутки после операции как в первой, так и во второй группе (рис. 2, 3). Мы не отметили разницы в сроках адгезии в обеих группах.

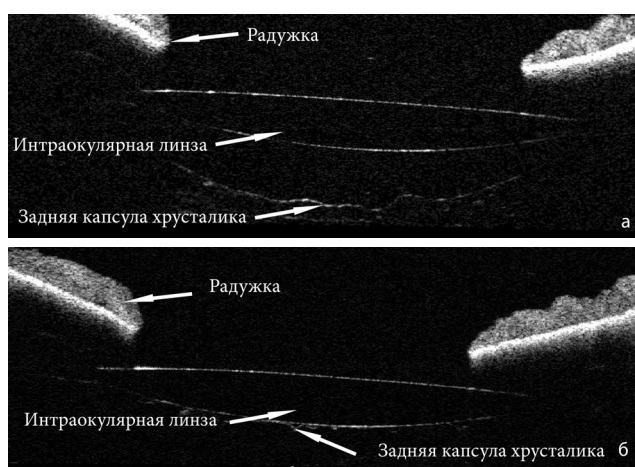


Рис. 2. Визуализация адгезии задней капсулы и интраокулярной линзы по данным оптической когерентной томографии переднего отрезка глазного яблока «OCT Visante» (Zeiss) у пациента с интактной задней капсулой:
а – 1 сутки после операции; б – 5 суток после операции

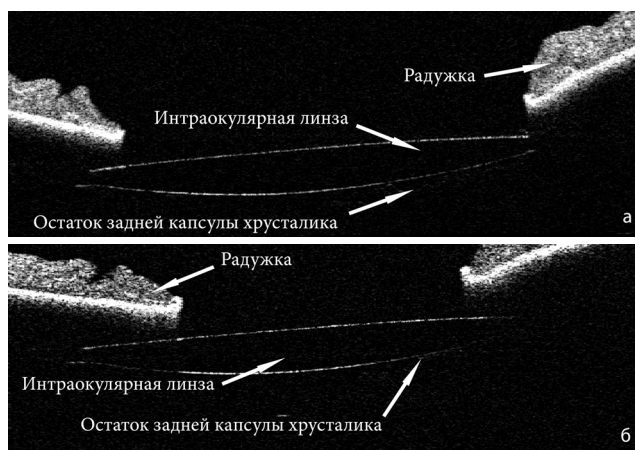


Рис. 3. Визуализация адгезии задней капсулы и интраокулярной линзы по данным оптической когерентной томографии переднего отрезка глазного яблока «OCT Visante» (Zeiss) у пациента первичным задним капсулорексисом:
а – 1 сутки после операции; б – 5 суток после операции

Обсуждение. Помутнение задней капсулы после экстракции катаракты обусловлено пролиферацией и миграцией клеток хрусталикового эпителия или метаплазией капсулы хрусталика и остаточных эпителиальных клеток. Даже при тщательной аспирации хрусталиковых масс остатки эпителиальных клеток и кортикальных волокон практически всегда присутствуют в экваториальной зоне капсульной сумки хрусталика. Одним из важных факторов, замедляющих пролиферацию и миграцию хрусталикового эпителия и сдерживающих развитие вторичной катаракты, является имплантация ИОЛ [2, 9, 23, 24, 25, 26], выбор моделей которых сегодня очень большой. Известны сравнительные исследования интраокулярных линз различных моделей из различных материалов. Так, M. Halpern показал преимущество гидрофобного акрила перед силиконом в плане профилактики развития помутнений задней капсулы. Имплантация ИОЛ из силикона и ПММА чаще приводит к развитию помутнений задней капсулы [26]. По данным G. Weide, частота проведения YAG-лазерной дисцизии задней капсулы при использовании силиконовых линз достигает 22%, а при использовании акриловых – 8% при сроках наблюдения до 2 лет [27].

В настоящее время экспериментально и клинически доказано, что на частоту помутнения задней капсулы хрусталика влияют не только адгезивные свойства материала ИОЛ, но и дизайн ее оптической части [9, 28, 29]. W. Buehl с соавт. было установлено достоверное снижение случаев вторичной катаракты при имплантации интраокулярных линз с острым краем оптики. Но все же риск развития вторичной катаракты сохраняется высоким [9, 28]. Мы в своем исследовании применяли именно такие модели из гидрофобного акрила с острым краем оптики.

Для профилактики помутнений задней капсулы предложена методика дозированного рассеечения задней капсулы хрусталика – первичный задний капсулорексис. Одним из сдерживающих факторов широкого распространения этого способа является риск разрыва капсульного мешка и выхода стекловидного тела. Нами была разработана безопасная методика вскрытия задней капсулы хрусталика, на которую был получен патент «Способ вскрытия капсулы хрусталика в ходе хирургического вмешательства по его замене с рефракционной или оптической целью» заявка № 2008102719 от 29.01.2008. В нашем исследовании в ходе операции не было отмечено ни одного случая неконтролируемого

ухода заднего капсулорексиса в сторону экватора хрусталика.

De Groot с соавторами в 2003 г. показали, что сохранение интактной передней гиалоидной мембраны является решающим фактором в профилактике кистозного макулярного отека. Авторы считают, что сохраненная передняя гиалоидная мембрана функционирует как барьер для проникновения простагландинов и ангиогенных факторов, которые могут быть причиной макулярного отека [30]. По нашим данным, макулярный отек был отмечен в 2,4% в первой группе пациентов и в 2,1% случаев – во второй группе. Наш опыт показывает, что открытие капсульного барьера само по себе не ведет к развитию макулярного отека, так как уже через несколько дней после операции край капсулорексиса плотно прилежит к оптической части интраокулярной линзы за счет высоких биоадгезивных свойств гидрофобного акрила, что подтверждено данными оптической когерентной томографии переднего отрезка глазного яблока. Определяющим фактором в полном закрытии окошка в задней капсуле является диаметр ее вскрытия. Задний капсулорексис должен быть меньше по диаметру, чем передний, и меньше диаметра оптики имплантируемой интраокулярной линзы, чтобы гарантировать большую стабильность ИОЛ в капсульном мешке. Van Cauwenberge F. с соавт. [20] отмечают, что монолитные ИОЛ предпочтительнее, чем немоналитные, из-за легкости введения и отсутствия необходимости избыточной ротации линзы для ее центрации. В настоящем исследовании применялись моноблочные конструкции ИОЛ, и за весь период наблюдения ни у одного пациента не было децентрации интраокулярной линзы, уменьшения диаметра и смещения отверстия заднего капсулорексиса. Этот аспект актуален при имплантации торических ИОЛ, когда точная центрация линзы особенно важна для достижения рефракционной цели.

Таким образом, первичный задний капсулорексис при правильном соблюдении техники его выполнения является безопасной процедурой, обеспечивающей с первых дней после операции высокую и стабильную остроту зрения. Данную методику можно рекомендовать в первую очередь пациентам с рефракционной заменой хрусталика, поскольку «вторичная» катаракта для данной категории пациентов является первичной, а также молодым пациентам с катарактой, так как они имеют более высокий риск возникновения помутнения задней капсулы. Кроме того,

при фиброзных изменениях капсульного мешка данная методика показана всем пациентам безотносительно возраста, поскольку исключает необходимость проведения Nd:YAG-лазерной капсулотомии уже в раннем послеоперационном периоде и сопряженной с ней риском развития целого ряда осложнений.

Выводы:

1. Первичный задний капсулорексис в предложенном варианте является безопасным хирургическим методом профилактики развития вторичной катаракты, не приводящим к увеличению толщины сетчатки и появлению макулярных отеков в послеоперационном периоде.

2. Первичный задний капсулорексис обеспечивает стабильные зрительные функции в отдаленном послеоперационном периоде и позволяет избежать выполнения Nd:YAG-лазерной капсулотомии и связанных с нею осложнений.

Литература

1. *Балашевич, Л.И.* Задний капсулорексис в ходе выполнения факоэмульсификации при прозрачной задней капсуле хрусталика / Л.И. Балашевич, Ю.В. Тахтаев, А.Г. Радченко // Офтальмохирургия. – 2008. – № 1. – С. 36–41.
2. *Белый, Ю.А.* Профилактика помутнений задней капсулы хрусталика после хирургии катаракты : обзор / Ю.А. Белый, А.В. Терещенко, М.В. Федотова // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2009. – № 3. – С. 4–9.
3. *Егорова, Э.В.* Новые технологии в профилактике помутнения задней капсулы при экстракции осложненной катаракты с имплантацией ИОЛ / Э.В. Егорова, И.А. Иошин, Д.П. Касимова // Современные технологии хирургии катаракты : сб. статей по материалам науч.-практич. конф. – М., 2002. – С. 84–89.
4. *Егорова, Э.В.* Задний капсулорексис в профилактике помутнений задней капсулы хрусталика / Э.В. Егорова, И.А. Иошин, А.И. Толчинская [и др.]. // Офтальмохирургия. – 2002. – № 4. – С. 11–13.
5. *Касимова, Д.П.* Разработка методов хирургической профилактики помутнения задней капсулы хрусталика : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д.П. Касимова. – М., 2001. – 24 с.
6. *Першин, К.Б.* Занимательная факоэмульсификация. Записки катарактального хирурга. / К.Б. Першин. – СПб. : Борея Арт, 2007. – 133 с.
7. *Apple, D.J.* Posterior capsule opacification / D.J. Apple, K.D. Solomon, M.R. Tetz [et al.] // Surv. Ophthalmol. – 1992. – Vol. 37. – N. 2. – P. 73–116.
8. *Solomon, K.D.* Capsular opacification after cataract surgery / K.D. Solomon, U.F.C. Legler, A.M.P. Kostick // Curr. Opin. Ophthalmol. – 1992. – N. 3. – P. 46–51.
9. *Oshika, T.* Two year clinical study of a soft acrylic intraocular lens / T. Oshika, Y. Suzuki, H. Kizaki // J. Cataract Refract. Surg. – 1996. – Vol. 22, N. 1. – P. 104–109.
10. *Nishi, O.* Removal of lens epithelial cells by ultrasound in endocapsular cataract surgery / O. Nishi // Ophthalmic. Surg. – 1987. – Vol. 18, N. 5. – P. 577–580.
11. *Frezzotti, R.* Pathogenesis of posterior capsule opacification. Part I. Epidemiological and clinicostatistical data / R. Frezzotti, A. Caporossi // J. Cataract Refract. Surg. – 1990. – Vol. 16, N. 3. – P. 347–352.
12. *Lewis, H.* A prospective study of cystoid macular edema after neodymium: YAG laser posterior capsulotomy / H. Lewis, T.R. Singer, T.A. Hanscom [et al.] // Ophthalmology – 1987. – Vol. 94, N. 4. – P. 478–482.
13. *Steinert, R.F.* Cystoid macular edema, retinal detachment, and glaucoma after Nd: YAG laser posterior capsulotomy / R.F. Steinert, C.A. Puliafito, S.R. Kumar [et al.] // Amer. J. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 112, N. 3. – P. 373–380.
14. *Powell, S.K.* Incidence of retinal detachment after cataract surgery and neodymium: YAG laser capsulotomy materials and posterior capsule opacification / S.K. Powell, R.J. Olson // J. Cataract Refract. Surg. – 1998. – Vol. 24, N. 3. – P. 352–360.
15. *Rickman-Barger, L.* Retinal detachment after neodymium: YAG laser posterior capsulotomy / L. Rickman-Barger, C.W. Florine, R.S. Larson [et al.] // Amer. J. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 109, No. 5. – P. 531–536.
16. *Stark, W.J.* Neodymium: YAG lasers; FDA report / W.J. Stark, D. Worthen, T.A. Holladay [et al.] // Ophthalmology. – 1985. – Vol. 92, N. 2. – P. 209–212.
17. *Cendelin, J.* In-vivo imaging of IOL damage after Nd: YAG laser treatment / J. Cendelin, J. Korynta // Eur. J. Implant. Refract. Surg. – 1994 – Vol. 6, N. 1. – P. 128–131.
18. *Apple, D.J.* Surgical prevention of posterior capsule opacification. Part 1 / D.J. Apple, Q. Peng, N. Visessok, L. Wenner [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 2000. – Vol. 26. – P. 180–187.
19. *Galand, A.* Posterior capsulorhexis in adult eyes with intact and clear capsules / A. Galand, F. Van Cauwenberge, J. Moosavi // J. Cataract Refract. Surg. – 1996. – Vol. 22, N. 4. – P. 458–461.

20. *Gimbel, H.V.* Development, advantages and methods of the continuous circular capsulorhexis technique / H.V. Gimbel, T. Neuhann // J. Cataract Refract. Surg. – 1990. – Vol.16. – P. 31–37.
21. *Cauwenberg, V.F.* Complicated posterior capsulorhexis: aetiology, management, and outcome / V. F. Cauwenberg, J. M. Rakic, A. Galand // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81. – P. 195–198.
22. *Sourdille, P.* Optical coherence tomography of macula thickness after cataract surgery / P. Sourdille, P.Y. Santiago // J. Cataract Refract. Surg. – 1999. – Vol. 25, N. 2. – P. 256–261.
23. *Birinci, H.* Effect of intraocular lens and anterior capsule opening type on posterior capsule opacification. / H. Birinci, S. Kuruoglu, I. Oge [et al.] // J. Cataract Refract Surg. – 1999. – Vol. 25. – P. 1140–1146.
24. *McDonnell, P.J.* In vitro inhibition of lens epithelial cell proliferation and migration / P.J. McDonnell, W. Krause, B.M. Glaser // Ophthalmic. Surg. – 1988. – Vol. 19, N. 1. – P. 25–30.
25. *Hansen, T.E.* Posterior capsule fibrosis and intraocular lens design / T.E. Hansen, N. Otland, L. Corydon // J. Cataract Refract. Surg. – 1988. – Vol. 14, N. 5 – P. 578–580.
26. *Fukaya, Y.* Effect of freezing on lens epithelial cell growth / Y. Fukaya, T. Hara, S. Iwata // J. Cataract Refract. Surg. – 1988. – Vol. 14, N. 3 – P. 309–311.
27. *Percival S.P.* Analysis of the need for secondary capsulotomy during a five-year follow-up / S.P. Percival, S.S. Setty // J. Cataract Refract. Surg. – 1988. – Vol. 14, N. 3. – P. 379–382.
28. *Yamada, K.* Effect of intraocular lens design on posterior capsule opacification after CCC / K. Yamada, T. Nagamoto [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 1995. – Vol. 21, N. 6. – P. 697–700.
29. *Spalton, D.* Relationship between intraocular lens biomaterials and posterior capsule opacification / D. Spalton, P. Ursell, J. Hollick // J. Cataract Refract. Surg. – 1998. – Vol. 24, N. 3. – P. 352–360.
30. *Ohrloff, C.* Role of the posterior capsule in the aqueous – vitreous barrier in aphakic and pseudophakic eyes / C. Ohrloff, D.J. Schalnus, R. Rothe [et al.] // J. Cataract Refract. Surg. – 1990. – Vol. 16, N. 1. – P. 198–201.

Балашевич Леонид Иосифович

Тел.: (812) 324-66-66; +7-911-830-47-73

ИЗМЕНЕНИЯ ОПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА ПОСЛЕ КРУГОВОГО ВДАВЛЕНИЯ СКЛЕРЫ

С.В. Анкудинова, Л.И. Балашевич

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия
Санкт-Петербургский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Росмедтехнологии», Россия

OPTICAL CHANGES OF THE EYE AFTER ENCIRCLING BUCKLING SURGERY

S.V. Ankudinova, L.I. Balashevich

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
The S.N. Fyodorov Federal State Institution «Eye Microsurgery Complex», St. Petersburg, Russia

© С.В. Анкудинова, Л.И. Балашевич, 2011

Цель: исследовать изменения оптических элементов глаза. **Материалы и методы:** обследовано 36 пациентов (36 глаз с отслойкой сетчатки и 36 здоровых глаз). У всех пациентов были определены основные анатомо-топографические соотношения оптических элементов глаза и уровень аберраций высшего порядка роговицы и глаза в целом. **Результаты:** мы наблюдали статистически значимые изменения формы роговицы на периферии, передне-задней оси глаза, аберрациях высших порядков как роговицы, так всего глаза в целом. **Выводы:** Круговое вдавление склеры вызывает увеличение передне-задней оси глаза за счет заднего отрезка глаза, что приводит к миопическому сдвигу рефракции и нивелированию сферических аберраций высшего порядка по типу Z (4,0). Из-за изменений периферии передней поверхности роговицы возникает неправильный астигматизм, увеличиваются роговичные аберрации высшего порядка, в частности, по типу квадрифола, и, как следствие, увеличивается общий уровень аберраций высшего порядка.

Ключевые слова: круговое вдавление склеры, оптическая система глаза.

Purpose: To determine the optical changes of the eye after encircling surgery.

Materials and methods: 36 consecutive eyes (36 patients) with retinal detachment and 36 healthy eyes of the same patients were observed. Corneal topography changes, changes of corneal shape, higher order aberrations of anterior and posterior surface of the cornea, anterior chamber morphometry and axial values were evaluated preoperatively and at 2 weeks postoperatively. **Results:** In encircling group we observed statistically meaningful changes in peripheral curvature of the anterior corneal surface, axial length of the eye, higher order spherical aberrations both total and corneal. **Conclusions:** Encircling buckling causes axial elongation of the eye due to posterior pole elongation, the leads to myopic shift and reduction of spherical higher order aberrations Z (4,0). Peripheral anterior surface corneal changes causes irregular astigmatism and induced higher order aberrations.

Key words: encircling scleral buckling, refractive errors.

Одним из методов лечения регматогенной отслойки сетчатки является круговое вдавление склеры. Эта операция вызывает нарушение геометрии глазного яблока, включая изменения формы роговицы, и приводит к удлинению передне-задней оси глаза [1–4]. Изменение анатомо-топографического соотношения структур глаза может вызывать оптические погрешности, снижающие зрительные функции пациента после операции (Randleman J.B., 2004) [5]. Давно известны грубые оптические погрешности, индуцированные этим типом операции, такие как сдвиг рефракции в сторону миопии и возникновение индуцированного астигматизма. Однако мало изучены труднодиагно-

стируемые оптические погрешности, такие как индуцированный неправильный астигматизм и аберрации высшего порядка во взаимосвязи с анатомо-топографическими изменениями, которые претерпевает оптическая система глаза после операции.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужило наблюдение за 36 пациентами (72 глаза) с регматогенной отслойкой сетчатки, которым была проведена операция круговое вдавление склеры в Санкт-Петербургском филиале ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. Операция осуществлялась при помощи силиконового жгута диаметром 2 мм. Среди обследованных было 10 мужчин

и 26 женщин. Возраст пациентов варьировал от 23 до 68 лет, средний возраст составил $46,3 \pm 3,1$ лет. Пациенты были прооперированы врачами одной хирургической бригады. Все исследования выполнены после информированного согласия больных и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.). В качестве контрольной группы исследовался парный здоровый глаз пациентов.

Исследование проводилось на приборах «Pentacam» фирмы «Oculus», кератотопографе TMS-3 фирмы «Tomey», оптическом когерентном томографе Visante OCT, анализаторе волнового фронта WASCA фирмы «Carl Zeiss-Meditec». Проведен анализ показателей, характеризующих переднюю и заднюю поверхность роговицы, ее толщину и объем; проанализирована кератотопографическая картина роговицы; измерены анатомо-топографические взаимоотношения структур передней камеры глаза. Также исследованы общие и роговичные аберрации высшего порядка. Проведено измерение аксиальных размеров глаза и его структур (передне-задняя ось глаза, величина хрусталика, глубина передней камеры). Макула прилежала до операции у 11 пациентов, у этих пациентов до опера-

ции было возможным получить качественные aberromетрические данные до операции на глазу с отслойкой сетчатки, у других пациентов дооперационный aberromетрический профиль был взят как равный на здоровом глазу. Статистических различий между aberromетрическими данными, полученными на глазах с отслоенной сетчаткой и на здоровых глазах до операции, не было. Исследование проводилось до операции и через 2 недели после операции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Вилкоксона, достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Различия между дооперационными и послеоперационными показателями оценивали при помощи критерия Манна – Уитни, достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. До операции острота зрения глаза с отслойкой сетчатки варьировала от 0,04 до 1,2, результаты представлены в таблице 1. Статистических различий между остротой зрения до и после операции не наблюдалось.

Таблица 1

Острота зрения до и после кругового вдавления склеры

Острота зрения с коррекцией				
Среднее значение (SD)		Ухудшилась на 2 строчки и более n (%)	Не изменилась n (%)	Улучшилась на 2 строчки и более n (%)
до операции	после операции			
0,39 (0,39)	0,36 (0,25)	11 (30,6%)	13 (36,1%)	12 (33,3%)

Среди пациентов, у которых до операции макула прилежала, острота зрения с коррекцией после операции снизилась с $0,91 \pm 0,03$ до $0,6 \pm 0,08$. Острота зрения с коррекцией снизилась на 2 и более строчек у 10 пациентов из 11, и осталась равной 1,0 только у одного пациента.

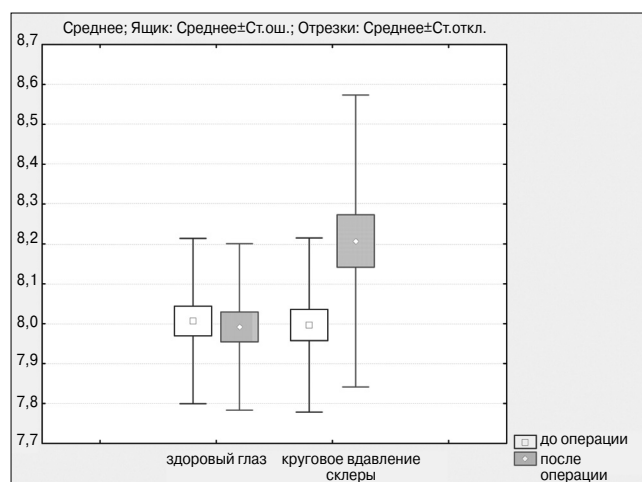
После операции наблюдалось изменение рефракции в сторону миопии на 1 дптр и более у 17 пациентов (47,2%, $p < 0,05$) и на 3 дптр и более у 7 пациентов (19,4%); в среднем, сдвиг рефракции в сторону миопии составил $1,1 \pm 0,24$ дптр, среднее значение индуцированного миопического астигматизма составило $0,35 \pm 0,12$ дптр. На парном здоровом глазу изменений не было.

Изменения формы роговицы затронули в основном ее периферическую часть: увеличился периферический радиус кривизны передней

поверхности роговицы и уменьшилось значение индекса асферичности роговицы Q (рис.).

У четырех пациентов (12,9%) радиус кривизны передней поверхности роговицы увеличился более чем на 0,5 мм. При этом, изменения были характерны только для передней поверхности роговицы.

У четырех пациентов (12,9%) радиус кривизны передней поверхности роговицы увеличился более чем на 0,5 мм. При этом изменения были характерны больше для передней поверхности роговицы, KPD-фактор, характеризующий вклад задней поверхности роговицы в общую рефракционную картину роговицы, не изменился. Толщина роговицы в центре не изменилась и после операции составила $562,4 \pm 5,28$ для здорового глаза и $566,4 \pm 6,06$ для прооперированного.



Изменения периферического радиуса кривизны передней поверхности роговицы

Кератотопографическое исследование показало, что операция привела к возникновению индуцированного неправильного астигматизма: изменились индексы неправильного астигматизма IAI и индекс асимметрии поверхности SAI (табл. 2.). Другие кератотопографические показатели, в том числе показатель симулиро-

ванного кератометрического цилиндра CYL, не изменились.

Величина передне-задней оси глаза после операции возросла с $24,85 \pm 0,24$ до $25,5 \pm 0,23$ мм. Изменений размеров хрусталика выявлено не было. После операции кругового вдавления склеры во время оптической когерентной томографии было выявлено полное закрытие угла передней камеры глаза (при обследовании в условиях медикаментозного мидриаза) у одного пациента, которое сопровождалось повышением внутриглазного давления до 28 мм рт. ст., значения глубины передней камеры уменьшились после операции с $3,05 \pm 0,07$ до $2,92 \pm 0,06$ мм, однако статистическими методами достоверного уменьшения глубины передней камеры глаза выявить не удалось.

Перечисленные выше структурные изменения сопровождались изменениями aberрометрической картины глаза. После кругового вдавления склеры мы наблюдали появление индуцированных aberраций высшего порядка, в частности, сферические aberрации Z (4,0) (табл. 3.).

Таблица 2

Изменения кератотопографических показателей после кругового вдавления склеры

Показатели	Здоровый глаз	Круговое вдавление склеры	
		до операции	после операции
		M±m	M±m
Индекс асимметрии поверхности роговицы SAI	$0,4 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,07^{*,**}$
Индекс неправильного астигматизма IAI	$0,44 \pm 0,01$	$0,45 \pm 0,01$	$0,5 \pm 0,02^{*,**}$

Примечание: * – статистические различия между показателями на здоровых глазах и показателями на глазах после кругового вдавления склеры $p < 0,05$; ** – статистические различия между показателями до и после кругового вдавления склеры.

Таблица 3

Изменение aberрометрических показателей после кругового вдавления склеры

Показатели	Здоровый глаз	Круговое вдавление склеры	
		до операции	после операции
		M±m	M±m
PV OPD	$20,1 \pm 3,1$	$17,04 \pm 3,24$	$19,17 \pm 3,33$
RMS OPD	$5,17 \pm 0,88$	$4,38 \pm 0,9$	$4,97 \pm 0,94^{**}$
PV OPD HO	$2,31 \pm 0,31$	$1,58 \pm 0,38$	$2,5 \pm 0,37^{**}$
RMS OPD HO	$0,31 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,04^{**}$
Sph	$-3,9 \pm 0,93$	$-3,49 \pm 0,86$	$-4,2 \pm 0,95^{**}$
Z (4,0)	$-0,24 \pm 0,07$	$-0,21 \pm 0,06$	$-0,13 \pm 0,07^{**}$

Примечание: ** $p < 0,05$.

Количество роговичных aberrаций высшего порядка также возросло с $1,17 \pm 0,12$ до $1,96 \pm 0,19$. На здоровых глазах и до, и после операции значение показателя $Z(4,4)$ передней поверхности роговицы не превышало 0,2. На прооперированном глазу после операции значения $Z(4,4)$ превысили эту отметку у 9 пациентов (29%), при этом у трех пациентов значения $Z(4,4)$ были 0,5 и выше. Увеличение сферических aberrаций высших порядков также было отмечено и для задней поверхности роговицы: уровень aberrаций $Z(4,4)$ увеличился с $0,29 \pm 0,06$ до $0,56 \pm 0,15$. При этом у пациента, острота зрения которого соответствовала 1,0 до операции и сохранилась 1,0 после операции, незначительно уменьшилось отрицательное значение сферических aberrаций $Z(4,4)$ передней поверхности роговицы и уменьшилось значение $Z(4,4)$ задней поверхности роговицы с показателя, равного 1,117, что превышало нормальное значение ($0,17 \pm 0,08$), до 0,86. Только у этого пациента наблюдалось высокое внутриглазное давление до операции (30 мм рт. ст.). У двух пациентов до операции внутриглазное давление до операции было 24 мм рт. ст. и отличалось от показателей здорового глаза (в одном случае на 7, в другом случае на 5 мм рт. ст.). И в том, и в другом случае после операции не наблюдалось увеличения сферических aberrаций $Z(4,4)$.

Обсуждение. Изменение передне-задней оси глаза после кругового вдавления склеры изучалось различными авторами с 1970-х гг. Так, Э.Б. Коваль (1976), Dyszynska-Rosciszewska, Szreterova (1972) наблюдали укорочение глазного яблока, Szczypinski (1974), Flament (1975), Dominguez (1977), Burton (1977), А.А. Юмашева с соавт. (1979) показали, что после хирургического лечения отслойки сетчатки увеличивается передне-задняя ось глаза. Различие в данных связано, прежде всего, с различной техникой хирургических операций, различной величиной и свойствами материала, которыми выполнялось круговое вдавление склеры.

Хотя статистически нам не удалось выявить уменьшение глубины передней камеры, Fiore J.V., Newton J.C. (1970), Hartley R.E., Marsh R.J. (1973), а также современные исследования Fleur Goezzine с соавт. (2010) показали, что после экстрасклеральных вмешательств происходит уменьшение глубины передней камеры. T.R. Smith (1967) обнаружил закрытие угла передней камеры у 4% пациентов из 1000 прооперированных. Отсутствие статистических различий между группами может быть связано с тем, что

все исследования проводились в условиях медикаментозного мидриаза, и вариация в значении величины угла, таким образом, была снижена.

Согласно исследованию Azar-Arevalo О. и Arevalo J.F. (2001), циркулярж вызывает как одностороннее увеличение центральной кривизны, так и сочетание увеличения кривизны и уплощения ее в противоположных областях [2]. Однако, по нашим данным, изменения кривизны роговицы были более выражены на периферии, хотя в большинстве случаев и сопровождались изменениями центральной зоны. Ранее исследований, изучающих заднюю поверхность роговицы после кругового вдавления склеры не проводилось, и наше исследование показало, что основную роль в развитии индуцированных оптических погрешностей роговицы играет ее передняя поверхность.

Уменьшение отрицательного значения сферических aberrаций высших порядков связано с увеличением миопической рефракции глаза после операции. Ранее было выявлено, что для эметропов характерно значение $Z(4,0)$ – $0,23 \pm 0,21$, для миопов – $0,08 \pm 0,29$ (Балашевич Л.И., Качанов А.Б., 2008). Отсутствие изменения роговичных сферических aberrаций высшего порядка $Z(4,0)$ также подтверждает это наблюдение.

Увеличение роговичных aberrаций высшего порядка, в особенности aberrаций по типу квадрифола, отразилось на увеличении aberrаций высшего порядка всего глаза, однако среди aberrаций высшего порядка глаза увеличение aberrаций по типу квадрифола выявить не удалось. F. Okamoto с соавт. (2008) в своем исследовании определил увеличение aberrаций высшего порядка после кругового вдавления склеры коматоподобных и сфероподобных до $0,385 \pm 0,267$ и $0,271 \pm 0,156$ соответственно, что сравнимо с увеличением aberrаций высших порядков после катарактальной хирургии, но меньше, чем после эксимерлазерной рефракционной хирургии. Он также выявил корреляцию между роговичными aberrациями и aberrациями глаза; в нашем исследовании эта корреляция также прослеживалась ($r = 0,54$, $p < 0,01$).

Выводы. Круговое вдавление склеры вызывает увеличение передне-задней оси глаза за счет заднего отрезка глаза, что приводит к миопическому сдвигу рефракции, в результате чего нивелируются сферические aberrации высшего порядка по типу $Z(4,0)$.

Изменение роговицы после кругового вдавления склеры затрагивает как переднюю, так и

заднюю ее поверхность, но более выраженные изменения наблюдаются на передней поверхности роговицы: увеличивается радиус кривизны передней поверхности роговицы на периферии, что приводит к возникновению неправильного астигматизма, реже – правильного астигматизма, увеличению роговичных аберраций высшего порядка, в частности, по типу квадрифоля, и, как следствие, увеличивается общий уровень аберраций высшего порядка.

Литература

1. *Балашевич, Л.И.* Изменение визометрических показателей после экстрасклеральных вмешательств / Л.И. Балашевич [и др.] // Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия : сборник материалов – М., 2002 – С. 83.
2. *Azar-Arevalo, O.* Corneal topography changes after vitreoretinal surgery / O. Azar-Arevalo, J.F. Arevalo // *Ophthalmic Surg Lasers.* – 2001. – Vol. 32. – N. 2. – P. 168–172.
3. *Smiddy, W.E.* Refractive changes after scleral buckling surgery / W.E. Smiddy [et al.] // *Arch Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107. – N. 10. – P. 1469–1471.
4. *Okamoto, F.* Changes in Higher-Order Aberrations after Scleral Buckling Surgery for Rhegmatogenous Retinal Detachment / F. Okamoto [et al.] // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115, N. 7. – P. 2016–2021.
5. *Randleman, J.B.* Refractive changes after posterior segment surgery. / J.B. Randleman, S.M. Hewitt, R.D. Stulting // *Ophthalmol Clin North Am.* – 2004. – Vol. 17, N. 4. – P. 521–526, v-vi.
6. *Dyszynska-Rosciszewska, Br.* Badania ultradźwiękowe chorych z odwarstwieniem siatkówki / Br. Dyszynska-Rosciszewska, M. Szreterowa // *Klin. Oczna.* – 1972, – Vol. 42. – P. 37–44.
7. *Flament, J.* Influence biometrique respective et comparative de quelques techniques de la chirurgie chorio-retinienne / J. Flament, J.P. Gerhard // *Bibl. Ophthal.* – 1975. – Vol. 83. – P. 328–336.
8. *Dominguez, A.* Ultrasonic control of ocular dimensions and surgical indentations in retinal detachment / A. Dominguez // *Mod Probl Ophthalmol.* – 1977. – Vol. 18. – P. 77–81.
9. *Юмашева, А.А.* Биометрические и морфометрические изменения глаз при циркулярных различных материалами / А.А. Юмашева, В.В. Вит, С.В. Филатов // *Офтальмологический журнал.* – 1979. – № 1. – С. 45–49.
10. *Fiore, J.V.* Anterior segment changes following the scleral buckling procedure / J.V. Fiore, J.C. Newton // *Arch Ophthalmol.* – 1970. – Vol. 84. – N. 3. – P. 284–287.
11. *Hartley, R.E.* Anterior chamber depth changes after retinal detachment / R.E. Hartley, R.J. Marsh // *Br J Ophthalmol.* – 1973. – Vol 57, N8. – P. 546–550.
12. *Балашевич, Л.И.* Клиническая корнеотопография и абберометрия / Л.И. Балашевич, А.Б. Качанов. – М. : 2008. – С. 146–147.

Анкудинова Светлана Викторовна
Тел./факс (812)771-34-20
ankudinova@bk.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛАЗЕРНОЙ ЭКСТРАКЦИИ КАТАРАКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИЕЙ РОГОВИЦЫ

А.М. Загоруйко, М.Н. Немсицверидзе, К.А. Яковлева

Санкт-Петербургский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова
Росмедтехнологий, Санкт-Петербург, Россия

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE LASER CATARACT EXTRACTION IN PATIENTS WITH DYSTROPHY OF CORNEA

A.M. Zagorulko, M.N. Nemsitsveridze, K. A. Iakovleva

Saint-Petersburg branch of «IRTC «Eye Microsurgery» named by S. Fedorov», St. Petersburg, Russia

© А.М. Загоруйко, М.Н. Немсицверидзе, К.А. Яковлева, 2011

Целью исследования является оценка состояния заднего эпителия роговой оболочки у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы после лазерной экстракции катаракты (ЛЭК). В ходе исследования нами проанализированы результаты ЛЭК у 38 человек (42 глаза) в возрасте от 55 до 77 лет. Острота зрения в отдаленном периоде составила 0,3–0,4 в 7,1% случаях; 0,5–0,6 в 9,5%; 0,7–0,8 в 40,5% случаях; 0,9–1,0 в 42,9%. Во всех случаях основным сопутствующим заболеванием была ЭД роговицы, которая проявлялась снижением количества эндотелиальных клеток ниже возрастной нормы наличием «cornea guttata». Прогрессирования ЭД роговицы после ЛЭК не было зафиксировано ни в одном случае.

Ключевые слова: экстракция катаракты, эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы.

To evaluate results of cataract extraction performed with Nd: YAG laser (wavelength of 1.44μm) in patients with endothelial corneal dystrophy. Material and Methods: 38 patients (42 eyes) 55–77 years old were treated with Racot VI' and Racot IV model of Nd: YAG laser. Visual acuity in long-term follow up was 0,3–0,4 in 7,1% cases; 0,5–0,6 in 9,5%; 0,7–0,8 in 40,5% cases; 0,9–1,0 in 42,9%. There weren't observed progression of corneal bullouse dystrophy in patients after laser cataract extraction. Conclusions: Laser cataract extraction is the effective and safe method for patients with cataract and endothelial corneal dystrophy.

Key words: cataract extraction, endothelial corneal dystrophy.

Введение. Первичная эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы (первичная эндотелиальная дистрофия Фукса – в зарубежной литературе) характеризуется нарушением целостности барьерной функции одно-рядного слоя клеток заднего эпителия роговицы, вызванной дистрофическими изменениями в клетках, либо критически малым их количеством [5]. С помощью зеркальной офтальмоскопии можно выявить тонкие начальные изменения, когда роговица еще прозрачна и нет отека. Также их можно диагностировать и при обычной биомикроскопии при осмотре задней поверхности роговицы в тонком световом срезе. В норме клетки эндотелия роговицы не видны. При значительном уменьшении количества клеток оставшиеся клетки уплощаются и растягиваются для того, чтобы закрыть всю заднюю поверхность роговицы. Таким образом, размеры клеток увеличиваются в 2–3 раза, это дает возможность увидеть

их биомикроскопически. Задний эпителий роговицы становится похожим на запотевшее стекло. Этот феномен называют каплевой роговицей (cornea guttata). Развитие заболевания характеризуется развитием незакрывающихся дефектов в заднем эпителии роговицы, чему может способствовать полостная операция. Одним из таких вмешательств является экстракция катаракты. В современной хирургии катаракты преимущество отдается операциям с малым разрезом, которые выполняются с применением ультразвуковой или лазерной энергии. Длительное воздействие энергии в ходе операции может способствовать прогрессированию заболевания. В связи с этим данная патология заставляет хирурга серьезно задуматься о способе хирургического вмешательства и используемой в ходе операции энергии [5, 6]. С целью оценки реального влияния лазерной энергии на состояние измененной роговицы нами проведено настоящее исследование.

Целью исследования является оценка состояния заднего эпителия роговой оболочки у пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы после лазерной экстракции катаракты (ЛЭК).

Материалы и методы исследования. В ходе исследования нами проанализированы результаты ЛЭК у 38 человек (42 глаза) в возрасте от 55 до 77 лет. Все пациенты перед операцией прошли стандартное офтальмологическое обследование. До операции и на следующий день после нее, через неделю, месяц, 6 месяцев и затем через год производился подсчет количества клеток заднего эпителия роговицы методом эндотелиальной микроскопии на приборе EM-3000 фирмы Tomeu в центральной зоне – «cornea guttata» и в 6 точках на средней периферии – в зоне интактной роговицы. Также всем пациентам была выполнена пахиметрия на приборе Visante OKT (Carl Zeiss).

До операции оценивались следующие параметры:

1. Плотность эндотелиальных клеток (ПЭК), полимегатизм (коэффициент формы клеток), CV – коэффициент клеточного размера и плеоморфизм (процент гексагональных клеток).
2. Острота зрения по данным визометрии.
3. Толщина роговицы (кератопахиметрия).
4. Плотность ядра хрусталика. Мы оценивали плотность катаракты по L. Buratto. Выделяли 5 степеней плотности, от начальной катаракты с мягким ядром (1 степень) до cataracta nigra (5 степень).

5. Сопутствующая глазная патология.

Средняя величина плотности эндотелиальных клеток оказалась равной 1400 ± 200 клеток на мм^2 . У 10 пациентов посчитать ПЭК оказалось невозможным, так как границы клеток были не видны.

Острота зрения до операции составляла: дв. руки у лица – 4 глаза (9,5%); 0,02–0,09 – 9 глаз (21,4%); 0,1–0,2 – 15 глаз (35,8%); 0,3–0,4 – 10 глаз (24,8%); 0,5 – 4 глаза (9,5%).

Толщина роговицы оценивалась в трех зонах: центр 2 мм в диаметре, средняя периферия от 2 до 7 мм и крайняя периферия 7–10 мм.

По степени зрелости катаракты распределились следующим образом: начальная – 69,1%; незрелая – 21,4 %; перезрелая – 9,5 %.

Во всех случаях основным сопутствующим заболеванием была ЭЭД роговицы в I стадии ее развития (по классификации М.М. Дронова), которая проявлялась снижением количества эндотелиальных клеток ниже возрастной нормы

вплоть до невозможности их подсчета и наличием «cornea guttata».

Кроме того, были диагностированы: миопия средней и высокой степени у 7 больных (16,7%); возрастная макулодистрофия у 3 (7,1%); транзитная офтальмогипертензия у 2 (4,8%); гиперметропия высокой степени у 2 (4,8%); амблиопия средней степени у 1 больного (3,7%).

Среднее значение ВГД до операции $20 \pm 0,75$ мм рт. ст. у всех пациентов.

Чаще всего пациент при начальных стадиях заболевания не предъявляет жалоб, характерных для данного заболевания. Одним из показателей начальной ЭЭД роговицы является снижение плотности эндотелиальных клеток (ПЭК) ниже возрастной нормы или затруднение их подсчета, а также биомикроскопическая картина. По данным биомикроскопии, у всех пациентов роговица была прозрачна, срез ее не утолщен, при боковом осмотре задней поверхности роговицы в тонком световом срезе была диагностирована капельная роговица (cornea guttata).

Все операции проводились под общей (внутривенной) анестезией. Операции проведены на лазерной установке «Ракот VI» (Nd-YAG-лазер с длиной волны 1,44 мкм) [7, 8]. Использовалась стандартная техника операции ЛЭК с формированием «кратера» или «чаши» в разрушаемом ядре [3, 4]. Во всех случаях применяли сбалансированный физиологический раствор («BSS+»). В ходе операции использовался вискоэластик (вископротектор) Celophthal для защиты заднего эпителия роговицы. Всем пациентам имплантирована заднекамерная интраокулярная линза (Acrysof Single Piece – на 13, Acrysof IQ – на 18, Acrysof Natural – на 11 глазах).

Средняя мощность лазерной энергии в импульсе, используемая в ходе операции, зависела от плотности ядра и составила в среднем 240 мДж, частота – 25 Гц. Среднее время воздействия лазерного излучения 105 с (от 34 до 322 с).

После операции оценивались следующие параметры:

1. Средняя потеря плотности эндотелиальных клеток (рис. 1).
2. Острота зрения по данным визометрии с оптимальной коррекцией (при выписке и в отдаленном периоде после операции) (табл. 1).
3. Пахиметрия в трех зонах (рис. 2).
4. Состояние переднего отрезка глаза (биомикроскопия). В послеоперационном периоде оценивалась степень послеоперационной кератопатии, степень выраженности воспалительной реакции и пр.

Все пациенты были обследованы в раннем и в отдаленном послеоперационном периоде в сроки от месяца до 3 лет.

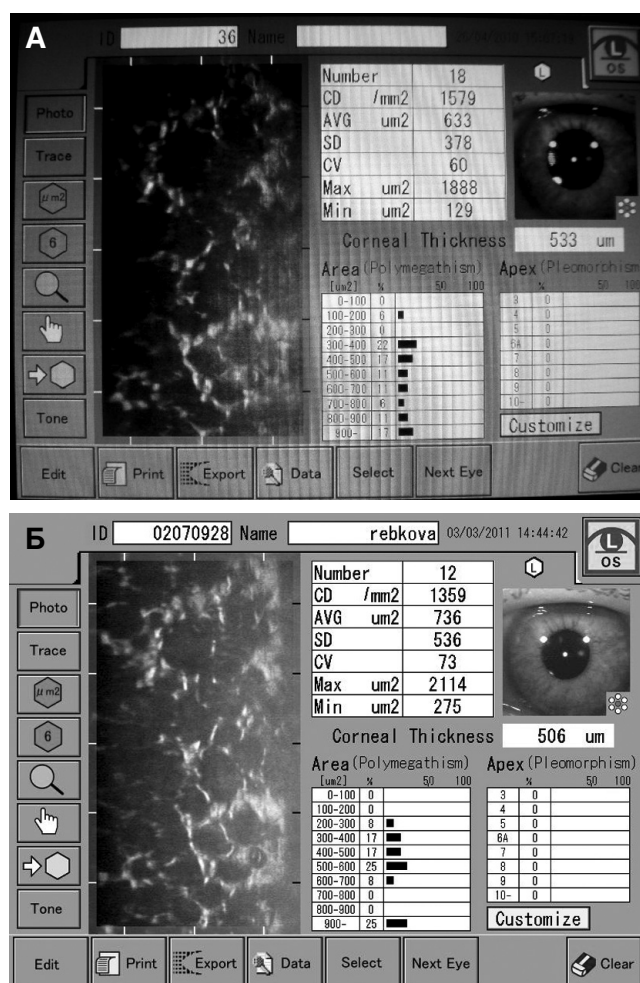


Рис. 1. Пациентка Р. Эндотелий роговицы: А – до операции; Б – через год после ЛЭК

Результаты исследования. В одном случае в ходе операции наблюдалось осложнение в виде отрыва цинновых связок (операция была закончена без изменения плана с имплантацией заднекамерной линзы). Послеоперационный период протекал гладко. В раннем послеоперационном периоде на 11 глазах наблюдалась кератопатия I–II ст. в течение 3–4 дней. На фоне противовоспалительной и трофической терапии наметилась положительная динамика, которая характеризовалась улучшением зрительных функций и исчезновением явлений кератопатии. Во всех остальных случаях состояние роговицы практически не отличалось от дооперационного.

Среднее значение ПЭК в зоне «cornea guttata» после операции составляло 1220 ± 200 клеток на mm^2 . Средняя потеря ПЭК – менее 3% ($p \leq 0,05$). Средний CV был $52 \pm 4,3$ ($p \leq 0,05$). Коэффициент формы клеток соответствовал дооперационному и составлял 0,77 на протяжении всего периода наблюдения. Средний процент гексагональных клеток составил 41% ($p \leq 0,05$). На протяжении всего срока наблюдения процент гексагональности у пациентов оставался стабильным. При статистической обработке данные являются достоверными ($p \leq 0,05$).

На рисунке 1 показан эндотелий роговицы до и через год после ЛЭК.

По данным кератопахиметрии, у 11 пациентов в 1-й день после операции отмечалось значительное утолщение роговицы во всех зонах. Наиболее выражено утолщение роговицы в центральной зоне (табл. 2).

Начиная с 7-го дня после операции, показатели пахиметрии стабилизировались и через 1 месяц и далее до конца наблюдения оставались на уровне, соответствующем исходному.

Таблица 1
Острота зрения при выписке и в отдаленные сроки после операции

Острота зрения с корр.	При выписке	В отдаленном периоде
0,3–0,4	3 (7,1%)	3 (7,1%)
0,5–0,6	6 (14,3%)	4 (9,5%)
0,7–0,8	15 (35,7%)	17 (40,5%)
0,9–1,0	18 (42,94%)	18 (42,9%)

Таблица 2
Средние показатели пахиметрии

До опер.	1 день	7 день	1 мес.	1 год	2 года	3 года
<i>Центр (2 мм)</i>						
548,9	647,1	535,0	537,2	533,5	557,7	526,3
<i>Средняя периферия (2–7 мм)</i>						
590,4	668,0	575,0	590,0	579,5	594,4	589,3
<i>Крайняя периферия (7–10 мм)</i>						
657,7	766,2	665,0	673,3	654,7	657,6	646,0

На рисунке 2 пахиметрия у пациентки с ЭДД роговицы до операции и через 6 месяцев после ЛЭК.

Прогрессирования ЭДД роговицы после ЛЭК не было зафиксировано ни в одном случае.

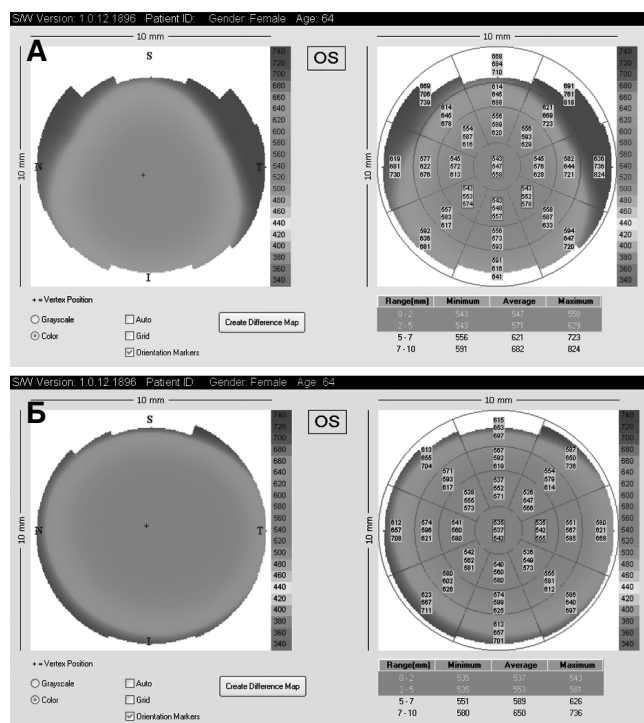


Рис. 2. Пациентка Б. Пахиметрия:
А – до операции; Б – через 6 месяцев после ЛЭК

Обсуждение. В результате проведения ЛЭК на глазах у пациентов с сопутствующей первичной эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы (первичной дистрофией Фукса) нами отмечено отсутствие значительной потери эндотелиальных клеток в раннем и позднем послеоперационном периоде. Утолщение (отек) роговицы в первые дни после операции можно объяснить не столько потерей эндотелиоцитов, сколько нарушением насосной функции последних и гидратацией стромы. После выполнения ЛЭК ни у одного пациента не наблюдалось персистирующего отека роговицы, который мог бы свидетельствовать о серьёзном повреждении клеточного монослоя заднего эпителия роговицы. При изучении морфометрических параметров заднего эпителия роговицы отмечалась быстрая репаративная регенерации и сохранность клеточного монослоя. Ни в одном случае не было прогрессирования ЭДД роговицы и получен хороший функциональный результат операции. Приведенные данные свидетельствуют о минимальной травматизации клеточного монослоя при разрушении ядра с использова-

нием Nd:YAG лазера с длиной волны 1,44 мкм, включая самые плотные катаракты.

По нашему мнению, вышеуказанный эффект можно объяснить следующими особенностями техники лазерной экстракции катаракты:

В ходе операции не происходит нагревания лазерного наконечника, что в свою очередь предупреждает локальный ожог роговой оболочки и увеличение температуры переднекамерной влаги.

Диаметр рабочих частей наконечников в точности соответствует величине произведенных разрезов роговицы, что обеспечивает герметизацию глаза в ходе операции, стабилизацию передней камеры и давление в ней, уменьшает расход ирригационного раствора.

Энергия лазерных импульсов полностью гасится слоем жидкости толщиной 1,5–2,0 мм.

В ходе выполнения лазерной экстракции катаракты мы используем технику формирования «кратера» или «чаши» в ядре, не производя деления его на фрагменты, которые при смещении могут механически повредить задний эпителий роговицы. Кроме того, мелкие фрагменты хрусталика, попадая в аспирационную трубочку, разрушаются внутри нее лазерными импульсами. Тем самым исключается хаотическое перемещение частиц хрусталикового вещества по передней камере.

Закключение. Отсутствие прогрессирования эндотелиально-эпителиальной дистрофии, высокая острота зрения и сохранение исходной плотности эндотелиальных клеток в отдаленные сроки после операции свидетельствуют о том, что лазерное излучение с длиной волны 1,44 мкм в используемых во время операции параметрах не травмирует эндотелиальный слой роговицы и является относительно безопасной для нее.

Операции ЛЭК могут быть методом выбора даже у пациентов с первичной эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы.

Литература

1. Андреев Ю.В. Лазерная экстракция катаракты // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – 2007. – 50 с.
2. Андреев Ю. В., Кравчук О. В., Копаев С. Ю. Состояние заднего эпителия роговицы после лазерной экстракции катаракты // VII Съезд офтальмологов России. – М., 2000. – С. 21.
3. Балашевич Л.И., Загорюлько А.М. Опыт проведения лазерной экстракции катаракты в

Санкт-Петербурге // Новые технологии микрохирургии глаза. – Оренбург. – 2001. – С. 93–94

4. Балашевич Л.И., Загорулько А.М. Оценка результатов первых 150 операций ЛЭК // Новые технологии микрохирургии глаза. Оренбург. – 2000. – С. 35–38.

5. Дронов М.М. Глубокая дистрофия роговой оболочки и методы ее лечения // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4. – №1. – С. 20–25.

6. Загорулько А.М., Фатов А.В., Немсицверидзе М.Н. Семилетний опыт проведения лазерной экстракции катаракты в Санкт-Петербургском филиале ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» // Сборник материалов научной конференции: Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия. – СПб., 2007. – С. 60–65.

7. Загорулько А. М., Науменко В.В., Сергеев В.П., Немсицверидзе М. Н. Лазерная экстракция катаракты у пациентов с возрастной патологией роговицы // II Конференция офтальмологов Русского Севера – Вологда – 2007 – С. 25–26.

8. Копаева В. Г., Андреев Ю. В., Кравчук О. В. Потеря клеток заднего эпителия роговицы после хирургии катаракты Nd: YAG лазером имеющим длину 1,44 мкм // Вестник офтальмологии. – Т. 120, № 2. – 2004. – С. 5–8.

9. Федоров С.Н., Копаева В.Г., Андреев А.В., и др. Лазерная экстракция катаракты // Офтальмохирургия. – 1998. – №3. – С. 9.

10. Федоров С.Н., Копаева В.Г., Андреев Ю.В. Использование лазерной энергии при удалении катаракты // Современные технологии хирургии катаракты. – М., 2000. – С. 167–174.

Яковлева Кристина Андреевна
Тел.: 8-921-328-97-91

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ

М.С. Сокурова, Ф. П. Романюк, А.С. Симбирцев

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия
НИИ особо чистых биопрепаратов, Россия

CLINICS AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE AND RECURRENT STENOSING LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN

M.S. Sokurova, F.P. Romaniuk, A.S. Simbirtsev

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia
Institute of Highly Pure Biochemicals, Russia

© М.С. Сокурова, Ф. П. Романюк, А.С. Симбирцев, 2011

В статье представлены новые данные о иммунологических особенностях острого и рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита (СЛТ) у детей. В когортное проспективное исследование включено 220 больных детей в возрасте от 1 до 7 лет. Все больные были разделены на возрастные группы – от 1 до 3 лет, от 3 до 7 лет – и по форме заболевания – на острый и рецидивирующий.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, стенозирующий ларинготрахеит, дети, диагностика, иммунные нарушения, иммунокоррекция.

The article presents new data on the immunological characteristics of acute and recurrent stenosing laryngotracheitis (SLT) in children. In a cohort prospective study included 220 patients with children aged 1 to 7 years. All patients were divided into age groups - from 1 to 3 years, 3 to 7 years - and in the form of the disease – an acute and recurrent.

Key words: acute respiratory infection, laryngotracheitis constrictive, children, diagnosis, immune disorders, immunotherapy.

Введение. Болезни органов дыхания у детей являются одной из наиболее важных проблем педиатрии и до настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости, составляя по данным официальной статистики 50–73% [1, 2]. В последние годы значительно возросло число больных обструктивными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, в основе которых лежат инфекционные и аллергические факторы. Наиболее частой причиной развития обструкции верхних дыхательных путей у детей раннего возраста является вирусный круп (стенозирующий ларинготрахеит).

Актуальность проблемы СЛТ обусловлена в настоящее время, прежде всего, его высокой распространенностью в детском возрасте, возможностью высокого риска быстрого развития бактериальных осложнений и летального исхода, а также склонностью к рецидивированию [2].

Кроме условий, способствующих возникновению СЛТ, в литературе отмечается целый ряд эндогенных факторов риска: мужской пол ре-

бенка, отягощенная наследственность, наличие фоновых заболеваний и состояний, особенно связанных с аллергией (пищевая, медикаментозная сенсибилизация и др.). Эти факторы оказывают большое влияние на возникновение, течение и исход СЛТ [3, 6, 7].

В патогенезе острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ) большое значение придается роли специфических и неспецифических факторов иммунной защиты.

При иммунологическом исследовании у этой группы детей выявляют различные нестойкие иммунные нарушения, такие как снижение продукции γ -интерферона (γ -ИФН), секреторного и сывороточного IgA, дисиммуноглобулинемия, нарушение фагоцитарных функций, уменьшение числа CD3 и др. [4, 5]. В немногочисленных исследованиях, касающихся изучения иммунного ответа у детей с СЛТ на фоне ОРИ отмечен сниженный иммунный ответ на инфекцию [6, 7]. Изменения иммунного ответа у детей вызваны в первую очередь патогенезом данного заболевания. В то же время у детей с СЛТ отмечают снижение уровня SIgA, что уменьшает противомикробную защиту организма. Это

обуславливает целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов, повышающих противоинфекционную и в первую очередь противовирусную защиту

Проблема рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита (РСЛТ) у детей обусловлена возрастанием частоты заболеваний и отсутствием единого подхода к ведению таких больных. Иммунный статус больных с рецидивирующим синдромом СЛТ характеризуется гипогаммаглобулинемией со значительным снижением IgA и SIgA, повышенным уровнем общего IgE (коррелирующим с частотой рецидивирования), однако далеко не во всех случаях эта закономерность прослеживается [6].

Цель настоящего исследования – сопоставление иммунологических показателей у детей с острой и рецидивирующей формами стенозирующего ларинготрахеита.

Материалы и методы. Исследование проводилось в специализированном отделении детской городской больницы св. Ольги (ДГБ) с разрешения этического комитета ДГБ.

Критерием включения больных детей в исследование было наличие симптомов СЛТ в структуре ОРВИ в среднетяжелой и тяжелой формах. Пациенты были рандомизированы в группы по 30 человек в каждой.

В течение 2006-2010 гг. под наблюдением находилось 220 больных со среднетяжелыми формами ОРВИ с клиническими проявлениями стенозирующего ларинготрахеита. Все пациенты разделены на 2 возрастные группы – группа больных детей до 3 лет и вторая группа детей от 3 до 7 лет. Среди 220 больных 135 (61,4%) мальчика и 85 (38,6%) девочек (табл. 1).

При поступлении пациентам проводилось иммунологическое и вирусологическое исследования цитологических мазков с носоглотки

методом непрямой иммуофлюоресценции на выявление специфических антител класса IgM в динамике. Метод иммуофлюоресцентного анализа (МИФ) позволяет идентифицировать антигены вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ в инфицированных клетках непосредственно *in situ* по их характерной локализации, выявляемой в результате взаимодействия вирусных антигенов противовирусными антителами, маркированными флуоресцеин изотиоцианатом.

Иммунологическое исследование выполнялось в острый период заболевания, в первые 1–2 дня госпитализации до назначения лечения. Иммунологическое исследование проведено с помощью моноклональных антител и включало определение абсолютного и относительного числа лимфоцитов и субпопуляций: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19. Кроме того, определялись уровни γ - и α -интерферона (общий и индуцированный), провоспалительных факторов ИЛ-4 (интерлейкин) и туморнекротизирующего фактора (TNF) и индекс стимуляции пролиферации лимфоцитов.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью ПО Microsoft Office Excel и Statistica. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Все больные поступили в стационар в первые 1–2 дня от начала заболевания и получали общепринятую базисную терапию: ингаляции с сосудосуживающими препаратами (раствор 0,025% нафтизина), муколитические препараты (амброгексал). При присоединении бактериальной (38,3%) или грибковой флоры – 9% случаев (кандидозный глоссит, стоматит, энтероколит) – назначались антибактериальные или антифунгальные препараты,

Таблица 1
Общая характеристика больных со стенозирующим ларинготрахеитом (n=220)

Стенозирующий ларинготрахеит	Численность группы	Пол			
		муж		жен	
		абс.	%	абс.	%
ОСЛТ	140	99	70,7	41	29,3
I ст.	76	51	67,1	25	32,9
II ст.	42	34	80,9	8	19,1
III ст.	22	15	68,2	7	31,8
РСЛТ	80	34	42,5	46	57,5
Всего	220	135	61,4	85	38,6

а также проводилась по показаниям инфузионно-корректирующая (глюкозо-солевые растворы в/в капельно) и спазмолитическая терапии, оксигенотерапия (паракислородные ингаляции), физиотерапевтическая (УВЧ на область гортани, грудной клетки), эубиотики.

На догоспитальном этапе всем детям, в основной и контрольной группах, назначалась симптоматическая терапия (жаропонижающая, спазмолитическая терапии и т.д.), 20% детей со стенозом I стадии получали ингаляции 2 мл 0,05% нафтизина с 2 мл раствора хлорида натрия 0,9% (0,025% раствор нафтизина) 3–4 раза в сутки (частота ингаляций зависит от тяжести ОСЛТ и его динамики развития) по 5–7 минут. Из-за быстрого прогрессирования заболевания терапия оказывалась неэффективной, поэтому для усиления терапии больные госпитализировались в стационар.

При II стадии стеноза также проводились ингаляции 0,025% раствором нафтизина. При невозможности выполнения ингаляции и острой необходимости оказания неотложной помощи в амбулаторных условиях вводили интраназально 0,05% нафтизин 0,2 мл детям до года, далее увеличение на каждый год по 0,1 мл нафтизина, но не более 0,5 мл. Нужно по возрасту количество 0,05% нафтизина разводили в дистиллированной воде из расчета 1 мл/год жизни. По показаниям проводилось повторное интраназальное введение нафтизина (не более 2–3 раз в сутки через 8 часов). При неполном купировании стеноза II стадии и при отказе от госпитализации вводился преднизолон в дозе 2–3 мг/кг или дексаметазон 0,3–0,6 мг/кг в/м или в/в. Введение глюкокортикоидных (ГКС) препаратов при II стадии стеноза на догоспитальном этапе отмечалось у 58% обследованных детей, что оказывало выраженный положительный эффект.

При стенозе III стадии в/в вводились ГКС (дексаметазон 0,7 мг/кг или преднизолон 5–7 мг/кг), а также повторная ингаляция или интраназальное введение 0,05% нафтизина и экстренная госпитализация в стационар в положении сидя с интубацией трахеи, с готовностью к проведению сердечно-легочной реанимации.

В стационаре все обследованные дети продолжали получать муколитическую (амброгексал), ингаляционную терапию 0,025% нафтизином, после уменьшения или купирования явлений стеноза ингаляции проводились с 0,9% раствором хлорида натрия в течение 3–5 дней. По показаниям, при развитии бактериальных осложнений (тонзиллофарингит, острый средний отит, конъюнктивит, бронхит и др.) назначалась антибактериальная терапия, необходимость проведения которой наблюдалась у 23 (38,3%) больных – преимущественно цефалоспорины III поколения (цефотаксим). О развитии бактериальной инфекции свидетельствовало наличие серозно-гнойного отделяемого из носовых ходов с гнилостным запахом, возникновение отита, гнойное отделяемое со слизистых оболочек конъюнктив, явлений гранулезного фарингита с наложениями слизисто-гнойного секрета на задней стенке глотки.

Результаты и их обсуждение. Больные поступали в первые 2 суток от начала заболевания (большинство с симптомами стеноза гортани), с лихорадкой, интоксикацией (умеренной или выраженной), все с выраженной гиперемией и отеком слизистой оболочки носоглотки и миндалин.

У всех детей отмечался сухой грубый кашель без (или со слабой) продукцией мокроты. Продолжительность основных симптомов заболевания представлена в табл. 2.

Таблица 2

Продолжительность симптомов ОРИ у детей (n=220)

Симптомы	Продолжительность, дни	
	ОСЛТ, n = 140	РСЛТ, n = 80
Лихорадка и интоксикация	1,5±0,1	2,1±0,1*
Катаральные явления в ротоглотке	3,0±0,2	4,4±0,1
Осиплость голоса	3,0±0,3	4,7±0,4*
Затрудненное дыхание	1,7±0,4	1,6±0,1
Кашель с мокротой	2,2±0,1	3,5±0,2
Признаки ринита	3,3±0,2	3,9±0,3

Примечание: * – достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию.

Показано, что в группе детей с ОСЛТ (1-я группа) статистически значимо уменьшилась продолжительность лихорадки и симптомов интоксикации, отмечавшихся к 5-м суткам терапии еще у 14% детей с РСЛТ (ни у одного ребенка 1-й группы). В 1-й группе детей отмечено также и сокращение продолжительности симптомов ларинготрахеита при том, что к 3-м суткам признаки стеноза гортани сохранялись у 13% детей этой группы (17% в группе РСЛТ). Полностью купировать симптомы стеноза гортани у всех детей удалось к 4 суткам в 1-й группе и к 5-м суткам терапии – в группе РСЛТ. Катаральные явления в ротоглотке у детей основной группы были менее продолжительными, к концу лече-

ния (к 7-м суткам) они отмечались лишь у каждого третьего пациента этой группы и у половины больных группы РСЛТ. Очевидно, что в 1-й группе трансформация сухого кашля в продуктивный, а также уменьшение выраженности последнего происходила быстрее. Продолжительность симптомов ринита в сравниваемых группах была одинаковой.

У больных с РСЛТ в сравнении со здоровыми лицами достоверно выше лимфоцитоз, содержание CD_{16} и относительное повышение HLA, что обусловлено выраженной лимфоидной реакцией с активизацией их функции (табл. 3). В то же время достоверных отличий показателей иммунитета в изучаемых группах (ОСЛТ и РСЛТ) не получено.

Таблица 3

Показатели иммунного ответа у детей старше 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,08 \pm 1,37$	$8 \pm 3,13$	$7,37 \pm 3,14$
Лимфоциты, %	$33,27 \pm 6,54^{1;2}$	$57,2 \pm 21,39$	$56,80 \pm 20,90$
Лимфоциты, абс. (тыс./мкл)	$2,35 \pm 0,36^{1;2}$	$4,29 \pm 2,35$	$4,18 \pm 2,34$
CD_3 , отн. (%)	$60,82 \pm 10,16$	$60,25 \pm 10,73$	$59,9 \pm 10,6$
CD_3 , абс. (тыс./мкл)	$1,41 \pm 0,19^1$	$2,55 \pm 1,46$	$2,47 \pm 1,47$
CD_4 , отн. (%)	$38,5 \pm 4,76$	$34,65 \pm 8,18$	$34,4 \pm 8$
CD_4 , абс. (тыс./мкл)	$0,9 \pm 0,16$	$1,5 \pm 0,92$	$1,45 \pm 0,92$
CD_8 , отн. (%)	$33 \pm 4,471$	$22,1 \pm 5,21$	$22 \pm 5,1$
CD_8 , абс. (тыс./мкл)	$0,7 \pm 0,16$	$0,91 \pm 0,5$	$0,88 \pm 0,51$
CD_4/CD_8	$1,35 \pm 0,24$	$1,62 \pm 0,44$	$1,61 \pm 0,43$
HLA II, отн. (%)	$14 \pm 5,05^{1;2}$	$26,0 \pm 8,55$	$26,7 \pm 8,4$
HLA II, абс. (тыс./мкл)	$0,39 \pm 0,141$	$1,13 \pm 0,78$	$1,1 \pm 0,77$
CD_{16} , отн. (%)	$14 \pm 3,32^2$	$10,15 \pm 3,86$	$10,48 \pm 4,04$
CD_{16} , абс. (тыс./мкл)	$0,3 \pm 0,1^2$	$0,44 \pm 0,34$	$0,43 \pm 0,34$

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой.

Высокодостоверные отличия получены среди показателей гуморального ответа (табл. 4), в частности индекс стимуляции пролиферации лимфоцитов на малые дозы физиологического стимулятора (ФГА). Пролиферации лимфоцитов в группе больных с РСЛТ значимо ниже, чем у больных ОСЛТ и здоровых детей. Такая же закономерность прослеживается в отношении содержания провоспалительного цитоки-

на ФНО, при этом уровень ИЛ-1 β сохраняется на достоверном уровне по сравнению с группой больных с ОСЛТ, что свидетельствует об существовании как общности, так и патогенетических различий в течении РСЛТ.

По-видимому, в группе больных с РСЛТ по сравнению с ОСЛТ имеется комплексное увеличение содержания γ -интерферона (табл. 5)

Таблица 4

Показатели гуморального иммунного ответа у детей у детей старше 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
ИЛ-8, пг/мл	250±144,77	242,51±129,26	232±134,9
ФНО, пг/мл	0 ¹	76,0±0,1 ²	3,02±9
ИЛ-1β, пг/мл	300±115,9 ¹	67,72±176,16 ²	207,9±105,7
ИЛ-4, контроль, пг/мл	3±1,58 ²	6,28±4,21	6,9±5,92
Индекс стимуляции пролиферации лимфоцитов, ФГА 3 мкг/мл	125±43,72**	116,50±180,91 ^{2**}	6,1±4,02
Индекс стимуляции пролиферации лимфоцитов, ФГА 15 мкг/мл	600±231,73 ^{2*}	303,18±180,68	121,2±177,6

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой; ** – достоверность различия $p \leq 0,001$ по параметрическому критерию.

Таблица 5

Динамика содержания γ -интерферона в сыворотке крови больных детей старше 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
ИФН- γ , пг/мл	0 ²	3,18±9,21 ²	64,49±172,34
ИФН- γ , контроль, пг/мл	0 ^{1,2}	13,70±25,74	13,05±25,56
ИФН- γ , ФГА, пг/мл	500,5±288,82	547,1±468,27	531,20±462,2

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой.

Оценка динамики продукции α -интерферона показала, что у больных с РСЛТ достоверно больше способность его синтезировать, чем у больных с ОСЛТ (табл. 6).

Острый период течения РСЛТ наблюдается достоверное снижение уровня IgE в сравнении со здоровыми лицами, что вероятно обусловлено мобилизацией IgE на борьбу с вирусной инфекцией (табл. 7).

Показатели иммунитета у больных детей до 3 лет с ОСЛТ в отличие от РСЛТ характеризуются достоверным увеличением числа лимфоцитов (табл. 8) и CD_{16} в первой группе с ОСЛТ, что обусловлено течением инфекционного процесса без атопического фона.

В наибольшей степени отличается 2-я группа больных с РСЛТ от 1-й с ОСЛТ по достоверным изменениям показателей гуморального иммунитета: одновременного увеличения содержания ИЛ-4, ФНО и индекса стимуляции пролиферации лимфоцитов на малые дозы ФГА, что, по видимому, и определяет у них большую тяжесть и длительность течения РСЛТ (табл. 9).

Оценка динамики содержания γ -интерферона в сыворотке крови больных детей с РСЛТ свидетельствует о его неадекватном низком уровне синтеза (табл. 10), что присуще больным с наличием атопии, в то же время способность к синтезу α -интерферона сохранена и его уровень практически не отличим от аналогичных параметров у больных с ОСЛТ (табл. 11).

Показатели В-клеточного иммунитета (табл. 12) у лиц с РСЛТ характеризуется достоверным снижением уровней IgA в сыворотке крови и IgE, что может отражать особенность их изменения в острый период течения вирусной инфекции на фоне атопии.

Таким образом, имеющиеся достоверные иммунологические отклонения в сравнении с группой здоровых детей и группой сравнения свидетельствует о целесообразности мягкой, индивидуально подобранной иммунокорректирующей терапии, направленной, в первую очередь, на повышение эффективности ее и снижения риска развития у этих больных инфекционных осложнений.

Таблица 6

Динамика содержания α -интерферона сыворотке крови больных детей старше 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
ИФН- α , пг/мл	0 ¹	67,3 $\pm$ 14,2	51,9 $\pm$ 14,55
ИФН- α , контроль, пг/мл	0 ¹	49,65 $\pm$ 13,17	50,14 $\pm$ 19,84
ИФН- α , ФГА, пг/мл	500,5 $\pm$ 288,82 ^{1*}	263,74 $\pm$ 72,92	341,71 $\pm$ 190,73

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой: * – достоверность различия $p \leq 0,01$ по параметрическому критерию.

Таблица 7

Показатели В-клеточного иммунного ответа у детей старше 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
Ig A, нг/мл	2,8 $\pm$ 0,85	0,61 $\pm$ 0,46	0,66 $\pm$ 0,52
Ig E, нг/мл	52,5 $\pm$ 27,8 ^{1,2}	5,97 $\pm$ 7,55	5,69 $\pm$ 7,48
Ig G, нг/мл	12 $\pm$ 2,74	9,37 $\pm$ 3,64	9,41 $\pm$ 3,55
Ig M, нг/мл	1,2 $\pm$ 0,45	1,04 $\pm$ 0,69	1,01 $\pm$ 0,69
CD ₁₉ , отн. (%)	10 $\pm$ 2,74	26,80 $\pm$ 9,10	26,76 $\pm$ 8,88
CD ₁₉ , абс (тыс /мкл)	0,27 $\pm$ 0,08	1,16 $\pm$ 0,77	1,12 $\pm$ 0,77

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой.

Таблица 8

Показатели иммунного ответа у детей до 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,08 $\pm$ 1,37 ¹	9,56 $\pm$ 3,39 ²	8,20 $\pm$ 3,31
Лимфоциты, %	33,27 $\pm$ 6,54 ¹	55,8 $\pm$ 21,60	57,93 $\pm$ 25,95
Лимфоциты, абс. (тыс./мкл)	2,35 $\pm$ 0,36 ¹	5,07 $\pm$ 2,34	4,58 $\pm$ 2,93
CD ₃ , отн. (%)	60,82 $\pm$ 10,16	61,6 $\pm$ 11,0	62,0 $\pm$ 10,36
CD ₃ , абс (тыс./мкл)	1,41 $\pm$ 0,19	3,08 $\pm$ 1,43	2,78 $\pm$ 1,78
CD ₄ , отн. (%)	38,5 $\pm$ 4,76	35,9 $\pm$ 10,30	36,68 $\pm$ 7,54
CD ₄ , абс. (тыс./мкл)	0,9 $\pm$ 0,16	1,86 $\pm$ 1,10	1,69 $\pm$ 1,21
CD ₈ , отн. (%)	33 $\pm$ 4,47 ¹	22,8 $\pm$ 6,70	21,57 $\pm$ 3,78
CD ₈ , абс. (тыс./мкл)	0,7 $\pm$ 0,16	1,08 $\pm$ 0,42	0,93 $\pm$ 0,47
CD ₄ /CD ₈	1,35 $\pm$ 0,24	1,82 $\pm$ 1,12	1,74 $\pm$ 0,42
HLA II, отн. (%)	14 $\pm$ 5,05 ^{1,2}	22,10 $\pm$ 10,3	22,43 $\pm$ 9,59
HLA II, абс. (тыс./мкл)	0,39 $\pm$ 0,14 ²	1,15 $\pm$ 0,84	1,07 $\pm$ 0,82
CD16, отн. (%)	14 $\pm$ 3,32 ²	11,0 $\pm$ 6,14 ²	9,71 $\pm$ 6,70
CD ₁₆ , абс. (тыс./мкл)	0,3 $\pm$ 0,11	0,51 $\pm$ 0,34 ²	0,41 $\pm$ 0,27

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой.

Таблица 9

Показатели гуморального иммунного ответа у детей до 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа СЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
ИЛ-8, пг/мл	250±144,77	215,70±128,2	271,04±105,1
ФНО, пг/мл	0 ^{2*}	1,30±5,68 ²	4,29±11,34
ИЛ-1β, пг/мл	300±115,9 ^{1;2}	183,70±81,6	182,36±81,71
ИЛ-4, контроль, пг/мл	3±1,58 ^{2*}	4,32±2,73 ²	7±4,28
Индекс стимуляции пролиферации лимфоцитов, ФГА 3 мкг/мл	125±43,7 ¹	64,30±82,6 ²	123,7±130,7
Индекс стимуляции пролиферации лимфоцитов, ФГА 15 мкг/мл	600±231,73 ^{1*;2*}	327,5±157 ²	210,59±209,1

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой; * – достоверность различия $p \leq 0,01$ по параметрическому критерию.

Таблица 10

Динамика содержания γ-интерферона в сыворотке крови больных детей до 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
ИФН-γ, пг/мл	0 ¹	17,69±52,37	12,37±4,88
ИФН-γ, контроль, пг/мл	0 ¹	3,53±13,56 ²	10,14±26,84
ИФН-γ, ФГА, пг/мл	500,5±288,82	628,50±600,3 ²	541,71±610,7

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой; 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой.

Таблица 11

Динамика содержания α-интерферона в сыворотке крови больных детей до 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n = 35	2-я группа РСЛТ n = 20
ИФН-α, пг/мл	0 ¹	57,6±16,32	41,8±15,4
ИФН-α, контроль, пг/мл	0 ¹	52,85±12,16	56,4±20,8
ИФН-α, ФГА, пг/мл	500,5±288,82	274,69±92,2	241,7±180,3

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 1 – при сравнении показателей у детей с 1-й группой.

Таблица 12

Показатели В-клеточного иммунного ответа у детей до 3 лет

Показатели	Здоровые дети	1-я группа ОСЛТ n=35	2-я группа РСЛТ n=20
IgA, нг/мл	2,8±0,85 ²	1,05±0,59	0,94±0,65
IgE, нг/мл	52,5±27,8 ²	39,29±24,24 ²	13,86±15,39
IgG, нг/мл	12±2,74	7,76±5,50	10,31±6,85
IgM, нг/мл	1,2±0,45	0,92±0,38	1,1±0,52
CD ₁₉ , отн. (%)	10±2,74	22,05±11,59	22,43±12,09
CD ₁₉ , абс. (тыс./мкл)	0,27±0,08	1,21±1,02	1,18±1,17

Примечание: Достоверность различия $p < 0,05$ по параметрическому критерию: 2 – при сравнении показателей у детей с 2-й группой.

Выводы:

1. У больных с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в сравнении с острым имеются достоверные отличия в выраженности лимфоцитоза, CD4 и относительного повышения содержания НЛА, что обусловлено наличием фонового атопического состояния или заболевания.

2. При рецидивирующем стенозирующем ларинготрахеите достоверно понижена пролиферация лимфоцитов на малые дозы ФГА, резко снижено содержание ФНО при недостоверном уровне ИЛ-1 β в сравнении со здоровыми детьми, свидетельствующие как об патогенетической общности, так и различии в этих группах больных. Способность к синтезу ИФН- α с помощью физиологического стимулятора ФГА достоверно выше у лиц в группах с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом.

3. У больных с острым стенозирующим ларинготрахеитом в отличие от рецидивирующего в возрасте до 3-х лет достоверно выше показатели лимфоцитоза и повышение CD₁₆, что определяется течением вирусного инфекционного заболевания.

4. В группе больных с рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом в отличие от острого стенозирующего ларинготрахеита достоверно имеется увеличение содержания ИЛ-4, ФНО и индекса стимуляции пролиферации лимфоцитов на малые дозы ФГА, по-видимому, определяющих длительность и тяжесть течения заболевания.

Литература

1. Харламова, Ф.С. Опыт применения Иммунала при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у часто и длительно болеющих

детей / Ф.С. Харламова, С.Л. Бевза, О.В. Кладова, Т.П. Легкова, Л.И. Фельдфикс, В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. – 2006. – № 3. – С. 61–66.

2. Волосовец, А.П. Современные подходы к диагностике и лечению острого стенозирующего ларинготрахеита у детей / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов // Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2007. – № 18/1. – С. 26–27.

3. Чешик, С.Г. Динамика образования интерферона при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / С.Г. Чешик, Л.А. Лаврухина, Л.А. Иванова / Педиатрия. – 1988. – № 9. – С. 10–15.

4. Суховецкая, В.Ф. Использование новых диагностических тест-систем для изучения этиологии и клинических особенностей острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей : автореф. дис... канд. мед. наук / Суховецкая В.Ф.. – СПб., 2004. – С. 22.

5. Leung, A.K.C. Viral Croup: A Current Perspective / A.K.C. Leung, J.D. Kellner, D.W. Johnson // Journal of Pediatric Health Care. – Canada, 2004. – 18(6).

6. Бриткова, Т.А. Факторы риска и профилактика синдрома острой дыхательной недостаточности у детей с рецидивирующим ларинготрахеитом / Т.А. Бриткова, О.И. Лекомцева, Н.В. Юзефович, И.А. Петракова, А.П. Гуськов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у детей: факторы риска, диагностика, терапия». – СПб., 8–10 окт. 2008 г. – С. 18.

7. Старикова, М.Г. Клинико-иммунологическая характеристика стенозирующих ларинготрахеитов у детей : автореф. дис... канд. мед. наук / М.Г. Старикова. – Екатеринбург, 2004. – С. 25.

Сокурова Маргарита Суфадиновна

Тел.: (931) 288-14-54

e-mail: Sokurova_ms@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛОНАЛЬНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*С.Н. Колубаева, А.В. Новицкий, В.В. Тыренко, Н.А. Викторова, О.Р. Краснова,
А.М. Иванов, Д.А. Горностаев*

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

CANCER CLONES EVOLUTION IN SOME FORMS OF HAEMOBLASTOSIS

*S.N. Kolubaeva, A.V. Novitsky, V.V. Tyrenko, N.A. Victorova, O.P. Krasnova,
A.M. Ivanov, D.A. Gornostayev*

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Показано, что эволюция опухолевых клонов при гемобластозах идет в двух основных направлениях. Первое – это независимое один от другого развитие клонов, заключающееся в накоплении повреждений, которые не повторяются в других клонах. И второе – в котором появившийся первичный клон постепенно усложняется добавлением новых повреждений. Возможное объяснение заключается в высокой генетической нестабильности клеток, которая реализуется появлением множественных аберраций. Иерархически гематологическая опухоль может происходить как из стволовых нормальных клеток, так и из нормальных клеток-предшественников, как это уже показано для некоторых форм лейкозов.

Ключевые слова: клональная эволюция, лимфопролиферативные заболевания, лимфоциты периферической крови, повреждения хромосом.

The process of cancer clones evolution in haemoblastosis is going in two directions. The first direction comprises development of independent clones each of them accumulating specific injuries not find in other clones. The second direction consists in one initial clone becoming more complex by addition of new injuries. Both directions may be explained by high genetic unstability of the cells. Haematological cancer may have origin in normal stem cells and in normal precursor cells as it was shown for some forms of leucosis.

Key words: clones evolution, lymphoproliferative diseases, peripheral blood lymphocytes, chromosome injuries.

Стволовые раковые клетки, подобно нормальным, обладают способностью к самообновлению и репродукции гетерогенных опухолевых клеток. В отличие от нормальных тканевых клеток, они характеризуются достаточно продолжительным сроком жизни и высокой способностью к обновлению свойствами, которые позволяют клеткам аккумулировать мутации и передавать их по наследству, формируя при этом опухолевые клоны [1].

Обновление тканей, как полагают сейчас, жестко регулируемый процесс, представляющий собой иерархию медленно пролиферирующих стволовых клеток, быстро пролиферирующих транзитных клеток и терминально дифференцированных клеток со специфичными функциями определенного органа. Клиническое и патоморфологическое выделение различных субтипов рака является следствием выбора мишени и профиля мутаций в клеточных популяциях [2].

Серия мутаций, которые возникают в течение многих лет в стволовых клетках, по мнению многих исследователей, является причиной возникновения рака. Доказательством этому могут служить данные по раку молочной железы у выживших при бомбардировках Хиросимы и Нагасаки [3]. Через 30 лет после радиационного воздействия выявлено повышенное число случаев рака молочной железы. Мутации, обнаруженные в опухолях молочной железы этих женщин, соответствовали тем, которые выявляются при радиационном поражении. Более того, женщины, облученные в юном возрасте, имели более высокий уровень предрасположенности к раку, что, видимо, связано с более высоким содержанием стволовых клеток в молочной железе в этом возрастном периоде.

Определенные доказательства существования стволовых клеток рака молочной железы получены [3,4]. С помощью проточного цитофлуориметра опухолевые клетки были разделены по

экспрессии их поверхностных маркеров CD24-CD44 с высокой способностью к опухолеобразованию. Около 200 таких клеток требовалось для формирования опухоли у мышей линии NOD/SCID. При этом инъекция нескольких тысяч клеток с различными опухолевыми маркерами не способна была сформировать опухоль у этих же животных. Таким образом, данные подтверждают модель канцерогенеза из стволовых клеток, в которой предполагается существование небольшой популяции опухолевых клеток с определенным фенотипом, способной дать рост опухоли и популяции клеток, не способной к опухолеобразованию.

В то же время установлено, что для образования лейкоза у этих же животных достаточно одной лейкозной клетки. Таким образом, при лейкозах, по-видимому, любую клетку можно рассматривать как стволовую опухолевую клетку. Возможно, эти кардинальные отличия от солидных опухолей кроются в природной способности гематологических предшественников к миграции, что, в свою очередь, определяется различным микроокружением этих двух видов опухолевых клеток [5, 6]. Уменьшение β катенина приводит к нарушению развития индуцированного у мышей хронического миелоидного лейкоза. Кроме того, установлено, что мутации в гене GSK3 β , продуценте ингибитора β катенина, часто выявляются в бластном кризе при хроническом миелоидном лейкозе. Изменения в сигнальной нише, включая инактивацию процессов пролиферации, могут также влиять на самообновление стволовых клеток и опухолеобразование. Установлено, что миелопролиферативные заболевания могут быть вызваны дефицитом микроокружения γ -рецепторов для ретиноевой кислоты.

В соответствии с теорией клональной эволюции [7, 8] в солидных опухолях только незначительная часть популяции клеток обладает способностью к метастазированию. Предполагают, что этот потенциал приобретается клеткой в результате соматических мутаций, которые позволяют клеткам диссеминировать и пролиферировать на большие расстояния от основной опухоли. Если бы это происходило на поздних стадиях канцерогенеза, то спектр aberrаций в метастазах был бы сходен с теми, которыми характеризуется первичная опухоль. Однако это не всегда так, что подтверждено молекулярно-генетическим и хромосомным анализом, которые выявляют независимую параллельную эволюцию происхождения метастазов и опухоли.

Более того, в работах [8, 9] произведено сравнение повреждений в геноме первичной опухоли молочной железы и микрометастазов в костном мозге, что также подтверждает концепцию независимой диссеминации и эволюции от первичной опухоли. В этом также состоят отличия поведения солидных и гематологических опухолей, так как последние, как правило, имеют идентичные нарушения как в костном мозге и лимфатических узлах, так и в периферической крови, месте диссеминации.

Ответ на вопрос о том, какие молекулярные механизмы определяют судьбу стволовой клетки, по-видимому, тесно связан с вопросом об утрате стволовыми клетками клеточной полярности во время деления, при которой одна дочерняя клетка идет по пути дифференцировки, а другая сохраняет свойства материнской стволовой клетки. В работах [4, 10] показано, что супрессор роста опухоли протеин Brat выполняет функцию, которая определяет судьбу клетки, позволяя ей в определенный момент при делении идти либо по пути дифференцировки, либо снова делиться для поддержания популяции.

Целью настоящего исследования было изучить появление aberrаций в опухолевых клонах при различных гематологических заболеваниях.

Материалы и методы. Была исследована периферическая кровь больных до начала лечения с различными формами гемобластозов, которую подвергли в культуре ФГА-стимуляции в полной питательной среде (ППС), содержащей среду RPMI-1640 с добавлением 20% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота. За два часа до фиксации добавляли колхицин 0,04 мкг/мл. Через 72 часа от начала культивирования клетки помещали в гипотонический раствор и затем фиксировали в смеси метанол-уксусной кислоты (3:1). Готовили препараты по методу, принятому в лаборатории [11]. В нескольких случаях был проведен анализ клеток лимфатического узла. Для этого часть лимфатического узла помещали в полную питательную среду, измельчали и переносили в ППС с добавлением митогена интерлейкин-2. Культивирование осуществляли в течение 6 суток. Получение препаратов производили по той же методике, что и клетки периферической крови. Повреждения в хромосомах анализировали с учетом номенклатуры ISCN [12]. У каждого больного анализировали от 100 до 300 клеток, в зависимости от количества выявленных клональных клеток, число которых должно быть не менее 2.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены больные с различными формами гемобластозов, (в основном лимфопролиферативные заболевания), у которых выявлены в периферической крови 2 клона с различными цитогенетическими повреждениями. Количество клональных клеток составляет от 2 до 4%, и у одного больного (ХЛЛ) достигает 10. Не во всех случаях можно установить, какой клон является первичным, так как цитогенетический анализ проводился один раз до начала лечения. Однако очевидно, что появление этих двух клонов происходило, скорее всего, независимо один от другого. У больного № 3 кроме периферической крови анализировали клетки лимфатического узла, при этом выявлены идентичные повреждения в обоих случаях. Это свидетельствует о том, что диссеминация опухоли из лимфатического узла в периферическую кровь происходит без появления дополнительных или других каких-либо независимых повреждений, по крайней мере, у этого больного. В какой момент происходит выход опухолевых клеток из первичного

очага, сказать трудно. Имеются работы, в которых диссеминация опухолевых клеток при лимфомах происходит уже на первых стадиях заболевания [13]. Возможно, начало диссеминации зависит от типа опухоли, что связано с особенностями ее тканевого происхождения и степени злокачественности. Однако совершенно очевидно, что при гемобластозах происходит это по-другому, чем при метастазировании солидных опухолей, так как способность гематологических клеток циркулировать в организме является физиологической особенностью этих клеток. Именно поэтому для образования солидных опухолей необходима инъекция не менее 50 предполагаемых раковых клеток [1]. Что касается образования гемобластозов, то в литературе приводятся данные о большей полипотентности опухолеобразующих клеток. Так, при исследовании лейкозов было показано, что для развития этого заболевания у грызунов достаточно одной опухолевой клетки [8], т.е. при лейкозах, в отличие от солидных опухолей, любая клетка может рассматриваться как стволовая.

Таблица 1

**Лимфопролиферативные заболевания,
при которых сформировались два независимых клона**

№ п/п	Диагноз	Возраст	Кариотип атипичных клеток	Количество клональных клеток, %
1	Лимфома кожи*	23	del (1) (p32-33) 46 XY, del (20) (q12)	3 2
2	ХЛЛ	48	46XY,del (6)q(25) 46,XY, del (7)(q31)	4 3
3	Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, IV В ст.*	68	46,XY,t(3;5) (q24;q14) 47,XY,+ mar (9) (p)	2 2
4	Множественная миелома	62	46,XX, del(6)(q25) 46,XX, del(1)(q43)	4 2
5	Хронический лимфоцитарный лейкоз, IV В ст.		46,XY, t(14;15) (q32;q15) 46,XY, fra(3)(q13.2)	10 2
6	Лимфома Ходжкина	65	47,XX, +X 47,XX, +18	2 2
7	Хронический лимфоцитарный лейкоз	48	46,del(6)(q25) 46,XY,del(7)(q31)	4 3

Примечание: * – был проведен анализ клеток лимфатического узла.

В таблице 2 представлены больные с гемобластозами, у которых в периферической крови выявлено несколько клонов, эволюция которых происходила в результате постепенного добавления или потери хромосомного материала. По номенклатуре ISCN (2005) [12] такие клоны называются субклонами. Так, у больного № 4 клон с дополнительной хромосомой X встречается еще в двух вариантах, один из которых только в сочетании с трисомией хромосомы 12 и один с трисомией хромосомы 4. Так как хорошо известно, что основным цитогенетическим нарушением при ХЛЛ является трисомия хромосомы 12, то, вероятнее всего, появление дополнительной хромосомы X произошло позднее. В то же время самостоятельный клон с дополнительной хромосомой X может свидетельствовать о параллельной эволюции этих клонов. У больного № 2 изменение повреждений в клонах идет параллельно и, возможно, независимо друг от друга. У больного № 3 эволюция клонов идет в двух направлениях. Каждый из вариантов содержит трисомию хромосомы 7 и делецию (6) (q23). По всей вероятности, это первичные хромосомные

нарушения, на основе которых формируются новые три субклона, в двух из которых прибавляется трисомия хромосомы 8 и маркерная хромосома, а в одном из них трисомия хромосомы 21 и делеция хромосомы 3.

У больного № 4, скорее всего, происходит постепенное нарастание повреждений: сначала появляется клон с дополнительной хромосомой X и затем добавляется трисомия хромосомы 12, а затем хромосомы 4.

В таблице 3 представлены примеры клональных и неклональных цитогенетических повреждений, выявленных в периферической крови у больных с гематологическими заболеваниями.

У больного (№ 1, табл. 3) с ХЛЛ выявлен клон с t(8;11) и клон с делецией (1) (q32), кроме того, в этом же локусе выявлен клональный разрыв.

У больного № 2 с тем же заболеванием выявлены клональные ломкие сайты в хромосомах 4, 5 и 11. Больной № 3 содержит наиболее часто встречающуюся трисомию по хромосоме 12, делецию q-плеча хромосомы 7, а также разрывы в хромосомах X и 1.

Таблица 2

Лимфопролиферативные заболевания, при которых выявлен основной клон и субклоны, которые образовались в процессе эволюции основного

№ п/п	Диагноз	Возраст	Кариотип атипичных клеток	Количество клональных клеток, %
1	Множественная миелома	71	48,XX, +X, + mar 48, XX, +X, +X 47,XX, + X	2 2 3
2	Хронический лимфоцитарный лейкоз	25	47, XX, +20 48,XX,+9,+20 47, XX,+X 49,XX,+X,+X,+X	2 2 2 2
3	T-клеточная лимфома	46	48,XY,-+8,-10,+7,+20,+ mar 46,XY, del(6)(q23) 48,XY,+7,+21, del(3)(q23), del(6)(q23) 50,XY, +7,+8,+21,+mar, del(6)(q23)	2 2 2 2
4	Хронический лимфоцитарный лейкоз	55	47,XX,+X 48,XX,+X,+12 49,XX,+X,+4,+12	2 1 1
5	Острый лимфобластный лейкоз	20	92,XXYY,del(7)(q32), del(6)(q23) 92,XXYY,del(7)(q32) 46,XY, del(6)(q23)	2 2 2

Таблица 3

**Клональные и неклональные хромосомные повреждения, выявленные у больных
с различными гематологическими заболеваниями**

№ п/п	Диагноз	Возраст	Кариотип атипичных клеток	Количество клональных клеток, %
1	Хронический лимфоцитарный лейкоз	38	46,XX, t(8;11)(p12;q12),del(5)(p12)	2
			46,XX,del(1)(q32)	2
			46,XX, fra(1)(q32)	2
2	Хронический лимфоцитарный лейкоз	53	46,XY,fra(4)(q24)	2
			46,XY,fra(5)(q23)	2
			46,XY,fra(11)(q32]	3
3	Хронический лимфоцитарный лейкоз	61	47,XY,+12	4
			46,XY,del(7)(q31)	2
			46,XY,fra(1)(p32)	1
			46,XY,fra(X)(q11.1)	1
4	Неходжкинская лимфома	63	46,XY,t(7;14)(q32;q13)	2
			46,XY, del(1)(42)	1
			46,XY, fra(1)(42)	1
			46,XY,fra(1)(32)	2
5	Сублейкемический миелоз	82	46,XY,t(9;15)(p13;q11.2)	2
			46,XY, del6(q23)	2
			46,XY,fra(4)(p12]	2
			46,XY,fra(11)(p13)	1
6	Эритроцитоз неясного генеза	37	46,XY,del(4)(q34)	1
			46,XY,fra(4)(q34)	1
			46,XY,del(6)(q23)	1
			46,XY,fra(6)(q23)	1

Больной № 4 с НЛ имеет клональную транслокацию между 7 и 14 хромосомами. Кроме того, в локусе 1q42 выявлена делеция выявлена делеция и разрыв в этом же локусе. Возможно, что эти два повреждения связаны между собой и появление одного (делеции) обусловлено наличием другого (ломкого сайта). Подобный вариант цитогенетических повреждений наблюдается и у больного № 6. Делеции 4 и 6 хромосом сопровождаются фрагильными сайтами в тех же хромосомах.

Анализируя повреждения, представленные в таблице 3, можно предположить, что появившиеся клональные повреждения постоянно пополняются новыми, часть из которых возникает из предшествующих или вновь сформированных ломких сайтов.

Заключение. Таким образом, эволюция клонов при гематологических злокачественных заболеваниях может идти в двух основных направлениях. Первое – это независимое развитие

клонов, заключающееся в накоплении повреждений, которые не повторяются в других клонах. И второе, в котором появившийся первичный клон постепенно усложняется добавлением новых повреждений. Возможное объяснение заключается в высокой генетической нестабильности клеток, которая реализуется появлением множественных аберраций. Иерархически гематологическая опухоль может происходить как из стволовых нормальных клеток, так и из нормальных клеток-предшественников, как это уже показано для некоторых форм лейкозов [8].

Литература

1. Kakarala, M. Cancer stem cells: Implications for cancer treatment and prevention. / M. Kakarala, M.S. Wicha // Cancer J. – 2007. – Vol. 13, N 5. – P. 271–274.
2. Holden, C. Stem cells. Reprogramming, take two / C. Holden // Science. – 2007. N 316. – P. 1404.

3. *Dontu, G.* Stem cells in mammary development and carcinogenesis. Implications for prevention and treatment / G. Dontu, S. Liu, M.S. Wicha // *Stem Cell Rev.* – 2005. – Vol. 1. – P. 207–214.
4. *Wodarz, A.* Connecting cancer to asymmetry division of stem cells / A. Wodarz, C. Gonsales // *Cell.* – 2006. – Vol. 124, N 24. – P. 1121–1123.
5. *Ting, X.* Stem cells and their niche: an inseparable relationship / X. Ting, L. Li // *Development.* – 2007. – N 134. – P. 2001–2006.
6. *Li, L.* Stem cells niche: structure and function. / L. Li, T. Xie // *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* – 2005. N 21. – P. 605–621.
7. *Burkert, J.* Stem cells and cancer: an intimate relationship / J. Burkert, N. Wright, M. Alison // *J. Pathol.* – 2006. – N 209. – P. 287–297.
8. *Wang, J.C.*, Cancer stem cells: lessons from leukemia. / J.C. Wang, J.E. Dick // *Trends Cell Biol.* – 2005. – N 15. – P. 494–501.
9. *Delerba, P.* Cancer stem cells: models and concepts. / P. Delerba, R.W. Cho, M.F. Clarke // *Ann. Rev. Med.* – 2007. – N 58. – P. 267–284.
10. *Polyak, R.* Roots and stems: Stem cells in cancer / R. Polyak, W.C. Hahn // *Nat. Med.* – 2006. – N 12. – P. 296–300.
11. *Богданов, А.Н.,* Саржевский В.О., Колюбаева С.Н., Малахова С.Н., Никитин В.Ю., Викторовова Н.А., Краснова О.Р., Титова А.А. Случай острого лимфобластного лейкоза с транслокацией t(9;22) и несколькими дополнительными и перестройками / А.Н. Богданов, В.О. Саржевский, С.Н. Колюбаева и [др.] // *Гематол. и трансфузиол.* – 2008. – Т. 53, № 3. – С. 35–38.
12. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2005)* // Recommendations of International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature / Eds. L. Shaffer, N. Tommerup. – Basel: S. Karger, 2005.
13. *Lambrechts, A.C.* Translocation(14;18)-positive cells are present in the circulation of the majority of patients with localized (stage I and II) follicular non-Hodgkin's lymphoma / A.C. Lambrechts, P.E. Hupkes, L.C. Dorssers, M.B. van't Veer // *Blood.* – 1993. – Vol. 82, N 8. – P. 2510–2516.

Контактная информация в редакции

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ВЛИЯНИЕ РАННЕЙ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

В.И. Шальнев, В.И. Мазуров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

C-REACTIVE PROTEIN IN ACUTE CORONARY SYNDROME: THE BLOOD SERUM LEVEL, ROLE IN PATHOGENESIS AND EFFICACY OF EARLY IMMUNOMODULATION BY STATINS

V.I. Shalnev, V.I. Mazurov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.И. Шальнев, В.И. Мазуров, 2011

В статье анализируются содержание динамического изменения концентрации С-реактивного белка в плазме периферической крови и возможная роль в патогенезе заболевания у 208 больных острым коронарным синдромом. У 120 больных диагностирован ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ и нестабильная стенокардия, у 88-ОИМ – с подъемом сегмента ST. Выявлено значительное повышение содержания С-РБ в остром периоде ОКС, наиболее отчетливо и продолжительно выраженное при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, и у больных с осложненным вариантом клинического течения. Через 6 месяцев отмечено значительное снижение уровня С-РБ по отношению к острой фазе заболевания, низкая средняя концентрация С-РБ более достоверно отмечена в группе больных, получавших терапию статинами с первых суток заболевания. Более низкий уровень С-РБ отмечен также в подгруппе больных, получавших максимальную дозу (80 мг аторвастатина в сутки) по сравнению с больными, получавшими 40 мг симвастатина в сутки.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление.

The article highlights the dynamic changes of C-reactive protein level in blood plasma in 208 patients with acute coronary syndrome and the role of CRP in pathogenesis of ACS. In 120 patients Non-STEMI and unstable angina were diagnosed, 88 patients presented with STEMI. The study revealed the highest level of C-RP in the first two weeks of ACS in patients with massive acute myocardial infarction and complicated course of disease. After 6 months follow-up period the plasma levels of C-RP declined in all groups of patients, more significantly in group of patients receiving statin therapy. At this stage of study the level of C-RP was higher in patients receiving 40 mg of simvastatin than in patients treated with aggressive statin dosing-80 mg of atorvastatin daily.

Key words: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation.

В исследованиях последних лет доказана важная роль иммунновоспалительных процессов в патогенезе острого коронарного синдрома. Медиаторы воспаления играют активную роль в атерогенезе, атеротромбозе и постинфарктном ремоделировании миокарда [1, 2, 3, 4]. Одним из наиболее известных маркеров воспаления является С-реактивный белок. В ряде исследований показана роль повышенного содержания С-реактивного белка в плазме крови как предиктора сосудистых событий у больных с различными формами атеросклеротического поражения сосудов и части популяции без клинических проявлений атеросклероза [5, 6, 7, 8]. Значительно менее изучена динамика содержания и прогностическая роль С-РБ при различных клинических формах острого коронарного

синдрома, в частности, при крупноочаговом инфаркте миокарда. Целью данного исследования было изучение динамики содержания С-РБ в плазме крови в различные сроки острого коронарного синдрома, связь с клиническим течением и клинической формой данного синдрома, а также влияние различных по интенсивности режимов ранней терапии статинами на уровень С-реактивного белка.

Материал и методы. Обследовано 208 больных острым коронарным синдромом. Критериями включения в исследование были признаки острого коронарного синдрома по определению ВНОК, приведенные в национальных рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома [9]. У 88 больных диагностирован ОИМ с подъемом сегмента ST, у 120 больных

ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия.

В исследование не включались больные старше 75 лет, имевшие длительность болевого синдрома более 48 часов от начала появления симптомов, перенесшие в течение месяца перед госпитализацией или имевшие на момент госпитализации какие-либо воспалительные заболевания, имевшие хронические паренхиматозные заболевания печени или выраженную гепатомегалию, больные с выраженной левожелудочковой недостаточностью в дебюте заболевания (3–4 класс по классификации Killip, т. е. признаки развивающегося отека легких или кардиогенного шока), перенесшие сердечно-легочную реанимацию в связи с остановкой сердца или электроимпульсную терапию в связи с угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма в дебюте заболевания.

С-реактивный белок высокоточным количественным методом (нижний порог детекции 0,1 мг/л) определялся иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе Architect I 2000 SR фирмы Ebbot Laboratories, США в первые 48 часов, на 14-е сутки заболевания и через 6 месяцев после развития ОКС. Помимо С-РБ, определялся широкий спектр Th-1 и Th-2 цитокинов, липидный спектр, биохимические показатели крови (не анализируются в данном сообщении). Оценка клинического течения проводилась в течение 6 месяцев от момента госпитализации по комбинированной конечной точке исследования, включавшей развитие ранней постинфарктной стенокардии, повторного ИМ, госпитализации в связи с ОКС, развитие сердечной недостаточности и смерти от ИБС. На основании анализа клинического течения были выделены группы больных с осложненным течением, у которых отмечалось достижение конечной точки исследования, и группа больных с неосложненным течением. В группу больных с осложненным течением было включено 78 больных, с неосложненным – 130 больных. Также анализировались содержание и динамика С-РБ у больных с различными формами ОКС (ОКС PST, ОКС БПST) и динамика С-РБ у больных, получавших терапию статинами (симвастатин в дозе 40 мг в сутки или аторвастатин в дозе 80 мг) с первого дня госпитализации и у больных, не получавших статины в стационаре, выделенных в соответствующие подгруппы.

Статистическая обработка: Все количественные данные представлены как $M \pm \delta$. Для оценки нормальности распределения данных исполь-

зовался критерий Колмогорова – Смирнова. При ненормальном распределении данных они подвергались лог-трансформации. При сопоставлении количественных данных использовался критерий t Стьюдента и модуль ANOVA для повторных измерений. Для сравнения категориальных данных использовался критерий χ^2 . Достоверным считалось различие при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS for Windows, 14 версии (SPSS Inc., США).

Результаты. У большинства включенных в исследование больных исходно отмечено повышенное содержание С-реактивного белка в крови, среднее значение по всем включенным в исследование больным составило $23,7 \pm 24,0$ мг/л, минимальное значение составило 1,4 мг/л, максимальное – 211 мг/л. Медиана значения С-РБ по всей выборке составила 17,9 мг/л, верхний и нижний квартили, соответственно, 28,9 и 9,3 мг/л. Через 14 суток отмечено достоверное снижение среднего значения С-реактивного белка до $16,3 \pm 14,1$ мг/л ($P < 0,001$), с последующим значительным снижением через 6 месяцев до $4,6 \pm 4,9$ мг/л, также статистически достоверное по отношению к исходным данным и результатам определения на 14-е сутки. Медиана значений СРБ на 14-е сутки составила 12,6 мг/л, верхний и нижний квартили, соответственно, 24,3 и 5,2 мг/л, через 6 месяцев медиана составила 3,6 мг/л, верхний и нижний квартили, соответственно, 6,2 и 2,1 мг/л.

При сравнении подгрупп, включивших всех больных с осложненным и неосложненным типом течения заболевания, выявлены существенные различия в динамике и уровне С-РБ (табл. 1).

Исходные значения были сопоставимы, составив соответственно $23,45 \pm 25,94$ при неосложненном и $24,28 \pm 20,64$ мг/л при осложненном варианте течения, $P > 0,05$. Через две недели среднее значение С-РБ достоверно ($P < 0,001$) снизилось в подгруппе больных с неосложненным течением, тогда как в подгруппе больных с осложненным течением снижения не отмечалось, среднее содержание С-РБ достоверно не изменилось по отношению исходному уровню, составив $24,91 \pm 12,98$ мг/л. Различия между подгруппами к 14 суткам было высоко достоверно, $P < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено снижение содержания С-РБ в обеих подгруппах, но уровень С-РБ и на этом этапе был достоверно выше в подгруппе больных с осложненным течением, составив, соответственно, $6,46 \pm 5,07$ и $3,55 \pm 2,62$ мг/л, $P < 0,001$.

Таблица 1

Динамика содержания С-РБ у больных с осложненным и неосложненным течением заболевания

Периоды исследования С-РБ	Неосложненное течение		Осложненное течение		Р
	N	M±SD, мг/л	N	M ±SD, мг/л	
При поступлении	130	23,45±25,94	78	24,28±20,64	> 0,05
Через 14 суток	126	11,04±12,16	76	24,91±12,98	< 0,001
Через 6 месяцев	124	3,55±2,62	72	6,46±5,07	< 0,001

При анализе динамики С-РБ у больных с различными формами острого коронарного синдрома выявлены существенные различия в уровне С-РБ у больных с крупноочаговым поражением миокарда, имевшим исходно форму ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у больных, имевших исходно ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, включивших больных с ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией (табл. 2). Исходные значения были значительно выше у первой категории больных, составив в среднем соответственно $35,8 \pm 29,47$ и $14,94 \pm 13,60$ мг/л, $P < 0,001$. Через 14 суток отмечено существенное снижение содержания С-РБ как у больных с ОКС БПСТ, так и у больных с ОКС ПСТ, более значительно по отношению к исходным данным уровень С-РБ снизился у больных с крупноочаговым поражением миокарда. Средние значения на этом этапе исследования составили в этих подгруппах, соответственно, $23,6 \pm 16,36$ и $11,30 \pm 9,70$ мг/л, различие было также достоверным, $P < 0,001$. Через 6 месяцев отмечено

снижение содержания С-РБ в обеих подгруппах больных до $5,51 \pm 4,93$ у больных с ОКС ПСТ и $3,99 \pm 2,98$ мг/л у больных ОКС БПСТ соответственно, различие между подгруппами сохраняло статистическую достоверность, $P < 0,01$.

Исходный уровень С-РБ был сопоставим в группах больных, получавших раннюю терапию статинами и не получавших ее, составив, соответственно, $22,79 \pm 24,78$ и $24,0 \pm 15,7$ мг/л, $P > 0,05$ (табл. 3).

Через 14 суток отмечено снижение С-РБ в обеих группах, более значительно выраженное в группе больных получавших статины, составив, соответственно, $10,36 \pm 11,66$ мг/л и $21,52 \pm 14,14$ мг/л, различие между группами к 14 суткам было статистически достоверно ($P < 0,001$). Через 6 месяцев отмечено дальнейшее снижение содержания С-РБ в обеих группах, до $3,0 \pm 2,23$ мг/л в группе получавших статины и $6,11 \pm 4,58$ мг/л в группе стандартной терапии, различие между группами на этом этапе исследования было также высокодостоверным, $P < 0,001$.

Таблица 2

Динамика содержания С-РБ у больных с различными формами ОКС

Периоды исследования С-РБ	ОКС БПСТ		ОКС ПСТ		Р
	N	M±SD, мг/л	N	M±SD, мг/л	
При поступлении	120	14,94±13,6	88	35,4±22,6	< 0,001
Через 14 суток	120	11,3±9,7	82	23,68±16,36	< 0,001
Через 6 месяцев	117	3,99±2,98	79	5,51±4,93	< 0,01

Таблица 3

Динамика содержания С-РБ группах больных, получавших и не получавших раннюю терапию статинами

Периоды исследования С-РБ	Терапия статинами		Стандартная терапия		Р
	N	M±SD, мг/л	N	M ± SD, мг/л	
При поступлении	99	22,79±24,79	109	24,0±15,70	> 0,05
Через 14 суток	94	10,36±11,66	108	21,52±14,14	< 0,001
Через 6 месяцев	95	3,0±2,23	101	6,11±4,58	< 0,001

Нам представлялось важным сопоставить динамику С-РБ в плазме крови на фоне различных режимов ранней терапии статинами-симвастатином в дозе 40 мг в сутки и аторвастатином в максимальной дозе – 80 мг в сутки. Исходные значения в подгруппах больных, получавших симвастатин и аторвастатин составили, соответственно, $21,9 \pm 31,41$ и $26,02 \pm 30,11$ мг/л, $P > 0,05$ (табл. 4). Через 2 недели отмечено существенное снижение средних значений С-РБ в обеих группах, более значительно С-РБ снизился в группе больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг в сутки,

средние значения на этом этапе исследования составили, соответственно, $11,99 \pm 13,20$ мг/л в группе симвастатина и $7,47 \pm 7,63$ мг/л в группе аторвастатина, различия между подгруппами достигали степени статистической достоверности, $P < 0,05$.

Через 6 месяцев произошло дальнейшее снижение средних значений С-РБ в обеих подгруппах, до $3,32 \pm 1,98$ мг/л в подгруппе больных получавших симвастатин и до $2,43 \pm 2,45$ мг/л в подгруппе больных, получавших аторвастатин. Сохранялось статистически достоверное различие между данными подгруппами, $P < 0,01$.

Таблица 4

Динамика содержания С-РБ у больных, получавших симвастатин и аторвастатин

Периоды исследования С-РБ	Симвастатин		Аторвастатин		P
	N	M $\pm$ SD, мг/л	N	M $\pm$ SD, мг/л	
Исходно	63	$21,19 \pm 31,41$	36	$26,02 \pm 30,11$	$> 0,05$
Через 14 суток	60	$11,99 \pm 13,2$	34	$7,47 \pm 7,63$	$< 0,05$
Через 6 месяцев	61	$3,32 \pm 1,98$	34	$2,43 \pm 2,55$	$< 0,01$

Обсуждение. Выявленное нами повышение содержания С-реактивного белка в остром периоде заболевания ранее отмечено в ряде исследований, в том числе авторами данного сообщения [3, 4, 10–12].

Повышение уровня С-РБ у большинства больных ОКС без массивного некроза в миокарде связывают с нестабильностью атеросклеротической бляшки, нарушением ее целостности, сопровождающимся выделением активизированными макрофагами и клетками эндотелия провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), стимулирующих синтез «острофазовых» белков-СРБ и сывороточного амилоида А [1, 2, 3, 13]. У больных с нестабильной стенокардией и ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ в нашем исследовании исходное увеличение уровня С-РБ было менее выраженным, чем у больных с крупноочаговым ОИМ. Это представляется закономерным, учитывая более выраженную степень активации основных стимуляторов синтеза СРБ – провоспалительных цитокинов при развитии массивного некротического поражения миокарда.

У больных с неосложненным течением заболевания уровень С-РБ существенно снижался к 14 суткам от развития ОКС. В группе больных с осложненным течением среднее значение содержания С-РБ к 14 суткам заболевания достоверно не изменилось, отмечено его незначительное уве-

личение по отношению к исходным данным. Выявленная нами взаимосвязь между повышением содержания С-РБ в течение первых двух недель острого коронарного синдрома и осложненным клиническим течением требует дальнейшего изучения. Можно предположить, что это связано с особенностями иммунного ответа у данной группы больных на повреждение атеросклеротической бляшки и миокарда при ОКС, сохраняющейся нестабильностью атеромы, повторными эпизодами ишемии, микроповреждений миокарда либо атеромы. Ранее нами сообщалось, что у больных с осложненным течением заболевания в течение первых 14 суток развития ОКС выявлена аналогичная динамика ИЛ-6, основного стимулятора синтеза С-РБ, что также может служить объяснением подобной динамики этого маркера воспаления [12]. У части больных с крупноочаговым острым инфарктом миокарда причиной значительного и продолжительного повышения содержания С-РБ могут являться как указанные выше факторы, так и продолжающаяся активация цитокинового каскада при обширной зоне некроза и дезадаптивном варианте постинфарктного ремоделирования, развития порочного круга «цитокины – стресс – цитокины». Повышение С-реактивного белка у этой группы больных может не только отражать активность экспрессии провоспалительных цитокинов, но играть самостоятельную роль как один из важнейших

факторов, усугубляющих этот порочный круг. Это предположение согласуется с новыми данными о роли и значении С-реактивного белка в патогенезе ОКС, полученных в экспериментальных исследованиях в последние годы. Установлено, что С-реактивный белок не только отражает активность воспалительного процесса в области атеросклеротической бляшки и некротического поражения, но также является активным его участником. С-РБ обладает многосторонними эффектами, индуцирующими специфические клеточные реакции и синтез клетками активных молекул, играющих важную роль в формировании иммунного ответа на повреждение сосудистой стенки и миокарда. В частности, С-РБ стимулирует синтез молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), сосудистой адгезии (VCAM-1), белка-хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), Е-селектина, стимулирует выделение ИЛ-6 и эндотелина-1 клетками эндотелия [14–18]. С-реактивный белок стимулирует синтез тканевого фактора – основного триггера тромбоза и ингибирует синтез оксида азота [19, 20].

Ингибция синтеза оксида азота усиливает апоптоз клеток эндотелия и блокирует ангиогенез [19, 20]. С-РБ также активирует ядерный фактор транскрипции NF- κ B, ведущий фактор экспрессии генов большинства провоспалительных и проатерогенных цитокинов [21]. С-реактивный белок является одним из ведущих факторов иммунновоспалительного ответа при некрозе миокарда, активируя комплемент по классическому варианту. При экспериментальном инфаркте миокарда С-РБ связывался с некротизированными кардиомиоцитами, активируя комплемент и расширяя зону поражения. При патоморфологическом исследовании в некротизированном миокарде в значительных количествах определяются комплексы С-реактивный белок–комплемент [13]. Блокада С-реактивного белка с помощью введения недавно синтезированного ингибитора С-РБ (1,6-бис-фосфор-холин-гексана) ограничивала размер некроза у экспериментальных животных, одновременно со снижением уровня С-РБ и ИЛ-6 в крови [22].

Установлено, что С-РБ способен угнетать дифференциацию и пролиферацию костномозговых эндотелиальных клеток-предшественников [21]. Ингибирование размножения эндотелиальных клеток-предшественников С-реактивным белком может играть важную роль в торможении процессов компенсаторного ангиогенеза при

ишемии и некрозе миокарда, что может быть еще одним объяснением повышенного содержания этого маркера у больных с осложненным течением заболевания.

Нами отмечено достоверно более низкое содержание С-РБ на последующих этапах наблюдения в группе больных, получавших с первых суток интенсивную терапию статинами. Это объясняется противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом препаратов этого класса, отмеченным в ряде исследований [4, 10–12, 23]. Выявлено более выраженное снижение содержания С-реактивного белка в подгруппе больных, получавших максимальную дозу статинов (80 мг аторвастатина в сутки) по сравнению с терапией средними дозами (симвастатином в дозе 40 мг в сутки). Мы не отметили достоверного отличия между данными подгруппами по уровню ИЛ-6 и ИЛ-8, что указывает на более сложный механизм влияния статинов на уровень С-реактивного белка, который не ограничивается опосредованным эффектом через торможение активности провоспалительных цитокинов. В частности, R. Kleeman с соавторами было показано в эксперименте, что статины дозозависимо снижают содержание С-реактивного белка за счет прямого подавления его синтеза гепатоцитами, что может объяснить полученный нами результат [24].

Выводы:

1) В первые 14 суток острого коронарного синдрома отмечается значительное повышение содержания С-реактивного белка в плазме крови с разнонаправленной динамикой данного показателя у отдельных больных и значительным снижением средних значений к 6-му месяцу от развития ОКС.

2) У больных с осложненным течением ОКС отмечается увеличение содержания С-РБ к 14 суткам заболевания, тогда как у больных с неосложненным течением отмечается существенное снижение содержания С-РБ в плазме крови в этот период.

3) Более высокие значения содержания С-РБ в остром периоде заболевания и на 6-м месяце после развития ОКС отмечены у больных с обширным некротическим поражением миокарда.

4) Раннее назначение статинов приводит к снижению уровня С-РБ в плазме крови в остром периоде заболевания.

Литература

1. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.

2. *Libby, P.* Inflammation in atherosclerosis / P. Libby [et al.] // J Am Coll Cardiology. – 2009. – Vol. 54. – P. 2129–2138.
3. *Armstrong, E.J.* Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes: Part I: Introduction and Cytokines / E.J. Armstrong, [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 72–75.
4. *Ridker, P.M.* The Time for Cardiovascular Inflammation Reduction Trials Has Arrived: How Low to Go for hsCRP? / P.M. Ridker // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – V. 28. – P. 1222–1224.
5. *Sabatine, M.S.* Prognostic Significance of the Centers for Disease Control / M.S. Sabatine [et al.] // American Heart Association High-Sensitivity C-Reactive Protein Cut Points for Cardiovascular and Other Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease // Circulation. – 2007. – V. 115. – P. 1528–1536
6. *Pradhan, A.D.* Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study / A.D. Pradhan [et al.] // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 980–987.
7. *Danesh, J.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh [et al.] // Brit. Med. J. – 2000. – V. 321. – P. 199–204.
8. *Ridker, P.M.* Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker [et al.] // N Engl J Med. – 2002. – V. 347. – P. 1557–1565.
9. *Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ // ВНОК. – 2006. – С. 6–32.*
10. *Shalnev, V.I.* The Early Start of Statin Therapy Reduces the Level of CRP and Post-AMI Angina Rate / V.I. Shalnev [et al.] // Acute Cardiac Care. – 2006. – V. 8 (Suppl.2). – P. 139
11. *Шальнев, В.И.* Влияние раннего применения симвастатина на уровень С-реактивного белка, липиды крови и клиническое течение при остром коронарном синдроме / В.И. Шальнев // Клиническая медицина. – 2007. – № 11. – С. 46–50.
12. *Мазуров, В.И.* Особенности динамики медиаторов воспаления при остром коронарном синдроме. Роль терапии статинами / В.И. Мазуров, В.И. Шальнев // Матер. Рос. националь. конгр. кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (5). – С. 338
13. *Sano, T.* C-reactive protein and lesion morphology in patients with AMI / Sano T. [et al.] // Circulation. – 2003. – V. 103. – P. 282–285.
14. *Calabro, P.* Inflammatory Cytokines Stimulated C-Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells / P. Calabro [et al.] // Circulation. – 2003. – V. 108. – P. 1930–32.
15. *Yeh, E.T.* C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications / Yeh E.T. [et al.] // Circulation. – 2001. – V. 104. – P. 974–975.
16. *Pasceri, V.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri [et al.] // Circulation. – 2001. – V. 103. – P. 2531–2534
17. *Verma, S.* Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 1890–1896.
18. *Nakagomi, A.* Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment / A. Nakagomi [et al.] // Circulation. – 2000. – V. 101. – P. 1785–1791.
19. *Verma, S.* A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 913–919.
20. *Venugopal, S.K.* Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S.K. Venugopal [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 1439–1441.
21. *Jialal, I.* The Role of C-Reactive Protein Activation of Nuclear Factor Kappa-B in the Pathogenesis of Unstable Angina / Jialal I., Devaraj S. // J Am Coll Cardiol. – 2007. – V. 49. – P. 195–197.
22. *Kitsis, R.* Jialal I. Limiting Myocardial Damage during Acute Myocardial Infarction by Inhibiting C-Reactive Protein / R. Kitsis, I. Jialal // N Engl J Med. – 2006. – V. 355. – P. 513–516.
23. *Ray, K.K.* The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes / K.K. Ray, C.P. Cannon // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1425–1433.
24. *Kleeman, R.* Evidence of anti-inflammatory activity of statins and PPAR α activation in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro / R. Kleeman [et al.] // Blood. – 2004. – V. 103. – P. 4188–94.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА 3–4 СТЕПЕНИ У ДЕТЕЙ

А.В. Астафьев, И.Ю. Мельникова, В.Г. Баиров

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

THE INTEGRATED TREATMENT FOR GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX 3–4 GRADE IN CHILDREN

A.V. Astafiev, I.Yu. Melnikova, V.G. Bairov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А.В. Астафьев, И.Ю. Мельникова, В.Г. Баиров, 2011

Представлены результаты комплексного лечения гастроэзофагеального рефлюкса 3–4 степени у детей с применением фармакологического лечения, остеопатической манипуляционной терапии и хирургического лечения посредством антирефлюксной защиты с использованием круглой связки печени. Исследование проведено на базе ЛОГУЗ ДКБ (детская областная клиническая больница, главный врач Е.В. Паршин).

Использование остеопатической манипуляционной терапии у пациентов, не имевших эффекта от фармакологической терапии, позволило повысить эффективность консервативной терапии с 41,8% до 88,2%, снизить потребность в оперативном лечении до 11,8%. Применение антирефлюксной защиты с использованием круглой связки печени позволило снизить количество рецидивов с 11,1% до 6,5% и повторных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), остеопатическая манипуляционная терапия (ОМТ), антирефлюксная защита круглой связкой печени.

Osteopathic manipulative therapy in patients with ineffective pharmaceutical therapy for gastro-esophageal reflux 3–4 grade, leads to conservative treatment improvement and reduction of surgical treatment necessity. Surgical treatment by means of antireflux protection with the use of ligamentum teres hepatis leads to double reduction of recurrence of gastro-esophageal reflux and cessation of the necessity in the repeated surgery.

Key words: gastroesophageal reflux (GER), osteopathic manipulative therapy (OMT), antireflux protection with the use of ligamentum teres hepatis.

Введение. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – заброс содержимого желудка через нижний пищеводный сфинктер (НПС) в пищевод. Некорректные наименования: пищеводный рефлюкс, гастроэзофагеальный рефлюкс, желудочно-пищеводный рефлюкс. Иногда, основываясь на англоязычных традициях, гастроэзофагеальным рефлюксом называют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ).

Высокая частота выявления ГЭРБ во всех высокоразвитых странах, значительное снижение качества жизни вследствие этого заболевания и развитие грозных осложнений, особенно среди трудоспособного населения, объясняет постоянный интерес клиницистов к данному заболеванию. Истинная распространенность ГЭРБ, особенно в детском возрасте, мало изучена, что связано с многообразием клинических проявлений заболевания и трудностями достоверной диагностики. Несмотря на определенный про-

гресс в изучении механизмов, участвующих в развитии ГЭРБ, природа симптомов заболевания остается недостаточно ясной. Существующие методы консервативного лечения ГЭРБ также не всегда эффективны [1]. Однако клиническая практика доказывает, что своевременная и эффективная терапия ГЭРБ чаще всего является решающей в судьбе пациента. [2, 3]. ГЭР 3–4 степени является одним из показателей тяжести клинко-эндоскопических проявлений ГЭРБ у пациентов. Высокая частота рецидивов ГЭР требует длительного (не менее чем 1 год) курса антирефлюксной терапии [4]. Очевидно, что при таком длительном приеме фармакологических препаратов имеется возможность реализации их многих побочных действий. Поэтому поиск принципиально иных решений, повышающих эффективность лечебных мероприятий в терапии ГЭР, сокращающих фармакологическую нагрузку, становится первостепенной задачей на современном этапе. Состояние вегетативной

нервной системы оказывает существенное влияние на результаты поддерживающей терапии. На вероятность развития рецидива ГЭРБ в ближайшие 12 месяцев оказывают влияние не только такие общепризнанные факторы, как выраженность эзофагита при обострении, проведение поддерживающей терапии, но и показатели, характеризующие особенности вегетативной нервной системы.

Остеопатическая манипуляционная терапия официально существует уже более 100 лет и накопила немалый багаж доказательств своей эффективности в отношении костно-мышечной и неврологической патологии [5, 6]. Однако подтверждений эффективности ОМТ в отношении висцеральной патологии значительно меньше. Работа Ж.-П. Баралля [7], пожалуй, единственная, и детская патология практически не затронута в этой монографии. В отечественной литературе имеются отдельные работы по остеопатическому лечению болезней мочевыделительной системы у детей, в которых убедительно доказана состоятельность остеопатического лечения [8]. Подобных работ по лечению желудочно-кишечного тракта мы не нашли.

Хирургическое лечение при высокой эффективности – до 82–100% [9–15] – не лишено изъянов. Независимо от выбранной методики оперативного вмешательства возможность развития рецидива ГЭР составляет от 1,5% до 14% [16–21]. При этом в группах детей с определенной сопутствующей патологией вероятность развития рецидива заболевания еще выше [22, 23]. В настоящее время выделены 3 группы таких больных. Так, среди детей с грубой неврологической патологией несостоятельность фундопликации с рецидивом симптомов, требующая повторного оперативного вмешательства, достигает 18% [24]; с хроническими бронхолегочными заболеваниями – 32% [25]; родившихся с атрезией пищевода, которым был наложен прямой анастомоз, – 30–33% [26]. Поэтому выбор метода хирургической коррекции, приводящий к минимизации количества рецидивов и повторных оперативных вмешательств, крайне важен.

Цель исследования – повысить эффективность консервативной терапии и хирургического лечения пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом 3–4 степени.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов лечения 582 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет включительно, поступивших в стационар с 1998 по 2010 гг. Пациенты разделены на группы в зависимости

от степени ГЭР, подтвержденного рентгенологическим исследованием. С ГЭР 1–2 ст. 328 пациентов, с ГЭР 3–4 ст. – 254. При катamnестическом обследовании пациенты с ГЭР 1–2 ст. имели положительный эффект от медикаментозного лечения и не требовали оперативной коррекции. Поэтому для пациентов с ГЭР 3–4 ст., определенной рентгенологически, достаточным лечебным эффектом считали уменьшение ГЭР до 1–2 ст.

Из 254 пациентов с ГЭР 3–4 ст. катamnестическое обследование прошли 175 (68,9%) пациентов, получивших лечение в 1998–2006 гг. Из них положительный эффект консервативной терапии отмечен у 72 (41,1%) пациентов. Оперативное лечение проведено у 103 (58,9%) пациентов, не имевших эффекта от фармакологической терапии.

С 2007 по 2010 г. лечение получали 79 пациентов с ГЭР 3–4 ст., поступившие в стационар. Была проведена медикаментозная терапия по стандартам для данной нозологии, положительный эффект которой определен у 33 пациентов (41,8%). Не имели эффекта 46 пациентов (58,2%). Пациентам, не имевшим эффекта от лекарственной терапии с сохранением ГЭР 3–4 ст., предложено проведение курса остеопатической манипуляционной терапии без фармакологической поддержки. 12 пациентов, по разным причинам не имевших возможности остеопатического лечения либо отказавшихся от него, были оперированы. Таким образом, остеопатическое лечение проведено у 34 пациентов. Положительный эффект достигнут у 30 (88,2%). У 4 пациентов (11,8%) эффекта достичь не удалось, так как ГЭР 3–4 ст. сохранялся. Им проведена оперативная коррекция.

ОМТ проводили курсом в течение 6 месяцев. В среднем пациенты получили от 8 до 10 сеансов. В течение первых трех месяцев лечение проводили один раз в 2 недели, и 1 раз в 4 недели – в последующие три месяца. В качестве остеопатической манипуляционной терапии использовали так называемые функциональные техники, так как структурные техники, то есть техники непосредственного рычагового воздействия на зону повреждения, у детей не применяют. Преимущественно использовали техники миофасциального релизинга, лимфатического дренажа, уравнивания диафрагм, краниосакральные.

Пациентов обследовали по унифицированной схеме с обязательным включением ФГДС, рН-метрии, рентгеноскопии до начала и по

завершении курса лечения. Пациентам, получавшим ОМТ, дополнительно проводили доплерографию сосудов шеи и головы, и ЭЭГ.

Результаты исследования и их обсуждение. Медикаментозная терапия оказалась полностью достаточной у пациентов с ГЭР 1–2 ст. Катамнестическое обследование пациентов продемонстрировало, что эффективность фармакологической терапии у детей с ГЭР 3–4 ст. сохраняется примерно на одном уровне в 41,1% (1998–2006 гг.) и 41,8% (2007–2010 гг.) случаев. В период 1998–2006 гг. оперировано 103 пациента с ГЭР 3–4 ст. (58,9%). Применение ОМТ у пациентов, не имевших эффекта от фармакологической терапии, позволило добиться положительного результата в виде уменьшения

ГЭР с 3–4 ст. до 0–2 ст. в 88,2% случаев. Лишь в 11,8% случаев сохранялись показания к оперативному лечению и пациенты были оперированы. Именно эти дети имели грыжу пищеводного отверстия диафрагмы 2 степени (ГПОД 2 ст.), что отражает факт ограниченной эффективности ОМТ при выраженных анатомических пороках развития.

Эффекты медикаментозной терапии и ОМТ.

Анализ данных инструментального обследования позволил определить наличие достоверной динамики изменения показателей при медикаментозной терапии и ОМТ. Сопоставление характеристик, по которым достигнута достоверная динамика изменений, приведено в таблице 1.

Таблица 1

Динамика изменения характеристик при инструментальном обследовании

Тип исследования	Характеристика	Медикаментозная терапия (%)		ОМТ (%)	
ФГДС	Нормализация слизистой пищевода	32,5	50,0	30,0	72,4*
	Нормализация слизистой желудка	15,6	50,0	30,3	75,9*
рН-метрия	Регистрация рН<4.0	37,5	52,7	22,6	73,1*
	Сокращение количества кислотного, смешанного, щелочного рефлюксов в пищевод	20,4	36,7	16,1	65,4**
	Сокращение количества кислотных рефлюксов в 2 раза и более после терапии		26,5		80,8**
	Регистрация ДГР	47,2	66,7	22,6	69,2*
	Нормацидность	25,6	63,5*	12,9	38,5
Рентгеноскопия	Регистрация ГЭР 0–2 ст.	0	41,7*	0	88,3**
	Регистрация ГЭР 3–4 ст.	100	58,3	100	11,7

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Оценка эффективности ОМТ в сопоставлении с медикаментозным лечением выявила, что ОМТ оказывает положительное воздействие в лечении пациентов с ГЭР 3–4 ст. даже при неэффективности медикаментозной терапии.

При уменьшении степени ГЭР по данным рентгеноскопии и рН-метрии и более выраженном, чем при ОМТ, снижении кислотообразующей функции желудка, влияние медикаментозной терапии на нормализацию слизистой оболочки пищевода и желудка недостаточно. Это объясняется тем, что фармакотерапия не оказывает необходимого влияния на моторную

дисфункцию верхнего этажа пищеварительной трубки (практически не меняется степень выраженности дуоденогастрального рефлюкса, уменьшается кислотный рефлюкс по данным рН-метрии). ОМТ показала наличие достоверной динамики по всем определяемым характеристикам, за исключением гиперацидности желудочного сока ($p > 0,05$). При этом положительное влияние ОМТ как на качественные характеристики рефлюксов (уменьшились все типы рефлюксов, включая ДГР), так и на количественные (количество регистраций $pH < 4,0$ сократилось более чем в 2 раза),

обеспечило достоверную динамику нормализации характеристик слизистой оболочки пищевода и желудочно-дуоденальной зоны при полном отсутствии медикаментозной поддержки. Положительное действие ОМТ можно объяснить восстановлением нормального функционирования центров вегетативной регуляции в ЦНС, что подтверждается изменениями при проведении доплерографии сосудов шеи и головы, электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

В таблице 2 представлены характеристики доплерографического обследования, по которым достигнуты достоверные изменения после проведения ОМТ.

ОМТ оказывает влияние как на экстра-, так и на интракраниальное кровообращение, приводя к его нормализации.

В таблице 3 представлены достоверные изменения характеристик биоэлектрической активности мозга после ОМТ.

Воздействие ОМТ на биоэлектрическую активность мозга проявляется в восстановлении резервов компенсации и нормализации реакций ЦНС на нагрузку, что по-видимому, обусловлено нормализацией мозгового кровообращения.

Хирургическое лечение. Анализ результатов хирургического лечения с 1998 по 2010 г. показал, что введенный в 2000 г. способ антирефлюксной защиты с использованием lig. teres hepatis, (патент № 2277867. опубл. 20.06.06. Авторы: В.Г. Баиров, А.А. Сухоцкая), позволил снизить количество рецидивов и повторных оперативных вмешательств. Эти показатели представлены в таблице 4.

Таблица 2

Характеристики доплерографии сосудов шеи и головы при остеопатической манипуляционной терапии (ОМТ)

Показатель	До ОМТ		После ОМТ	
	есть	нет	есть	нет
Затруднение венозного оттока экстракраниально	14 (48,3%)	15 (51,7%)	4 (13,8%)	25 (86,2%)*
Повышение сосудистого тонуса интракраниально	16 (55,2%)	13 (44,8%)	5 (17,2%)	24 (82,8%)**
Затруднение венозного оттока интракраниально	22 (75,9%)	7 (24,1%)	8 (27,5%)	21 (72,4%***
Нарушение кровотока в вертебробазилярном бассейне	22 (75,9%)	7 (24,1%)	14 (48,3%)	15 (51,7%)*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика показателей ЭЭГ при остеопатической манипуляционной терапии

Характеристика	До курса ОМТ		После курса ОМТ	
	имеется	отсутствует	имеется	отсутствует
Всего обследовано пациентов	18		11	
ЭЭГ – вариант нормы	0	18 (100%)	4 (36,4%)	7 (63,6%)**
Положительная проба с гипервентиляцией	12 (66,7%)	6 (33,3%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)*
Замедленное восстановление после гипервентиляции	10 (55,6%)	8 (54,4%)	2 (18,2%)	9 (81,8%)*
Ослабление компенсации	12 (66,7%)	6 (33,3%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)*
Пароксизмальность	6 (33,3%)	12 (66,7%)	0	11 (100%)*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Количество рецидивов и повторных оперативных вмешательств при хирургическом лечении

Операция	Число оперированных	Рецидив ГЭР 3–4 ст.	Повторное оперативное вмешательство
Таля	10	3 (30%)	2
Ниссена	27	3 (11,1%)	3
Антирефлюксная защита с использованием lig. teres hepatis	82	5 (6,1%)	0

После введения антирефлюксной защиты с использованием lig. teres hepatis количество рецидивов уменьшилось в два раза, но не достигло уровня статистической значимости ($p>0,05$).

Операция антирефлюксной защиты характеризуется проведением мобилизованной круглой связки печени на полтора оборота вокруг низведенного абдоминального отдела пищевода. Связка фиксируется к внешнему мышечному слою пищевода отдельными швами. Спиральный механизм оборота круглой связкой предотвращает создание замкнутого кольца вокруг пищевода, ликвидируя тем самым возможность стенозирования в области созданного кольца. Осуществляется фиксация абдоминального отдела пищевода в интраабдоминальном положении, что приводит к ликвидации грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Создается необходимый механизм повышения давления в зоне нижнего пищеводного сфинктера. Нет необходимости перевязки питающих желудочную стенку сосудов, а также анатомической модификации стенки желудка.

За период применения данного оперативного подхода не получено ни одного случая интра- и постоперационных осложнений. Все пациенты с рецидивом ГЭР 3–4 ст., требовавшие повторной оперативной коррекции, оперированы с антирефлюксной защитой с использованием lig. teres hepatis. У пациентов с рецидивом после данной операции получен положительный эффект от повторного курса медикаментозной терапии (3 пациента) и ОМТ (2 пациента). Повторных оперативных вмешательств, при данном оперативном подходе не потребовалось.

Выводы:

1. Медикаментозная терапия обладает достаточной эффективностью у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом 1–2 степени.

2. Отсутствие эффекта от медикаментозной терапии при лечении гастроэзофагеального рефлюкса 3–4 степени служит показанием для

проведения остеопатической манипуляционной терапии.

3. Применение остеопатической манипуляционной терапии позволило повысить эффективность консервативной терапии гастроэзофагеального рефлюкса 3–4 степени в 2 раза.

4. Антирефлюксная защита с использованием круглой связки печени является операцией выбора и характеризуется наименьшим количеством рецидивов гастроэзофагеального рефлюкса 3–4 степени и повторных оперативных вмешательств.

Литература

1. Буевров, А.О. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: что делать, когда неэффективны ингибиторы протонной помпы? / А.О. Буевров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Том 11, – №5. – С. 71–73.
2. Lagergren, J. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. // N.Engl. J. Med. 1999 Mar 18; 340(11):825–31.
3. Lagergren, J. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. // Ann. Intern. Med. 1999 Jun 1; 130(11):883–90.
4. Bommelaer, G. Prognostic factors for response to treatment and recurrence of uncomplicated symptomatic gastroesophageal reflux in ambulatory care medicine / G. Bommelaer [et al.] // Presse Med. 2002 Sep. 21; 31(30):1402–6.
5. Frymann, V.M. / Effect of osteopathic medical management on neurologic development in children / V.M. Frymann, R.E. Carney, P. Springall // JAOA 1992 92: 729
6. Guiney, P.A. Effects of Osteopathic Manipulative Treatment on Pediatric Patients with Asthma: A Randomized Controlled Trial. / P.A. Guiney, R. Chou, A. Vianna, J. Lovenheim // JAOA Vol. 105 No 1, January 2005, 7–12

7. *Барраль, Ж.-П.* Урогенитальные манипуляции / Ж.-П. Барраль. – МИК, Иваново, 2004.
8. *Баиров, Г.В.* Оценка методов остеопатической коррекции в лечении пиелонефрита у детей : автореф. дис. канд. мед. наук / Г.В. Баиров – Изд. дом СПбМАПО : СПб., 2009.
9. *Allen, C.J.* Does laparoscopic fundoplication provide long-term control of gastroesophageal reflux related cough? / Allen C.J., Anvari M. // Surg. Endosc. – 2004. – Vol.18, № 4. – P. 633–7.
10. *Bergmeijer, J.H.* Prospective medical and surgical treatment of gastroesophageal reflux in esophageal atresia / Bergmeijer J.H., Hazebroek F.W. // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – Vol. 187, № 2. – P. 153–7.
11. *Krishnamoorthy, M.* Diagnosis and treatment of respiratory symptoms of initially unsuspected gastroesophageal reflux in infants / M. Krishnamoorthy [et al.] // Am. Surg. – 1994. – Vol. 60, № 10. – P. 783–5.
12. *Eizaguirre, I.* Predicting preoperatively the outcome of respiratory symptoms of gastroesophageal reflux / I. Eizaguirre, J.A. Tovar // J. Pediatr. Surg. – 1992. – Vol. 27, № 7. – P. 848–51.
13. *Mattioli, G.* European multicenter survey on the laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux in patients aged less than 12 months with supraesophageal symptoms / G. Mattioli [et al.] // Surg. Endosc. – 2005. – Vol. 19, № 10. – P. 1309–14.
14. *Rothenberg, S.S.* Laparoscopic fundoplication to enhance pulmonary function in children with severe reactive airway disease and gastroesophageal reflux disease / S.S. Rothenberg [et al.] // Surg. Endosc. – 1997. – Vol. 11, № 11. – P. 1088–90.
15. *Mattioli, G.* Necessity for surgery in children with gastroesophageal reflux and supraesophageal symptoms / G. Mattioli [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2004. – Vol. 14, № 1. – P. 7–13.
16. *Ahrens, P.* Antireflux surgery in children suffering from reflux-associated respiratory diseases / Ahrens P. [et al.] // Pediatric Pulm. – 1999. – Vol. 28. – P. 89–93.
17. *Turnage, R.N.* Late results of fundoplication for gastroesophageal reflux in infants and children. / R.N. Turnage [et al.] // Surgery. – 1989. – Vol. 105, № 4. – P. 457–64.
18. *Blane, C.E.* Long-term radiographic follow-up of the Nissen fundoplication in children / C.E. Blane [et al.] // Pediatr. Radiol. – 1989. – Vol.19, № 8. – P. 523–6.
19. *Orenstein, S.R.* Postfundoplication Complications in Children / S.R. Orenstein, C.Di.Lorenzo // Curr. Treat. Options Gastroenterol. – 2001. – Vol.4, № 5. – P. 441–449.
20. *Gorenstein, A.* Severity of acid gastroesophageal reflux assessed by pH-metry: is it associated with respiratory disease? / A. Gorenstein [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2003. – Vol. 36, № 4. – P. 330–4.
21. *Baculard, A.* Syndrome asthmatique et reflux gastro-oesophagien chez l'enfant de plus de 30 mois. A propos de douze observations / A. Baculard [et al.] // Ann. Pediatr. (Paris) – 1986. – Vol. 33, № 1. – P. 19–26.
22. *Diaz, D.M.* Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease / D.M. Diaz [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100, № 8. – P. 1844–52.
23. *Kimber, C.* The failure rate of surgery for gastro-oesophageal reflux / C. Kimber, E.M. Kiely, L. Spitz // J. Pediatr. Surg. – 1998. – Vol. 33, № 1. – P. 64–6.
24. *Alexander, F.* Delayed gastric emptying affects outcome of Nissen fundoplication in neurologically impaired children / F. Alexander [et al.] // Surgery. – 1997. – Vol. 122, № 4. – P. 690–7.
25. *Taylor, L.A.* Chronic lung disease is the leading risk factor correlating with the failure (wrap disruption) of antireflux procedures in children / L.A. Taylor [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1994. – Vol. 29, № 2. – P. 161–4.
26. *Snyder, C.L.* Efficacy of partial wrap fundoplication for gastroesophageal reflux after repair of esophageal atresia / C.L. Snyder [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 1997. – Vol. 32, № 7. – P. 1089–91.

Контактная информация в редакции

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАНЕНИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ШЕИ*А.А. Шабонов, С.А. Симбирцев, Е.М. Трунин*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

SURGICAL TREATMENT WOUNDS MAIN VESSELS OF A NECK*A.A. Shabonov, S.A. Simbirtsev, E.M. Trunin*

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А.А. Шабонов, С.А. Симбирцев, Е.М. Трунин, 2011 г.

Представленный обзор данных литературы свидетельствует о том, что проблема хирургического лечения ранений магистральных сосудов шеи разработана недостаточно. Не полностью решены вопросы хирургической тактики и определения очередности и последовательности в проведении диагностических манипуляций, а также принципы лечения повреждений магистральных сосудов шеи и их осложнений.

Ключевые слова: ранения магистральных сосудов шеи.

The presented review of the data of the literature testifies that the problem of surgical treatment of wounds of the main vessels of a neck is developed insufficiently. Questions of surgical tactics and definition of sequence and sequence in carrying out of diagnostic manipulations, and also principles of treatment of damages of the main vessels of a neck and their complications are not completely solved.

Key words: wounds of the main vessels of a neck.

Актуальность темы. Диагностика и хирургическое лечение ранений шеи – актуальные проблемы неотложной хирургии. Частота ранений шеи составляет от 5 до 10% всех ранений мирного времени, при этом в 30% они носят множественный характер, а в 23% сочетаются с повреждениями других анатомических областей [1–7]. Проникающие ранения нередко (10–33%) сопровождаются повреждением крупных сосудов и органов шеи [2, 5, 7, 8].

Смертность при повреждениях магистральных сосудов шеи, по данным зарубежных исследований, может достигать 50% [9]. Отечественные авторы приводят еще более неутешительные сведения. Так, М.И. Лыткин и соавт. [10], указывают, что летальность при этом виде травмы достигает 85%. Следует отметить, что, несмотря на кажущуюся легкость ранения, нередко смертельные кровотечения даже из поврежденных наружных яремных вен. При травме крупных вен шеи всегда имеется опасность воздушной эмболии [8]. Кровотечение из поврежденных мышечных ветвей артерий и вен шеи нередко может быть столь интенсивным, что возникает необходимость в восполнении кровопотери [2, 7]. Сравнительно нередким (34,1–83,5%) и фатальным осложнением ранений шеи при повреждениях общей и внутренней сонных артерий является развитие ишемии головного мозга [10, 14].

Недиагностированные, одновременные с травмой магистральных сосудов повреждения органов шеи могут служить причиной развития тяжелых гнойно-септических осложнений, таких как флегмоны глубоких клетчаточных пространств шеи, медиастинит, сепсис, и также приводить к летальному исходу [3, 4, 11, 13].

Все эти сведения указывают на несомненную актуальность темы для практических хирургов.

Этиология. Подавляющее большинство травм сосудов мирного времени возникает вследствие повреждений холодным и неавтоматическим огнестрельным оружием с низкой кинетической энергией снаряда (гладкоствольное и нарезное короткоствольное оружие), а также тупыми предметами [3, 7, 8, 12, 13]. По данным зарубежных исследований, травма сосудов шеи чаще возникает при использовании огнестрельного оружия. Так, по сведениям D.H. Song и соавт. [14], в результате перестрелок преступных группировок в Лос-Анжелесе количество пострадавших с огнестрельными ранениями увеличилось с 205 раненых в 1982 г. до 803 – в 1992 г. Среди этих лиц ранения головы и шеи составили 17%. По данным медицинского центра Нью-Йорка, среди 232 пациентов с проникающей травмой шеи ранения холодным оружием имели место в 43,9%, а огнестрельным – в 56,1% [15].

Повреждения магистральных артерий на шее в результате тупой травмы описывают в литературе

достаточно редко, однако на самом деле они могут встречаться чаще, чем считается в настоящее время. Результатом такой травмы может быть разрыв интимы артерии без повреждения остальных слоев ее стенки. Поврежденная интима подворачивается, затрудняя кровоток, и вызывает тромбоз артерии в зоне повреждения. Тупые травмы чаще встречаются на уровне общей или внутренней сонной артерий [16]. Этот вид повреждений сложно диагностировать. Они выявляются при нарастании неврологической симптоматики, связанной с нарушением кровоснабжения соответствующих сегментов головного мозга.

Классификация. Наиболее распространенной и общепризнанной является классификация, рекомендованная Американской ассоциацией хирургов. В зависимости от хода раневого канала по отношению к подкожной мышце шеи ранения разделяют на проникающие и непроникающие, с повреждением органов шеи и без таковых, по стороне ранения – право- и левосторонние. При этом основополагающее значение придается ходу раневого канала и его отношению к анатомическим зонам шеи [17].

Первая зона (от ключицы до нижней части перстневидного хряща) включает в себя крупные сосуды верхнего средостения, общие сонные, позвоночные и подключичные артерии, трахею, пищевод, верхушки легких, яремные вены и грудной лимфатический проток.

Вторая зона (от перстневидного хряща до угла нижней челюсти). В ней находятся сонные артерии, яремные вены, глотка, гортань, трахея, пищевод, блуждающий и возвратный нервы, а также спинной мозг.

Третья зона (от угла нижней челюсти до основания черепа) включает дистальные отделы экстракраниальных сонных и позвоночных артерий, подчелюстные и околоушные слюнные железы, глотку, спинной мозг, IX, X, XI и XII пары черепно-мозговых нервов.

Сочетанные ранения подразделяют на сочетанные ранения шеи и головы, шеи и груди, шеи и живота, шеи и конечностей, шеи и поясницы. Сюда же относят более редкие наблюдения сочетанных ранений шеи и нескольких анатомических зон. Одновременные ранения характеризуются наличием минимум двух ран, расположенных в разных анатомических областях. Выделяют также ранения, когда при наличии одной раны раневой канал объединяет две и более анатомические области (цервикоторакальные, торакоцервикальные, цервикофациальные, цервикоспинальные) [1].

Клиническая картина. Наиболее часто встречающимися клиническими признаками повреждения магистральных сосудов шеи являются интенсивное кровотечение из раны (60%) и гематома на ее боковой поверхности (33%), [3, 4, 7, 8, 12, 13]. Травма магистральных сосудов шеи может проявляться также отсутствием или снижением пульса на височной, лицевой и других артериях, расположенных дистальнее места повреждения. Следует помнить, что ранения шеи могут сопровождаться повреждением плевральных полостей, что клинически будет проявляться ослаблением дыхания на стороне повреждения. В этом случае кровотечение из магистральных сосудов шеи может происходить в плевральную полость, а наружное кровотечение может отсутствовать. За счет сдавления гематомой блуждающего и симпатического нервных стволов в ряде случаев у пострадавшего появляется синдром Горнера. Тяжелые нарушения кровоснабжения головного мозга при травме общей или внутренней сонной артерий проявляются гемипарезом на стороне, противоположной повреждению, что имеет место в 34,1–83,5% наблюдений. При формировании обширной гематомы шеи может происходить сдавление гематомой дыхательных путей. В этом случае в клинической картине на первый план выступают расстройства дыхания, вызванные обструкцией гортани или трахеи [13].

Особенности диагностики и хирургической тактики. В настоящее время нет единых подходов к лечению этой группы пострадавших. До сих пор остается дискуссионным вопрос об объеме первичной хирургической обработки ран шеи. Есть сторонники активной хирургической тактики, которые проводят ревизию всех проникающих ранений шеи [1, 3, 4, 7, 12], и выжидательной, которые считают нецелесообразным проводить ревизию ран при отсутствии симптомов повреждения жизненно важных органов и сосудов шеи [7, 12, 13, 18]. Последние аргументируют свою позицию тем, что принятые методики ревизии ран шеи (в частности, продольный разрез по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышцы) достаточно травматичны и при отсутствии выявленных повреждений напрасны. Однако известно, что в среднем у 30–52% пострадавших с проникающими ранениями шеи клинические проявления повреждений органов шеи отсутствуют, и диагноз уточняется только при ревизии [19]. В исследованиях [12, 13] доказано, что немедленная ревизия раны существенно сокращает время и материальные затраты на

проведение дополнительных диагностических исследований практически без увеличения сроков пребывания больного на койке.

Ряд авторов считает целесообразным применение тактики селективного (избирательного) лечения. При этом предполагается выполнение оперативного вмешательства только при клинико-инструментальном обнаружении признаков повреждения внутренних структур шеи [9, 20]. Для реализации данной тактики необходимо наличие возможности выполнения таких диагностических исследований, как ультразвуковое дуплексное сканирование, серийная ангиография в сочетании с эндоскопией, спиральная компьютерная томография с контрастированием сосудов, что далеко не всегда возможно даже в условиях многопрофильного стационара.

Следует отметить, что ход раневого канала и его отношение к анатомическим зонам шеи имеет немаловажное значение для выбора хирургической тактики. Так, А.А. Завражников [21] считает целесообразным проведение обязательной диагностической ревизии внутренних структур шеи при всех глубоких ранениях II зоны, даже если результаты инструментальной диагностики являются отрицательными. Связано это с относительно большой анатомической протяженностью и малой защищенностью жизненно важных анатомических структур и органов шеи в этой зоне. При ранениях I и III зон шеи и отсутствии достаточно достоверных признаков повреждения магистральных сосудов (продолжающееся наружное кровотечение, напряженная гематома в сочетании с расположением раны в проекции сосудисто-нервного пучка шеи, наличие неврологических нарушений) многие авторы считают целесообразным выполнение полного объема диагностических исследований (доплерографического и/или ангиографического исследования сосудов шеи, при наличии технических возможностей спиральной компьютерной томографии с ангиоконтрастированием) [3, 4, 12]. Наличие малейших подозрений на повреждения кровеносных сосудов шеи, ввиду высокой вероятности развития осложнений служит показанием к проведению неотложной хирургической ревизии сосудистых пучков. Только отсутствие достоверных клинико-инструментальных признаков повреждения магистральных сосудов шеи позволяет хирургу прибегать к относительно пассивной тактике и вести динамическое наблюдение за пострадавшим в стационаре после предварительной первичной хирургической обработки раны.

В настоящее время широко распространенным доступом для ревизии сосудов и органов шеи является продольный разрез по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышцы [1, 3, 4, 7, 12, 22]. Большинство хирургов признают нецелесообразность выполнения ревизии органов и сосудов шеи через раневое отверстие. В работах авторов [3, 4] установлено, что при повороте головы происходит смещение трахеи, пищевода и сосудисто-нервного пучка. В результате таких смещений раневой канал на шее в подавляющем большинстве случаев изменяет форму, при этом расположение раны на коже не соответствует локализации глубоких отделов раневого канала и провести полноценную ревизию его невозможно. Эти авторы указывают на необходимость выполнения ревизии не раневого канала, а сосудисто-нервного пучка и органов шеи, используя для этого менее травматичный и удобный, по сравнению с продольным разрезом по ходу грудино-ключично-сосцевидной мышцы, доступ по переднему ее краю.

Все диагностические манипуляции у пациента с ранением шеи следует выполнять в операционной в связи с тем, что в ряде случаев общее состояние пострадавшего и данные, полученные при объективном осмотре, не соответствуют объему и тяжести повреждения органов и сосудов шеи. При несоблюдении этого принципа в ходе транспортировки раненого в различные диагностические кабинеты может внезапно возобновиться тяжелое кровотечение или могут резко усилиться явления дыхательной недостаточности. В такой ситуации достаточно часто требуется проведение реанимационных и противошоковых мероприятий или неотложной операции, и немаловажное значение для жизни больного играет фактор времени [3, 4, 7].

Гемодинамически стабильное состояние пострадавшего позволяет выполнить доплерографию магистральных сосудов шеи. В работах ряда авторов показано, что информативность доплерографии сопоставима с ангиографическим исследованием, но при этом методика не является инвазивной, в связи с чем авторы рекомендуют использовать ее для диагностики сосудистой травмы шеи [18].

Хирургические доступы к магистральным сосудам шеи. Стандартным доступом к сосудисто-нервному пучку на шее, по мнению ряда авторов [1, 3, 4, 7, 12, 22], является разрез по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Он проводится от сосцевидного отростка височной кости до яремной вырезки грудины.

При необходимости ревизии брахиоцефальных сосудов справа или начального отрезка правой сонной артерии, нижнюю часть разреза продлевают путем срединной стернотомии [23].

При необходимости ревизии левой общей сонной или левой подключичной артерий, срединную стернотомию превращают в переднюю торакотомию по третьему межреберью [23]. При повреждении артерий и вен в I анатомической зоне слева выполняют доступ параллельно верхнему краю ключицы, переходящий в вертикальный парастеральный с разделением грудино-ключичного сочленения и отсечением от грудины I–III ребер, с дальнейшим переходом в переднюю торакотомию по третьему межреберью (торакотомия по типу «люка») [23].

Доступ к подключичным сосудам проводят от грудино-ключичного сочленения по верхнему краю ключицы, затем загибая его книзу в направлении дельто-пекторальной борозды [23].

Хирургический доступ к первому отделу позвоночной артерии проводят по верхнему краю ключицы с пересечением латеральной ножки грудино-ключично-сосцевидной мышцы или полным отсечением мышцы от места ее прикрепления. В ряде случаев бывает необходимо пересечь ключицу вблизи грудино-ключичного сочленения.

Методики оперативного вмешательства при повреждении магистральных сосудов шеи. Учитывая зону кровоснабжения наружной сонной артерии, большинство хирургов признает возможность ее перевязки [1, 3, 4, 12]. По данным D. Demetriades [12], повреждение сонных артерий выявляют у 6% лиц с проникающей травмой шеи и в 22% от всех повреждений сосудов шеи. Повреждение внутренней и общей сонных артерий, как правило, приводит к нарушению кровоснабжения головного мозга, тяжелым неврологическим расстройствам и часто может являться причиной летального исхода [23]. Такие повреждения требуют выполнения восстановительной операции. В зависимости от объема и локализации повреждения используют различные способы оперативных вмешательств. Пристеночные повреждения ушивают таким образом, чтобы не вызвать сужения просвета сосуда. При полном поперечном повреждении сосуда накладывают циркулярный сосудистый шов. В сложных случаях при значительном диастазе поврежденной артерии прибегают к аутовенозному протезированию стенки артерии. Идеальным пластическим материалом в этом случае является большая подкожная вена бедра

[24]. При значительном повреждении внутренней сонной артерии на протяжении производят транспозицию наружной сонной артерии (наружную сонную артерию переводят в позицию внутренней сонной артерии) [23].

Ранения подключичных сосудов выявляют у 4% пациентов с проникающей травмой шеи [6]. Внутрибольничная летальность при ранениях этих сосудов колеблется от 5 до 30%, при этом общая летальность значительно выше [9, 10]. В исследовании, содержащем 228 наблюдений повреждений подключичных сосудов, D. Demetriades и соавт. [12], констатировали общую летальность в 66% случаев, причем большинство раненых умерли до поступления в госпиталь. Интраоперационная летальность, по данным этих авторов, составила 15,5%. Общая летальность при травме подключичных вен оказалась более высокой, чем при повреждении артерий, и составила 82% против 60%. Большинство авторов считают, что подключичная артерия требует обязательной реконструкции из-за опасности возникновения синдрома «обкрадывания», если перевязка происходит проксимальнее отхождения позвоночной артерии [25].

С появлением селективной ангиографии значительно увеличилось выявление повреждений позвоночных артерий даже при отсутствии клинических признаков травмы этой артерии. Так, D. Demetriades и соавт. [12], при проведении ангиографии у пострадавших с ранениями шеи выявили травму позвоночных артерий у 1,2% от общего числа лиц с проникающими ранениями шеи, а в другом исследовании – у 5,4%. В то же время многие авторы указывают на тот факт, что ранения позвоночной артерии во всех наблюдениях сопровождались обильным кровотечением из раны и тяжелым геморрагическим шоком [26].

Обычно остановка кровотечения при травме позвоночной артерии является трудной задачей для оперирующего хирурга, потому что кровотечение имеет место как из центрального, так и из периферического отрезка сосуда, а значительная часть сосуда находится в труднодоступном костном канале поперечных отростков шейных позвонков. При повреждении стенки артерии в костном канале сначала следует перевязать сосуд в 1 анатомическом отделе у места отхождения от подключичной артерии. Следующим этапом является перевязка дистального конца позвоночной артерии. Для этого необходимо провести доступ к передней поверхности поперечных отростков $C_{III}-C_{VI}$, а затем вскрыть

костный канал артерии путем скручивания их кусачками Люэра. В этом случае для временной остановки кровотечения может быть использована временная эмболизация сосуда с помощью катетера Фогарти.

У пострадавших в состоянии геморрагического шока может быть проведена простая перевязка любой из подкожных вен шеи и внутренней яремной вены [1, 3, 6, 12]. При повреждении магистральной вены для предотвращения воздушной эмболии голова больного должна находиться ниже уровня сердца до тех пор, пока вена не будет перевязана [4, 6].

Послеоперационные осложнения. После реконструкции магистральных сосудов шеи могут возникнуть три группы послеоперационных осложнений: возобновление кровотечения, тромбоз сосудов в зоне реконструкции и воспалительно-гнойные осложнения со стороны раны [3, 4, 6, 23]. Если кровотечение по дренажам у больного, оперированного по поводу повреждения магистральных сосудов шеи, составляет более 300 мл/ч в течение 3 часов, пострадавший вновь доставляется в операционную для ревизии зоны травмы сосуда («second look»). Другие авторы считают, что критерием тяжести послеоперационного кровотечения, которое требует остановки хирургическими способами, является кровопотеря, равная 200 мл/ч в течение 2–3 часов [25].

Учитывая, что тромбоз магистральных артерий шеи в зоне их реконструкции (общая, внутренняя сонные артерии) приводит к ишемии головного мозга с развитием очаговой неврологической симптоматики, неврологический статус пострадавшего после оперативного вмешательства не должен ухудшаться. Если такое ухудшение происходит, следует в срочном порядке уточнить возможность появления тромбоза. С этой целью производят ультразвуковую доплерографию или ангиографию [3, 4, 6, 12].

Иногда при травме магистральных артерий шеи происходит нагноение раны. Тяжелое нагноение приводит к тромбозу сосуда или к аррозивному кровотечению, которое вынужденно заканчивается перевязкой магистральной артерии в зоне кровотечения. Особенно опасны гнойные осложнения, если был использован синтетический сосудистый протез [27].

В этом случае для предотвращения аррозивного кровотечения приходится производить замену синтетического сосудистого шунта на аутовенозный или проводить обходное шунтирование вне зоны воспалительных изменений

тканей [24, 27]. Профилактику и лечение гнойных осложнений проводят по общепринятым принципам гнойной хирургии [1, 3, 4, 7, 12, 28, 29]. Однако даже в случае нагноения, когда еще есть надежда на сохранение функционирующего сосудистого шунта, противопоказано вести рану открытым способом. Сохранение кровотока возможно только тогда, когда поврежденный сосуд и шунт прикрыты окружающими тканями.

Таким образом, представленный обзор данных литературы свидетельствует о том, что проблема хирургического лечения ранений магистральных сосудов шеи разработана недостаточно. Не полностью решены вопросы хирургической тактики, принципов лечения повреждений магистральных сосудов шеи и их осложнений. Эти вопросы требуют дополнительного изучения.

Литература

1. *Абакумов, М.М.* Диагностика и лечение ранений шеи / М.М. Абакумов, К.Р. Джаграев // Хирургия, 1998. – № 8. – С. 10–13.
2. *Долгоруков, М.И.* Диагностика и хирургическое лечение ранений шеи / М.И. Долгоруков, А.П. Михайлов, А.А. Фокин // Вестн. хирургии, 1999. – Т. 158, № 6. – С. 47–51.
3. *Шабонов, А.А.* Ранения магистральных сосудов шеи : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Шабонов. – СПб., 2007. – 24 с.
4. *Трунин, Е.М.* Хирургическое лечение ранений магистральных сосудов шеи / Е.М. Трунин, А.А. Шабонов, В.Ф. Шкурин : учебно-методическое пособие. – Псков, 2010. – 100 с.
5. *Wilson, R.F.* Injuries to the Neck / R.F. Wilson, L. Diebel // Management of trauma: pitfalls and practice. Philadelphia, 1996. – P. 270–287.
6. *McConnell, D.B.* Management of penetrating trauma to the neck / D.B. McConnell, D.D. Trunkey // Adv. Surg, 1994. – Vol. 27. – P. 97–127.
7. *Nerot, C.* Esophageal perforation after fracture of the cervical spine: case report and review of the literature / C. Nerot, B. Jeanneret, N. Lardenois // J. Spinal. Disord. Tech. 2002. – Vol. 15, N 6. – P. 513–518.
8. *Леманев, В.Л.* Ранения магистральных сосудов шеи / В.Л. Леманев // Хирургия. 2002. – № 12. – С. 9 – 12.
9. *Asensio, J.A.* Management of penetrating neck injuries. The controversy surrounding zone II injuries / J.A. Asensio, C.P. Valenziano, R.E. Falcone // Surg. Clin. North. Am. 1991. – Vol. 71, № 2. – P. 267–296.

10. *Лыткин, М.И.* Острая травма магистральных кровеносных сосудов / М.И. Лыткин, В.П. Коломиец. – Л. : Медицина, 1973. – 213 с.
11. *Михайлов, А.П.* Хирургическая тактика при ранениях шейного отдела пищевода // Науч.-практ. ежегод. конф. Ассоц. хирургов Санкт-Петербурга : сб. работ / А.П. Михайлов. – СПб., 2001. – С. 141–145.
12. *Demetriades, D.* Evaluation of Penetrating Injuries of the Neck : Prospective Study of 223 Patients / D. Demetriades, D. Theodorou, E. Cornwell // World J. Surg. – 1997. – Vol. 21, № 1. – P. 41–47.
13. *Lourencao, J.L.* Penetrating trauma of the neck: prospective study of 53 cases / J.L. Lourencao, S.C. Nahas, N.F. Margarido // Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao-Paulo. – 1998. – Vol. 53, N 5. – P. 234–241.
14. *Song, D.H.* Gangwarfare: medical repercussions / D.H. Song, G.P. Naude, D.A. Gilmore [et al.] // J. Trauma: Inj., Infect., Crit. Care. – 1996 – V. 40. – N 5. – P. 810 – 815.
15. *Rao, P.V.* Cervical vascular Injuries: A trauma center experience / P.V. Rao, R.I. Rao., P. Sharma // Surgery. – 1993. – Vol. 14, N 3. – P. 527 – 531.
16. *Бобров, В.М.* Лечение проникающих ранений шеи / В.М. Бобров // Вестн. хирургии. – 1991. – Т. 146, № 5–6. – С. 70–71.
17. *Ward, R.E.* Injury to the cervical cerebral vessels. Cervicothoracic Trauma / R.E. Ward ; ed. by F.W. Blaisdell, D.D. Trunkey // Trauma Menegment. – New York, 1986. – V. 3. – P. 262–281.
18. *Roden, D.M.* Penetrating injuries to the neck: A safe, selective approach to the management / Roden D.M. // Am. Surg. – 1993. – V. 59. – P. 750–753.
19. *Apfelstaedt, J.P.* Results of mandatory exploration for penetrating neck trauma / J.P. Apfelstaedt, R. Muller // World J. Surg. – 1994. – Vol. 18. – P. 917–920.
20. *Pringle, M.B.*, The use of digital subtraction angiography in penetrating neck injury – a very instructive case / M.B. Pringle, M.J. Charig // J. Laryngol. Otol. 1994. – Vol. 108, N 6. – P. 522–524.
21. *Завражнов, А.А.* Ранения шеи. Диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации и в условиях лечебных учреждений мирного времени : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / А.А. Завражнов. – СПб., 2005. – 46 с.
22. *Ngakane, H.* Penetrating visceral injuries of the neck: results of a conservative management policy / H. Ngakane, D.J. Muckart, F.M. Luvuno // Br. J. Surg. 1990. – Vol. 77, N 8. – P. 908–910.
23. *Sclafani, S.J.* Internal carotid artery gunshot wounds / S.J. Sclafani // J. Trauma. 1996. – Vol. 40, № 5. – P. 751–757.
24. *Литтман, И.* Оперативная хирургия / И. Литтман. – Изд-во Академии наук Венгрии, 1981. – 1175 с.
25. *Trunkey N.Y.*, By F.W. Blaisdell D.D. // Trauma Management 1986. – V. 3. – P. 117–128, 165.
26. *Reid, J.D.* Forty-three cases of vertebral artery trauma / J.D. Reid, J.A. Weigelt // J. Trauma. – 1988. – V. 28. – P. 1007–1012.
27. *Покровский, А.В.* Возможности современной сосудистой хирургии в предупреждении ишемического инсульта / А.В. Покровский. – М. : Медицина, 1990. – 19 с.
28. *Пронченко, А.А.* Клинико-экспериментальное обоснование хирургической тактики при ранениях кровеносных сосудов шеи : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Пронченко. – СПб., 2001. – 23 с.
29. *Рыбакова, А.А.* Особенности хирургической тактики у пострадавших с сочетанными ранениями шеи и груди : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Рыбакова. – СПб., 2009. – 22 с.

Контактная информация в редакции

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ*В.П.Акимов, Г.Б.Миспахов, А.А.Манучаров*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF GALLBLADDER CHOLESTEROSIS*V.P. Akimov, G.B. Mispakhov, A.A. Manucharov*

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.П. Акимов, Г.Б. Миспахов, А.А. Манучаров, 2011

Представлены результаты исследования операционного материала 2457 пациентов, оперированных по поводу различной патологии желчного пузыря: встречаемость холестероза желчного пузыря составила 61,9%. По данным ультразвукового скринингового исследования 969 пациентов частота выявления холестероза желчного пузыря составила 5%. Исследовано 110 анатомических препаратов желчного пузыря, полученных при аутопсии трупов умерших или погибших по различным причинам: холестероз выявлен в 3%. Дана ультразвуковая характеристика полиповидной формы холестероза. Определены показания к оперативному лечению при различных формах холестероза желчного пузыря, его сочетание с желчнокаменной болезнью и возможности консервативной терапии.

Ключевые слова: холестероз желчного пузыря, доброкачественные полиповидные образования желчного пузыря, ультразвуковая диагностика, лечение.

In the article are described the results of investigation of gallbladder cholesterosis epidemiology based on cases of 2457 patients who underwent the operative treatment with any gall-bladder pathology. The occurring of gallbladder cholesterosis compose 61,9%. In ultrasound screening investigation of 969 patients the gallbladder cholesterosis revealing frequency compose 5%. And in 3% of cases the cholesterosis was found after the investigation of 110 gallbladders anatomic preparations, which were received by autopsy of corpse of people died by one or another reason. It have been shown the ultrasound characteristics of gallbladder polypoid form of cholesterosis and determined the evidence for operative treatment of any form of gallbladder cholesterosis, and its combination with gallstone diseases, also the conservative treatment possibilities.

Key words: gallbladder cholesterosis, gallbladder benign polypoid neoplasms, ultrasound diagnostics, treatment.

Введение. Холестероз – это накопление холестерина, его эфиров и желчных кислот в подслизистом слое стенки желчного пузыря. Сущность холестероза заключается в избыточном отложении холестеринэфиров в стенке желчного пузыря, накопление которых придает слизистой оболочке специфический сетчатый вид, либо ведет к образованию плотных наростов [1]. Холестероз желчного пузыря является патогенетически сложной и во многом малоизученной патологией желчного пузыря. Несмотря на современные достижения в диагностике патологии желчного пузыря с использованием ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, холестероз остается до конца нерешенной проблемой, особенно его сетчатая форма [2, 3]. До настоящего времени нет единого представления о распространенности холестероза. Статистические показатели свидетельствуют

о том, что холестероз наиболее распространен в Южной Америке, а в Средней Азии встречается редко, что, по-видимому, связано с особенностями питания. Чаше холестероз развивается в возрасте старше 35 лет и обычно сочетается с желчными камнями. Нередко является случайной находкой при холецистэктомиях выполненных по поводу ЖКБ, полипов или полипоза желчного пузыря. Морфологическое выявление холестероза, по данным различных авторов [4, 5, 6], варьирует от 5 до 45%. Дооперационное выявление холестероза отмечается в основном при его полиповидной форме, а при сетчатой – крайне редко. Бескаменные формы холестероза желчного пузыря встречаются реже, что, скорее всего, обусловлено низкой хирургической активностью при лечении больных бескаменным холециститом в отличие от калькулезного [7]. В последние годы холестероз желчного пузыря приобрел и клиническое значение, так как

в 22–28% случаев по данным [1, 7] является причиной развития острого холецистита. Широкое распространение желчнокаменной болезни, а в связи с этим и увеличение холецистэктомий при её лечении, заставило ряд врачей, особенно терапевтов, применять консервативную терапию – «растворение» камней желчного пузыря. Однако результаты этого лечения не имеют однозначного ответа – от восторга до полного отрицания [2, 3, 8, 9, 10].

С внедрением более информативных методов диагностики ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и эндовидеохирургических и консервативных способов лечения, интерес к холестерозу желчного пузыря значительно возрос. Однако и в настоящее время это заболевание еще мало изучено и подходы к его лечению до конца не определены.

При проведении данной работы преследовались следующие цели: изучить эпидемиологию холестероза желчного пузыря, найти дифференциальные сонографические признаки различных форм холестероза, а также определить показания к оперативному и консервативному лечению.

Материалы и методы. Основу исследования составили результаты обследования и лечения 3426 пациентов с заболеваниями желчного пузыря, проходивших лечение на клинических базах кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского. Для изучения эпидемиологии холестероза желчного пузыря пациенты разделены на три группы.

Первую группу составили 2457 (71,7%) пациентов, прооперированных по поводу различной патологии желчного пузыря.

Вторую группу составили 969 (28,3%) пациента, прошедших скрининговое ультразвуковое исследование на предмет патологии желчного пузыря.

Третью группу – 110 анатомических препаратов желчного пузыря, полученных при аутопсии трупов умерших или погибших по различным причинам.

Средний возраст пациентов составил $42,3 \pm 0,3$ года. Пациенты первой и второй групп прошли комплексное обследование, помимо физикального обследования, выполнялись лабораторные и инструментальные исследования, обязательные в клинической практике. Ретроспективный метод оценки результатов выполненных операций включал в себя анализ архивного материала, анкетирование пациентов и их осмотр.

При ультразвуковом исследовании изучались следующие параметры доброкачественных полиповидных образований желчного пузыря (ДПОЖП): количество, размер, эхогенность, наличие или отсутствие акустической тени и кровотока, структура, контуры, характер ножки, сочетание ДПОЖП с конкрементами желчного пузыря, динамика роста полиповидных образований, сочетание с воспалительными изменениями стенки желчного пузыря.

Кроме того, проанализированы результаты консервативного лечения 35 пациентов с желчнокаменной болезнью. Из них мужчин 9 (25,7%), женщин 26 (74,3%). Условием назначения консервативной терапии было наличие одиночного конкремента в желчном пузыре размером от 2 мм до 15 мм. Консервативная терапия включала:

1. Диета – продукты, обогащенные растительными волокнами, растительными маслами, влияющими не только на жирно-кислотный состав эфиров, но и на уровень холестерина липопротеидов; морская рыба, содержащая омега-3 полиненасыщенные аминокислоты, уменьшающие уровень триглицеридов сыворотки крови, что в итоге приводило к увеличению соотношения желчных кислот и холестерина желчи и уменьшению абсорбции липидов в стенку желчного пузыря.

2. Желчегонные препараты (лиобил 1 табл. 3 раза в день, холензим 1 табл. 3 раза в день, холагол 5–10 капель 3 раза за 30 мин до еды), которые назначались как средство симптоматической терапии, улучшающие коллоидную стабильность желчи и моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря.

3. Препараты урсодеоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан) которые приводят к изменению соотношения желчных кислот и холестерина желчи, в частности, за счет снижения секреции холестерина в желчь вследствие ингибирования ключевого фермента его синтеза. Урсодеоксихолевая кислота воздействует на холестерин-фосфолипидную везикулу, подвергая её лизису. Мицелярная транспортная форма холестерина меньше абсорбируется в стенку желчного пузыря. Рекомендуются дозы урсофалька в расчете 15 мг на 1 кг веса – однократно перед сном. При необходимости приема более трех капсул суточная доза распределяется на два приема – 1 капсула утром и 2–3 капсулы перед сном.

Проанализированы результаты использования препаратов урсодеоксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан) и их эффективность в растворении камней желчного пузыря.

Для изучения причин неэффективности консервативной терапии проведено морфологическое исследование желчного пузыря у 28 (80%) пациентов, после холецистэктомии при отрицательном результате от консервативной терапии.

Результаты и обсуждение. Изучены результаты 2457 холецистэктомий у пациентов с различными заболеваниями желчного пузыря. По данным морфологического исследования холестероз желчного пузыря выявлен у 1523 (61,9%) больных: сетчатая форма холестероза превалировала и выявлена в 1482 (97,3%) случаев, что составило 31,2% от всех форм холестероза (в 475 от 1523 случаев) и в 19,3% (в 475 от 2457 случаев) от всей популяции; сочетание сетчатой формы холестероза с ЖКБ было выявлено у 1007 (67,9%) пациентов (у 1007 от 1482), что составило 66,1% от всех форм холестероза желчного пузыря (у 1007 от 1523); полиповидная форма холестероза выявлена в 41 (2,7%) случае от всех форм холестероза (у 41 от 1523).

Доброкачественные полиповидные образования желчного пузыря выявлены у 86 (3,50%) пациентов (86 от 2457); из них холестериновые полипы – у 41 (47,7%) пациента. Холестериновые полипы от общей популяции составили 1,67% (41 от 2457).

Основная масса пациентов первой группы попадала в возрастной коридор от 31 до 50 лет – 278 (69,5%) человек. Распределение по половому признаку приблизительно было равным, лишь с небольшим перевесом у женского контингента: 723 (47,5%) мужчин против 800 (52,5%) женщин.

Показаниями к оперативному вмешательству у пациентов первой группы были: хронический калькулёзный холецистит – 2273 (92,5%), острый бескаменный холецистит – 98 (4%), полиповидные образования желчного пузыря – 86 (3,5%). С наличием клинической симптоматики, в том числе и по неотложным показаниям, было прооперировано 971 (39,5%) пациентов. Среди 98 оперированных по поводу острого бескаменного холецистита у 26 (26,5%) причиной его возникновения была сетчатая форма холестероза. Среди оперированных по поводу хронического калькулёзного холецистита у 1007 (44,3%) пациентов имело место сочетание ЖКБ с сетчатой формой холестероза.

Необходимо отметить, что в 92% случаев при холестерозе желчного пузыря операции были технически не сложны и выполнены лапароскопически. Только у 12 (0,5%) пациентов с острым холециститом потребовалась конверсия доступа.

При изучении второй группы по данным скринингового ультразвукового обследования 969 жителей на предмет наличия заболеваний органов брюшной полости патология желчного пузыря установлена в 281 (29%) случае; из них: 209 (74,4%) выявлена ЖКБ; у 3 (1,1%) сетчатая форма холестероза, явившаяся причиной бескаменного холецистита; у 31 (3,2%) человек выявлены полиповидные образования желчного пузыря, причем, у 21 (67,7%) это была находка на фоне полного здоровья. Из 31 пациента с полиповидными образованиями желчного пузыря оперативное лечение произведено у 21 (67,7%) человек. 10 (32,3%) пациентов в силу разных обстоятельств первично отказались от оперативного лечения, и им проводилась консервативная терапия с динамическим наблюдением. Операционных осложнений и летальных исходов не было. Консервативная терапия в большей степени не оправдала себя, так как на фоне лечения у 5 пациентов возникло обострение процесса, не купируемое консервативно, и приведшее впоследствии к холецистэктомии.

В третьей группе изучено 110 анатомических препаратов желчного пузыря, полученных при аутопсии трупов умерших или погибших по различным причинам. Выборка осуществлялась таким образом, чтобы контингент обследуемых (трупов) был сопоставим по возрасту и полу с первой и второй клинической группами. Из 110 исследуемых препаратов в двенадцати случаях выявлена патология желчного пузыря. Холестероз желчного пузыря обнаружен в трех случаях (3%), причем обнаружена только сетчатая форма, которая в 2-х случаях сочеталась с ЖКБ (2 женщины, 1 мужчина). Полиповидных форм холестероза и полипов желчного пузыря выявлено не было.

Обобщённые результаты эпидемиологии холестероза желчного пузыря представлены в сводной табл. 1.

Из таблицы видно, что холестероз желчного пузыря является достаточно частой патологией желчного пузыря. Так, в общей популяции среди населения он составляет 3% случаев. Отметим, что среди форм холестероза превалирует сетчатая форма и сочетание холестероза с ЖКБ. Совпадение данных УЗИ с данными последующих гистологических исследований отмечено только при полиповидной форме холестероза, что говорит о малой информативности ультразвукового исследования в выявлении сетчатой формы холестероза желчного пузыря.

Таблица 1

Частота встречаемости холестерина желчного пузыря по данным операционного материала, ультразвукового исследования и данными аутопсии (n = 1800)

Формы холестерина	1-я группа n = 1523		2-я группа n = 167		3-я группа n = 110	
	муж. n (%)	жен. n (%)	муж. n (%)	жен. n (%)	муж. n (%)	жен. n (%)
Сетчатая форма	226 (14,8%)	249 (16,3%)	3 (1,8%)	5 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
Полиповидная форма	19 (1,3%)	22 (1,5%)	5 (3%)	6 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Сочетание холестерина с ЖКБ	478 (31,4%)	529 (34,7%)	71 (42,5%)	77 (46,1%)	1 (1%)	1 (1%)
Всего	723 (47,5%)	800 (52,5%)	79 (47,3%)	88 (52,7%)	1 (1%)	2 (2%)

Изучена ультразвуковая картина у 117 пациентов (первая и вторая клиническая группы) с доброкачественными полиповидными образованиями желчного пузыря: полиповидная форма холестерина выявлена у 50 (42,7%) человек. Аденомы желчного пузыря составили 22 (18,9%), аномалии эпителия – 11 (9,4%), аденомиоматозная гиперплазия – 2 (1,7%), фиброзные и гиперпластические полипы – 28 (23,9%). В 4 (3,4%) случаях ложноположительных результатов имелась неверная трактовка сонографических данных дооперационного ультразвукового исследования, которая становилась явной при макроскопическом интраоперационном исследовании препарата желчного пузыря.

В 2 (1,7%) случаях выявлено изменение тканей стенки желчного пузыря в виде «перехолицистита», которое имитировало полиповидное новообразование. У 1 (0,85%) пациента обнаружен «желчный сладж», и в 1 (0,85%) случае ложноположительной диагностики имелись множественные мелкие конкременты, не дающие акустической тени, фиксированные к слизистой оболочке желчного пузыря. Ни в одном из наблюдений не было выявлено признаков злокачественного роста.

В сводной таблице 2 представлена частота встречаемости разных форм доброкачественных полиповидных образований желчного пузыря.

Таблица 2

Частота доброкачественных полиповидных образований желчного пузыря (n = 117)

Строение ДПОЖП	Количество пациентов, n (%)
Полиповидная форма холестерина желчного пузыря	50 (42,7%)
Аденома желчного пузыря	22 (18,9%)
Аномалии эпителия	11 (9,4%)
Аденомиоматозная гиперплазия	2 (1,7%)
Полипы (фиброзные и гиперпластические)	28 (23,9%)
Ложноположительный результат	4 (3,4%)
Всего	117 (100%)

В ходе исследования нами определены дифференциально-диагностические критерии ультразвуковой картины холестерина желчного пузыря:

1) мелкие холестериновые включения, образующие диффузную сеточку в толще подслизистого слоя размерами 1–2 мм, выглядят как локальное утолщение или уплотнение стенки

желчного пузыря и в некоторых случаях вызывают реверберацию (эхографический симптом «хвост кометы»);

2) полиповидная форма холестерина может быть представлена выростами, исходящими непосредственно из подслизистого слоя. Они имеют следующие ультрасонографические признаки: диаметр не более 2–4 мм, широкое основание,

ровный контур. Эти полипы, как правило, гиперэхогенные;

3) чаще всего встречаются холестериновые полипы желчного пузыря размерами 4–10 мм. Эти полипы, как правило, расположены на тонкой ножке, контур их ровный, эхогенность соответствует ткани печени, и они не дают акустической тени;

4) крупные полипы – более 11 мм – гипоехогенны, имеют фестончатый контур. Из-за относительно больших размеров смещаемость их в просвете желчного пузыря ограничена, вследствие чего они представляются широким основанием, хотя фактически располагаются на тонкой ножке.

При изучении клинической картины заболевания было установлено, что полиповидная и сетчатая форма холестероза желчного пузыря в 70–80% протекает бессимптомно. Специфической симптоматики данного заболевания нет. Клиническая специфическая симптоматика выявляется только у пациентов с сетчатой формой холестероза, сочетающейся с ЖКБ, причём симптомы соответствуют наличию у пациентов обострения хронического или острого холецистита.

Наличие клинической картины острого или хронического холецистита на фоне холестероза желчного пузыря является абсолютным показанием к оперативному лечению, однако при отказе пациента от операции или отсутствии клинической картины в последние годы гастроэнтерологи стали активно применять консервативную терапию. Результаты этого лечения не имеют однозначного ответа [8, 9, 10]. В связи с этим нами произведено изучение возможности консервативного лечения «растворения» конкрементов желчного пузыря и влияние на это процесс холестероза. Проанализированы результаты использования препаратов урсодехсолевой кислоты (урсофальк, урсосан) и их эффективность в растворении камней желчного пузыря у 35 пациентов с одиночным конкрементом желчного пузыря размером от 2 мм до 15 мм. Достоверное растворение камней удалось достигнуть только у 2 (5,7%) пациентов с единичным конкрементом размером до 4 мм. Уменьшение размеров конкрементов отмечено у 5 (14,3%) пациентов. При исходных данных в ходе проведения консервативной терапии одиночный конкремент размером 6 мм уменьшился до 3 мм. Неудовлетворительные результаты получены во всех остальных 28 (80%) исследованиях, причём, у 21 (60%) пациентов после проведенной

консервативной терапии конкременты не уменьшились в размерах (при исходных 8–14 мм через 6 месяцев положительной динамики по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости не получены). У остальных 7 (20%) пациентов на фоне лечения развился острый холецистит, что послужило причиной экстренной операции – холецистэктомии.

При морфологическом исследовании препаратов желчного пузыря после холецистэктомии установлено, что в 85,7% имелось сочетание конкрементов в желчном пузыре с сетчатым холестерозом его стенки. С полиповидной формой холестероза (одиночный полип или камень) получены более обнадеживающие результаты: в одном случае полное и в двух частичное растворение камней и отсутствие роста у полипов.

Выводы:

1. С появлением современных методов диагностики выявляемость холестероза желчного пузыря оказалась выше, чем представлялась раньше: холестероз желчного пузыря в общей популяции среди населения составляет 3% случаев, при ультразвуковом исследовании выявляется в 5% случаев и при морфологическом исследовании желчных пузырей после холецистэктомий – в 61,9%.

2. Ультразвуковое исследование позволяет выявлять только полиповидную форму холестероза желчного пузыря, которая диагностируется в 96% УЗИ исследований и имеет специфические признаки, отличающие ее от других полиповидных образований желчного пузыря и малоэффективна в диагностике сетчатой формы холестероза.

3. При сочетании желчнокаменной болезни с холестерозом желчного пузыря показано оперативное лечение, поскольку консервативная терапия по растворению конкрементов в этой ситуации не эффективна.

Литература

1. Болдин, Б.В. Клиника, диагностика и хирургическое лечение холестероза желчного пузыря : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Б.В. Болдин. – М., 2000. – 37 с.
2. Минушкин, О.Н. Холестероз желчного пузыря : обзор / О.Н. Минушкин, Е.П. Прописнова // Кремл. медицина – 2000. – № 1. – С. 55–57.
3. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь / А.А. Ильченко. – М. : Анахарсис, 2004. – 200 с.

4. *Малиновский, Н.Н.* Холестероз желчного пузыря / Н.Н. Малиновский, О.Д. Федорова // Хирургия. – 1975. – № 10. – С. 40–45.
5. *Хнох, Л.И.* Холестероз желчного пузыря / Л.И. Хнох, Т.П. Ильина // Хирургия. – 1986. – № 7. – С. 26–28.
6. *Helzap, B.* Cholesterosen und Adenomyomatosen der Gallenblase (Cholezystosen) / B. Helzap, A. Huegel // Patology. – 1988. – Bd. 9, H.2. – S. 70–78.
7. *Свиридов, А.В.* Холестероз желчного пузыря (патогенез, лечение) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Свиридов. – М., 2001. – 30 с.
8. *Савельев, В.С.* Холестероз желчного пузыря / В.С. Савельев, В.А. Петухов [и др.] . – М. : ВЕДИ, 2002. – 192 с.
9. *Tang, P.* Cholesterolosis. Physical-Chemical Characteristics of Human and Diet-induced Canine Lesions / P. Tang // Exp. Mol. Pathol. – 1977. – Vol.27, № 3. – P. 324–328.
10. *Jazrawi, R.P.* Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: A randomized multicentre trial / R.P. Jazrawi, P. Pazzi [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol.15. – P. 123–128.

Миснахов Гамлет Бахадинович

Тел.: 8-911-786-86-34

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПОДРОСТКОВ С ДИСТАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С УДАЛЕНИЕМ И БЕЗ УДАЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЗУБОВ

С.А. Попов, Т.Е. Сулыгина

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ANALYSIS OF CEPHALOMETRIC INDICES AT ADOLESCENT'S AGE WITH DISTAL OCCLUSION TREATED ORTHODONTICALLY WITH AND WITHOUT TOOTH EXTRACTION

S. Popov, T. Suligina

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© С.А. Попов, Т.Е. Сулыгина, 2011

Дистальная окклюзия является одной из наиболее распространенных и сложных аномалий окклюзии. Лечение данной патологии у подростков может потребовать удаления отдельных зубов. В данной статье проводится анализ цефалометрических изменений у пациентов с различными типами роста челюстных костей, пролеченных с удалением и без удаления отдельных зубов.

Ключевые слова: цефалометрический анализ, дистальная окклюзия, типы роста челюстей, лечение с удалением, лечение без удаления.

Distal occlusion is the most widely spread and complicated malocclusion. Some cases may require tooth extraction. Given article describes the analysis of cephalometric changes of the patients with different types of jaw growth, treated with and without tooth extraction.

Key words: cephalometric analysis, distal occlusion, types of jaw growth, treatment with tooth extraction, non-extraction treatment.

Дистальная окклюзия является одной из наиболее распространенных аномалий окклюзии. Среди европейского населения данная патология встречается чаще всего – 24,5 – 37,3% от общего числа зубочелюстных аномалий (Фадеев Р.А., 2008). Дистоокклюзия, как правило, сочетается с аномалиями окклюзии в других плоскостях и вызывает ряд морфологических и функциональных изменений. Нарушается функция дыхания, жевания, глотания, речи. При выраженной патологии в значительной степени меняется эстетика лица.

Основной задачей ортодонтического лечения дистальной окклюзии является устранение несоответствия размеров зубных рядов, характерного для данного вида аномалии окклюзии. Чаще всего, когда речь идет об ортодонтическом лечении подростков, врачи-ортодонты рассматривают различные возможности ее коррекции без удаления зубов. Как правило, такое лечение направлено на модификацию роста челюстных костей. В зависимости от выраженности патологии могут использоваться эластики II класса, ютилити-дуги, лицевая дуга, различные варианты несъемных телескопических аппаратов.

Однако при значительной патологии окклюзии у пациентов, прошедших пик роста, достижение оптимального результата может потребовать удаления отдельных зубов.

Для получения положительных результатов перед началом лечения необходимо проводить тщательную диагностику и определять следующие параметры: вид аномалии, тип лица, наличие недостатка места в зубном ряду, индивидуальный рост пациента и его мотивацию к лечению. Однако одним из наиболее важных критериев выбора тактики лечения являются цефалометрические показатели телерентгенограммы в боковой проекции, которые позволяют определить тип роста зубочелюстного комплекса и степень выраженности морфологических изменений. Данный вид исследования необходимо проводить и по окончании ортодонтического лечения. Этот анализ суммирует скелетные и зубоальвеолярные изменения, что позволяет понять, каким образом был получен конечный результат.

Цель исследования: анализ изменений, произошедших на зубоальвеолярном и скелетном уровне в результате проведенного ортодонтиче-

ского лечения подростков с дистальной окклюзией при различных направлениях роста зубочелюстного аппарата.

Материалы и методы: исследование проводилось с участием 60 пациентов. Все пациенты – подростки 10–15 лет, которые имели аномалию окклюзии II класса. Лечение осуществлялось с применением несъемной техники.

Подростки были разделены на три группы. В основе деления – тип роста челюстных костей, который определялся по телерентгенограммам в боковой проекции, выполненным до начала ортодонтического лечения. Для этого исследовались такие показатели, как соотношение S-Go/N-Me и величина угла Go. Таким образом, были выделены следующие группы: I – пациенты с нейтральным типом роста, II – с горизонтальным типом роста, III – с вертикальным типом роста.

Каждая группа была разделена на две подгруппы. К первой относились подростки, пролеченные без удаления зубов, ко второй – пациенты, лечение которых проводилось с удалением отдельных зубов.

Каждая группа включала 20 человек, из которых 10 относились к первой подгруппе, 10 – ко второй.

Анализировались телерентгенограммы в боковой проекции, которые выполнялись до начала ортодонтического лечения и после его завершения. Исследованию подлежали показатели, характеризующие:

- соотношения челюстей и их положение относительно основания черепа в сагиттальной и вертикальной плоскостях ($\angle SNA$, $\angle SNB$, $\angle ANB$, $\angle NSL-NL$, $\angle NSL-ML$, $\angle SN-Pog$, $\angle \beta$, число Wits);

- линейные размеры челюстей относительно длины переднего отдела основания черепа ($L(A1-PNS)$ и $L(Go-Gn)$);

- тип роста челюстных костей (соотношение S-Go/N-Me и $\angle Go$);

- углы наклона верхних и нижних резцов к плоскости верхней и нижней челюстей ($\angle I-NL$, $\angle I-ML$), межрезцовый угол ($\angle I-I$).

Исследуемые цефалометрические показатели представлены на рисунках 1 и 2.

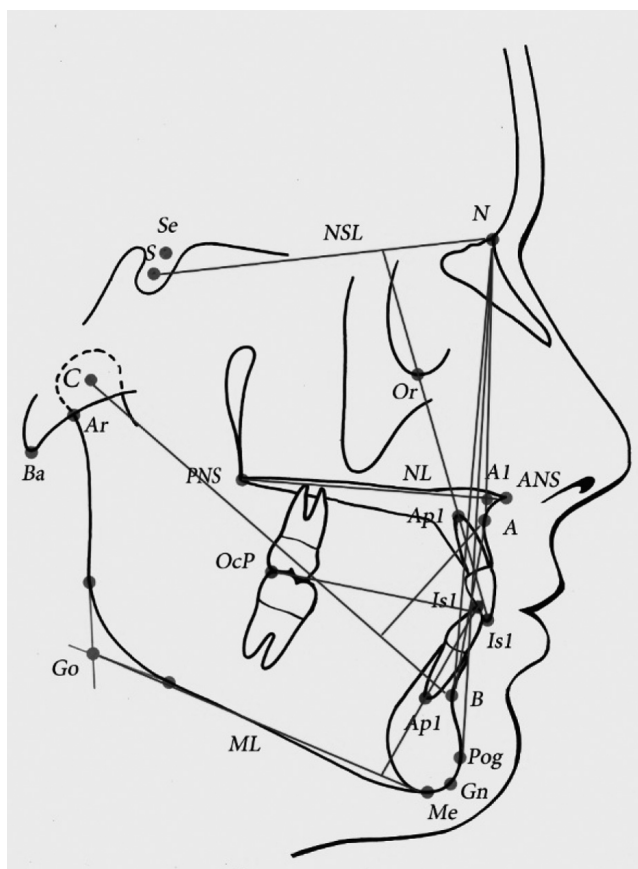


Рис. 1. Угловые показатели ТРГ

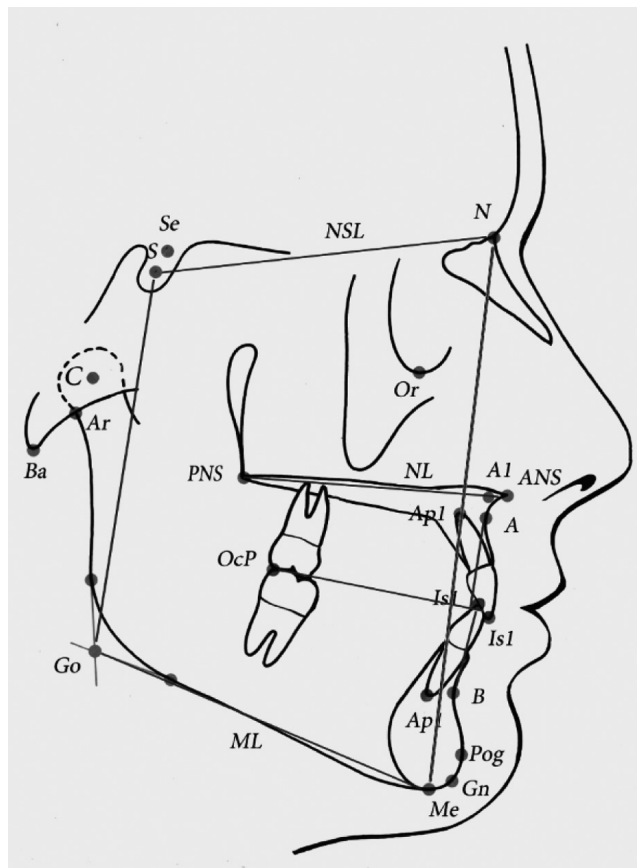


Рис. 2. Линейные показатели ТРГ

Результаты. Для каждого показателя определялись среднее арифметическое и стандартное отклонения. В данной статье мы анализировали показатели, являющиеся статистически достоверными.

При анализе телерентгенограмм первой группы пациентов (пациентов с нейтральным типом роста) были получены следующие результаты:

- Изменение угла SNB в результате ортодонтического лечения в обеих подгруппах. В первой подгруппе наблюдалось увеличение угла SNB $77 \pm 0,51$ ($td = 3,22$, $P = 0,004$), во второй подгруппе наблюдалось уменьшение угла SNB $75,6 \pm 0,24$ ($td = 3,27$, $P = 0,031$);

- Уменьшение угла ANB $3,88 \pm 0,45$ ($td = 3,84$, $P = 0,001$) у пациентов, пролеченных без удаления;

- Увеличение угла SN-Pog $78,63 \pm 0,59$ ($td = 2,57$, $P = 0,017$) у пациентов первой подгруппы;

- Изменение линейных размеров обеих челюстей у пациентов, лечившихся без удаления зубов, отмечался рост верхней (увеличение A1-PNS $50,69 \pm 0,65$ ($td = 4,02$, $P = 0,001$)) и нижней (увеличение Go-Gn $76,25 \pm 1,09$ ($td = 4,89$, $P < 0,001$)) челюстей.

- Увеличение угла инклинации верхней челюсти к плоскости основания черепа NSL-NL $11,6 \pm 0,24$ ($td = 10,61$, $P < 0,001$) у пациентов, пролеченных с удалением.

- Увеличение соотношения S-Go/N-Me $65,38 \pm 0,50$ ($td = 3,62$, $P = 0,001$) у пациентов первой подгруппы.

- Изменение угла наклона верхнечелюстных резцов к плоскости основания верхней челюсти I-NL $113,4 \pm 2,20$ ($td = 39,19$, $P < 0,001$) в сторону увеличения у пациентов второй подгруппы, уменьшение межрезцового угла I-I $124,4 \pm 0,24$ ($td = 10,61$, $P < 0,001$) у этой же группы пациентов. Увеличение наклона резцов нижней челюсти к плоскости ее основания I-ML $95,38 \pm 2,44$ ($td = 5,35$, $P < 0,001$) у пациентов первой группы.

- Уменьшение числа Wits в результате ортодонтического лечения в обеих подгруппах. В первой подгруппе $2,5 \pm 0,50$ ($td = 3,53$, $P = 0,002$), во второй – $2,8 \pm 0,49$ ($td = 4,46$, $P < 0,001$).

- Увеличение угла β в первой подгруппе $29,5 \pm 0,83$ ($td = 1,98$, $P < 0,05$) и во второй подгруппе $30,2 \pm 1,10$ ($td = 4,65$, $P = 0,010$).

При анализе телерентгенограмм пациентов второй группы (с горизонтальным типом роста) были выявлены следующие изменения на зубоальвеолярном и скелетном уровне:

- Увеличение угла SNB $78,95 \pm 0,25$ ($td = 4,17$, $P < 0,001$), уменьшение угла ANB $4,03 \pm 0,18$ ($td = 3,73$, $P < 0,001$) в первой подгруппе.

- Увеличение угла SN-Pog $79,45 \pm 0,30$ ($td = 2,83$, $P = 0,006$) в той же подгруппе.

- Увеличение линейного размера A1-PNS $51,04 \pm 0,49$ ($td = 2,32$, $P = 0,025$) во второй подгруппе.

- Увеличение линейного размера Go-Gn в обеих подгруппах. В первой подгруппе $73,74 \pm 1,05$ ($td = 2,71$, $P = 0,008$), во второй – $76,29 \pm 0,94$ ($td = 2,71$, $P = 0,010$).

- Уменьшение угла NSL-NL $5,57 \pm 0,47$ ($td = 3,15$, $P = 0,003$) в подгруппе пациентов, пролеченных с удалением зубов.

- Увеличение соотношения S-Go/N-Me $67,89 \pm 0,75$ ($td = 2,10$, $P = 0,042$) в той же подгруппе.

- Увеличение углов I-NL $97,31 \pm 1,91$ ($td = 2,95$, $P = 0,004$) и I-ML $96,56 \pm 1,60$ ($td = 5,34$, $P < 0,001$) в первой подгруппе. И увеличение угла I-ML $98,5 \pm 1,76$ ($td = 4,08$, $P < 0,001$) во второй подгруппе.

- Уменьшение значения числа Wits в первой подгруппе $2,88 \pm 0,24$ ($td = 5,03$, $P < 0,001$) и во второй – $3,36 \pm 0,33$ ($td = 3,17$, $P = 0,003$).

- Увеличение угла β в обеих подгруппах: в первой – $28,75 \pm 0,49$ ($td = 7,22$, $P < 0,001$), во второй – $28,14 \pm 0,89$ ($td = 3,20$, $P = 0,003$).

Изменения цефалометрических показателей, произошедшие в третьей группе пациентов (с вертикальным типом роста):

- Увеличение угла SNB $76,97 \pm 0,48$ ($td = 0,63$, $P < 0,05$) у подростков первой подгруппы.

- Уменьшение значения углов SNA $80,52 \pm 0,52$ ($td = 2,16$, $P = 0,038$), и ANB $3,45 \pm 0,22$ ($td = 4,97$, $P < 0,001$) в первой подгруппе, увеличение значения угла SNA $83,75 \pm 0,45$ ($td = 13,40$, $P < 0,001$) во второй подгруппе.

- Рост нижней челюсти (Go-Gn) у всех пациентов данной группы. В первой подгруппе – $71,63 \pm 1,64$ ($td = 0,55$, $P < 0,05$), во второй – $76 \pm 1,41$ ($td = 9,95$, $P < 0,001$).

- Уменьшение угла инклинации верхней челюсти NSL-NL $7,88 \pm 0,57$ ($td = 7,90$, $P < 0,001$) во второй подгруппе, уменьшение угла инклинации нижней челюсти NSL-ML $37,6 \pm 0,98$ ($td = 3,14$, $P = 0,004$) в первой подгруппе.

- Уменьшение угла I-NL $88,82 \pm 3,04$ ($td = 3,56$, $P = 0,001$) у пациентов, пролеченных без удаления зубов, увеличение угла I-ML $98,25 \pm 2,14$ ($td = 2,65$, $P = 0,023$) и уменьшение угла I-I $123,5 \pm 0,89$ ($td = 2,83$, $P = 0,016$) у пациентов, пролеченных с удалением.

- Уменьшение значения угла Go $126,25 \pm 1,05$ ($td = 3,09$, $P = 0,010$) у пациентов второй подгруппы.

- Увеличение числа Wits $3,79 \pm 0,44$ ($td = 2,61$, $P = 0,014$) в первой подгруппе.

- Уменьшение значения угла β $28 \pm 0,37$ ($td = 3,80$, $P = 0,003$) во второй подгруппе.

Выводы. Изменения цефалометрических показателей телерентгенограмм, выполненных до и после ортодонтического лечения, свидетельствуют о том, что коррекция дистальной окклюзии происходила как на скелетном, так и на зубоальвеолярном уровне. У пациентов всех трех групп, пролеченных без удаления зубов, наблюдалось увеличение угла SNB, что свидетельствует о переходе нижней челюсти из ретроположения в более правильное положение относительно основания черепа. У этих же пациентов отмечалось уменьшение угла ANB. Причем наиболее значимые изменения этого показателя наблюдались у пациентов с нейтральным и вертикальным типами роста.

Увеличение размера нижней челюсти ($L(Go-Gn)$) отмечалось у всех пациентов, участвовавших в данном исследовании, за исключением подростков с нейтральным типом роста, пролеченных с удалением.

Уменьшение значения числа Wits, а также увеличение угла β – показатели, которые также свидетельствуют о скелетных изменениях – было обнаружено у всех пациентов с нейтральным и горизонтальным направлением роста. Уменьшение угла β было выявлено только у пациентов третьей группы, лечение которых проводилось с удалением зубов.

Наиболее значимые изменения, произошедшие на зубоальвеолярном уровне, относятся к углу I-ML. Увеличение этого угла, свидетельствующее о вестибулярном отклонении нижних

резцов, наблюдалось у подростков первой группы первой подгруппы, второй группы обеих подгрупп и третьей группы второй подгруппы.

Таким образом, анализ цефалометрических показателей телерентгенограмм подростков, участвовавших в исследовании, показал, что изменения, произошедшие на скелетном и зубоальвеолярном уровне, более негативны у пациентов, лечение которых проводилось с удалением отдельных зубов.

Литература

1. *Арсенина, О.И.* Применение самолигирующих брекетов в ортодонтической практике : пособие для врачей / О.И. Арсенина, А.В. Попова, М.Ш. Якубова. – М., 2003. – 31 с.
2. *Медведовская, Н.М.* Рентгенография в ортодонтии / Н.М. Медведовская, Н.П. Петрова, А.Ю. Каврайская, Н.В. Зинина. – 2008.
3. *Славичек, Р.* Жевательный орган. Функции и дисфункции / Р. Славичек. – М. : Азбука, 2008. – 543 с.
4. *Смуклер, Х.* Нормализация окклюзии при наличии интактных и восстановленных зубов / Х. Смуклер. – М. : Азбука, 2006. – 136 с.
5. *Фадеев, Р.А.* Профилактика зубочелюстных аномалий как условие сохранения здоровья нации / Р.А. Фадеев, А.П. Бобров. – ДенталЮг, 2008. – 70 с.
6. *Janson, G.* Occlusal and cephalometric Class II Division 1 malocclusion severity in patients treated with and without extraction of 2 maxillary premolars / G. Janson [et al.] // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – June 2006.
7. *Nanda, R.* Biomechanics and Esthetic Strategies in Clinical Orthodontics. – Elsevier Inc., 2005. – 388 p.

Контактная информация в редакции

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МУЖЧИН В СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЕ С УЧЕТОМ ИХ ПОЛОВОЙ КОНСТИТУЦИИ

В.В. Ярман, А.И. Новиков

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

TACTICS OF THE TREATMENT OF THE STERILITY OF MEN IN THE CONJUGAL PAIR TAKING INTO ACCOUNT THEIR SEXUAL CONSTITUTION

V.V. Yarman, A.I. Novikov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© В.В. Ярман, А.И. Новиков, 2011

Проведено исследование спермограммы в зависимости от типа половой конституции и задержки полового развития у мужчин при лечении бесплодия. Установлено корреляция зависимости спермограммы и частоты беременности в супружеской паре от типа половой конституции мужчин и задержки полового развития.

Шкала векторного определения половой конституции Васильченко Г.С. (1974) позволяет определить задержку полового развития, прогнозировать эффект лечения и наступление беременности в бесплодном браке. Выявлена обратная зависимость улучшения показателей спермограммы от наличия задержки полового развития. При лечении бесплодия у мужчин с нормальным половым развитием достоверно чаще отмечается улучшение показателей спермограммы, чем у мужчин с задержкой полового развития и слабым типом половой конституции.

Ключевые слова: динамика, показатели спермограммы, тип половой конституции, задержка полового развития, мужское бесплодие, обратная зависимость, беременность.

We carried out a study of spermogram in the dependence on the type of sexual constitution and delayed sexual development in males treated for man sterility. It was stated the correlation of the dependence of spermogrammy and frequency of pregnancy in conjugal pair on the type of the sexual constitution of men and delay of sexual development.

The scale of the vector determination of sexual constitution Vasilchenko G.S. (1974) it makes it possible to determine the delay of sexual development to forecast the effect of treatment and the offensive of pregnancy in infertile marriage. The inverse dependence is revealed of an improvement in the indices of spermogram on the presence of the delay of sexual development. During the treatment of sterility, in men with the normal sexual development reliably more frequently is noted an improvement in the indices of spermogram than in men with the delay of sexual development and the weak type of sexual constitution.

Key words: dynamics, spermogram indices, the type of sexual constitution, delayed genital development, man sterility, backward dependence, pregnancy.

Введение. Среди супружеских пар детородного возраста частота бесплодия во многих странах, в том числе и в России, достигает 15% [1, 2, 3]. В структуре причин бесплодия у супружеских пар мужской фактор составляет от 37,9 до 50% [2, 4, 5, 6]. Этиология мужского бесплодия весьма разнообразна. Его причинами могут быть: инфекции гениталий, варикоцеле, идиопатическая патозооспермия [2, 3, 7]. Общепризнанная точка зрения о значении хирургических заболеваний половых органов в развитии мужского бесплодия не исключает полигенный характер сперматогенной недоста-

точности, связь с генетическим дефектом передачи наследственной информации и нарушением развития индивида на важнейших этапах формирования фенотипа и половой конституции [8].

Внедрение вспомогательных репродуктивных технологий способствовало углубленному изучению процесса репродукции, и существенно расширило возможности лечения наиболее тяжелых форм женского и мужского бесплодия [2, 9]. Несмотря на достигнутые успехи в области исследования причин возникновения мужского бесплодия, вопросы тактики и прогнозирования

результатов лечения далеки от окончательного разрешения [2, 3, 5, 10, 11].

Степень устойчивости к действию факторов среды связана с особенностями половой конституции и полового развития мужчины в разные периоды онтогенеза [12, 13, 14].

С этой точки зрения научно-практический интерес представляет исследование показателей спермограммы и частоты возникновения беременности в супружеской паре в зависимости от половой конституции мужчины.

Материалы и методы. В данной работе представлены результаты обследования и лечения 112 мужчин, обратившихся в клинику акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова по поводу бесплодия в браке с 2005 по 2007 гг. Критериями исключения явились наличие азооспермии и наследственного генетического заболевания у мужчины.

Клинико-лабораторное обследование пациентов включало: исследование эякулята, определение уровня гормонов сыворотки крови, измерение объема яичек, определение типа половой конституции, определение генетического (Кг), фенотипического (Кф) индексов половой конституции и индекса половой активности (Ка), выявление задержки пубертатного развития и торможения проявлений пубертата, диагностику сопутствующих заболеваний половых органов. Статистическая обработка материала выполнялась по программам на ПЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа – Statistical for Windows v.6.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Учитывая наличие мужского фактора бесплодия в браке, пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я группа (основная) – 79 (70,5%) пациентов с олигоастенотератозооспермией.
- 2-я группа (контрольная) – 33 (29,5%) пациента с нормальными показателями спермограммы.

Средний возраст пациентов составил $32,5 \pm 0,6$ года, продолжительность брака – $5,2 \pm 0,2$ года, длительность бесплодия – $3,4 \pm 0,2$ года. Начало половой жизни с $18,0 \pm 0,2$ года. Регулярная половая жизнь с $23,5 \pm 0,2$ года, со средним физиологическим ритмом половой жизни $2,7 \pm 0,1$ раза в неделю. В повторном браке состояло 34 (30,4%) мужчины.

В соответствии с поставленными задачами проведен сравнительный анализ показателей

клинико-лабораторного обследования, частоты выявления сопутствующей патологии пациентов групп. Проведено определение частоты основных типов половой конституции и задержки пубертатного развития у фертильных и бесплодных мужчин. Исследована корреляционная связь показателей спермограммы, уровня половых гормонов сыворотки крови, объема яичек, половой активности, частоты выявления задержки пубертатного развития с типом половой конституцией мужчины. Дана оценка эффективности патогенетической терапии мужского бесплодия (динамики изменения показателей спермограммы и частоты наступления беременности) в зависимости от типа половой конституции и задержки пубертатного развития.

Результаты исследования и обсуждение.

При анализе данных клинико-лабораторного обследования 112 мужчин были получены следующие результаты. Возраст мужчин в основной группе составил – $32,5 \pm 0,7$ года, длительность брака – $4,8 \pm 0,4$ года, недельный ритм половой активности – $2,3 \pm 0,11$ раза в неделю; соответственно, в контрольной группе – $32,2 \pm 1,05$ года; $6,09 \pm 0,8$ лет; $3,0 \pm 0,1$ раза в неделю. Результаты сравнения основных показателей спермограмм в группах представлены в таблице 1.

В 1-й группе астенозооспермия выявлена у 43 (54,4%) и олигоастенозооспермия – у 36 (45,6%) мужчин, во 2-й группе у всех 33 (100%) мужчин отмечена нормоспермия. При сравнении уровня гормонов сыворотки крови у мужчин обеих групп значимых различий не установлено.

У мужчин контрольной группы отмечено более раннее начало регулярной половой жизни, чем у мужчин, страдающих бесплодием. В возрасте $23,8 \pm 0,29$ года в 1-й группе, соответственно, в возрасте $22,6 \pm 0,36$ года – во 2-й ($t = 2,4$; $p = 0,02$). Генетический индекс половой конституции (Кг) в 1-й группе составил $3,8 \pm 0,16$, во 2-й группе – $4,6 \pm 0,19$. ($t = 3,03$; $p < 0,001$). Фенотипический индекс половой конституции (Кф) в 1-й группе составил – $3,8 \pm 0,14$, во 2-й – $4,3 \pm 0,13$ ($t = 2,47$; $p < 0,01$). Достоверные различия величин индексов половой конституции в группах позволяют предположить, что в основной группе чаще встречается слабый и ослабленный тип половой конституции, чем в контрольной. Результаты сравнения частоты выявления типов половой конституции среди пациентов двух групп представлены в таблице 2.

У 55 (66,9%) мужчин основной группы отмечена задержка или торможение полового развития в пубертатном периоде. Данные срав-

нения частоты выявления задержки пубертатного развития и торможения проявлений пубертата представлены в таблице 3.

Таблица 1

Результаты сравнения показателей спермограммы пациентов 2 групп

Показатель	Группы		t	p
	1 (n = 79)	2 (n = 33)		
Объем, мл	2,9±0,24	3,4±0,01	1,41	0,16
Сперматозоиды категории*А, %	14,3±1,6	43,4±1,7	14,0	<0,01
Сперматозоиды категории D, %	55,3±2,3	32,2±1,2	7,91	<0,01
Нормальные формы, %	68,8±2,2	82,9±1,4	4,72	<0,01
Патологические формы, %	31,3±2,2	17,1±1,4	4,84	<0,01
Концентрация сперматозоидов, ×106/мл эякулята	43,8±3,01	75,7±8,01	2,9	<0,01
Жизнеспособность, %	71,2±1,5	76,6±0,7	3,72	<0,01

Таблица 2

Результаты сравнения частоты выявления типов половой конституции мужчин 2 групп

Вариант половой конституции	Группы			
	1 (n = 79)		2 (n = 33)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Очень слабый (2)	1	1,3	0*	0
Слабый (3)	27	34,2	4	12,1
Ослабленный средний (4)	36	45,6	18	54,5
Средний (5)	14	17,7	8	24,2
Сильный средний (6)	1	1,3	3	9,1

Примечание: $\chi^2 = 9,33$; $p = 0,05$; $R_s = 0,25$; $p < 0,01$; * – таких типов в группе нет.

Таблица 3

Результаты сравнения частоты выявления задержки пубертатного развития и торможения проявлений пубертата мужчин 2 групп

Вариант полового развития в пубертатном периоде	Группы			
	1 (n = 79)		2 (n = 33)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Задержка пубертатного развития	25	31,6	4	12,3
Торможение проявлений пубертата	30	38,0	2	6,1
Нормальное развитие	24	30,4	27	81,6

Примечание: $\chi^2 = 25,3$; $p < 0,01$.

Учитывая значимость половой конституции мужчины, при последующем анализе данных клинико-лабораторного обследования все пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа – 32 (28,6%) мужчины со слабым типом половой конституции, 2-я группа – 54 (48,2%) мужчины с ослабленным средним типом и у 26 (23,2%) мужчин со средним типом половой конституции.

Уровень гонадотропных гормонов у мужчин в трех группах соответствовал нормальному физиологическому.

ФСГ составил:

- в 1-й группе – $5,70 \pm 0,99$ мМЕ/мл;
- во 2-й группе – $4,53 \pm 0,44$ мМЕ/мл;
- в 3-й группе – $3,94 \pm 0,50$ мМЕ/мл

($r_s = -0,19$; $p = 0,04$).

Соответственно, ЛГ составил:

- в 1-й группе – $3,43 \pm 0,41$ мМЕ/мл;
- во 2-й – $2,38 \pm 0,14$ мМЕ/мл;
- в 3-й – $2,16 \pm 0,20$ мМЕ/мл

($r_s = -0,28$; $p < 0,01$).

Тестостерон составил:

- в 1-й группе – $15,19 \pm 0,84$ нмоль/мл;
- во 2-й – $18,65 \pm 0,91$ нмоль/мл;
- в 3-й – $19,22 \pm 1,60$ нмоль/мл

($r_s = 0,18$; $p = 0,05$).

У пациентов со слабой половой конституцией уровень ЛГ, ФСГ достоверно выше, а тестостерона ниже, чем у пациентов со средней и ослабленной средней конституцией.

Астенозооспермия и олигоастенозооспермия чаще отмечались у пациентов со слабой половой конституцией. Результаты сравнения частоты выявления олигоастенотератозооспермии, в зависимости от типа половой конституции, представлены в таблице 4.

Из сопутствующей патологии у пациентов 1-й группы чаще отмечалось варикоцеле по сравнению со 2-й и 3-й группой. В 1-й группе варикоцеле выявлено – у 13 (40,6%), во 2-й –

у 8 (14,6%), в 3-й – у 7 (16,8%) мужчин ($\chi^2 = 7,20$; $p = 0,03$).

В 1-й группе задержка пубертатного развития выявлена у 21 (63,7%), торможение проявлений пубертата – у 9 (28,1%) и нормальное развитие отмечено только у 2 (8,2%) мужчин; во 2-й группе задержка пубертатного развития выявлена у 8 (16,7%) мужчин, торможение проявлений пубертата – у 19 (33,3%) и нормальное развитие в пубертатном периоде – у 27 (50,0%) мужчин; в 3-й группе задержка пубертатного развития не была выявлена, торможение проявлений пубертата отмечено лишь у 4 (15,4%) мужчин, нормальное пубертатное развитие отмечено у 22 (86,4%). У пациентов со слабым и ослабленным средним типом половой конституции задержка пубертатного развития или торможение проявлений пубертата отмечалась достоверно чаще, чем у пациентов со средним типом половой конституции ($\chi^2 = 52,7$; $p < 0,01$; $r_s = 0,64$; $p < 0,01$).

Исследования показали, что олигоастенотератозооспермия чаще отмечалась у пациентов со слабым типом половой конституции при наличии нормального физиологического уровня половых и гонадотропных гормонов крови, при этом уровень ФСГ и ЛГ у пациентов со слабым типом половой конституции был значимо выше, а общий тестостерон ниже, чем у пациентов со средним типом половой конституции.

Лечение мужского бесплодия было направлено на улучшение показателей спермограммы и ликвидацию патологических очагов и состояний, сопутствующих бесплодию. Результат лечения оценивался по динамике улучшения лабораторных показателей спермограммы и наступлению беременности у жен пациентов.

Назначались комплексные поливитаминные, антибактериальные и ферментные препараты, гепатопротекторы, иммуномодуляторы, вазо-

Таблица 4

Результаты сравнения частоты выявления патозооспермии у мужчин 3 групп с учетом половой конституции

Признак	Группы						r	p
	1 (n = 32)		2 (n = 54)		3 (n = 26)			
	n	%	n	%	n	%		
Астенозооспермия	13	40,6	20	37,1	10	38,5	−0,26	<0,01*
Олигоастенотератозооспермия	15	46,9	16	29,6	5	19,2	−0,21	0,02
Нормозооспермия	4	12,5	18	33,3	11	42,3	0,26	<0,01

тоники, гормональные препараты, адаптогены, массаж предстательной железы, физиотерапия.

Положительная динамика показателей спермограммы отмечена у 17 (77,3%) мужчин со средней половой конституцией, у 31 (67,4%) мужчины с ослабленной средней и у 15 (50%) – со слабой половой конституцией. Выявлена прямая зависимость частоты улучшения показателей спермограммы от типа половой конституции ($r_s = 0,21$; $p = 0,03$).

Улучшение показателей спермограммы отмечено у 35 (55,6%) мужчин с нормальным пубертатным развитием, у 16 (25,4%) – с торможением пубертатных проявлений и у 12 (19,0%) – с задержкой пубертатного развития. Установлена обратная корреляционная связь частоты улучшения показателей спермограммы с наличием задержки пубертатного развития ($\chi^2 = 13,8$; $p < 0,01$).

Установлена прямая корреляционная связь улучшения показателей спермограммы с половой активностью пары на фоне патогенетической терапии. Недельный ритм половой активности в основной группе у пациентов с улучшением показателей спермограммы составил $2,97 \pm 0,13$ и у пациентов без улучшения показателей составил $2,34 \pm 0,15$ ($t = 3,00$; $p < 0,01$).

При повторном обследовании 49 (62,0%) мужчин основной 1-й группы спустя 12 месяцев показатели спермограммы соответствовали физиологической норме у 23 (47,9%) мужчин и у 26 (53,1%) отмечено ухудшение показателей ниже нормы. У пациентов с ухудшением показателей спермограммы слабый тип половой конституции отмечен у 12 (46,2%), ослабленный средний тип – у 12 (46,2%) и средний тип половой конституции – у 2 (7,6%) мужчин; торможение проявлений пубертата отмечено – у 15 (83,3%), задержка пубертатного развития – у 10 (90,9%) и нормальное половое развитие – у 1 (5%) мужчины.

Частота ухудшения показателей спермограммы находилась в обратной зависимости от типа половой конституции ($\chi^2 = 15,46$; $p < 0,01$) и в прямой зависимости от наличия задержки пубертатного развития ($\chi^2 = 31,50$; $p < 0,01$; $r_s = 0,75$; $p < 0,01$).

При наблюдении в течение 12 месяцев, после проведенного лечения, беременность наступила в 10 (8,9%) супружеских парах. В контрольной группе беременность возникла у 2 (6,1%) пар и у 8 пар (10,1%) основной группы. При сравнении частоты наступления беременности у жен мужчин контрольной и основной группы значимых

различий не установлено ($\chi^2 = 0,11$; $p = 0,74$). В парах, где наступила беременность, у мужчин был отмечен средний и ослабленный средний тип половой конституции. Беременность не наступила в парах, в которых у мужчин был выявлен слабый тип половой конституции.

На фоне патогенетической терапии беременность наступила в 9 (16,6%) супружеских парах, в которых у мужчин отмечен ослабленный средний тип половой конституции и у 1 (3,8%) пары, в которой у мужчины отмечен средний тип половой конституции.

Выявленные различия частоты наступления беременности у жен пациентов, связанные с типом половой конституции, достоверно значимы ($\chi^2 = 7,94$; $p = 0,02$).

В парах, где наступила беременность, задержка пубертатного развития отмечена у 1 (3,8%) мужчины, торможение проявлений пубертата – у 7 (20,0%) и у 2 (3,9%) мужчин с нормальным развитием. Выявлена обратная зависимость частоты наступления беременности в супружеских парах от задержки пубертатного развития мужчины в бесплодной паре ($\chi^2 = 9,24$; $p = 0,01$).

Выводы:

1. При бесплодии у мужчин уровень гонадотропных гормонов соответствовал физиологическому уровню, но по сравнению с фертильными пациентами, в 3,8 раз чаще выявлялись нарушения полового развития в пубертатном периоде.

2. В отличие от фертильных мужчин при бесплодии достоверно чаще встречался слабый и реже – средний тип половой конституции.

3. На фоне патогенетической терапии улучшение показателей спермограммы и наступление беременности происходили достоверно чаще в супружеских парах, в которых у мужчин был установлен ослабленный средний и средний тип половой конституции.

4. Мужчины со слабым типом половой конституции являются основными кандидатами для экстракорпорального оплодотворения, так как патогенетическая терапия у них малоэффективна и не приводит к наступлению беременности.

5. Тип половой конституции является достоверным фенотипическим фактором, который имеет важное клиническое значение, так как позволяет прогнозировать результаты лечения мужского бесплодия и своевременно перейти к экстракорпоральным методам оплодотворения.

Литература

1. Кулаков, В.И. Вспомогательные репродуктивные технологии – настоящее и будущее / В.И. Кулаков // Лечение женского и мужского бесплодия Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 1,1. – С. 11–14.
2. Нишлаг, Э. Андрология и ее задачи / Э. Нишлаг // Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / Пер. с англ. ; под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 1. – С. 3–11.
3. Корнеева, И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 35 с.
4. Михайличенко, В.В. Мужское бесплодие // О.Л. Тиктинский, В.В. Михайличенко / Андрология. – СПб. : Медиа Пресс, 1999. – Гл. 20. – С. 372 – 399.
5. Тер-Аванесов, Г.В. Обследование и лечение мужчин в супружеских парах программы ЭКО ПЭ / Г.В. Тер-Аванесов, Ю.А. Гаврилов, Т.Н. Левчук // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл. 15. – С. 319–330.
6. Аляев, Ю.Г. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, М.Е. Чалый. – М. : Литература, 2006. – 188 с.
7. Корякин, Н.В. Анализ причин мужского бесплодия / Н.В. Корякин, А.С. Акоюн // Проблемы репродукции. – 2000. – №5. – С. 68 – 74.
8. Жиборев, Б.Н. Заболевания органов половой системы в патогенезе нарушений репродуктивного здоровья мужчины / Б.Н. Жиборев // Урология. – 2008. – № 3. – С. 62–67.
9. Леонов, Б.В. Общая характеристика программы ЭКО И ПЭ / Б.Н. Леонов, В.И. Кулаков // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – Гл.1. – С. 5–14.
10. Ludwig, A.K. Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment evaluation of risk factors in 899 families Germany / A.K. Ludwig, A. Katalinic, J. Jendresik [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2008. – Vol. 17, №3. – P. 403–409.
11. Teppa-Garran, A.D. Current evaluation of male infertility / A.D. Teppa-Garran, A. Palacios – Torres // Invest. Clin. – 2004. – Vol. 45, № 4. – P. 355–370.
12. Казначеев, С.В. Конституция и физиологические возможности адаптации человека в условиях Сибири и БАМ : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1986. – 27 с.
13. Клиорин, А.И. Значение конституции человека в деятельности военного врача / А.И. Клиорин. – Л. : ВМедА, 1983. – 24 с.
14. Васильченко, Г.С. Справочник: сексопатология / Г.С. Васильченко, Т.Е. Агаркова, С.Т. Агаркова. – М. : Медицина, 1990. – 576 с.

Ярман Виктор Викторович
Тел. 8-921-787-24-11
e-mail: svetavictor@bk.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СПЛЕНЭКТОМИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЬШОЙ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФОРМАХ β-ТАЛАССЕМИИ

Д.А. Байтаева¹, С.С. Бессмельцев²

¹ Азербайджанский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
им. Б.А. Эйвазова, Баку, Азербайджан

² Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии,
Санкт-Петербург

THE EFFECTIVENESS OF SPLENECTOMY IN THE COMPLEX THERAPY FOR HOMOZYGOUS AND INTERMEDIATE FORMS OF β-THALASSEMIA

D.A. Baytayeveva¹, S.S. Bessmeltsev²

¹ Azerbaijan Institute of Scientific-Researching of Hematology and Transfusiology

² Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology

© Д.А. Байтаева, С.С. Бессмельцев, 2011

В работе представлены результаты изучения влияния спленомегалии на процесс гемобразования путем исследования основных показателей железопорфиринового комплекса при β-талассемии до и после операции спленэктомии. Дана объективная оценка эффективности применения у больных оперативного вмешательства в составе комплексной терапии наряду с эпрексом, десфералом, гепатопротекторами и сеансами лечебного плазмафереза. Сама операция не излечивает больных, но позволяет избежать развития тяжелых осложнений, связанных как с основным заболеванием, так и с последствиями гемотрансфузий. Установлено, что спленэктомия является методом коррекции тяжести анемии и функционального состояния печени, который, устраняя основное депо железа, снижает гемосидероз и потребность больных в гемотрансфузионной терапии.

Ключевые слова. спленэктомия, β-талассемия, спленомегалия, аминолевулиновая кислота, порфибилиноген, сывороточное железо, копропорфирин, эплекс, десферал, плазмаферез.

This work represents the results of studying the effect of splenomegaly on the process of heme formation by examining key indicators of ferrum-porphyrin complex in case of β-thalassemia before and after splenectomy. It gives an objective assessment of the effective surgical intervention as part of a complex therapy along with Eprex, Desferal therapy, hepatoprotectors and therapeutic plasmapheresis sessions. The operation itself does not cure patients, but helps avoid severe complications associated both with underlying disease and with after-effects of blood transfusions. It is established that splenectomy is a method of correcting anemia severity and the functional state of liver, which reduces hemosiderosis and the patients' need for heme-transfusion therapy by eliminating the major ferrum repository.

Key words. splenectomy, β-thalassemia, splenomegaly, aminolevulinic acid, porphobilinogen, serum iron, coproporphyrin, Eprex, Desferal, plasmapheresis.

В основе развития β-талассемии лежит выработка неполноценных эритроцитов вследствие генетических нарушений строения пептидных цепей глобина [1, 2]. Лечение таких больных задача трудная и поэтому предупреждение возникновения заболевания и способы ее лечения до настоящего времени составляют актуальную проблему для практического здравоохранения. Применяемые в отдельности современные методы терапии оказались малоэффективными, с временным улучшением общего состояния больных. Основные проявления талассемии определяются уровнем гипоксии и активностью эритропоэза, поэтому пациенты с раннего

детства вынуждены получать трансфузии эритроцитарной массы [3, 4, 5]. Признавая за гемотрансфузионной терапией ведущую роль в лечении больных, нельзя не учитывать тот комплекс реакций и осложнений, которые вызывает этот метод, включая прогрессирующую перегрузку железом с последующим нарушением работы сердца, печени и органов эндокринной системы. Поэтому любой другой предложенный метод лечения, снижающий потребность в гемотрансфузиях и степень перегрузки организма железом, а также улучшающий качество жизни больных, является ценным и жизненно необходимым при β-талассемии. К таким методам

можно отнести спленэктомию. Имеющиеся в литературе сведения относительно ее влияния на объем и продолжительность гемотрансфузионной терапии неоднозначны и противоречивы [4, 6, 7]. Отсутствует единая точка зрения относительно влияния операции на метаболизм железопорфиринового комплекса, который наряду с функциональным состоянием печени играет важную роль в развитии анемического синдрома при β -талассемии. Одни авторы считают, что после спленэктомии снижается потребность в гемотрансфузиях и уменьшается гемосидероз, а, по мнению других, необходимость в препаратах крови у больных остается неизменной [7–9]. Аномальные эритроциты при β -талассемии в функциональном отношении неполноценные и менее стойкие и потому легко разрушаются в селезенке с последующим накоплением железа и развитием прогрессирующей гемолитической анемии. В этом процессе принимают участие аутогемолизины, в избытке образующиеся в селезенке [10, 11]. При гомозиготной форме β -талассемии спленомегалия часто выявляется после рождения, и размеры селезенки увеличиваются по мере нарастания неэффективного эритропоэза и частых гемотрансфузий. Не всегда спленомегалия сопровождается синдромом гиперспленизма, когда в селезенке усиливается разрушение клеточных элементов, а в периферической крови определяется цитопения. Проведение операции спленэктомии при β -талассемии дает положительный лечебный эффект в 90–95% случаев [6, 12, 13]. Это принципиально важный момент в определении лечебной тактики при указанной патологии. Вместе с тем, до настоящего времени не нашла своего полного отражения в литературе оценка метаболизма железа в сочетании с обменом порфиринов при β -талассемии, как основных показателей гемобразования [14, 15]. Также до сих пор отсутствуют сведения относительно применения спленэктомии в комплексе с другими лечебными средствами, направленными на борьбу с анемическим синдромом при β -талассемии, и эта группа больных остается весьма тяжелой с точки зрения лечения и прогноза.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось изучение влияния спленомегалии на синтез молекул гема путем исследования метаболизма железопорфиринового комплекса и функционального состояния печени до и после спленэктомии, с последующим определением эффективности применения оперативного вмешательства в комплексной терапии у

больных гомозиготной и промежуточной формами β -талассемии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 100 больных с гомозиготной β -талассемией и промежуточной (ПТ) формами β -талассемии, в возрасте 8–26 лет (женщин 57, мужчин 43), которым с 2002 по 2008 гг. с лечебной целью была проведена спленэктомия. У них исследовалась зависимость основных показателей железопорфиринового комплекса от спленомегалии и функционального состояния печени до и после спленэктомии. Наследственный гемосидероз сопутствовал 22 пациентам с гомоз. β -th. У 11 больных с гомоз. β -th и 3 с ПТ обнаружена желчекаменная болезнь. Обследование и лечение больных проходило в клинике НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б.А. Эйвазова и на кафедре гематологии и переливания крови АзГИУВ им. А. Алиева (Баку).

Диагноз гомоз. β -th подтверждался с помощью электрофореза гемоглобина

(Hb), когда данные фетального гемоглобина в несколько раз превышали норму (HbF 54–68%, норма до 2%) и концентрацию вещества у больных с ПТ (HbF 3, 5–4, 5%). При гомоз. β -th показатели HbA2 определялись повышенными (3, 7–4, 2%), но в меньшей степени, чем при ПТ (4, 6–5, 8%), совпадая со спленомегалией, с повышенной осмотической резистентностью эритроцитов и гипохромной микроцитарной анемией. Наиболее высокими HbA2 и HbF обнаружены при сочетании гомоз. β -th с наследственным гемохроматозом (HbA2 3, 8 $\pm$ 0, 3%; HbF 64 $\pm$ 3, 1%). Анамнез и семейно-генетические исследования подтверждали наследственный характер заболевания.

Операция спленэктомия у больных β -талассемией осуществлялась при наличии следующих показаний:

1) высокой потребности в гемотрансфузиях, когда количество процедур в год превышало 40–50 при гомозиготной β -талассемии и 20–25 при ПТ;

2) больших размерах селезенки с опасностью сдавления рядом расположенных органов;

3) при неэффективности консервативной терапии в течение 3–5 лет после установления диагноза;

4) тяжелого прогрессирующего гемолиза и гемосидероза;

5) синдрома гиперспленизма. Принимая во внимание, что селезенка анатомо-физиологически взаимосвязана с печенью, portalной системой и что при функциональных

нарушениях в одном из них наблюдаются изменения в другом, нами при определении показателей к операции учитывалось и функциональное состояние печени.

Исследования проводились в 3 этапа – до и после операции脾эктомии и в отдаленные сроки (спустя 1–6 лет), что позволило сделать вывод о качестве и целесообразности используемого метода в комплексной терапии (гемотрансфузии эритроцитарной массы, эпрекс, десферал, лечебный плазмаферез, гепатопротекторы). У 20 больных с гомозиготной β -талассемией и 15 с ПТ в течение последующих 6 лет после脾эктомии оценивалась потребность в гемотрансфузионной терапии. В 23 случаях полученные результаты после脾эктомии позволили адекватно оценить возможности применения лапаротомии как миниинвазивного и щадящего метода хирургического лечения.

Жалобы больных β -талассемией сводились к нарастающей общей слабости, утомляемости, раздражительности, одышке, дискомфорту, тяжести и болям в области увеличенной селезенки и печени. Общее состояние больных до операции оценивалось как средней тяжести и зависело от тяжести гемолитического процесса, которое влияло на качество жизни больных и степень самооценки. Больных с ПТ (*thalassemia intermedia*, экспрессирующей β^+ гены), в отличие от гомозиготной β -талассемии, характеризовало мягкое доброкачественное течение заболевания. При внешнем осмотре больные гомозиготной β -талассемией по сравнению с ПТ чаще отставали в физическом развитии. У 27 из них имелось недоразвитие вторичных половых признаков. Резкая гиперплазия кроветворного костного мозга вызывала самую разностороннюю деформацию костей скелета. У пациентов отмечался практически квадратный череп, суженные глазные щели и сплюснутая переносица. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные, субиктеричные. У 22 пациентов с гомоз. β -th и наследственным гемохроматозом кожные покровы отличались сероватым оттенком со следами коричневой пигментации. При гомозиготной β -талассемии и ПТ размеры печени и селезенки определялись увеличенными. У 39 больных с гомоз. β -th и у 13 с ПТ увеличенная селезенка плотной консистенции, с гладкой поверхностью, чувствительная при пальпации, занимала левую половину брюшной полости. Ее нижний край спускался в малый таз. Увеличенные размеры селезенки сдавливали рядом расположенные органы, нарушая их функциональное состояние.

Спленомегалия у 27 пациентов с гомозиготной β -талассемией и у 18 с ПТ сопровождалась явлениями гиперспленизма, когда наряду с анемией у больных определялась лейкоцитоз и тромбоцитопения. У больных с гомоз. β -th, до операции число лейкоцитов в среднем равнялось $2,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $87 \pm 4,3 \times 10^9/\text{л}$, а при ПТ их количество составило $2,9 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ и $101 \pm 5,8 \times 10^9/\text{л}$, соответственно.

Больным в динамике проводились исследования, характеризующие метаболизм железопорфиринового комплекса. Изучался общий анализ крови с тромбоцитами и ретикулоцитами, гематокрит, определялись эритроцитарные параметры – RBC, MCV, MCH, MCHC. Иммуноферментным методом ELISA исследовался уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО). Его референтные значения у 30 доноров составили 7–29 МЕЛ. Больные с гомоз. β -th и ПТ поступали на обследование и лечение с анемическим синдромом тяжелой степени, когда уровень Hb равнялся $48 \pm 2,3$ и $52 \pm 1,5$ г/л, RBC $2,45 \pm 0,2$ и $2,2 \pm 0,1 \times 10^{12}/\text{л}$, при MCV $59,3 \pm 0,15$ и $58 \pm 0,1$ фл., MCH $18,7 \pm 0,5$ и $16,9 \pm 0,3$ пг, MCHC $30,7 \pm 1,5$ и $31,5 \pm 1,1$ г/л соответственно. Анемия была гипохромной, микроцитарной с выраженным анизо- и пойкилоцитозом, с мишеневидными эритроцитами. Определялась неадекватная продукция эндогенного ЭПО. При гомозиготной β -талассемии его концентрация в среднем не отличалась от нормальной ($7,5 \pm 0,9$ МЕЛ), а при ПТ пониженной ($4,7 \pm 0,4$ МЕЛ) и не зависела от тяжести спленомегалии и проведенной операции. По все вероятности, с развитием неэффективного эритропоэза и гемосидероза ЭПО оказывает слабое регулирующее влияние на пролиферацию эритроидных клеток и захват железа трансферриновыми рецепторами.

О функциональном состоянии печени свидетельствовали данные общего билирубина в сыворотке крови и его фракции, протеинограмма, активность аспартат и аланинаминотрансферазы (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), уровень протромбина и белково-осадочные пробы печени. Для оценки обмена железа методом R. Henry et al. (1958) определяли сывороточное железо (СЖ) и общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС). Иммуноферментным методом с помощью набора реактивов DRG оценивали сывороточный ферритин (СФ). Кроме того проводили десфераловый тест (метод R. Henry et al., 1958), подсчитывали число сидеробластов (СБ) и сидероцитов (СЦ) в костном

мозге, определяли содержание растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР) с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител, исследовали содержание железа в биоптате печени (норма до 1 мг/г сухого вещества печени).

Для полного представления о состоянии гемобразования при β -талассемии до и после спленэктомии исследовались основные параметры порфиринового обмена: а) σ -аминолевулиновая кислота (АЛК) и порфобилиноген (ПБГ) в моче (метод D. Mauzerall, S. Granik, 1956); б) копропорфирин (КП) и протопорфирин (ПП) в эритроцитах (метод T. Dressel et J. Falk, 1956); в) экскреция с мочой уропорфирина (УП) (метод W. Reinkingh, E. Van Kampen, 1964) и копропорфирина (КП) (метод P. Koskelo, 1956).

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и компьютерная томография печени.

Полученные результаты оценивались статистически, путем определения общепринятых среднеарифметических величин (М) и ошибок ($\pm m$) методом вариационной статистики по Е.А. Ойвину. При обработке данных использовались программы для электронной таблицы Microsoft Excel для Windows XP, а также пакет статистических программ «Statistica 6».

Результаты и обсуждение. Установлено, что при гомозиготной β -талассемии и ПТ наряду с нарушениями в синтезе глобина наблюдаются изменения в гемовой структуре Hb. Вместе с тем, трудно определить, что у больных нарушается первично образование глобина или молекулы гема, либо патологическим процессом охвачены одновременно обе структурные единицы.

До операции о гемолизе и нарушенной функциональной способности печени у больных гомозиготной β -талассемии и ПТ свидетельствовали – ретикулоцитоз ($2,8 \pm 0,3$ и $2,9 \pm 0,3\%$), высокий уровень общего билирубина в сыворотке крови ($41,1 \pm 1,9$ и $38 \pm 1,7$ мкмоль/л), преимущественно за счет непрямой фракции, повышенная активность АЛТ ($43 \pm 1,4$ и $39 \pm 1,3$ МЕ/л), АСТ ($43 \pm 1,2$ и $74 \pm 3,2$ МЕ/л), концентрация ЩФ ($31 \pm 0,9$ и $32 \pm 1,1$ ед.), ГГТ ($53 \pm 1,4$ и $87 \pm 2,9$ ЕД/мг). Уровень гаммаглобулина, равный $58,3 \pm 3,3$ г/л, превышал содержание альбуминов ($40,1 \pm 1,2$ г/л) при гомозиготной β -талассемии и при ПТ ($55,2 \pm 1,3$ г/л и $41,5 \pm 1,2$ г/л). До операции наблюдалось снижение уровня протромбина в крови.

Во время подготовки больных к операции и после нее, с целью повышения уровня Hb и улучшения функционального состояния печени пациентам, наряду с гемотрансфузионной терапией, 2–3 раза в месяц проводились сеансы лечебного плазмафереза (ПА), еженедельно вводился 1 г десферала (ДФ), назначался гептрал 800 мг в неделю. После улучшения всех исследуемых показателей осуществлялась операция спленэктомия. Послеоперационный период проходил без осложнений, с улучшением показателей красной крови (при гомозиготной β -талассемии Hb $98 \pm 1,4$ г/л, RBC $3,8 \pm 0,3 \times 10^{12}$ /л; при ПТ – Hb $100 \pm 1,5$ г/л, RBC $3,9 \pm 0,3 \times 10^{12}$ /л) и сниженной тяжестью гемолиза. Заметно улучшилось общее состояние больных по сравнению с дооперационным периодом. Для подъема и сохранения Hb на уровне 105–120 г/л больным с β -талассемией, наряду с гемотрансфузиями, до и после операции назначался эпрекс из расчета 150 ед/кг (в среднем 10000 МЕ) $\times$ 3 раза в неделю в течение 2–3 месяцев. В дальнейшем с целью поддержания уровня Hb в пределах 115–120 г/л прием эпрекса сокращали до 10000 МЕ в неделю. Лечение продолжали еще в течение 3 месяцев. Применение препарата в составе комплексной терапии в послеоперационном периоде способствовало повышению уровня Hb и сокращению числа гемотрансфузий эритроцитарной массы с 40–50 до 20–30 в год при гомоз. β -th и до 15 при ПТ.

У всех больных β -талассемией в одинаковой степени отмечались нарушения в гемобразовании, затрагивая метаболизм порфиринов и железа, обмен ферментов. Изменения в обмене порфиринов, как и в синтезе глобина определялись на раннем этапе образования молекул Hb (табл. 1). В процессе проводимых исследований установлено, что больных с гомозиготной β -талассемией и ПТ объединяет повышенный синтез АЛК и ПБГ, связанный с активностью промежуточных ферментов – синтетазой и дегидратазой аминокислоты. Удаление селезенки способствовало еще большему повышению их уровня, причем достоверно при гомозиготной β -талассемии ($p < 0, 01$) и незначительно, при ПТ ($p > 0, 5$). Вместе с тем, в обеих группах содержание АЛК и ПБГ достоверно в несколько раз превышало норму ($p < 0, 001$). Несмотря на высокий уровень ПБГ, он лишь частично продолжал участвовать на последующих этапах синтеза гема. Большая часть его вместе с АЛК выделялась из организма с мочой.

Таблица 1

Основные параметры обмена порфиринов при β -талассемии до и после операции спленэктомии ($M \pm m$)

Тесты и забол.	АЛК, мкмоль в 8, 8 ммоль креат.		ПБГ, мкмоль в 8, 8 ммоль креат.		КП в эрит., мкмоль/л		ПП в эрит., мкмоль/л		УП, нмоль в 8, 8 ммоль креат.		КП, нмоль в 8, 8 ммоль креат.	
	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп
Гомозиготная β -талассемия	29,5 $\pm$ 2,4*	44,3 $\pm$ 3,6**	17 $\pm$ 0,5*	38 $\pm$ 2,9**	0,4 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,4**	10,8 $\pm$ 0,9	25 $\pm$ 0,8**	249 $\pm$ 12*	148 $\pm$ 6**
ПТ, п = 50	24 $\pm$ 1,2*	29 $\pm$ 1,3	14,1 $\pm$ 1,5*	18 $\pm$ 1,6	0,3 $\pm$ 0,01*	0,3 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,2*	3,8 $\pm$ 0,4**	34,6 $\pm$ 1,6*	28 $\pm$ 1,1	570 $\pm$ 17*	311 $\pm$ 13**
Норма	8, 62 $\pm$ 0, 74		2, 06 $\pm$ 0, 3		0, 55 $\pm$ 0, 04		4, 3 $\pm$ 0, 3		8, 9 $\pm$ 0, 5		69, 3 $\pm$ 4, 6	

Примечание: д/оп и п/оп – до и после операции спленэктомии; * – $p < 0, 01$ – сравнение нормы с д/оп; ** – $p < 0, 01$ – сравнение д/оп с п/оп.

Таблица 2

Основные параметры обмена железа при β -талассемии до и после операции спленэктомии ($M \pm m$)

Тесты и забол.	СЖ, мкмоль/л		ОЖСС, мкмоль/л		рТФР, μ г/л		СФ, нг/мл		ДФ тест, мг/сут.		Fe печ, мг/г. печ	
	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	п/оп	д/оп	опер.
Гомоз. β -th,	94 $\pm$ 7,2*	67 $\pm$ 4,5**	31 $\pm$ 1,3*	42 $\pm$ 1,8	1,8 $\pm$ 0,2*	2,7 $\pm$ 0,5**	949 $\pm$ 51,7*	628 $\pm$ 26,4**	4,6 $\pm$ 0,5*	2,4 $\pm$ 0,2**	6–12*	
ПТ, п=50	70 $\pm$ 5,4*	51 $\pm$ 3,4**	35 $\pm$ 1,4*	48 $\pm$ 2,1	1,5 $\pm$ 0,1*	1,7 $\pm$ 0,2	756 $\pm$ 40,2*	452 $\pm$ 35,9**	3,14 $\pm$ 0,12*	2,75 $\pm$ 0,1	4–7*	
Норма	18,9 $\pm$ 0,79		58,6 $\pm$ 1,3		2,3 $\pm$ 0,3		76 $\pm$ 4,9		1,28 $\pm$ 0, 06		< 1	

Примечание: д/оп и п/оп – до и после операции спленэктомии; * – $p < 0, 01$ – сравнение нормы с д/оп; ** – $p < 0, 01$ – сравнение д/оп с п/о.

При гомозиготной β -талассемии до операции в эритроцитах свободный КП при ПП был ниже нормы ($p < 0,01$). После операции при гомоз. β -th наблюдалось повышение синтеза КП и ПП, по сравнению с нормой и с до операционным периодом ($p < 0,01$). У пациентов с ПТ – до операции прежде достоверно пониженные показатели КП и ПП, после нее повысились, но не существенно ($p > 0,05$), достоверно отличаясь от нормы ($p > 0,01$). Синтезированный ПП в дальнейшем соединялся с железом, способствуя росту Нб. Нормальное содержание УП в моче до операции являлось диагностическим признаком гомозиготной β -талассемии от других форм β -талассемий, при которых указанный тест определялся повышенным. Высокая экскреция КП с мочой у больных с β -талассемией совпадала с повышенной активностью трансаминаз, высоким уровнем общего билирубина в сыворотке крови, концентрацией ЩФ, ГГТ с гипопроотеинемией, свидетельствуя о нарушенной работе печени, которая носила стабильно хронический характер. В последующие годы послеоперационного периода при ухудшении общего состояния больных с появлением тяжести и болей в области увеличенной печени на фоне незначительного повышения активности трансаминаз и ЩФ резко повышалась в моче концентрация КП. Тест оставался повышенным и после проведения корригирующей симптоматической терапии, свидетельствуя о развитии у больных вторичной печеночной порфирии. Это единственный параметр из показателей порфиринового обмена, образование которого зависело от функционального состояния печени. Полученные результаты позволяют считать исследование концентрации КП в моче высокочувствительным и информативным тестом, отражающим наряду с другими печеночными тестами работу печени.

При гомозиготной β -талассемии и ПТ изменения в обмене порфиринов сочетались с перегрузкой организма больных железом, о чем свидетельствовали высокие показатели СЖ, СФ, ДФ тест и значительная концентрация железа в печени (табл. 2). Наиболее тяжелые нарушения имели место при гомозиготной β -талассемии и сопутствующем наследственном гемохроматозе.

Перегрузка железом способствовала развитию тяжелых осложнений со стороны сердца, печени и органов эндокринной системы в виде кардиомиопатии, цирроза печени, сахарного диабета, гипогонадизма. Биоптат печени, полученный во время операции, имел темно-коричневый

цвет с ржавым оттенком, свидетельствуя о перенасыщении паренхиматозных клеток печени железом. Вес удаленной селезенки варьировал от 3 до 8 кг, что отражалось на общих запасах железа в организме. Селезеночные макрофаги в норме реутилизируют железо из разрушенных эритроцитов и накапливают вещество в органе. С удалением селезенки этот процесс нарушается и в периферической крови появляется значительное количество эритроцитов с тельцами Жолли, Гейнца или со свободными гранулами железа. При гомозиготной β -талассемии и ПТ после спленэктомии в периферической крови в течение 3 недель наблюдался высокий сидероцитоз ($14 \pm 0,6$ и $9,0 \pm 0,4\%$ соответственно, при норме $2,6 \pm 0,5\%$), с последующим постепенным снижением показателей вследствие того, что к этому времени роль селезенки начинали выполнять другие органы, содержащие клетки ретикуло-эндотелиальной системы. У больных после удаления селезенки улучшалась работа сердечно-сосудистой системы и показатели метаболизма железопорфиринового комплекса, сокращалось число проводимых гемотрансфузий до 20–30 при гомозиготной β -талассемии и 15 – при ПТ. Полученные результаты свидетельствовали о положительном лечебном эффекте от проведенной операции спленэктомии (табл. 2).

Наблюдение за состоянием 20 больных с гомозиготной β -талассемией и 15 с ПТ в течение 6 лет послеоперационного периода не выявило значительных изменений в метаболизме порфиринов и железа. В результате проведенной спленэктомии существенно повысилась жизнеспособность неполноценных аномальных эритроцитов, снизилась тяжесть анемического синдрома. В первые 2 года после операции наблюдалось купирование анемии, но в дальнейшем стали нарастать признаки рецидива клинических проявлений гомозиготной β -талассемии (гемолиз, хронический гепатохолецистит и панкреатит). Благодаря проведению комплексной терапии, удалось избежать тяжелых осложнений со стороны сердца и печени (кардиомиопатия, цирроз печени). Спустя 4 года у больных определялись умеренно повышенными показатели АЛК и ПБГ, при нормальном содержании ПП в эритроцитах. Благодаря продолжению курса комплексной терапии после спленэктомии, с улучшением функционального состояния печени и последующей нормализацией активности промежуточных ферментов у больных с гомозиготной β -талассемией уровень Нб удалось поддерживать в пределах 105–115 г/л, а при ПТ

115–120 г/л. К концу 6 года послеоперационного периода у больных сократилась потребность в гемотрансфузиях, при гомоз.β-th с 30–40 в год до 8–12, а при ПТ с 20–25 до 3–5 в год. Полученные результаты повышают значимость применения спленэктомии в комплексе с другими методами лечения больных с β-талассемией, определяя течение и прогноз заболевания.

На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

Спленомегалия негативно влияют на метаболизм железопорфиринового комплекса, усугубляя тяжесть развития анемического синдрома при гомоз.β-th и ПТ.

Нарушение синтеза АЛК и ПБГ – предшественников порфиринового обмена на раннем этапе диагностики – свидетельствует о глубоких нарушениях гемоглобинообразования при β-талассемии.

Удаление селезенки улучшает синтез порфиринов и сокращает запасы железа, способствуя нормализации гемоглобинообразования в организме больных β-талассемией.

Применение спленэктомии в составе комплексной терапии улучшает общее состояние пациентов, позволяет сохранять гемоглобин на высоком уровне в течение продолжительного времени тем самым способствует увеличению продолжительности и качества жизни больных.

Литература

1. Токарев, Ю.Н. Количественные гемоглобинопатии-талассемии / Ю.Н. Токарев // Гематология и трансфузиология. – 1983. – № 5. – С. 3–8.
2. Rüstəmov, R. Azərbaycanada hemoglobinopatiyaların klinik hematoloji və molekulyar xüsusiyyətləri və onların respublika ərazisində yayılmasiganuna uyğunluqlar / R. Rüstəmov, S. Rəşidov //International conference Aktual problems of talassemia. –Baku. – 2007. P. – 41–59.
3. Aessopos, A. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia intermedia / A. Aessopos, D. Farmakis, S. Deftereos [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1523–1530.
4. Peters, M.B. Jr. Defining the learning curve for laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia purpura. / M.B. Peters Jr.,

D. Camacho, H. Ojeda [et al.] // The American Journal of Surgery. – 2004. – 188. – P. 522–525.

5. Rumiantsev, A.G. Erythropoietin: biological properties, mechanisms of action and production clinical application / A.G. Rumiantsev, E.F. Morshchakova, A.D. Pavlov. – Budapest, 2002. – P. 360.

6. Corcione, F. Technical standardization of laparoscopic splenectomy: experience with 105 cases. / F. Corcione // Surg Endosc. – 2002. – № 6. – P. 311–314.

7. Eschbach, J.W. Iron requirements in erythropoietin therapy / J.W. Eschbach // Best Pract Res. Clin. Haematol. – 2005. – Vol. 18. – P. 347–361.

8. Гусева, С.А. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение / С.А. Гусева, В.Г. Бебешко. – Киев. – 2005. – С. 420–422.

9. Зейналова, А.А. Влияние регулярной хелаторной терапии на функциональное состояние печени у больных гомозиготной бета-талассемией, находящихся на гипертрансфузионном режиме / А.А. Зейналова // Материалы 1-й Республиканской научно-практ. конф. «На службе крови». – Баку, 1996. – С. 72–74.

10. Makis, A.C. Recombinant human erythropoietin therapy in a transfusion-dependent beta-thalassemia major patient / A.C. Makis, N. Chaliasos, E.C. Hatzimichael [et al.] // Ann Hematol. – 2001. – 80 (8). – P. 492–493.

11. Nassar, A. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns / Nassar A., J. Rechdan, Usta [et al.] // SMFM 25 th Annual Scientific Meeting – 2005. – abstr. 126700.

12. Идельсон, Л.И. Патогенез, клиника и лечение порфирий / Л.И. Идельсон // Терапевтический архив. – 1987. – № 6. – С. 143–150.

13. Кривошеев, Б.Н. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена / Б.Н. Кривошеев, А.Д. Куимов, А.Б. Кривошеев. – Новосибирск, 2005. – С. 29–37.

14. Любченко, П.Н. Особенности биосинтеза порфобилиногена из σ-аминолевулиновой кислоты в тканях внутренних органов крыс / П.Н. Любченко, Б.Н. Гладышев, Ю.З. Острун // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1980. – № 12. – С. 6–12.

15. Румянцев, Ю.В. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий / Ю.В. Румянцев [и др.] – М., 2003. – С. 196–211.

О НАПРАВЛЕНИЯХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ГОСУДАРСТВЕННЫХ СУДЕБНО-ЭКСПЕРТНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. Гусаров

ФГУ Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздравсоцразвития, Москва

ABOUT THE DIRECTIONS OF THE EXAMINATION ENHANCEMENT OF THE MATERIAL EVIDENCES OF BIOLOGICAL ORIGIN IN STATE FORENSIC EXPERT DEPARTMENTS OF RUSSIAN FEDERATION

A. A. Gusarov

Federal State Institute Russian center of forensic medical expertise Ministry of Health and Social Development
of the Russian Federation

© А.А. Гусаров, 2011

В статье рассмотрены способы взаимодействия экспертов по исследованию вещественных доказательств смежных судебно-медицинских специальностей – биологов и генетиков, направленных на рациональное решение экспертных задач, поставленных следственными органами. Установлено, что главными препятствиями для совершенствования экспертизы вещественных доказательств являются слабая материально-техническая оснащённость судебно-биологических отделений государственных судебно-экспертных учреждений и недостатки в организации экспертного труда. Проведённое исследование позволило разработать комплекс необходимых мероприятий, направленных на совершенствование экспертизы вещественных доказательств биологического происхождения в государственных судебно-экспертных учреждениях РФ.

Ключевые слова: судебно-биологическая экспертиза, молекулярно-генетические методы, общий алгоритм исследования

In the article there were examined the methods of the collective work of both close related forensic specialities – biologists and geneticists – who are both examine material evidences. These methods help properly reach expert goals set by investigating agencies. It was established that the main obstacle for the development of the material evidences examination was poor material-and-technical equipment of forensic biological departments of State Forensic Expert Departments and the lacks of labour organization. The research helped to develop the system of necessary measures aimed to improvement of the material evidences examination of biological origin in State Forensic Expert Departments of Russian Federation.

Key words: forensic biological expert examination, molecular-and- genetic methods, common algorithm of the research.

В настоящее время экспертами судебно-биологических отделений государственных судебно-экспертных учреждений Российской Федерации (ГСЭУ РФ) при производстве экспертиз вещественных доказательств применяется большой арсенал методов, что позволяет решать широкий спектр задач, поставленных следствием. Алгоритмы исследования вещественных доказательств, разработанные экспертами-биологами, доказали свою практическую и жизнеспособность [1, 2, 3, 4].

Однако в последние два десятилетия, ряд проблем, связанных с недостаточным материально-техническим оснащением большинства судебно-биологических отделений, большой экспертной нагрузкой [4, 5], низким уровнем профессио-

нальной подготовки молодых экспертных кадров [6], отсутствием отработанных механизмов внедрения новых и усовершенствованных медицинских технологий в экспертную практику [7], дефектами в организации повседневной деятельности судебно-биологических отделений, низкой требовательностью к результатам экспертной деятельности экспертов-биологов со стороны руководителей экспертных учреждений [5, 7], привёл к снижению качества судебно-биологических экспертиз, что стало вызывать недовольство следственных органов, назначавших их исполнение [8].

В конце 2000-х гг. руководство ФГУ «РЦСМЭ» Росздрава обратило пристальное внимание на обозначившуюся проблему состояния экспер-

тизы вещественных доказательств биологического происхождения в экспертных учреждениях нашей страны, Эта тема обсуждалась в 2006 г. на научно-практической конференции, посвященной 75-летию Российского центра судебно-медицинской экспертизы, а в 2007 г. ей были посвящены две Всероссийские научно-практические конференции, состоявшиеся в г. Санкт-Петербурге и в г. Воронеже [9, 10, 11].

По истечении четырёх прошедших лет приходится констатировать, что решения двух последних конференций по совершенствованию экспертизы вещественных доказательств не были реализованы и на сегодняшний день данный вопрос остаётся открытым.

Кроме того, в некоторых публикациях был остро поставлен вопрос о приоритете молекулярно-генетических методик и обозначена проблема целесообразности применения судебно-биологических (физико-химических, иммунологических, морфологических) методов исследования при производстве судебно-медицинских экспертиз вещественных доказательств [12, 13].

Главное возражение против этого мнения заключается в том, что, несмотря на достаточное видовое разнообразие экспертиз вещественных доказательств биологического происхождения, а также множество применяемых методов, неизбежным остаётся общий алгоритм их исследования, кардинально изменить который в настоящее время не представляется возможным.

Необходимо отметить, что молекулярно-генетические методы не предназначены для установления наличия и видовой принадлежности крови и выделений на вещественных доказательствах. При производстве судебно-биологической экспертизы волос для установления возможности их происхождения от конкретного лица в ряде случаев достаточно совокупности обнаруженных морфологических особенностей, даже без установления их групповой принадлежности и, тем более, типирования ДНК. Прерогативой судебно-биологической экспертизы также является определение принадлежности волос человеку или какому-либо животному, установление способа их отделения и окраски, а также заболеваний волос. Нет альтернативы судебно-цитологическим методам исследования, только с их помощью можно определить органно-тканевую принадлежность изолированных клеток, обнаруженных на вещественных доказательствах, определить их половую, видовую и групповую принадлежность.

Решение некоторых других судебно-медицинских вопросов, например таких, как установление принадлежности пятен крови взрослому человеку или плоду, принадлежности крови беременной женщине, определение сроков родов по молозиву, вообще находится вне зоны предназначения молекулярно-генетических методов.

Современный уровень развития судебной биологии позволяет не только обнаружить биосубстрат (кровь, выделения, клетки) в пятнах на вещественных доказательствах, которые подверглись гнилостным изменениям, микробному обсеменению, стирке или замыванию, но и определить его видовую и групповую принадлежность.

Что касается оценки проведённых исследований в экспертном заключении, то, несмотря на тот факт, что судебным генетикам, так же как и судебным биологам, не удаётся избежать вероятностного характера выводов о возможности происхождения исследованного биологического субстрата от конкретного лица, тем не менее, информативность выводов молекулярно-генетической экспертизы, безусловно, на порядок выше выводов аналогичной судебно-биологической.

В то же время необходимо отметить высокую идентификационную значимость молекулярно-генетических исследований и их приоритет в деле установления возможности происхождения биологических объектов от конкретных лиц, проходящих по делу. В связи с этим совершенно очевидно, что роль молекулярно-генетических методов, используемых при производстве экспертиз вещественных доказательств, с течением времени и в связи с их совершенствованием будет прогрессивно возрастать.

Повсеместное внедрение в практику работы судебно-биологических отделений ГСЭУ РФ молекулярно-генетических методов исследования в настоящее время сдерживается высокой стоимостью специального оборудования и расходных материалов. Кроме того, ни в одном из 22 бюро судебно-медицинской экспертизы, в которых они уже применяются, не отказались от судебно-биологических методов исследования, что связано с большим объёмом экспертной работы, необходимостью выполнения стандартного алгоритма исследования вещественных доказательств, а также относительно низкой стоимостью иммунореагентов и других расходных материалов.

В настоящее время наиболее целесообразным можно считать применение генетических

методов исследования для решения следующих экспертных задач: установления спорного отцовства и кровного родства; определения происхождения останков от конкретных лиц в случаях массовой гибели людей; определения происхождения биологических объектов от конкретных лиц, проходящих по делу, в случае исчерпания возможности их дифференцирования по нескольким системам крови методами судебной биологии.

Общий алгоритм исследования вещественных доказательств, содержащих следы биологического происхождения, в судебно-биологическом отделении и молекулярно-генетической лаборатории (или комбинированном подразделении) ГСЭУ, предполагает три основных этапа исследования с последовательным применением иммунологических реакций и методов молекулярной генетики (рис.).

Первые два этапа предназначены для определения наличия и видовой принадлежности биологического субстрата. Сами по себе эти этапы достаточно сложны и требуют от экспертов хорошей профессиональной подготовки и полноценного материально-технического оснащения подразделения. Выбор методов для проведения третьего этапа исследования может определяться целым рядом факторов: размером, сохранностью следов, количеством содержащегося в них белка и, наконец, обстоятельствами дела и во-

просами следствия. Если преступление совершено в условиях очевидности, когда, например, преступник при свидетелях нанёс колото-резаное повреждение потерпевшему, то следствию вряд ли будет очень необходима филигранная точность выводов молекулярно-генетической экспертизы и оно, очевидно, будет вполне удовлетворено выводами эксперта-биолога о наличии на орудии травмы крови и тех или иных клеток, в которых выявлен антиген, свойственный группе крови потерпевшего.

В других случаях, например при наличии на вещественных доказательствах следов малых размеров, или при установленном факте совершения преступления несколькими участниками, которые могли оставить свои биологические следы, приоритет должен быть отдан молекулярно-генетическим методам исследования.

Кроме того, нужно учитывать и ряд других вопросов, интересующих следствие, решить которые можно на четвёртом этапе исследования вещественных доказательств с использованием методов судебной биологии: о принадлежности следов крови взрослому человеку или плоду, беременной женщине, региональном происхождении крови, давности родов и аборт по молозиву, механизму травмирования волос, давности пребывания волос в воде и др.

Очередной скачок развития методов судебно-биологической экспертизы был зафиксирован в



Общий алгоритм исследования вещественных доказательств со следами биологического происхождения

2000-е гг., когда практическим экспертам были предложены усовершенствованные классические варианты серологических реакций: реакции абсорбции-элюции (РАЭ), реакции иммунофлюоресценции (РИФ), апробированы оригинальные методики с использованием моноклональных антител для определения групповой принадлежности крови и выделений (РАЭ-гель-фильтрация, дот-РИФ, дот-ИФА), созданы новые медицинские технологии, предназначенные для выявления антигена D и минорных (малых) антигенов – С, С^w, с, Е, е системы Резус в пятнах крови, разработаны методы иммуноферментного анализа для установления видовой принадлежности крови в пятнах на вещественных доказательствах и видовой принадлежности костей, наличия спермы, для установления происхождения пятен крови от беременной женщины, предложена комплексная цитологическая методика определения групповой и половой принадлежности следов мочи, а также разработаны алгоритмы применения иммунологических методик в комплексном анализе микрообъектов судебно-биологической экспертизы, предложены усовершенствованные методики определения сходства-различия волос человека и методика дифференциальной диагностики волос анатомических областей тела человека.

Несмотря на достаточно большое разнообразие новых методов, приходится констатировать тот факт, что внедрение в повседневную экспертную практику происходит крайне медленно, что обусловлено, в первую очередь, слабым материально-техническим оснащением судебно-биологических отделений и большой экспертной нагрузкой.

Таким образом, для совершенствования экспертизы вещественных доказательств биологического происхождения в ГСЭУ РФ необходимо:

- оснащение судебно-биологических отделений современным высокотехнологичным оборудованием;
- внедрение современных методов исследования вещественных доказательств в повседневную практику судебно-биологических отделений, разработка системы стимулирования, поддержки освоения и внедрения новых технологий;
- внедрение в практику работы судебно-биологических отделений молекулярно-генетических методов исследования;
- сочетанное применение молекулярно-генетических и судебно-биологических методов

исследования для решения единой экспертной задачи;

- расширение спектра решаемых задач за счёт освоения и адаптации методов из других областей медицинских знаний.

Литература

1. Барсегянц, Л.О. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств (кровь, выделения, волосы) / Л.О. Барсегянц. – М.: Медицина, 2005. – 447 с.
2. Барсегянц, Л.О. Современное состояние судебно-медицинского исследования вещественных доказательств / Л.О. Барсегянц, А.Ф. Кинле // Суд.-мед. экспертиза. – 2008. – № 1. – С. 27–29.
3. Гуртовая, С.В. К вопросу о судебной биологии в России на современном этапе / С.В. Гуртовая // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск, 2008. – № 2 (30). – С. 30–31.
4. Кильдеева, Е.А. К вопросу о взаимоотношениях судебной биологии и молекулярной генетики / Е.А. Кильдеева // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск, 2008. – № 2 (30). – С. 31–33.
5. Информационное письмо директора ФГУ «РЦСМЭ» Росздрава. О работе судебно-биологических отделений бюро региональных бюро судебно-медицинской экспертизы Российской Федерации за 2006 год / сост. С.В. Гуртовая. – М., 2007. – 19 с.
6. Гусаров, А.А. О подготовке экспертных кадров для судебно-биологических подразделений бюро судебно-медицинской экспертизы / А.А. Гусаров // Суд.-мед. экспертиза. – 2011. – № 1. – С. 52–55.
7. Информационное письмо директора ФГУ «РЦСМЭ» Росздрава. О работе судебно-биологических отделений бюро судебно-медицинской экспертизы Российской Федерации за 2005 год / [сост. С.В. Гуртовая]. – М., 2006. – 18 с.
8. Письмо Следственного комитета при прокуратуре Российской Федерации руководителям отделов криминалистики следственных управлений СК при прокуратуре РФ по субъектам РФ № 276-17765-10 от 29.07.2010 г.
9. Клевно, В.А. Теория и практика судебной медицины: взгляд в будущее // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе : сб. пленарных и стендовых докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию РЦ СМЭ / В.А. Клевно. –

М. : РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрава», 2006. – С. 7–12.

10. Клевно, В.А. Состояние и перспективы развития экспертизы вещественных доказательств в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств / В.А. Клевно. – Воронеж, 2008. – С. 3–14.

11. Иванов, П.Л. Судебно-медицинская биология – новый взгляд. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств / П.Л. Иванов. – Воронеж, 2008. – С. 14–25.

12. Иванов, П.Л. Судебно-биологическая экспертиза – реалии и перспективы / П.Л. Иванов, В.А. Клевно // Суд.-мед. экспертиза. – 2008. – № 1. – С. 19–24.

13. Иванов, П.Л. Типирование локуса АВО с помощью биологического микрочипа – новый уровень решения задач судебно-медицинской биологической экспертизы вещественных доказательств / П.Л. Иванов, Н.Л. Каганова, Е.Ю. Земскова, О.Н. Митяева, Д.О. Фесенко, Т.В. Наседкина // Суд.-мед. экспертиза. – 2008. – № 2. – С. 11–17.

Гусаров А.А.
gusarov_68@mail.ru

ДИНАМИКА ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, В ПРОЦЕССЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ПСИХОКОРРЕКЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ СЕКСОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Б.Е. Алексеев, В.Л. Винтер

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

THE DYNAMICS OF THE DISEASE INTERNAL PATTERN OF MALE PATIENTS WITH OLD MYOCARDIAL INFARCTION, DURING THE PROCESS OF PSYCHOCORRECTION PROGRAM OF SEXUAL REHABILITATION

B.E. Alekseev, V.L. Winter

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Б.Е. Алексеев, В.Л. Винтер, 2011

Процесс реабилитации предполагает комплексный подход к восстановлению статуса пациента, следовательно, должен охватывать все сферы его психосоциального функционирования, в том числе и сексуальную. Выявлены наиболее типичные проблемы сексологического характера, возникающие на реабилитационном этапе у пациентов мужского пола в постинфарктном периоде. Разработана и внедрена в процесс восстановительного лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), краткосрочная психокоррекционная программа сексологической реабилитации. В процессе реализации программы представлены результаты исследования взаимосвязи сексологических аспектов реабилитационного этапа с внутренней картиной болезни (ВКБ) пациентов с ИМ. Проведен сравнительный анализ результатов лечения 30 пациентов с ИМ, проходивших разработанную психокоррекционную программу сексологической реабилитации, с 30 пациентами, не участвовавшими в программе. Дополнение традиционного процесса лечения пациентов мужского пола, перенесших ИМ, психокоррекционной программой сексологической реабилитации способствовало положительной динамике ВКБ, наблюдаемой в экспериментальной группе.

Ключевые слова: психокоррекционная программа сексологической реабилитации, инфаркт миокарда (ИМ), реабилитация, внутренняя картина болезни.

The rehabilitation process involves a comprehensive approach to the patients' status restoration, therefore, it should cover all spheres of psychosocial functioning, including sexual. The most common problems of sexual nature arising in the rehabilitation phase of male patients in the post infarction period were revealed. Short-term psycho correction program of the sexual rehabilitation was developed and implemented in the process of restoration treatment of patients with old myocardial infarction. The results of sexual aspects relationship studying of the rehabilitation phase with disease internal pattern of patients with old myocardial infarction, in the process of the program implementing were presented in the article. A comparative analysis of treatment of 30 patients with old myocardial infarction participating in developed psycho-correction program of the sexual rehabilitation and 30 patients who did not participate in the program was held. Addition of psycho-correction program of the sexual rehabilitation to the traditional treatment of male patients with old myocardial infarction contributed to the positive dynamics of the disease internal pattern observed in the experimental group.

Key words: psychocorrection program of the sexual rehabilitation, myocardial infarction, rehabilitation, disease internal pattern.

Введение. На сегодняшний день очевидно снижение возрастной границы пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), что определило увеличение среди данного контингента количества лиц, ведущих активную половую жизнь.

Пациенты, перенесшие ИМ, зачастую испытывают сложности при возобновлении сексуальной активности. Доказано, что снижение или отсутствие сексуальной функции отрицательно

влияет не только на качество жизни мужчины, но и негативно сказывается на ее продолжительности [1, 2].

То, что для успешной реабилитации больным ИМ необходимы четкие рекомендации по вопросам восстановления сексуальной активности, подчеркивают многие исследователи [3–10]. Однако, несмотря на то, что различные программы реабилитации пациентов, перенесших ИМ,

разрабатываются давно, сексологические аспекты восстановительного этапа они не учитывают. Между тем, процесс реабилитации предполагает комплексный системный подход к восстановлению статуса пациента и, следовательно, должен охватывать все сферы его психосоциального функционирования, в том числе и сексуальную.

В связи с этим очевидна необходимость разработки психокоррекционной программы по оптимизации восстановления сексуальной активности пациентов после ИМ, на основе комплекса реабилитационных мероприятий (лечебных воздействий биологического характера и традиционных методов психотерапии).

Таким образом, практическая значимость данного исследования заключается в возможности усовершенствования процесса реабилитации пациентов, перенесших ИМ.

Целью исследования являлась разработка и внедрение в реабилитационный процесс краткосрочной психокоррекционной программы сексологической реабилитации пациентов в постинфарктном периоде.

В связи с вышеизложенным предполагается решение следующих задач:

1. Выявить наиболее типичные проблемы сексологического характера, возникающие на этапе реабилитации у пациентов мужского пола, перенесших ИМ.

2. Исследовать в динамике характеристики сексуальности у пациентов мужского пола, перенесших ИМ.

3. Исследовать отношение врачей-кардиологов к вопросу восстановления сексуальной активности у пациентов, перенесших ИМ.

4. Разработать и апробировать на кардиологическом отделении краткосрочную психокоррекционную программу сексологической реабилитации пациентов, перенесших ИМ, в рамках комплексного восстановительного лечения.

5. Исследовать взаимосвязь удовлетворенности пациентов мужского пола своей половой сферой с их внутренней картиной болезни (в процессе реализации психокоррекционной программы сексологической реабилитации).

Материал и методы исследования. Объектом настоящего исследования были пациенты, перенесшие инфаркт миокарда. Исследование проводилось на базе кардиологического отделения восстановительного лечения (КОВЛ) городской больницы № 40 Курортного административного района г. Санкт-Петербурга. Всего за период с января 2007 г. по сентябрь 2009 г. было обследовано 160 пациентов мужского

пола в возрасте от 23 до 65 лет (средний возраст по выборке составил $53,5 \pm 7,09$ года). Интересно отметить, что на отделении находились пациенты и более старшего возраста (74 года), выражавшие желание принять участие в данном исследовании и отмечавшие актуальность темы обследования для себя.

В процессе исследования были выделены три группы испытуемых: основная ($N = 130$), экспериментальная ($n = 30$) и контрольная ($n = 30$).

Основную группу исследования составили 130 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу инфаркта миокарда, в подостром периоде заболевания (4–8 недель). Отбор пациентов с ИМ строился по принципу «catch-all», то есть, в него включались абсолютно все пациенты, подходящие под критерии исследования. Продолжительность заболевания, в среднем, составляла 30 дней; до поступления на КОВЛ больные прошли курс интенсивной терапии на кардиологических отделениях различных стационаров Санкт-Петербурга.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

1. Возраст старше 65 лет.

2. Наличие в анамнезе и клинической картине убедительных данных о наличии психотических расстройств (шизофрения, тяжелая депрессия эндогенного происхождения).

3. Прием психотропных препаратов.

Пациенты из перечисленных категорий не были включены в исследование в связи с высокой вероятностью наличия у них факторов, негативно влияющих на сексуальную активность. Очевидно, что подобное допущение вносило бы в исследование дополнительный фактор погрешности.

На момент исследования 82% обследуемых имели постоянных сексуальных партнеров (в официальном или гражданском браке); остальные 18% – не имели постоянного сексуального партнера. Все обследуемые отмечали, что до заболевания инфарктом миокарда вели активную половую жизнь.

Пациенты основной группы проходили интервьюирование и обследование по всем методикам однократно, на момент поступления на отделение.

Экспериментальную группу составили 30 пациентов, которые, помимо традиционного лечения, получаемого пациентами КОВЛ в течение всего времени пребывания на отделении, проходили разработанную в рамках исследования психокоррекционную программу сексологической

реабилитации. В данной группе обследование проводилось дважды. Первый раз – на момент поступления пациентов на отделение (по всем методикам, включенным в исследование). Повторное обследование осуществлялось непосредственно перед выпиской, по выборочным методикам (HADS, ТОБОЛ, фрагмент интервью) с целью выявления изменений после прохождения пациентами групповых занятий.

Для оценки эффективности данной программы была взята контрольная группа ($n = 30$), набранная из пациентов КОВЛ, представители которой, не принимая участия в программе, получали только традиционное лечение. Контрольная группа была нормирована по возрасту и нозологии в соответствии с социодемографическим распределением в экспериментальной группе.

Обе группы проходили обследование по методикам HADS и ТОБОЛ, а также интервьюирование, дважды: на момент поступления на отделение КОВЛ и непосредственно перед выпиской.

Исследуемые всех трех групп сопоставимы по возрастным, нозологическим и социальным характеристикам.

Также в рамках исследования был проведен анкетированный опрос 40 врачей-кардиологов, цель которого состояла в скрининговом исследовании отношения кардиологов к проблеме восстановления сексуальной активности пациентов, перенесших ИМ.

Методы исследования. В исследовании применялись клиничко-анамнестический, экспериментально-психологический и статистический методы.

Клиничко-анамнестический метод включал разработанное для настоящего исследования оригинальное клиническое структурированное интервью, целью которого был сбор анамнеза, данных об образе жизни и сексуальной сфере пациентов, а также об их отношении к вопросу восстановления сексуальной активности после перенесенного ИМ. Интервьюирование проводилось индивидуально с каждым пациентом и в среднем длилось 45–50 минут. Процесс интервьюирования предварял психодиагностическую работу с методиками исследования, что позволяло за счет установления контакта и партнерски-сотрудничающих отношений между пациентом и психологом повысить достоверность получаемых данных.

Данные, получаемые в ходе интервьюирования пациента, дополнялись беседой с его лечащим врачом, а также сведениями из истории болезни.

Экспериментально-психологический метод включал следующие методики:

1. Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983 г.)

2. TAS – Торонтская алекситимическая шкала (Taylor G.J. с соавт., 1985 г.).

3. Методика изучения защитно-совладающего поведения копинг-стратегии Хайма (Heim E., 1988 г.).

4. Методика диагностики типов отношения к болезни (ТОБОЛ), разработанная коллективом НИПНИ им. В.М. Бехтерева (Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б., Вукс А.Я., 1987 г.).

Также была разработана анкета для кардиологов, задачей которой было исследование отношения врачей к проблеме восстановления сексуальной активности у пациентов, перенесших ИМ, а также выявление степени их осведомленности по данному вопросу.

При статистической обработке применялись: контент-анализ; сравнительный анализ по параметрическому t-критерию Стьюдента; t-критерий (угловое преобразование Фишера).

Описание экспериментальной программы: «Психокоррекционная программа сексологической реабилитации пациентов в постинфарктном периоде». В рамках комплексной реабилитационной работы на кардиологическом отделении восстановительного лечения городской больницы № 40 г. Санкт-Петербурга нами была предложена модель краткосрочной психокоррекционной программы, разработанной с учетом сексологических аспектов реабилитации пациентов в постинфарктном периоде. Программа базируется на биопсихосоциальном подходе к реабилитации [11, 12] и направлена на повышение качества жизни пациентов. Теоретическим обоснованием психокоррекционной работы являлась патогенетическая личностно-ориентированная (реконструктивная) психотерапия. Параллельно с лечебными воздействиями биологического характера и традиционными методами психокоррекции (рациональная психотерапия, аутотренинг и т.д.) в план работы отделения были включены занятия, направленные на оптимизацию восстановления половой активности пациентов после ИМ.

Целью программы является оптимизация процесса восстановления сексуальной активности у пациентов мужского пола, перенесших ИМ.

Основные задачи программы:

1. Выявление основных трудностей сексологического характера, возникающих на этапе реабилитации у пациентов, перенесших ИМ.

2. Психологическая коррекция эмоционального и познавательного компонентов отношения к болезни, формирование у пациентов адекватной внутренней картины болезни и чувства ответственности за свое здоровье.

3. Эмоциональная поддержка и мотивирование пациента к соучастию в лечебном процессе (повышение комплайенса).

4. Информирование пациентов, повышение уровня их психологической и сексологической компетентности в отношении болезни и ее влияния на сексуальную жизнь, возможных побочных действиях медикаментов, перспективах выздоровления и адекватного поведения самих пациентов (в том числе и в сексуальной сфере) на восстановительном этапе.

Векторы работы разработанной нами психокоррекционной программы сексологической реабилитации пациентов в постинфарктном периоде включали психодиагностическое обследование с использованием методик, направленных на исследование психосексуальной сферы, и далее, с учетом полученных данных, работу с пациентами в индивидуальной и групповой формах.

В комплексную программу оказания помощи был включен цикл из 10 групповых психообразовательных занятий, которые проводились на отделении медицинским психологом с частотой 3 раза в неделю. Продолжительность одного занятия составляла 80 минут. Размер группы: 8–12 человек. Группы были гомогенны по полу (мужчины) и нозологии (перенесенный инфаркт миокарда). Пациенты включались в программу сразу после поступления на реабилитационное отделение. Предварительно с каждым из них психолог проводил индивидуальную беседу по плану оригинального структурированного интервью, в ходе которого получал информацию об особенностях сексуальности, как процесса, у пациента, перенесшего ИМ. Посещение группы было добровольным.

Каждое занятие было тематическим и состояло из теоретической и практической частей. Задачами теоретической части (40–45 минут) было разъяснение пациентам доступным для них языком, психосоматической природы инфаркта миокарда, взаимосвязи работы сердца с эмоциональными переживаниями, коррекция дезадаптивной внутренней картины болезни [13–17]. Осуществлялось предоставление необходимой и понятной информации, содержащей ответы

на вопросы пациентов о сроках и особенностях возвращения к сексуальной активности после ИМ. Уделялось внимание осознанию пациентами собственных психологических установок в отношении характера сексуальной активности (сдерживание сексуальной активности после ИМ, необходимость пассивной роли в процессе полового акта и т.п.), информированию относительно значимости психологических факторов на этапе восстановления половой функции после ИМ. Обсуждались вопросы улучшения качества жизни. Существенное значение имела психологическая подготовка пациентов к беседе с кардиологом о сроках возобновления сексуальной активности.

Практическая часть (40 минут) отводилась на обучение пациентов навыкам релаксации, умению контролировать и произвольно снижать психоэмоциональное напряжение, повышению стрессоустойчивости.

Группа была открытой (новые пациенты присоединялись к участию по мере поступления на отделение). В общей сложности пациент проходил 64 часа групповых психокоррекционных занятий, дополняемых, по мере необходимости, индивидуальной работой с психологом.

Перечень тем, включенных в программу:

1. Инфаркт миокарда и психологические особенности человека: что такое «психосоматика».
2. Стресс, сердце и половая функция.
3. Эмоции и здоровье сердца. Значение психологических факторов при возобновлении сексуальной активности.
4. Сексуальная активность и нагрузка на сердце: что я об этом знаю и что хочу узнать.
5. Методы саморегуляции: релаксация и аутогенная тренировка.
6. Методы экстренной самопомощи в стрессовой ситуации.
7. Способы профилактики стресса в повседневной жизни. Роль сексуальной активности при психосоматических расстройствах.
8. Психология здоровья: образ жизни после инфаркта миокарда.
9. Сексуальная активность после ИМ: особенности, возможности и ограничения.
10. Сексологические аспекты постинфарктной реабилитации: что мне важно узнать от врача-кардиолога.

Результаты и их обсуждение. Результаты клинического структурированного интервью пациентов (n = 130) представлены в таблице 1.

Данные по клиническому интервью (N = 130)

Текст интервью	N	%
Сексуальные отношения или их возможность:		
– приносят радость, удовольствие (1)	111	85,4
– безразличны (2)	16	12,3
– пугают (3)	2	1,5
– досадная обязанность (4)	1	0,8
– вызывают отвращение (5)	0	0
Часто ли снятся эротические сны?		
– Почти никогда (1)	32	24,6
– Не чаще 1 раза в 6 мес. (2)	34	26,2
– 1 раз в 2–3 мес. (3)	29	22,3
– Каждый месяц (4)	23	17,7
– 1 раз в неделю и чаще (5)	12	9,2
Считаете ли Вы, что интимные (сексуальные) отношения:		
– являются очень важным компонентом жизни и важным источником наслаждения (1)	90	62,2
– не имеют особого значения (2)	9	6,9
– не та тема, о которой надо думать после инфаркта (3)	8	6,2
– вызывают страх после инфаркта (4)	21	16,2
– составляют досадную необходимость (5)	2	1,5
– вызывают отвращение (6)	0	0
Секс для Вас много важнее всех других удовольствий		
– Да (1)	41	31,5
– Нет (2)	89	68,5
Сексуальная гармония очень важна в супружестве		
– Да (1)	124	95,4
– Нет (2)	6	4,6
От половой близости с партнершей Вы получаете эмоциональное удовольствие?		
– Да (1)	125	96,2
– Нет (2)	5	3,8
Насколько Вы в целом были удовлетворены своей сексуальной жизнью до инфаркта?		
– Полностью удовлетворен (1)	55	42,3
– Скорее удовлетворен (2)	58	44,6
– Скорее неудовлетворен (3)	14	10,8
– Совершенно неудовлетворен (4)	3	2,3
После перенесенного инфаркта миокарда, как часто Вы испытывали сексуальное желание?		
– Почти никогда или никогда (1)	21	16,2
– Изредка, гораздо реже, чем до ИМ (2)	63	48,5
– Так же часто, как и до ИМ (3)	41	31,5

Текст интервью	N	%
– Чаще, чем до ИМ (4)	5	3,8
Какова Ваша оценка уровня Вашего сексуального желания после инфаркта миокарда?		
– Совсем отсутствует (1)	11	8,5
– Низкий (2)	31	23,8
– Средний (3)	74	56,9
– Высокий (4)	10	7,7
– Очень высокий (4)	4	3,1
Вы планируете возобновить сексуальную активность после выписки?		
– Да (1)	100	76,9
– Нет / вероятно, нет (2)	10	7,7
– Не задумывался над этим вопросом (5)	17	13,1
– У меня уже был(и) половой(ые) акты после ИМ (6)	3	2,3
Как Вы думаете, возобновление сексуальной активности станет для Вас фактором, помогающим или мешающим Вашему общему восстановлению после инфаркта миокарда?		
– Будет помогать восстановиться (1)	67	51,5
– Будет скорее помогать, чем мешать (2)	48	36,9
– Будет скорее мешать, чем помогать (3)	13	10
– Будет мешать восстановлению (4)	2	1,5

Удовлетворенность своей половой сферой

До ИМ	n	%	После ИМ	n	%
Да (1)	120	92,3	Да (1)	60	46,2
Нет (2)	10	7,7	Нет (2)	70	53,8

Взаимодействие пациента с лечащим врачом

Текст интервью	n	%
Я планирую обсудить с лечащим врачом-кардиологом возможность возобновления сексуальной активности после выписки:		
– Да, это для меня важно (1)	43	33,1
– Да, но только если разговор об этом начнет врач (2)	47	36,2
– Нет, мне неловко говорить на эту тему с врачом (3)	25	19,2
– Нет, эта тема для меня не важна (4)	15	11,5
Лечащий врач должен давать рекомендации, касающиеся сексуальной активности после инфаркта	106	81,5
– Да (1)		
– Нет (2)	24	18,5
Затрагивать тему возобновления сексуальной активности после инфаркта миокарда должен:		
– Лечащий врач-кардиолог (1)	57	43,8

Текст интервью	n	%
– Сам пациент (2)	38	29,2
– Эту тему не стоит обсуждать (3)	13	10
– Другой вариант:		
• Психолог	22	16,9
• Сексолог /уролог	9	6,9
• Врач определенного пола	6	4,6
• Всё равно, кто, важен факт получения данной информации	3	2,3
Важно для Вас быть информированным о возможных побочных действиях лекарственных препаратов на половую функцию?		
– Да, важно (1)	70	53,8
– Скорее важно (2)	15	11,5
– Скорее неважно (3)	1	0,77
– Нет, для меня важнее их лечебный эффект (4)	22	16,9
– Не задумывался над этим вопросом (5)	22	16,9
Процесс реабилитации пациентов, перенесших инфаркт миокарда, должен включать обсуждение вопросов восстановления сексуальной активности		
– Да (1)	76	58,5
– Нет (2)	8	6,1
– Затрудняюсь ответить (3)	46	35,4

Контент-анализ данных интервью позволяет выделить следующие группы наиболее распространенных проблем сексологического характера, возникающих у пациента, перенесшего ИМ.

1. Страх сердечного приступа либо даже внезапной смерти в процессе полового акта при возобновлении сексуальных отношений.

2. Возникновение дисгармоний, вызванных ограничениями в сексуальной жизни, либо полного отказа от нее из-за страха за здоровье (свое, либо партнера), в паре, где один из партнеров перенес ИМ.

3. Неумение обсуждать с партнершей необходимость изменений сложившихся стереотипов сексуального поведения.

4. Ухудшение психоэмоционального состояния пациента (снижение самооценки, депрессивные тенденции, появление повышенной уязвимости по отношению к болезни), вызванное подавлением либидо.

5. Снижение удовлетворенности собой как представителем пола.

6. Вероятность снижения эффективности лечебно-профилактической деятельности врача вследствие отказа пациента от приема лекар-

ственных препаратов из-за страха их негативного побочного действия на половую функцию.

7. Отсутствие инициативы у пациентов к обсуждению с лечащим врачом своих вопросов и сексуальных проблем вследствие собственных личностных особенностей и стереотипов («неприличная» тема, стеснительность, неумение подобрать нужные слова).

В качестве иллюстрации выявленных проблем уместно кратко привести следующие фрагменты из клинических интервью с пациентами, участвовавшими в исследовании.

Пациент Ю., 60 лет, диагноз: острый проникающий передне-перегородочный (нижний) ИМ, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, высокого риска. Давность ИМ на момент интервью – 18 дней. «В палате часто обсуждается эта тема [возобновления сексуальных отношений после ИМ]. Ее важно обсуждать в комфортной атмосфере. Поднимать эту тему необходимо, но не с кардиологом, а с психологом...».

Пациент Э., 50 лет, диагноз: острый проникающий передне-перегородочный ИМ, атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени риска. Давность

ИМ на момент интервью – 35 дней. Отмечает страх возобновления сексуальных отношений после ИМ: «Слышал от знакомого, что бывали случаи смерти от инфаркта во время секса». При этом отказывается от рекомендованного лечащим врачом профилактического приема перед половым контактом нитропрепаратов, высказывая опасения их негативного влияния на потенцию.

Пациент Г., 48 лет, диагноз: острый проникающий заднебоковой ИМ, гипертоническая болезнь III стадии, 4-й степени риска. Давность ИМ на момент интервью – 25 дней. На вопрос о том, кто, по его мнению, должен затрагивать тему возобновления сексуальной активности после ИМ, отвечает: «Большинство пациентов ждут помощи от врача. Поэтому пациент ждет, чтобы врач ему всё рассказал. Многие пациенты могут стесняться сами задать такой вопрос...».

У всех обследованных пациентов отмечены высокие показатели алекситимии (среднее значение по выборке – 72,3 балла).

Средние значения по субшкалам HADS не превышали нормативных значений. При этом

сопоставление данных интервью с результатами по методике HADS выявило, что пациенты, которые после перенесенного ИМ были не удовлетворены собой как представителями пола, набирали достоверно больше баллов по шкале депрессии, по сравнению с пациентами, не испытывавшими подобных переживаний ($p \leq 0,005$). Т.е. они испытывали дистресс.

Сопоставляя распределение типов отношения к болезни (по результатам методики ТО-БОЛ) с данными интервью, можно отметить, что пациенты, которые после перенесенного ИМ были не удовлетворены своей сексуальной сферой, достоверно чаще ($p \leq 0,01$) проявляли повышенную уязвимость по отношению к болезни, выражавшуюся условно неадаптивными типами реагирования (преимущественно сенситивным). Также эти пациенты чаще использовали неадаптивные копинг-стратегии (по методике Хайма) в эмоциональной сфере («Подавление», «Активное избегание»).

Результаты опроса врачей кардиологических отделений больниц г. СПб ($n = 40$) представлены в таблице 2.

Таблица 2

Вопрос анкеты: «Я беседую с пациентами об их возможности продолжать сексуальную активность после ИМ...»

Варианты ответов	%
Всегда	17,5
Только если об этом спрашивает сам пациент	72,5
Никогда: пациенту незачем сейчас об этом думать	2,5
Мне неловко говорить на эту тему с пациентом	2,5
Избегаю данной темы: у меня недостаточно информации по данному вопросу	5

Результаты анкетирования кардиологов позволяют говорить о неготовности и самих лечащих врачей к разговору с пациентом о его сексуальной сфере. Причины подобного явления кроются, по-видимому, в отсутствии соответствующей сексологической подготовки врача, а также в элементарной нехватке времени при приеме больного, в силу которой у кардиолога нет возможности для тщательной беседы с пациентом. Неразрешенная потребность обсуждать (а значит и решать) совместно с лечащим врачом свои сексологические проблемы вызывает у пациента напряженность и тревогу, снижает его веру в благоприятный прогноз лечения.

Одним из возможных путей решения обозначенной проблемы мы видим во внедрении соот-

ветствующей психокоррекционной программы в процесс реабилитации пациентов.

Результаты апробации предложенной психокоррекционной программы представлены в таблицах 3 и 4.

Из таблицы 4 видно, что по показателю тревоги до лечения пациенты контрольной и экспериментальной групп достоверно различались. А именно: уровень тревоги в экспериментальной группе был выше еще на момент поступления на КОВЛ и достигал субклинического уровня, в отличие от пациентов контрольной группы, где этот показатель изначально находился в рамках нормы. Различия данных после лечения, полученные при сравнении контрольной и экспериментальной групп, выглядят следующим образом: уровень депрессии и уровень тревоги

у представителей экспериментальной группы после прохождения психокоррекционной программы достоверно снизились. В контрольной группе достоверных изменений значений исследуемых показателей не обнаружено.

Как видно из таблицы 4, в экспериментальной группе отмечается положительная динамика в виде увеличения количества пациентов,

демонстрировавших после лечения гармоничный тип отношения к болезни, по сравнению с долечевым этапом, с 3 человек (10 %) до 15 человек (50%). При этом ни один из пациентов экспериментальной группы, до лечения демонстрировавший гармоничный тип отношения к болезни, после лечения не изменил этот тип реагирования в сторону менее адаптивного.

Таблица 3

Динамика изменений значений показателей по методике HADS

Показатели, ед. изм.	До лечения		После лечения	
	Контрольная группа (n = 30) (M±σ)	Экспериментальная группа (n = 30) (M±σ)	Контрольная группа (n = 30) (M±σ)	Экспериментальная группа (n = 30) (M±σ)
Тревога, балл	5,1±2,45	8,1±2,60*	5,0±2,53	5,5±2,60
Депрессия, балл	5,8±3,49	5,5±2,45	5,7±3,43	3,8±2,12*

Примечание: * – различия достоверны при $p \leq 0,01$, в сравнении с контрольной группой.

Таблица 4

Динамика изменений типа отношения к болезни в исследуемых группах (по данным методики ТОБОЛ)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)				Экспериментальная группа (n = 30)				Уровень статистической значимости (p)
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения		
	n	%	n	%	n	%	n	%	p < 0,01*
Гармоничный тип отношения к болезни	4	13,3	2	6,7	3	10	15	50	p < 0,001**

Примечание: * – при сравнении результатов экспериментальной и контрольной групп после лечения;

** – при сравнении результатов, полученных в экспериментальной группе до и после лечения.

В контрольной же группе мы не наблюдаем увеличения числа пациентов с гармоничным типом реагирования на болезнь после прохождения курса лечения. При этом в двух случаях (6,7 %) отмечается отрицательная динамика в виде изменения гармоничного типа реагирования на болезнь на эргопатический (т.е. менее адаптивный).

Выводы:

1. У пациентов мужского пола, перенесших ИМ, выявлены следующие характеристики сексуальности: снижение удовлетворенности своей сексуальной сферой; беспокойство, связанное с возобновлением сексуальной активности после заболевания; высокий уровень значимости возможности возобновить и поддерживать стабильные сексуальные отношения после ИМ.

2. Анализ данных интервью и сопоставление этих данных с результатами экспериментально-

психологического метода позволяет сделать предположение о наличии взаимовлияния особенностей сексуальной сферы пациентов с ИМ и аффективных изменений (достоверно более высокий уровень депрессии у больных, которые после ИМ отмечали неудовлетворенность своей сексуальной сферой, по сравнению с пациентами, не испытывавшими подобных переживаний).

3. Дополнение традиционной реабилитационной программы занятиями по оптимизации восстановления половой активности пациентов после ИМ способствовало достоверному увеличению количества лиц с гармоничным типом отношения к болезни, наблюдаемому в экспериментальной группе.

4. Результаты, полученные в ходе исследования, могут быть использованы при создании моделей оптимизации специализированной помощи больным ИМ, включающих комплексные

программы реабилитации пациентов, перенесших ИМ, а также разработку образовательных программ для психологов, кардиологов, имеющих целью повышение уровня знаний в области клинической психологии и сексологии.

5. Следует отметить, что внедрение подобных программ на реабилитационных кардиологических отделениях требует совместных усилий и слаженного взаимодействия врачей-кардиологов со специалистами в области психического, психологического и сексуального здоровья (психотерапевтами, медицинскими психологами, сексологами). А эффективность психокоррекционных мероприятий во многом зависит от согласованности этого взаимодействия.

Литература

1. *Смулевич, А.Б.* Психокардиология / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, М.Ю. Дробижев [и др.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 784 с.
2. *Montorsi, F.* Sexual Dysfunction in Men and Women / F. Montorsi, R. Bassjn, G. Adaikan [et al.] // 3rd International Consultation on Sexual Medicine – Paris. Edition 2010. – P. 387–392.
3. *Бойцов, С.А.* Инфаркт миокарда: как вернуться к обычной жизни / С.А. Бойцов. – СПб.: Норинт, 2003. – 112 с.
4. *Володин, В.С.* Сексологические расстройства у мужчин с ишемической болезнью сердца / В.С. Володин, О.П. Володина. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 1990. – 96 с.
5. *Екимов, М.В.* Профилактическая роль оргазма при психосоматических расстройствах / М.В. Екимов // Актуальные проблемы психосоматики в общемедицинской практике. – СПб., 2010. – Вып. X. – С. 58–63.
6. *Зайцев, В.П.* Восстановление сексуальной активности больных, перенесших инфаркт миокарда: метод. рекомендации / В.П. Зайцев, В.С. Кошелев. – М.: Ин-т кардиологии им. А.Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР, 1979. – 11 с.
7. *Лоуэн, А.* Секс, любовь и сердце: психотерапия инфаркта / А. Лоуэн; пер. с англ. – М.: Ин-т общегуманитарных исследований, 2004. – 224 с.
8. *Пушкарь, Д.Ю.* Эректильная дисфункция: кардиологические аспекты / Д.Ю. Пушкарь, А.Л. Верткин. – М.: МЕД-пресс-информ, 2005. – 144 с.
9. *Pazeller, M.* Sudden cardiovascular death in correlation with sexual activity: results of a medicolegal postmortem study from 1972–1998 / M. Pazeller, C. Raschka, H. Bratzke // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 610–611.
10. *Kimmel, S.E.* Sex and myocardial infarction: an epidemiologic perspective / S.E. Kimmel // Am. J. Cardiol. Supplement. – 2000. – Vol. 86, №2A. – P. 10F–3F.
11. *Кабанов, М.М.* Психосоциальная реабилитация и социальная психиатрия / М.М. Кабанов. – СПб., 1998. – 216 с.
12. *Медицинская реабилитация раненых и больных* / под ред. Ю.Н. Шанина. – СПб: Специальная Литература, 1997. – 960 с.
13. *Александров, А.А.* Аутотренинг: справочник / А.А. Александров. – СПб.: Питер, 2008. – 272 с.
14. *Ташлыков, В.А.* Депрессивные расстройства в практике терапевта: учебное пособие / В.А. Ташлыков; под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: СПбМАПО, 2009. – 60 с.
15. *Вассерман, Л.И.* Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей / Л.И. Вассерман, Б.В. Иовлев, Э.Б. Карпова [и др.]. – СПб., 2005.
16. *Алексеев, Б.Е.* Сексологическая грамотность и экологическая безопасность / Б.Е. Алексеев, А.В. Сбруева; под общ. ред. А.В. Курпатова // VII Клинические Павловские чтения: Сексология: сборник работ. – СПб.: ТРИАДА, 2004. – Вып. 7. – 48 с.
17. *Сыркин, А.Л.* Инфаркт миокарда / А.Л. Сыркин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед.информационное агентство, 2003. – 466 с.

Алексеев Борис Егорович
Тел.: 327-79-54

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Е.Б. Башнина, В.Н. Гончар

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN YOUTH: DIAGNOSTIC CHALLENGE

E.B. Bashnina, V.N. Gonchar

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Башнина Е.Б., Гончар В.Н., 2011

Дифференциальный диагноз сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа в возрасте до 30 лет представляется весьма сложным в дебюте заболевания. Проведен сравнительный анализ анамнестических, клинических и метаболических показателей заболевания в двух группах пациентов от 14 до 30 лет. Для СД 2 типа приоритетными, но не абсолютными критериями диагностики в молодом возрасте можно считать семейный диабетический анамнез, индекс массы тела (ИМТ) выше 50-го перцентиля, отсутствие специфических аутоантител в крови. Однако верификация диагноза СД 2 типа у пациентов молодого возраста возможна при динамическом наблюдении.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дифференциальный диагноз, семейный анамнез, специфические аутоантитела, верификация.

The differential diagnosis of type 2 and type 1 diabetes mellitus in patients at the age up to 30 years seems to become difficult problem because the clinical presentation of type 2 diabetes mellitus in youth is heterogeneous. Further research is needed to compare anamnestic, clinical and metabolic data in two groups of patients at the age from 14 up to 30 years. Family history of diabetes mellitus, **body mass index** more than 50 percentile, negativity for specific blood auto-antibodies are priority, but not absolute diagnostic criteria for type 2 diabetes mellitus in youth. However, type 2 diabetes mellitus in youth can be verified while case monitoring.

Key words: diabetes mellitus type 2, differential diagnosis, . family history, specific auto-antibodies, verification.

Введение. Сахарный диабет (СД) 2 типа считают заболеванием пациентов в возрасте старше 40 лет. Совершенствование методов ранней диагностики нарушений углеводного обмена позволило выявить значительное нарастание числа больных с неиммунными формами сахарного диабета в молодом возрасте [1, 2]. Рост числа больных СД 2 типа среди подростков связывают с ожирением и гиподинамией, отмечено увеличение количества больных детей в популяциях с большой распространенностью заболевания среди взрослых [3]. Верификация типа СД в дебюте заболевания определяет выбор метода лечения, а именно, необходимость введения инсулина. Особое значение это приобретает у молодых пациентов. Так как в большинстве случаев предполагается, что в возрасте до 30 лет развивается СД 1 типа, препаратом выбора в этом случае является инсулин. Вместе с тем, инсулинотерапия при СД 2 типа у молодых пациентов приводит к нарастанию массы тела, развитию ожирения и инсулинорезистентности, стойким метаболиче-

ским нарушениям, несмотря на эффективность инсулина в лечении гипергликемии.

Наибольшая сложность в диагностике типа СД, с которой может столкнуться врач общей практики, заключается в случаях манифестации заболевания при умеренно выраженных клинических проявлениях при отсутствии диабетического кетоацидоза [6].

Материалы и методы. Был проведен сравнительный анализ основных характеристик двух типов СД у пациентов в возрасте 14–30 лет в дебюте заболевания. Пациенты наблюдались в городском диабетологическом центре для детей и подростков Санкт-Петербурга, а также в межрайонном диабетологическом центре для больных СД 2 типа Санкт-Петербурга. Группу наблюдения составили 36 пациентов с СД 2 типа. Группу сравнения составили 50 больных с СД 1 типа. Группы были сопоставимы по возрасту. Полученные данные были объединены по трем аспектам: анамнез, клинические симптомы на момент установления диагноза заболевания, метаболические маркеры СД.

С целью верификации диагноза СД 1 или 2 типов осуществлялось динамическое наблюдение за пациентами в течение 1–3 лет после установления диагноза с повторными исследованиями базальной гликемии, HbA1c и стимулированной секреции С-пептида.

Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли с помощью прибора DCA2000. Содержание в сыворотке крови иммунореактивного инсулина, С-пептида, а также аутоантител ICA и GAD определяли методом иммуноферментного анализа.

Для обработки результатов исследования использованы методы медико-биологической статистики, реализованные в прикладных программах Statistica for Windows.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов с СД 2 типа преобладали больные женского пола (62%), соотношение женского и мужского пола составило 1,6:1. Группа сравнения была сформирована в аналогичном соотношении. Средний возраст больных СД 2 типа к моменту постановки диагноза составил $23,9 \pm 4,1$ года, минимальный – 14 лет, максимальный – 30 лет.

Анализ историй болезни не выявил различий в группах по основным соматическим заболеваниям. Вместе с тем, среди пациентов со 2 типом

СД оказались девочка 14 лет с синдромом Шерешевского – Тернера и мальчик 16 лет с синдромом Прадера – Вилли.

Анализ семейного анамнеза показал, что у 86% больных СД 2 типа отягощена наследственность по данному заболеванию: у 59% из них больна СД 2 типа мать, у 38% – отец, у одного из наблюдаемых нами пациентов были больны оба родителя. В противоположность этому в группе сравнения только 10% пациентов имели родителей, больных СД 1 типа.

Клинические симптомы заболевания к моменту манифестации имели место в обеих группах, но с разной степенью выраженности. Основные клинические симптомы при манифестации СД встречались в обеих группах наблюдения. Однако симптоматика при СД 2 типа была менее значимой для диагностики заболевания. Кардинальным симптомом в дифференциальном диагнозе являлась потеря веса, характерная для СД 1 типа в отличие от СД 2 типа, когда вес оставался стабильным при манифестации болезни (рис.).

Статистически значимые различия между группами были обнаружены в показателе индекса массы тела (ИМТ). 24 пациента с СД 2 типа (66,7%) имели ИМТ выше 97 перцентили для соответствующего возраста, у 12 больных

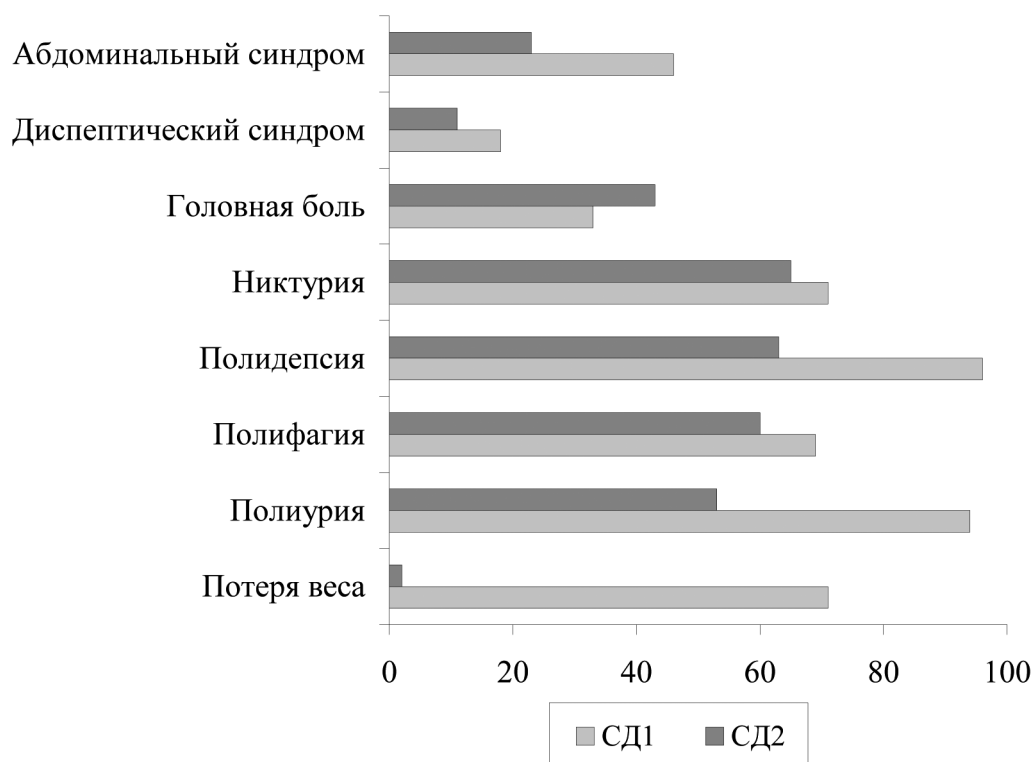


Рис. 1. Частота клинических симптомов при манифестации сахарного диабета 1 и 2 типов у молодых пациентов

(33,3%) показатель соответствовал параметрам 50-й перцентили. Ни у одного из обследованных с СД 2 типа не отмечалось ИМТ ниже 50-й перцентили. Вместе с тем, далеко не все пациенты с 1-м типом СД имели показатели ИМТ ниже средних по возрасту, у 12% заболевших СД 1 типа имелся умеренный избыток массы тела, при этом клинические симптомы заболевания были слабо выражены.

В литературе обсуждается вопрос о наличии акантоза при СД 2 типа, как о типичном симпто-

ме заболевания. По данным C.R. Scott, 86% подростков с СД 2 типа имеют этот симптом, при СД 1 типа он не встречается. При этом наличие акантоза сопровождается гиперинсулинемией и ожирением [7]. При обследовании 36 пациентов в настоящем исследовании *acantosis nigricans* был выявлен лишь у 3 пациентов (8,3%).

Наиболее значимые диагностические отличия между пациентами двух групп были выявлены при исследовании метаболических параметров СД (табл. 1).

Таблица 1

Метаболические характеристики сахарного диабета у больных молодого возраста при манифестации заболевания ($M \pm m$)

Показатель	СД 1 типа n = 50	СД 2 типа n = 36	Уровень статистической значимости различий (p)
HbA1c (%)	11,0 $\pm$ 0,9	7,3 $\pm$ 0,6	< 0,05
Базальная гликемия (ммоль/л)	25,5 $\pm$ 0,9	8,7 $\pm$ 0,5	< 0,05
Иммунореактивный инсулин сыворотки крови (пмоль/л)	63,4 $\pm$ 1,6	185,6 $\pm$ 1,9	< 0,05
С-пептид сыворотки крови (нг/мл)	0,8 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,5	< 0,001

Характерными для СД 2 типа в молодом возрасте являются умеренно выраженные признаки нарушения углеводного обмена с достоверно более высокими показателями содержания инсулина и С-пептида в сыворотке крови по сравнению с СД 1 типа.

Легкая степень гипергликемии на фоне повышения уровня инсулина в крови и отсутствие признаков кетоацидоза – наиболее частый вариант прогрессирования СД 2 типа у молодых пациентов. Вместе с тем, согласно исследованиям ряда авторов, при СД 2 типа не исключается возможность развития кетоацидоза [4]. У двух пациентов из 36 (5,6%) в процессе наблюдения были зафиксированы признаки начальной стадии диабетического кетоацидоза.

Встречаемость отдельных анамнестических и клиничко-метаболических характеристик СД 1 и 2 типов у пациентов групп сравнения, имеющих значение в дифференциальной диагностике заболевания при манифестации в молодом возрасте, представлены в таблице 2.

Особенностями СД 2 типа в молодом возрасте являются умеренно выраженные метаболические нарушения на фоне отсутствия характерных клинических симптомов заболевания. При этом наиболее существенными признаками можно считать избыток массы тела или ожирение, отсутствие диабетического кетоацидоза [5].

Значимым фактором риска развития СД 2 типа следует считать отягощенную по заболеванию наследственность.

Известно, что наиболее специфичный для СД 1 типа диагностический признак – наличие аутоантител к антигенам β -клеток [2]. Вместе с тем, в ряде исследований показано, что в случае установления диагноза СД 2 типа у молодых по клиническим признакам (ожирение, *acantosis nigricans*, семейный анамнез заболевания) от 10 до 35% пациентов имеют в крови аутоантитела [8]. Это связывают с рядом факторов. Ввиду того, что аутоантитела в крови могут выявляться и в популяции здоровых, нельзя исключить вариант их наличия у больных СД 2 типа, в случае которого основным звеном патогенеза заболевания служит инсулинорезистентность. Кроме того, может иметь место так называемый латентный аутоиммунный диабет взрослых, который развивается вследствие медленно прогрессирующего аутоиммунного разрушения β -клеток. Инсулинорезистентность не выражена, поэтому в типичном случае заболевание не сопровождается ожирением [8].

Результаты нашего исследования свидетельствуют об очень высокой значимости в дифференциальной диагностике СД 1 и 2 типа таких критериев, как потеря веса при дебюте заболевания, снижение чувствительности к инсулину,

наличие в крови аутоантител к β -клеткам, индекс массы тела выше 50-й перцентили, а также семейный диабетический анамнез. Однако, учитывая данные литературы по этому вопросу, не представляется возможным говорить о патогномичности какого-либо из перечисленных признаков тому или иному типу заболевания. При определении типа СД, появившегося в молодом возрасте, безусловно, необходимо учитывать несколько из перечисленных нами признаков и при сомнениях проводить более глубокое обследование больного. Стоит отметить, что в некото-

рых случаях обследование пациента только при в самом начале заболевания все же не позволяет достоверно определить тип СД. Приоритетным в данном случае является динамическое наблюдение с повторными исследованиями не только базальной гликемии, но и HbA1c и стимулированной секреции С-пептида.

Своевременное активное выявление заболевания определяет благополучный прогноз относительно достижения компенсации нарушенного углеводного обмена неинвазивными методами лечения и долгосрочным управлением СД.

Таблица 2

Частота встречаемости отдельных характеристик сахарного диабета в молодом возрасте

Характеристика	СД 1 типа n = 50	СД 2 типа n = 36
Потребность в инсулине при манифестации	50 (100%)	10 (28%)
Базальная секреция инсулина:		
– сниженная;	36 (72%)	0 (0%)
– нормальная;	14 (28%)	12 (33%)
– повышенная	0 (0%)	24 (67%)
Чувствительность к инсулину:		
– нормальная;	50 (100%)	0 (0%)
– пониженная	0 (0%)	36 (100%)
Аутоантитела в сыворотке крови:		
– ICA;	36 (72%)	0 (0%)
– GADA;	10 (20%)	0 (0%)
– ICA+GADA;	2 (4%)	0 (0%)
– нет	2 (4%)	36 (100%)
Кетоацидоз в дебюте	34 (68%)	2 (5%)
ИМТ в дебюте СД:		
– < 50 перцентили;	40 (80%)	0 (0%)
– 50 перцентиль;	8 (16%)	9 (25%)
– >50 перцентили	2 (4%)	27 (75%)
Наличие acantosis nigricans	0 (0%)	3 (8,3%)

Литература

1. Дедов, И.И. Сахарный диабет у детей и подростков / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С.112–119.

2. Кроненберг, Г.М. Сахарный диабет и нарушение углеводного обмена / Г.М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К.С. Полонски, П.Р. Ларсен ; пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 75–85.

3. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents // Pediatrics. – 2000. – Vol. 105. – P. 671–680.

4. Palik, E. Idiopathic Type 1 or ketosis-prone Type 2 diabetes? / E. Palik, N. Hossufalusi, A. Vatay// Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – Suppl. 1. – P. 116.

5. Rocchini, A.P. Childhood obesity and Diabetes Epidemic / Rocchini A.P. // NEJM. – 2002. – Vol. 346. – P. 802–810.

6. Schober, E. Which type of diabetes is diagnosed in young subjects? Multicenter analysis in Germany and Austria based on 27 008 patients with diabetes onset during the first 3 decades of life / E. Schober, A. Thon, B. Rami [et al.] // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – Suppl. 1. – P. 114. – P. 298.

7. Scott, C.R. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis / C.R. Scott, J.M. Smith, M.M. Cradock, C. Pihoker // Pediatrics. – 1997. – Vol. 100. – P. 84–91.

8. Brooks-Worrel, B.M. Autoimmunity to islet proteins in children diagnosed with new-onset diabetes / B.M. Brooks-Worrel, C.J. Greenbaum, J.P. Palmer, C. Pihoker // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – № 5. – P. 2222–2227.

Гончар Виктория Николаевна
Тел. 8-921-415-3747
e-mail: koffe@inbox.ru

АНАЛИЗ ДЕФОРМАЦИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ПРОЛАПСЕ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Э.Г. Малев^{1,2}, С.В. Рева^{1,2}, Е.В. Тимофеев^{1,2}, А.Р. Пшений¹, Е.В. Вютрих², Э.В. Земцовский^{1,2}

¹ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Россия

LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL DEFORMATION ANALYSIS IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

E.G. Malev^{1,2}, S. V. Reeva^{1,2}, E.V. Timofeev², A.R. Pshepiy¹, E.V. Vyutrikh², E.V. Zemtsovsky^{1,2}

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St. Petersburg, Russia

² State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011

В ряде исследований было показано снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) у симптомных пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК). Целью нашего исследования было оценить функцию ЛЖ у бессимптомных пациентов молодого возраста с ПМК без значимой митральной регургитации с использованием двумерного анализа деформации миокарда.

Методы: в исследование было включено 28 пациентов с ПМК (средний возраст $19,7 \pm 1,6$ лет; 72% юноши). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц сопоставимого возраста. ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана более чем на 2 мм в парастеральном продольном сечении. Продольная, радиальная и циркумферентная деформация и скорость деформации миокарда оценивались в трех верхушечных и трех парастеральных сечениях по короткой оси, с помощью методики spackles tracking (Vivid 7 Dim, EchoPAC'06, GE), при частоте кадров 50–55/сек.

Результаты: пациенты с ПМК имели больший размер аорты на уровне синусов Вальсальвы и в восходящем отделе. Митральная регургитация была преимущественно легкой в обеих группах, чаще позднесистолическая в группе ПМК ($p = 0,015$). Показатели глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ не были снижены у молодых бессимптомных пациентов с ПМК по сравнению со здоровыми. Показатели глобальной деформации не были снижены у пациентов с ПМК по сравнению со здоровыми субъектами, за исключением циркумферентной, значение которой оказалось достоверно ниже при ПМК. Региональные показатели продольной, циркумферентной и радиальной деформации и СД были снижены только в перегородочных сегментах.

Заключение: использование современных высокотехнологичных методов исследования, позволило нам выявить ряд особенностей деформации миокарда, характерных для молодых бессимптомных пациентов с ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, систолической функции левого желудочка, деформация миокарда.

In some inherited connective tissue diseases with involving of the cardiovascular system, has been reported early impairment of left ventricular systolic function. Our aim was to evaluate the left ventricular function in young adults with mitral valve prolapse (MVP) without significant mitral regurgitation (MR) using two-dimensional strain imaging.

Methods and results: We studied 28 asymptomatic young subjects (mean age $19,7 \pm 1,6$, 72% male) with MVP in comparison with 30 sex- and age-matched healthy subjects. MVP was diagnosed by billowing of 1 or both mitral leaflets >2 mm above the mitral annulus in the long-axis parasternal view. Longitudinal, radial and circumferential strain and strain rate (SR) were determined using spackles tracking (Vivid 7 Dimension GE, EchoPAC'08) with grey-scale frame rate 50–85/sec.

MVP subjects compared with healthy had larger aortic root dimensions. MR was none-to-mild in both groups, often late-systolic in MVP. There were no significant differences in global systolic LV function. Compared with the control in MVP group the most global myocardial systolic deformation indices were not reduced. Only global circumferential strain was decreased in MVP subjects. Regional longitudinal, circumferential and radial strain and SR are decreased only in septal segments.

Conclusion: Regional septal myocardial deformation indices are decreased in MVP. However their locality doesn't affect the global LV function.

Key words: mitral valve prolapse, cardiomyopathy, left ventricular systolic function, myocardial deformation.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является наследственным нарушением соединительной ткани (ННСТ) с аутосомным или связанным с Х-хромосомой типом наследования [1, 2]. Согласно Фремингеймскому исследованию, его распространенность в общей популяции составляет 2,4% [3, 4], однако в большей степени зависит от эхокардиографических критериев диагностики ПМК, которые остаются не полностью согласованными (2 мм и более в рекомендациях по ведению клапанных пороков сердца АНА/АСС [5] и более 2 мм с оригинальных работ Freed L.A. et al., на которые ссылаются авторы рекомендаций [3, 4]), и от возрастного и полового состава обследованной популяции [6]. В целом прогноз при ПМК можно считать хорошим, но существует небольшая группа пациентов, у которых могут развиваться серьезные осложнения, включающие желудочковые нарушения ритма и внезапную смерть, вне зависимости от тяжести митральной регургитации (МР) [7].

При некоторых ННСТ, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы, например синдроме Марфана, было выявлено снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), не связанное с дилатацией аорты и развитием аортальной недостаточности, которое было описано как кардиомиопатия при синдроме Марфана (Marfan-related cardiomyopathy) [8, 9]. Существование подобной вторичной кардиомиопатии при ННСТ не является общепризнанным, однако хорошо известно, что строение и функция миокарда в большой степени зависят от структуры и функции экстрацеллюлярного матрикса, содержащего фибриллярные белки, такие как коллаген, эластин и фибронектин, сигнальные молекулы и др. [10].

Нарушения сократительной функции ЛЖ у симптомных пациентов с ПМК без тяжелой МР, но имеющих желудочковые нарушения ритма, были обнаружены в ряде исследований при помощи компьютерной томографии, радионуклидной ангиографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [11–13]. Также было показано снижение показателей деформации миокарда у пациентов с дегенеративной тяжелой МН [14, 15]. Однако в литературе нет данных о нарушении систолической функции ЛЖ у бессимптомных пациентов с ПМК.

Эхокардиография является методом выбора для диагностики ПМК [7] и достоверным методом оценки глобальной систолической функции ЛЖ, основанным на измерении его фракции выброса (ФВ). Деформация (strain) и скорость

деформации (strain rate, СД) миокарда при анализе двухмерного серошкального изображения с использованием методики speckle tracking (покадровое отслеживание движения неоднородных «вкраплений» в толще миокарда) в свою очередь могут дать нам информацию о региональной функции миокарда. Деформация миокарда в систолу, обусловленная сокращением саркомер, приводит к уменьшению объема полости ЛЖ и состоит из трех составляющих: продольного укорочения, циркуферентного укорочения и радиального утолщения [17]. Определение степени нарушения одного из перечисленных видов деформации миокарда позволяет выявлять ранние признаки дисфункции ЛЖ при системных заболеваниях, протекающих с вовлечением сердечно-сосудистой системы [16].

Целью нашего исследования явилось изучение систолической функции ЛЖ у молодых пациентов с ПМК без значимой митральной регургитации с использованием высокотехнологичных методов исследования.

Материалы и методы. В исследование было включено 28 бессимптомных молодых пациента с ПМК из исследования РЕПЛИКА (Распространенность Пролапса митрального Клапана среди лиц молодого возраста). Средний возраст составил $19,7 \pm 1,6$ лет. 72% обследованных были юноши, 28% – девушки.

Контрольную группу составили 30 здоровых обследованных из того же исследования без признаков ПМК и других диспластических синдромов и фенотипов [2]. Средний возраст составил $19,9 \pm 1,5$ лет. 63% обследованных были юноши, 37% – девушки.

Всем лицам проводилась эхокардиография в 2D, доплеровском и цветном М-режиме (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3.5 МГц). ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок митрального клапана за линию кольца митрального клапана более чем на 2 мм в парастернальном продольном сечении, с различным наклоном датчика для визуализации срединного, медиального и латерального гребней створок. Измерение толщины створок производилось в диастолу в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении. При толщине створки 5 мм и более ПМК расценивался как классический, при толщине менее 5 мм – как неклассический [3, 4].

Степень МР оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиогра-

фической ассоциации по оценке клапанной недостаточности [18]. Измерения размеров и объемов камер сердца, а также ФВ ЛЖ проводились в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества по измерению камер сердца [19]. Масса миокарда ЛЖ определялась по формуле Devereux R.B. et al. [20]. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась при трансмитральной и тканевой доплерографии в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации [21].

Продольная деформация и скорость деформации оценивались в трех стандартных верхушечных сечениях, а радиальная и циркуферентная – в парастеральных коротких сечениях на трех уровнях с помощью методики speckle tracking, при частоте кадров серошкального изображения 50–55/сек. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare). Систолическая

деформация и СД определялись для каждого из 16 сегментов ЛЖ, с усреднением для каждой из шести стенок и для всего ЛЖ (глобальная деформация и СД). СД определялась как максимальное отрицательное или положительное ее значение в период изгнания ЛЖ (рис.), пиковая систолическая деформация – по ее величине на момент закрытия аортального клапана.

Статистика: все данные представлены как среднее±стандартное отклонение. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между качественными признаками – при помощи непараметрических методов (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Корреляции между количественными переменными определялись по коэффициенту Пирсона. Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 8 (StatSoft, Inc.).

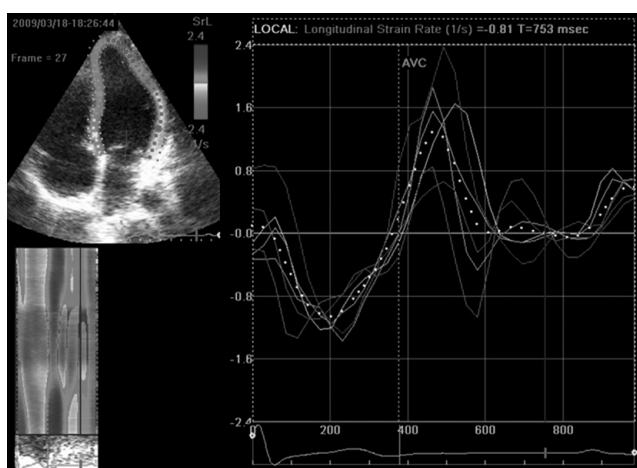
Результаты исследования. Между группами обследованных не было выявлено различий по большинству демографических и антропометрических данных (табл. 1), таких как возраст, половое распределение в группах, вес, частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) в покое. Однако пациенты с ПМК были выше и, соответственно, имели большую площадь поверхности тела (ППТ), чем здоровые субъекты, что, впрочем, характерно для молодых людей с подобной патологией [22].

Также мы не выявили различий размеров и объемов ЛЖ и других камер сердца между обследованными группами (табл. 2). Однако пациенты с ПМК имели больший размер аорты на уровне синусов Вальсальвы и в восходящем отделе, что не отразилось на величине Z-критерия, поскольку пациенты с ПМК имели большую ППТ. Напротив, диаметр легочной артерии был сопоставим в обеих группах.

Таблица 1

Демографические и антропометрические характеристики групп

	ПМК	Контрольная группа	p
Возраст, годы	19,7±1,6	19,9±1,5	0,62
Пол, количество мужчин, %	21 (72%)	18 (63%)	0,48
Рост, м	1,89±0,11	1,79±0,09	0,0003
Вес, кг	61,6±7,9	60,5±9,5	0,64
ППТ, м ²	1,88±0,08	1,78±0,16	0,004
ЧСС, уд/мин	76,8±14,3	74,2±15,7	0,51
Систолическое АД, мм рт. ст.	115,1±8,5	117,8±9,4	0,25
Диастолическое АД, мм рт. ст.	68,6±7,4	71,7±8,9	0,15



Пример анализа продольной скорости деформации миокарда в четырехкамерном верхушечном сечении

Сравнение эхокардиографических показателей

	ПМК	Контрольная группа	p
КДР, мм	46,9±5,0	45,6±4,5	0,32
КСР, мм	29,5±4,6	28,1±3,6	0,20
КДО, мл	92,6±22,9	89,3±19,2	0,55
КСО, мл	34,5±11,6	33,9±8,9	0,82
ФВ ЛЖ, %	62,7±6,6	62,0±5,4	0,66
Е, м/с	0,89±0,19	0,90±0,16	0,83
Е/А	1,66±0,41	1,74±0,42	0,46
Е-DT, мс	167±34	164±42	0,76
е', см/с	15,2±1,2	15,4±1,4	0,56
Е/е'	5,9±1,7	5,8±1,2	0,83
Масса миокарда ЛЖ, г/м ²	82,5±21,4	83,5±15,9	0,84
Индекс объема ЛП, мл/м ²	22,1±2,7	21,6±2,9	0,49
Правый желудочек, мм	23,5±3,7	24,5±3,7	0,30
Корень аорты, мм	28,6±2,9	26,7±2,9	0,015
Z-критерий, см/м ²	1,59±0,12	1,59±0,17	0,94
Восходящая аорта, мм	26,0±4,4	23,7±2,9	0,02
Легочная артерия	19,4±2,6	19,9±2,8	0,48
Длина передней створки МК, мм	25,6±3,3	21,8±2,3	< 0,0001
Толщина передней створки МК, мм	3,4±1,1	2,6±0,6	0,001
Длина задней створки МК, мм	14,2±2,8	11,3±2,0	< 0,0001
Толщина задней створки МК, мм	3,5±1,2	2,8±0,6	0,006
Диаметр кольца МК, мм	31,3±3,7	26,0±3,6	< 0,0001
МР, нет/легкая, %	6 (21%)/23 (79%)	10 (33%)/20 (66%)	0,27
Позднесистолическая МР, %	59%	26%	0,013

Примечания: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; Е – величина волны раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока при импульсной доплерографии; Е/А – соотношение волн раннего и активного диастолического наполнения; е' – волна раннего диастолического расслабления при тканевой доплерографии; Е/е' – соотношение ранних диастолических волн при импульсной и тканевой доплерографии; ЛП – левое предсердие.

Пациенты с ПМК, как и следовало ожидать, имели большую длину и толщину створок и больший диаметр кольца митрального клапана. Митральная регургитация была преимущественно легкой в обеих группах, чаще позднесистолическая в группе ПМК ($p = 0,015$). Восемь пациентов с ПМК имели классический пролапс, 20 – неклассический. Эти две подгруппы не отличались по антропометрическим и эхокардиографическим показателям за исключением толщины створок митрального клапана (передняя створка: $4,7 \pm 1,3$ мм (классический) vs. $2,3 \pm 0,6$ мм (неклассический); задняя створ-

ка: $5,0 \pm 1,1$ мм (классический) vs. $3,1 \pm 0,8$ мм (неклассический)).

Показатели глобальной систолической и диастолической функции ЛЖ не были снижены у молодых бессимптомных пациентов с ПМК по сравнению со здоровыми (см. табл. 2).

Из 928 проанализированных сегментов ЛЖ лишь в 687 (74%) из-за проблем визуализации [16] была возможна приемлемая оценка деформации миокарда. При этом не было выявлено различий между группами по величине глобальной продольной деформации и СД (табл. 3). Однако мы обнаружили достоверное снижение

этих показателей в нижнеперегородочной области у пациентов с ПМК по сравнению со здоровыми. В остальных сегментах подобных различий выявлено не было.

Циркумферентная СД также была снижена у пациентов с ПМК только в переднеперегородочных сегментах с сохранными глобальными значениями. При этом циркумферентная деформация (и глобальные и сегментарные величины) была достоверно ниже у молодых лиц с ПМК по сравнению с контрольной группой.

Радиальная систолическая деформация и СД у пациентов с ПМК была снижена опять же только в переднеперегородочных сегментах, при сохраненных глобальных значениях.

Показатели глобальной систолической деформации при ПМК слабо положительно коррелировали с ФВ ЛЖ ($r = 0,26-0,32$; $p = 0,02-0,001$) и отрицательно с массой миокарда ЛЖ ($r = -0,20$; $p = 0,04$), КДР ($r = -0,24$; $p = 0,02$), КСР ($r = -0,21-0,34$; $p = 0,05-0,01$). Подобные, но несколько более сильные корреляции были выявлены между индексами систолической деформации в перегородочных сегментах и показателями внутрисердечной гемодинамики: с ФВ ЛЖ ($r = 0,26-0,35$; $p = 0,01-0,001$), массой миокарда ЛЖ ($r = -0,22$; $p = 0,012$), КДР ($r = -0,25$; $p = 0,01$), КСР ($r = -0,21-0,37$; $p = 0,05-0,001$), а также и диаметром аорты ($r = -0,28-0,36$; $p = 0,013-0,001$).

Таблица 3

Сравнение индексов систолической деформации миокарда

	ПМК	Контрольная группа	p
<i>Продольная систолическая деформация, %</i>			
Глобальная	-19,6±2,5	-20,5±2,6	0,18
Переднеперегородочный сегмент	-18,7±2,5	-19,8±2,4	0,09
Нижнеперегородочный сегмент	-19,3±2,9	-20,7±3,1	0,04
<i>Продольная систолическая СД</i>			
Глобальная	-1,27±0,18	-1,32±0,16	0,26
Нижнеперегородочный сегмент	-1,07±0,14	-1,18±0,19	0,01
<i>Циркумферентная систолическая деформация, %</i>			
Глобальная	-17,2±2,5	-19,9±3,7	0,002
Переднеперегородочный сегмент	-21,3±2,4	-24,8±5,1	0,001
Передний сегмент	-15,2±4,1	-18,9±5,2	0,004
Переднебоковой сегмент	-12,8±4,5	-15,8±5,3	0,02
Нижнебоковой сегмент	-13,9±4,5	-16,5±5,3	0,05
Нижний сегмент	-16,2±5,3	-19,5±5,1	0,02
Нижнеперегородочный сегмент	-21,3±3,5	-23,6±4,6	0,02
<i>Циркумферентная систолическая СД, 1/с</i>			
Глобальная	-1,35±0,22	-1,39±0,29	0,55
Переднеперегородочный сегмент	-1,48±0,29	-1,68±0,39	0,03
<i>Радиальная систолическая деформация, %</i>			
Глобальная	41,7±14,0	44,5±10,6	0,39
Переднеперегородочный сегмент	31,8±14,7	40,7±16,4	0,03
<i>Радиальная систолическая СД, 1/с</i>			
Глобальная	1,57±0,37	1,60±0,44	0,78
Переднеперегородочный сегмент	1,48±0,59	1,66±0,51	0,21
Нижнеперегородочный сегмент	1,59±0,48	1,62±0,45	0,81

Примечания: СД – скорость деформации.

Ни один из показателей деформации не коррелировал с глубиной пролабирования МК.

Обсуждение. Нами были выявлены типичные изменения морфологии митрального клапана и корня аорты у обследованных молодых лиц с ПМК. Данные изменения неоднократно описывались ранее. Известно, что ПМК ассоциируется с расширением аорты не только у пациентов с ННСТ, но и является независимым предиктором ее большего размера в общей популяции с неизмененными в остальном эхокардиографическими показателями [23]. В данном исследовании мы продемонстрировали, что изменение размеров аорты выявляются уже в молодом возрасте и должны, по-видимому, оцениваться в динамике для раннего выявления осложнений.

Глобальная систолическая и диастолическая функция ЛЖ, оцененная стандартными методами, как и ожидалось, не изменена у молодых бессимптомных пациентов с ПМК, не имеющих значимой митральной регургитации.

При анализе показателей продольной систолической деформации можно отметить, что в обеих обследованных группах они были выше, чем в опубликованных популяционных исследованиях [24]. Данная разница обусловлена возрастом лиц включенных в наше исследование, поскольку хорошо известно, что показатели продольной деформации снижаются с возрастом. Напротив, циркуферентная систолическая деформация и СД в контрольной группе в передних и боковых сегментах была достоверно ниже, по сравнению с ранее опубликованными данными [25, 26]. Такая разница в результатах может быть обусловлена, прежде всего, разницей в аппаратуре, на которой проводилось исследование (в нашем исследовании – Vivid 7 GE, в исследовании Hurlburt H.M. et al. – Artida 4D, Toshiba Medical Systems), поскольку в недавнем исследовании Manovel A. et al. (2010) была показана близкая к достоверности разница в средней пиковой циркуферентной деформации при обследовании одних и тех же здоровых субъектов на ультразвуковых приборах разных производителей [27].

В целом, можно считать, что показатели глобальной деформации не были снижены у пациентов с ПМК по сравнению со здоровыми субъектами, за исключением циркуферентной, значение которой оказалось достоверно ниже при ПМК (см. табл. 3).

Выявленное в данном исследовании снижение деформации в септальных сегментах не было ранее описано при ПМК. Известно, что при

генетических заболеваниях протекающих с поражением миокарда, таких как атаксия Фридрейха, болезнь Фабри и миодистрофия Дюшенна, региональная деформация снижается в первую очередь в нижелатеральных сегментах, по мере развития фиброза в данной области [28]. Мы не можем однозначно связать выявленные нами локальные изменения деформации миокарда с фиброзом у пациентов с ПМК, однако есть данные о выявлении миокардиального фиброза у симптомных пациентов с ПМК при проведении магнитно-резонансной томографии [29].

Взаимосвязь между показателями внутрисердечной гемодинамики и деформации миокарда уже описывались ранее как высококоррелябельные и в целом слабые, что соответствует полученным нами данным у лиц с ПМК [30]. Однако впервые были выявлены связи между диаметром аорты и регионарными значениями деформации миокарда при ПМК (чем больше диаметр аорты, тем более выражено снижение продольной и циркуферентной деформации в септальных сегментах).

Таким образом, использование современных высокотехнологичных методов исследования, к которым относится анализ двухмерного серошального изображения с использованием методики speckle tracking, позволил нам выявить ряд особенностей деформации миокарда, характерных для молодых бессимптомных пациентов с ПМК.

Выводы:

1. У молодых бессимптомных пациентов с ПМК наблюдается снижение показателей продольной, циркуферентной и радиальной деформации и СД в перегородочных сегментах.
2. Данное снижение не отражается на глобальной систолической функции ЛЖ и глобальных показателях деформации миокарда.
3. Снижение циркуферентной деформации (глобальных и сегментарных значений) у молодых бессимптомных пациентов с ПМК требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Grau, J.B. The genetics of mitral valve prolapse / J.B. Grau, L. Pirelli, P.J. Yu [et al.] // Clin Genet. – 2007. – Vol. 72(4). – P. 288–95.
2. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов – секция дисплазии соединительной ткани // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8(6). – Приложение 5.

3. *Freed, L.A.* Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse / L.A. Freed, D. Levy, R.A. Levine [et al.] // *N Engl J Med* 1999. – Vol. 341. – P. 1–7.
4. *Freed, L.A.* Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study / L.A. Freed, E.J. Benjamin, D. Levy [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2002. – Vol. 40. – P. 1298–1304.
5. *ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines* // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48. – P. e1–148.
6. *Малев, Э.Г.* Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста / Э.Г. Малев, С.В. Реева, Е.В. Тимофеев, Э.В. Земцовский // *Российский кардиологический журнал*. – 2010. – № 1. – С. 35–41.
7. *Hayek, E.* Mitral valve prolapse / E. Hayek, C.N. Gring, B.P. Griffin // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365(9458). – P. 507–18.
8. *Chatrath, R.* Left ventricular function in the Marfan syndrome without significant valvular regurgitation / R. Chatrath, L.M. Beauchesne, H.M. Connolly [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2003. – Vol. 91(7). – P. 914–6.
9. *Alpendurada, F.* Evidence for Marfan cardiomyopathy / F. Alpendurada, J. Wong, A. Kiotsekoglou [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2010. – Vol. 12(10). – P. 1085–91.
10. *Pope, A.J.* Three-dimensional transmural organization of perimysial collagen in the heart / A.J. Pope, G.B. Sands, B.H. Smaill, I.J. LeGrice // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2008. – Vol. 295(3). – P. H1243–52.
11. *Delhomme, C.* A study of 36 cases of mitral valve prolapse by isotopic ventricular tomography / C. Delhomme, D. Casset-Senon, D. Babuty [et al.] // *Arch Mal Coeur Vaiss*. – 1996. – Vol. 89(9). – P. 1127–35.
12. *Lumia, F.J.* Exercise first-pass radionuclide assessment of left and right ventricular function and valvular regurgitation in symptomatic mitral valve prolapse / F.J. Lumia, M.M. LaManna, M. Atfeh, V. Maranhao // *Angiology*. – 1989. – Vol. 40(5). – P. 443–9.
13. *Casset-Senon, D.* Fourier phase analysis of SPECT equilibrium radionuclide angiography in symptomatic patients with mitral valve prolapse without significant mitral regurgitation: assessment of biventricular functional abnormalities suggesting a cardiomyopathy / D. Casset-Senon, D. Babuty, L. Philippe [et al.] // *J Nucl Cardiol*. – 2000. – Vol. 7(5). – P. 471–7.
14. *Marciniak, A.* Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study / A. Marciniak, P. Claus, G.R. Sutherland [et al.] // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28(21). – P. 2627–36.
15. *Lancellotti, P.* Importance of left ventricular longitudinal function and functional reserve in patients with degenerative mitral regurgitation: assessment by two-dimensional speckle tracking / P. Lancellotti, B. Cosyns, D. Zacharakis [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2008. – Vol. 21(12). – P. 1331–6.
16. *Козлов, П.С.* Деформация и скорость деформации – новые возможности количественной оценки регионарной функции миокарда / П.С. Козлов, Э.Г. Малев, М.Н. Прокудина и [др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 215–217.
17. *Leung, D.Y.* Emerging clinical role of strain imaging in echocardiography / D.Y. Leung, A.C. Ng // *Heart Lung Circ*. – 2010. – Vol. 19(3). – P. 161–74.
18. *Lancellotti, P.* European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) / P. Lancellotti, L. Moura, L.A. Pierard [et al.] // *Eur J Echocardiogr*. – 2010. – Vol. 11(4). – P. 307–32.
19. *Lang, R.M.* Recommendations for chamber quantification / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [et al.] // *Eur J Echocardiogr*. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
20. *Devereux, R.B.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1986. – Vol. 57. – P. 450–8.
21. *Nagueh, S.F.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] // *Eur J Echocardiogr*. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–93.
22. *Flack, J.M.* Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study / J.M. Flack, J.H. Kvasnicka, J.M. Gardin [et al.] // *Am Heart J*. – 1999. – Vol. 138(3 Pt 1). – P. 486–92.
23. *Matos-Souza, J.R.* Isolated mitral valve prolapse is an independent predictor of aortic root size in a general population / J.R. Matos-Souza, M.E. Fernandes-Santos, E.L. Hoehne, [et

al.] // Eur J Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11(3). – P. 302–5.

24. *Dalen, H.* Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway / H. Dalen, A. Thorstensen, S.A. Aase [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11(2). – P. 176–83.

25. *Hurlburt, H.M.* Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults / H.M. Hurlburt, G.P. Aurigemma, J.C. Hill [et al.] // Echocardiography. – 2007. – Vol. 24. – P. 723–31.

26. *Rodríguez-Bailón, I.* Left ventricular deformation and two-dimensional echocardiography: temporal and other parameter values in normal subjects / I. Rodríguez-Bailón, M.F. Jiménez-Navarro, R. Pérez-González [et al.] // Rev Esp Cardiol. – 2010. – Vol. 63(10). – P. 1195–9.

27. *Manovel, A.* Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software / A. Manovel, D. Dawson, B. Smith [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2010. – Vol. 11(5). – P. 417–21.

28. *Bijnens, B.H.* Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction / B.H. Bijnens, M. Cikes, P. Claus [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10(2). – P. 216–26.

29. *Han Y.* Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse / Y. Han, D.C. Peters, C.J. Salton [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2008. – Vol. 1. – P. 294–303.

30. *Oxborough, D.* Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (epsilon) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? / D. Oxborough, A.M. Batterham, R. Shave [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10(5). – P. 677–82.

Контактная информация в редакции

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МЕТАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ

С.А. Симбирцев¹, В.В. Петраш², А.Д. Ноздрачев³

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

² НИИ промышленной и морской медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

BRONCHIAL ASTHMA AS FUNCTIONAL INSUFFICIENCY OF METASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM OF LUNGS

S.A. Simbirtsev¹, V.V. Petrash², A.D. Nozdrachev³

¹ St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

² Scientific research institutes of industrial and sea medicine, St. Petersburg, Russia

³ St. Petersburg state university, Russia

© С.А. Симбирцев, В.В. Петраш, А.Д. Ноздрачев, 2011

Одним из важных патофизиологических механизмов астматического синдрома являются функциональные сдвиги в метасимпатической нервной системе легких – вегетативная дистония легких. Обсуждается проблема связи астматического синдрома с перинатальными повреждениями шейного отдела позвоночника, гипоксией, токсикозом беременности и другими факторами, влияющими на нейрогуморальный и гормональный статус новорожденных.

В процессе лечения больных с БА полноценное восстановление системы дыхания может быть достигнуто лишь перестройкой регуляторных систем организма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метасимпатическая система легких, патофизиологические механизмы астматического синдрома, нестационарные пульсовые колебания в МКК.

One of the important pathophysiological mechanisms of an asthmatic syndrome are functional shifts in metasympathetic nervous system of lungs – a vegetative dystonia of lungs. This conclusion proves to be true experiments on animals, characteristic for children of asthmatics occurrence non-stationary pressure pulse (NPP) in a pulmonary circulation (PC) in reply to a psycho-emotional stress. Changes in PC occurred against stable hemodynamic of the systemic circulation (SC). The problem of communication of an asthmatic syndrome with perinatal damages of cervical department of a backbone, a hypoxia, a toxicosis of pregnancy and other factors influencing on neurohumoral and the hormonal status of newborns is discussed.

In the course of patient treatment with BA high-grade restoration of respiratory system can be reached only regulatory body system reorganization.

Key words: a bronchial asthma, metasympathetic system of lungs, pathophysiological mechanisms of an asthmatic syndrome, non-stationary pressure pulse in PC.

Бронхиальная астма (БА) относится к заболеваниям системы внешнего дыхания не полностью выясненной этиологии. До недавнего времени БА определялась как хроническое рецидивирующее заболевание инфекционной или неинфекционной (атопической) этиологии, а основным клиническим проявлением были приступы удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов. При этом измененная реактивность бронхов может быть обусловлена специфическими (иммунологическими) и/или неспецифическими, врожденными или приобретенными механизмами [1].

Как отмечают А.Г. Чучалин, Г.Б. Федосеев [1, 2, 3], невзирая на успехи в изучении механизмов болезни и применение новых способов терапии, число больных с тяжелым течением

бронхиальной астмы растет. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала программу по борьбе с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), звучащую в английской аббревиатуре – GOLD (Global obstructive lung disease). Создана также всемирная программа по лечению и профилактике бронхиальной астмы – «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma – GINA) [4]. Все это указывает на то, что так называемые «успехи в изучении механизмов болезни» остаются весьма призрачными.

Основным арсеналом современной терапии БА являются селективные b₂-стимуляторы адренорецепторов (сальбутамол, тербуталин и др.), бронходилататоры и кортикостероиды [2, 5, 6, 7 и др.]. Практически все перечисленные

средства несут побочные, негативные для организма эффекты, обеспечивая в лучшем случае достижение устойчивой ремиссии, но отнюдь не радикального излечения, что говорит об отсутствии на сегодняшний день патогенетически обоснованной системы лечения БА и понимания истинных патофизиологических механизмов болезни и ее этиологии.

Астматический синдром, как правило, проявляется постепенно на фоне предшествующих повторных пневмоний, ОРЗ, бронхитов и др. Этот факт современная патофизиология рассматривает как пусковой к развитию хронического воспаления и сенсибилизации с дальнейшим переходом к астматическим кризам.

Исходя из результатов собственных клинических исследований больных БА и системного анализа обширного патофизиологического и клинического материала, накопленного медицинской наукой в этом направлении, целью данной работы является попытка формирования патофизиологической концепции синдрома БА, способной обосновать подходы к реальному противостоянию организму этому заболеванию.

Рассмотрим атопический тип бронхиальной астмы.

Согласно аллергической теории, это в большинстве случаев IgE – опосредованный вариант аллергической реакции. Патофизиологически (не вдаваясь в схемы иммунных взаимодействий, имеющиеся в многочисленной специальной литературе) этот вариант аллергической реакции характеризуется повышением проницаемости микроциркуляторного сосудистого русла, сопровождаемого выходом жидкости в интерстициальное пространство с развитием отека и серозного воспаления. При локализации процессов на слизистых оболочках выявляется усиление образования соответствующих экскретов; развивается бронхоспазм.

Отмеченная общность патофизиологических проявлений свидетельствует о тесной взаимосвязи иммунных и нейрорегуляторных процессов в формировании бронхоастматического синдрома.

Вопрос о нейрогенных влияниях на функцию дыхания, развитие аллергических реакций в целом и бронхиальной астмы в частности неоднократно обсуждался в специальной литературе [8, 9, 10, 11 и др.]. В описаниях развития аллергических реакций наибольшая роль отводилась вегетативной нервной системе, через которую опосредовалось и влияние высших отделов ЦНС.

Легочные сосуды по эластичности и емкости существенно отличаются от сосудов большого

круга кровообращения и, как отмечают многие физиологи, имеют важное функциональное значение в приспособительных реакциях всей системы кровообращения [12].

Исследование нервной регуляции гемодинамики малого круга кровообращения является одним из наиболее сложных и служит предметом постоянных дискуссий, так как для строгого доказательства воздействия нервной системы на легочные сосуды необходимо выделить это воздействие на фоне реакций сосудов большого круга кровообращения, бронхов, сердечной деятельности и др. Тем не менее, Е.Н. Мешалкин и Л.Я. Альперин [13] указывают на большое значение для поддержания адекватных соотношений между вентиляцией и кровотоком сложных регуляторных внутрилегочных процессов, которые они рассматривают как внутрилегочные рефлекс. Нервно-рефлекторные влияния внелегочного происхождения эти авторы считают спорным вопросом, т.к. проведенные ими опыты по частичной и полной денервации легкого не выявили статистически достоверных изменений в гемодинамике малого круга кровообращения.

Возможность возникновения существенных автономных отличий легочной гемодинамики от гемодинамики большого круга кровообращения демонстрируют наблюдения, полученные нами при экспериментальных исследованиях системы кровообращения на собаках.

В опытах на животных изучали влияние временной окклюзии отдельных участков сосудистого русла на гемодинамические реакции. Для забора проб крови и измерения давления катетеризировали бедренные сосуды и легочную артерию. В процессе опыта регистрировали реограммы большого круга кровообращения и легких. Для создания окклюзии использовали вводимый в сосудистое русло катетер с раздуваемым резиновым баллончиком.

В опытах при окклюзии аорты у животных возникала реакция сердечно-сосудистой системы, выражавшаяся в экстрасистолии, регистрируемой на электрокардиограмме (ЭКГ), удвоении частоты легочного пульса (РГ л) и в виде пульсации центрального венозного давления (ЦВД), а также пульсации давления в правом желудочке сердца, который производил выброс крови на каждую систолу и экстрасистолу. При этом частота пульсаций артериального давления (АД) и частота пульса на реограмме большого круга кровообращения (РГ б.к.) оставались без изменения, т.е. левый желудочек не отвечал на экстрасистолы выбросом крови в аорту (рис. 1).

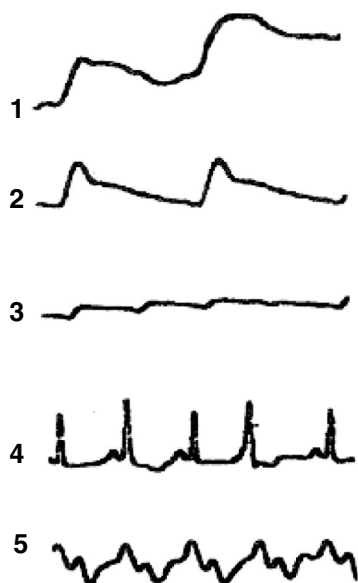


Рис. 1. Синхронная запись:
1 – РГ(б.к.); 2 – АД; 3 – РГ(л); 4 – ЭКГ; 5 – ЦВД
при удвоенной частоте легочного пульса относительно
частоты пульса большого круга кровообращения

Приведенное наблюдение наглядно продемонстрировало возможность возникновения автономной реакции легочной гемодинамики на фоне стабильной гемодинамики большого круга кровообращения.

Существенный вклад в понимание механизмов возникновения «внутрилегочных рефлексов» внесло развитие представлений о метасимпатической нервной системе (МНС) [14, 15] или 3-й нервной системе [16], как автономном отделе нервной системы, представляющем собой совокупности нейронов интрамуральных ганглиев, способных к самостоятельной интегративной деятельности на органном уровне.

На основе анализа нейрональной активности интрамуральных ганглиев предложена модель организации ганглиев нижних дыхательных путей [17]. В этой модели нейроны объединены в четыре основных функциональных модуля: генератор ритма, эффекторный (возбуждающий), тормозящий и сенсорный. Совокупность модулей образует периферический нервный центр, в сфере управления которого находится гладкомышечная механика, функции секретирующего и всасывающего эпителия, микрососудистого русла и других составляющих функционального регулирования нижних дыхательных путей. Существенным моментом для построения этиологической модели БА служит тот факт, что МНС образуется в результате миграции нейробластов из блуждающего нерва и ее развитие происходит в период, когда нервные клетки находятся в ста-

дии пронеуробласт – нейробласт. В эмбриогенезе млекопитающих ганглии МНС появляются у 2-недельных плодов и, следовательно, период внутриутробного развития определяет формирование МНС и ее функциональную адекватность физиологическим нормам в последующий период. Поэтому различные виды патологии беременности могут существенно отражаться на процессе формирования МНС, порождая ее структурную неполноценность и, соответственно, функциональную недостаточность.

Анализ клинической картины течения бронхиальной астмы также свидетельствовал об отсутствии общей выраженной парасимпатико- и симпатикотонии, и в большей степени указывал на вегетативную дистонию местного характера – вегетативную дистонию легких [18, 19].

Такой вывод подтвердился выявлением характерной для детей-астматиков реакции возникновения нестационарных пульсовых колебаний (НПК) в малом круге кровообращения в ответ на психоэмоциональную нагрузку в виде имитации подготовки к инъекции с демонстрацией шприца [19].

На рис. 2 приведен пример реакции НПК. Особенность этой реакции состоит прежде всего в том, что она происходит на фоне стабильной гемодинамики большого круга кровообращения.

Полученные реограммы легких у больных БА имели существенную амплитудную и фазовую вариабельность, отличались многообразием форм пульсовых волн (сглаженная, колоколообразная, М-образная, с многочисленными зубцами и т.д.).

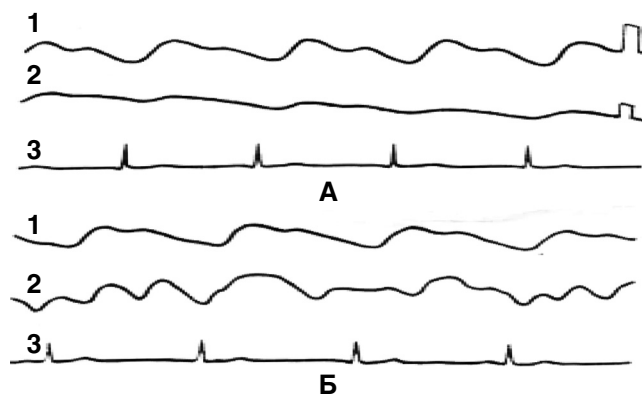


Рис. 2. Пример синхронной записи реограмм большого
круга кровообращения (1), легкого (2)
и электрокардиограммы (3) при БА в межприступном
периоде: А – исходная запись; Б – психоэмоциональная
нагрузка

Для количественной оценки легочного кровотока использовали Фурье-анализ с определением плотности энергии колебаний как суммы плотностей энергий гармонических составляющих процесса за выбранный интервал времени.

Результаты исследования на детях показали, что в группе практически здоровых детей суммарная плотность энергии колебаний легочного кровотока находилась на достаточно стабильном уровне и повышалась при эмоциональной нагрузке не более чем в 1,2–1,5 раза в основном за счет амплитуды пульсовых волн, соответствующих сердечному ритму. У больных БА уровень этого показателя был существенно выше, чем в группе практически здоровых детей даже в спокойном состоянии. При эмоциональной нагрузке он возрастал в 4–5 раз относительно нормы. При этом основной вклад в увеличение плотности энергии колебаний легочного кровотока вносили быстрые колебания, обусловленные наличием НПК, с периодом, меньшим половины R-R – интервала электрокардиограммы (ЭКГ).

Как показали исследования, НПК возникают спонтанно или рефлекторно при воздействии какого-либо эмоционального раздражителя на фоне стабильного состояния гемодинамики большого круга кровообращения. Это явление обнаружено при обследовании детей в возрасте от 3 до 15 лет, находившихся в клинике по поводу заболевания БА. НПК не являются постоянным состоянием гемодинамики малого круга кровообращения и возникают у данного контингента больных спонтанно, однако практически всегда обнаруживаются при воздействии эмоционального раздражителя (вид шприца).

Следует отметить, что НПК, вызываемое эмоциональным раздражителем, наблюдалось также у ряда обследованных детей, не имевших проявления видимых клинических признаков БА. Дополнительное обследование этой группы детей электроэнцефалографическим методом выявило наличие у них расстройств неврогенного характера, выяснилось также наличие у них повышенной реактивности на некоторые запахи или продукты питания. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что в анамнезе у большинства обследованных детей (81,8 %) с БА отмечалась та или иная патология беременности матери или осложнения в родах [20, 21]. Таким образом, группа обследованных детей, у которых нет клинических проявлений бронхоастматического синдрома, но дающих реакцию НПК на эмоциональный раздражитель, может

рассматриваться как потенциально имеющая предрасположенность к возникновению БА.

По данным И.А. Кирилловой [22], врожденные пороки развития ЦНС составляют 30% всех врожденных пороков человека, причем не исключается более высокий процент, поскольку на уровне гистологических структур эта патология обычно не диагностируется, а клинически может быть бессимптомной. В неонатологии для описания церебральных нарушений используется в основном термин перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Травматические повреждения в родах патогенетически тесно связаны с патологией родового периода, нередко сопровождаются гипоксией и внутричерепными кровоизлияниями [23].

Известно, что мотонейроны, образующие диафрагмальные нервы, находятся в передних рогах III–IV шейных сегментов (наибольшая нагрузка при родах падает на C₄–C₆ сегменты шейного отдела позвоночника плода). Внутриутробная гипоксия, создаваемая в экспериментах на лабораторных крысах, приводила к ишемическим нарушениям кровоснабжения нервных клеток спинного мозга (плотность капилляров почти в два раза ниже, чем в контрольной группе животных) и морфологическим изменениям в нейронах спинного мозга и в спинальных ганглиях [24].

В последние годы в детской неврологии стало очевидным, что родовые повреждения позвоночника и спинного мозга встречаются достаточно часто (иногда даже при кажущемся благополучии родов) и приводят к полиморфным неврологическим нарушениям, которые нередко остаются без внимания [25, 26]. Отмечается, что доминирующим началом во всех проявлениях патологии является гипоксия плода. Многими исследователями показано, что при перинатальных повреждениях шейного отдела позвоночника наиболее страдают позвоночные артерии, из системы которых обеспечивается кровоснабжение бульбарного и спинального дыхательных центров, причем эти нарушения происходят по ишемическому типу. Следствием этого являются выраженные изменения кровотока в васкуляризуемых вертебробазилярной системой отделах ЦНС. Сдвиги кровоснабжения гипоталамических и лимбико-ретикулярных отделов неизбежно влияют на нейрогуморально-гормональный статус новорожденных.

Таким образом, в последние десятилетия прошлого века была установлена связь перинатальных повреждений позвоночника с развитием

различного рода нейрогенно обусловленных заболеваний, разнообразных вегетососудистых пароксизмов, вестибулярных нарушений и др. В связи с этим становится весьма понятной и выявленная связь между бронхоастматическим синдромом и указанными перинатальными нарушениями [27]. Обнаружение НПК в малом круге кровообращения при БА свидетельствует о имеющем место нарушении функции нервно-регуляторного аппарата дыхательной системы.

Исходя из анализа этиологии и патогенеза БА в свете вышеприведенных данных, формируется следующая картина.

Во-первых, у больных бронхиальной астмой присутствуют в той или иной мере невротические расстройства, во-вторых, эти расстройства обнаруживаются у детей с высокой вероятностью наличия перинатальных повреждений спинного мозга. Вследствие ряда, на первый взгляд, не связанных между собой причин (гипоксия плода, токсикоз при беременности и др.), могут возникнуть условия нарушений кровоснабжения бульбарного и спинального дыхательных центров, гипоталамической, лимбико-ретикулярной и других областей мозга плода и новорожденного. Это, в свою очередь, приводит к отклонениям в формировании МНС и ее последующей функциональной недостаточности. Как следствие, возникают адаптационно-приспособительные изменения нейрогуморального и гормонального статуса новорожденных с появлением измененного режима активности лимбической системы, в частности, связанной с ней обонятельной луковицы и других рецепторных полей. Эти факторы ведут к постепенному развитию сенсibilизации организма на отдельные виды веществ (аллергенов) и формированию бронхиальной гиперреактивности, которая является ключевым звеном БА любого генеза [27, 29].

Представим, что организм с нестабильной МНС легких и развившейся сенсibilизацией на отдельные вещества подвергается воздействию какого-либо из них. В ответ на это активизируется гипоталамо-лимбико-ретикулярный комплекс, запускающий одновременно эндокринную систему (главным образом гипофиз, надпочечники и тимус). Функционально неустойчивая МНС легких отвечает гиперреактивностью. Следствием этого является возникновение бронхоспастических и вегетососудистых явлений в легких. По мере нарастания гипоксии начинается активизация аортального и каротидного синусов, а также хеморецептивных зон

дыхательного центра в продолговатом мозге, способствующих усилению дыхательной функции. Возникновение такой разнонаправленной афферентации и эфферентации в дыхательной системе выражается в виде углубления приступа БА. Приступ продолжается до тех пор, пока не наступит спонтанно или под воздействием проводимой терапии торможение активности МНС легких, а также гипоталамо-лимбической системы и связанных с ней областей мозга.

Обнаружение рефлекса НПК и изучение сопутствующей их появлению картины состояния нервной системы ребенка наряду с анализом особенностей родового периода открывает новые подходы к рассмотрению синдрома БА. Сам рефлекс НПК по своей природе может рассматриваться так же, как производная описанных выше нарушений неврогенного характера. Известно, что лимбическая система имеет связи с различными отделами коры головного мозга и ее сенсорными областями, поэтому ее возбуждение может происходить вследствие появления внешнего эмоционального раздражителя. Вероятно, возбуждения лимбической системы влияют через МНС легких на вазоактивность легочного сосудистого русла, которое у данного контингента является наиболее слабым звеном в системе вегетососудистой регуляции. В то же время эта активность недостаточна для полного срыва регуляторных функций в системе дыхания, т.е. для появления астматического приступа. Именно последний факт позволяет рассматривать рефлекс НПК как важный диагностический и прогностический признак преастматического состояния.

При изложенном рассмотрении бронхоастматического синдрома становится понятной принципиальная невозможность его лечения путем применения β_2 -стимуляторов адренорецепторов, бронходилататоров и кортикостероидов. Воздействию в этом случае подвергается не источник патологии, а его производные. Современная терапия оправдывает себя лишь в качестве неотложной помощи на этапе купирования периода приступов БА. Для достижения устойчивой ремиссии заболевания требуются методы способные корректировать функциональные дисфункции вегетативной нервной системы и, в частности, дисфункции МНС легких, которые, по всей вероятности, лежат в основе этиологии этого заболевания. Надо отметить, что такие подходы к лечению БА существуют.

По данным Г.Б. Федосеева [30], примерно в 80 процентах случаев положительный результат

дает метод специфической иммунной терапии. Суть метода сводится к поэтапному введению больному аллергена в очень малых дозах. Это не приведет к возникновению аллергических реакций, но позволит выработать иммунитет к компоненту, ранее провоцировавшему болезнь.

В последние годы в качестве новых немедикаментозных средств в лечении БА расширяется применение кислородно-гелиевых и других газовых смесей в условиях нормо-, гипо- и гипербарии [31].

Показана также высокая эффективность при БА метода, основанного на самоконтролируемой пациентом регуляции частоты сердечных сокращений путем выработки специального паттерна диафрагмального дыхания, создающего дыхательную аритмию сердца [32].

Самым главным, с точки зрения анализа этиологии БА, является то, что с помощью данного метода (без применения противовоспалительной терапии) одинаково успешно достигали устойчивой ремиссии больные с атопической и с инфекционно-зависимой формами БА. Это свидетельствует о том, что БА не является непосредственно производной инфекционных заболеваний или хронического воспалительного процесса, а, по сути, есть самостоятельная форма отражения функциональной дисфункции организма, в частности, МНС нижних дыхательных путей. Повидимому, тренировка системы дыхания с выработкой дыхательной аритмии сердца затрагивает наиболее ответственные за формирование астматического синдрома звенья регуляторных цепей, что и приводит к более устойчивой ремиссии, нежели регламентированная фармакотерапия. Кроме того, после курса дыхательных упражнений по вышеуказанному методу существенно увеличивается капиллярный кровоток во всех органах и тканях. Как следствие, изменяются метаболические процессы организма, нормализуя его гуморально-гормональный гомеостаз.

Таким образом, в свете приведенных рассуждений принятое в последние годы в пульмонологии определение БА как проявление хронического воспалительного заболевания дыхательных путей не раскрывает сути этиологии заболевания. Несомненно, что любая форма острого инфекционного или хронического воспалительного процесса усугубляет течение БА и требует адекватных методов лечения. Функциональная же дисфункция, главным образом формирующая синдром БА, может быть компенсирована лишь перестройкой регуляторных систем организма.

Литература

1. Федосеев, Г.Б. Механизмы обструкции бронхов / Г.Б. Федосеев. – СПб. : Мед. информ. агентство, 1995. – 333 с.
2. Чучалин, А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии (БЕЛАЯ КНИГА) / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 2. – С. 53–58.
3. Wilson, D.H. Trends in asthma prevalence and population changes in South Australia, 1990–2003 / D.H. Wilson, R.J. Adams, G. Tucker [et al.] // Med. J. Aust. – 2006. – V. 184. – P. 226–229.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006 г. : пер. с англ. – М. : Атмосфера, 2007.
5. Шапорова, Н.Л. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения / Н.Л. Шапорова, М.А. Петрова, В.И. Трофимов // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 108–113.
6. Berger, W.E. Evaluation of levalbuterol metered dose inhaler in pediatric patients with asthma: a double-blind, randomized, placebo- and active-controlled trial / W.E. Berger, H. Milgrom, D.P. Skoner [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – V. 22. – P. 1217–1226.
7. Hendeles, L. Withdrawal of albuterol inhalers containing chlorofluorocarbon propellants / L. Hendeles, G.L. Colice, R.J. Meyer // N. Engl. J. Med. – 2007. – V. 356. – P. 1344–1351.
8. Адо, А.Д. / А.Д. Адо // Клин. мед. – 1984. – № 6. – С. 5–9.
9. Агте, Б.С. / Б.С. Агте, С.К. Евтушенко // Журн. невропат. и психиатр. – 1980. – № 2. – С. 165–171.
10. Бреслав, И.С. Обзор: физиология дыхания (1975–1978) / И.С. Бреслав // Физиол. журн. СССР. – 1979. – Т. 65, № 1. – С. 3–14.
11. Гарбузов, В.И. Неврозы у детей и их лечение / В.И. Гарбузов, А.И. Захаров, Д.Н. Исаев. – Л. : Медицина, 1977. – 272 с.
12. Конради, Г.П. Регуляция сосудистого тонуса / Г.П. Конради. – Л. : Наука, 1973. – 325 с.
13. Мешалкин, Е.Н. Физиологическая характеристика денервированного легкого в эксперименте / Е.Н. Мешалкин, Л.Я. Альперин. – Новосибирск : Наука, 1980. – 135 с.
14. Ноздрачев, А.Д. Вегетативная рефлекторная дуга / А.Д. Ноздрачев. – Л. : Наука, 1978. – 232 с.
15. Ноздрачев, А.Д. Физиология вегетативной нервной системы / А.Д. Ноздрачев. – Л. : Медицина, 1983. – 295 с.

16. *Nadel, J.A.* Autonomic regulation of the airways / J.A. Nadel // Ann. Rev. Med.: Selec. Top. Clin. Sci. – 1984. – V. 35. – P. 451–467.
17. *Федин, А.Н.* Физиология респираторной системы : учебное пособие / А.Н. Федин, А.Д. Ноздрачев, И.С. Бреслав. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 1997. – 187 с.
18. *Вейн, А.М.* Нейрогенная гипервентиляция / А.М. Вейн, И.В. Молдовану. – Кишинев: Штиница, 1988. – 184 с.
19. *Петраш, В.В.* О патогенезе бронхиальной астмы у детей / В.В. Петраш, И.В. Бубнова, В.П. Алферов, С.А. Симбирцев // Педиатрия. – 1987. – № 4. – С. 27 – 32.
20. *Бубнова, И.В.* Функция внешнего дыхания и гемодинамика малого круга кровообращения у детей с бронхиальной астмой : автореф. дис. канд. мед. наук / И.В. Бубнова. – СПб., 1988. – 22 с.
21. *Бубнова, И.В.* О роли патологии перинатального периода в развитии бронхиальной астмы у детей / И.В. Бубнова, В.В. Петраш, В.П. Алферов // Вопр. охраны материнства и детства. – 1986. – № 9. – С. 27–28.
22. *Кириллова, И.А.* Тератология человека : рук-во для врачей / И.А. Кириллова. – М. : Медицина, 1991. – 327 с.
23. *Шабалов, Н.П.* Неонатология : учебник для студентов педиатрических фак. мед. инст. / Н.П. Шабалов. – СПб. : Спец. лит., 1996. – 505 с.
24. *Поленова, Н.Г.* Перинатальная неврология / Н.Г. Поленова, А.Ю. Ратнер ; под ред. А.Ю. Ратнера. – Казань, 1983. – С. 21–22.
25. *Жаков, Я.И.* Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы у детей, перенесших перинатальную патологию центральной нервной системы : автореф. дис. докт. мед. наук. / Я.И. Жаков. – М., 1988.
26. *Ратнер, А.Ю.* Родовые повреждения спинного мозга у детей / А.Ю. Ратнер. – Казань : Изд-во Казан. универ., 1978. – 216 с.
27. *Косенкова, Т.В.* Особенности формирования бронхиальной астмы у детей с последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы / Т.В. Косенкова, В.В. Маринич, Г.М. Кривоносова // Материалы II Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI в. Санкт-Петербург – 2010», 17–18 декабря 2010 г. – СПб., 2010. – С. 71–82
28. *Лев, Н.С.* Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н.С. Лев // Российский вестник перинатологии и педиатрии – 2000. – № 2. – С. 19–23
29. *Ненашева, Н.М.* Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения / Н.М. Ненашева // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 91–96.
30. *Федосеев, Г.Б.* Бронхиальная астма : руководство / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов. – СПб. : Нормедиздат, 2006.
31. *Куценко, М.А.* Гелий-кислородные смеси – применение в медицине / М.А. Куценко, Л.В. Шогенова, А.Г. Чучалин // Материалы 9-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1999.
32. *Петраш, В.В.* Результаты применения принципа биологической обратной связи для реабилитации детей, больных бронхиальной астмой / В.В. Петраш, А.В. Шиян, А.И. Метелкин // Педиатрия. – 1991. – № 7. – С. 111–112.

e-mail: andrey.kaukov@spbmapo.ru

ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Новицкий, В.Ю. Никитин, И.А. Сухина, В.В. Тыренко, А.М. Иванов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

FLOW CYTOMETRY IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CHRONIC B-CELL LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

A.V. Novitskiy, V.Yu. Nikitin, I.A. Suchina, V.V. Tyrenko, A.M. Ivanov,

Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011

Проточная цитометрия является современным методом определения поверхностных и внутриклеточных маркеров. В соответствии с данными современной иммунофенотипической классификации зрелых В-клеточных лейкозов выделяют 4 основных группы этих заболеваний: наиболее часто встречающейся формой является В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) и более редкие – В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) и волосатоклеточный лейкоз вариант (ВКЛв). Проведение иммунофенотипирования с помощью мультипараметрической проточной цитометрии позволяет четко отдифференцировать эти четыре основных типа зрелых В-клеточных лейкозов. При некоторых формах В-НХЛ в процесс часто оказываются вовлеченными клетки крови и костного мозга. В тех случаях, когда число лейкемических НХЛ-клеток резко возрастает, дифференциация между хроническим В-клеточным лейкозом и В-НХЛ довольно сложна. В этих случаях необходимо проведение иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии. Иммунофенотипирование является также важным для проведения дифференциальной диагностики между классическими вариантами В-ХЛЛ и диссеминированными формами В-НХЛ, такими как: лимфома маргинальной зоны селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами (ЛСВЛ), лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) и фолликулярная лимфома (ФЛ). Иммунофенотипирование хронических лимфолейкозов проводится в 2 этапа с помощью тройных комбинаций прямых моноклональных антител, меченных FITC, PE, PerCP или PC5. На первом этапе осуществляется первичный скрининг и определение линейной принадлежности клеток. На втором этапе типирования (классификации) уточняется вариант хронического лимфопролиферативного заболевания.

Ключевые слова: иммунофенотипирование, проточная цитометрия, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), неходжкинская лимфома (НХЛ), иммуноглобулин (Ig).

Flow cytometry is a modern technique for detection of surface membrane-bound markers and intracellular antigens. Current immunophenotypic classification of mature B-cell leukemias distinguishes four groups, namely, the most frequently occurring B-CLL, and rare B-PLL, HCL and HCLv. Multiparameter flow cytometry immunophenotyping of chronic B-cell malignancies can reliably discriminate between four these main types of mature B-cell leukemias. In some types of B-cell NHL, involvement of blood and bone marrow is frequently seen. Especially if the number of leukemic cells is high discrimination between a chronic B-cell leukemia and a leukemic B-NHL may be difficult. In such cases immunophenotyping with help flow cytometry may be helpful. In these cases immunophenotyping is also of clinical importance for distinguishing between classical B-CLL and leukaemic presentation of disseminated B-NHL such as MCL, FL or SLVL. Immunophenotyping of chronic malignancies is carried out in 2 stages with help the triple combinations of direct monoclonal antibodies labeling of three fluorochromes: FITC, PE, PerCP or PC5. Phase 1: screening and lineage definition. Phase 2: classification.

Key words: immunophenotyping, flow cytometry, chronic lymphocytic leukemia (CLL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), immunoglobulin (Ig).

Последнее десятилетие принципиально изменило подход к изучению лимфоидных опухолей. Многими авторами была признана малая информативность морфологических методов исследования при ряде хронических лейкозов

и склонных к лейкемизации лимфом [1, 2, 3, 4]. Это связано с однотипной картиной абсолютного лимфоцитоза периферической крови и высокой схожести мелких или среднего размеров лимфоцитов. Так, в одном из проведенных

исследований частота установления точного диагноза согласно REAL-классификации, по данным клинических проявлений и морфологических методов, составила 33% [5]. Учитывая эти обстоятельства, ведутся поиски новых высокоинформативных методов исследования для повседневного использования в клинической практике.

Определение варианта лимфопролиферативного заболевания методом проточной цитометрии основывается на установлении иммунофенотипа опухолевых клеток, находящихся в периферической крови или костном мозге. Это возможно благодаря сохранению малигнизированными лимфоцитами основных дифференцировочных антигенов клетки-предшественницы, хотя встречается их абберантная экспрессия [1]. Подходы к выбору панели моноклональных антител (МКА), алгоритмам иммунофенотипирования и оценке полученных результатов были предложены и обобщены сравнительно недавно [6, 7, 8]. В связи с этим информативность диагностики данной группы заболеваний методом проточной цитометрии продолжает уточняться. В данной статье анализируются данные литературы, посвященные изучению возможностей иммунофенотипического анализа с помощью метода проточной цитометрии для дифференциальной диагностики хронических В-лимфопролиферативных заболеваний.

Хронические В-клеточные лейкозы. Большинство случаев хронических лимфоцитарных лейкозов составляют В-клеточные лейкозы (95%) [9, 10]. На долю Т-клеточных хронических лейкозов приходится около 5 % от всех наблюдений хронических форм лимфолейкозов.

Они редко встречаются в Европе и США, а регистрируются в основном в Японии и странах Карибского бассейна. Доказана роль человеческого Т-клеточного вируса I типа (HTLV-I) в развитии Т-клеточного варианта ХЛЛ.

В большинстве случаев при хроническом В-клеточном лейкозе наблюдается экспрессия поверхностного мембранного иммуноглобулина (Ig) [6, 11]. Так как В-клеточная малигнизация представляет собой клональную экспансию единственной В-клетки, при хронических В-лейкозах экспрессируется только один тип легких цепей иммуноглобулинов (κ или λ), поэтому для популяции злокачественных В-клеток характерно наличие выраженного дисбаланса в соотношении $Ig\kappa/Ig\lambda$ в отличие от реактивных поликлональных В-клеток (в норме отношение $Ig\kappa/Ig\lambda = 1,4$, диапазон колебаний от 0,8 до 2,4). В связи с этим при проведении иммунофенотипирования В-клеточных злокачественных новообразований весьма полезным является определение соотношения легких цепей иммуноглобулинов (рис. 1). Наиболее подходящим методом для этих целей служит метод проточной цитометрии [12, 13, 14, 15].

Кроме этого, стадия дифференцировки лейкозных клеток может быть определена путем анализа различных дифференцировочных маркеров и изотипа экспрессирующейся тяжелой цепи иммуноглобулинов. В таблице суммированы иммунофенотипические характеристики хронических В-клеточных лейкозов, на которые необходимо опираться при проведении фенотипирования лимфоцитов цельной крови или костного мозга с помощью проточной цитометрии.

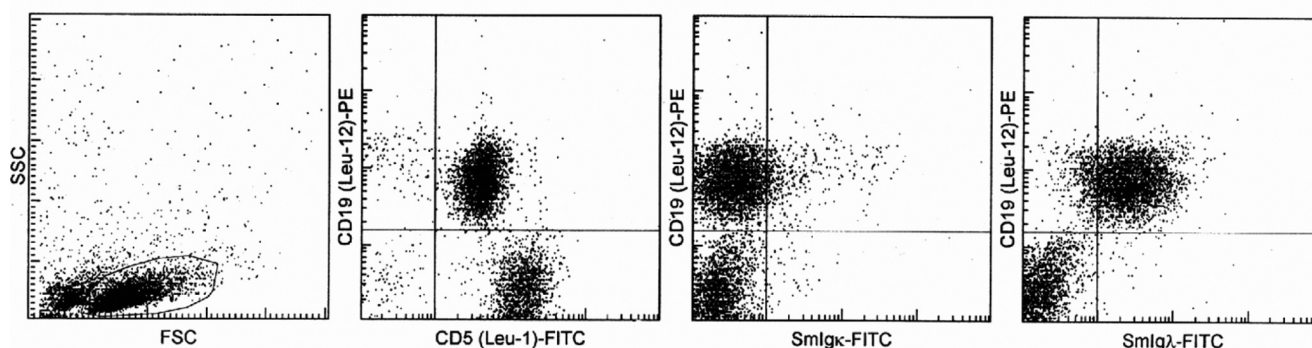


Рис. 1. Проточно-цитометрический анализ мононуклеарных клеток периферической крови пациента с В-ХЛЛ. На рисунке показан анализ экспрессии на поверхности $CD19^+$ клеток легких цепей иммуноглобулинов $Smlg\kappa/Smlg\lambda$. На первом точечном графике выделена популяция злокачественных клеток в зависимости от сигналов бокового (SSC) и переднего светорассеяния (FSC); а на трех остальных графиках видно, что практически все $CD19^+$ клетки В-ХЛЛ позитивны по CD5 антигену и экспрессируют на своей поверхности $Smlg\lambda$ [6]

Иммунофенотипическая характеристика хронических В-клеточных лейкозов и В-клеточных неходжкинских лимфом в фазе лейкоемизации [6, 16]

Маркеры	Хронические В-клеточные лейкозы				В-НХЛ в фазе лейкоемизации			
	В-ХЛЛ	В-ПЛЛ	ВКЛ	ВКЛв	ЛСВЛ	ЛКМЗ	ФЛ	ЛБ
SmIg экспрессия	++ ^w	++ ^s	++	++	++	++ ^s	++ ^s	++
CyIg-экспрессия	±	±	—	—	±	—	—	—
SmIgH изотип	μ,μδ,δ (γ,α)	μ,μδ (γ,α)	μ,μδ,γ,α	γ	μ,μδ,γ	μ,μδ	μ,μδ,γ	μ,μδ
CD19	++	++	++	++	++	++ ^w	++	++
CD20	++ ^w	++	++ ^s	++	++	++ ^s	++	++
CD20 (FMC7) ^c	±	++ ^s	++	++	++	+	++	НС
CD22	+ ^w	++ ^s	++ ^s	++	++ ^s	+	++	++
CD23	++	—	—	±	±	—	±	—
CD24	++	++	—	—	++	++	++	++
CD5/CD6	++	±	—	—	±	++	±	—
CD10	—	±	±	—	±	—	+ ^w	++ ^s
CD11c	+	—	++	+	+	—	—	—
CD25	+ ^w	—	++	—	±	—	—	—
CD103	—	—	++	+	±	—	—	—
HC2	—	—	++	—	—	—	—	—

Примечание: «—» — <10% лейкозов позитивны; «±» — 10–25% лейкозов позитивны; «+» — 25–75% лейкозов позитивны; «++» — >75% лейкозов позитивны; «w» — слабая экспрессия антигена; «s» — сильная экспрессия антигена; «с» — моноклональное антитело FMC7 связывается со специфической конформацией CD20 антигена (вероятно, это мультимерный CD20 комплекс); НС — нет сообщений; В-ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; В-ПЛЛ — пролимфоцитарный лейкоз; ВКЛ — волосатоклеточный лейкоз; ВКЛв — ВКЛ вариант; ЛСВЛ — лимфома маргинальной зоны селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами; ЛКМЗ — лимфома из клеток мантийной зоны; ФЛ — фолликулярная лимфома; ЛБ — лимфома Беркитта.

Хронические В-клеточные лейкозы внутри могут быть классифицированы на 4 группы. Наиболее часто встречающейся формой является В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ), составляющий 85–90% хронических В-клеточных лейкозов. Далее следуют редкий В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз (В-ПЛЛ) (< 5%), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ) (5–10%) и редкая форма этого заболевания — волосатоклеточный лейкоз, вариант (ВКЛв).

При некоторых формах В-НХЛ в процесс часто оказываются вовлеченными клетки крови и костного мозга. В тех случаях, когда число лейкоэмических НХЛ-клеток резко возрастает, дифференциация между хроническим В-клеточным лейкозом и В-НХЛ довольно сложна. В этих случаях необходимо проведение иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии. Мультипараметрическое иммунофенотипическое исследование позволяет провести

надежную дискриминацию между различными типами и подтипами этих зрелых В-клеточных малигнизаций. Наиболее часто встречающимися видами В-НХЛ, с которыми приходится проводить дифференциальную диагностику хронических лейкозов, являются: лимфома маргинальной зоны селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами (ЛСВЛ), лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), фолликулярная лимфома (ФЛ) и лимфома Беркитта (ЛБ) [9, 10].

Хронический В-клеточный лимфолейкоз. Классическая классификация В-ХЛЛ. Злокачественные клетки при В-ХЛЛ относительно небольшие, но обычно они несколько больше по размерам, чем нормальные лимфоциты [17].

В-клеточный хронический лимфолейкоз характеризуется слабой экспрессией поверхностного мембранного Ig [18, 19]. В некоторых случаях В-ХЛЛ экспрессия SmIg не может быть обнаружена при помощи флюоресцентной микроскопии или проточной цитометрии. Наиболее

распространенным типом экспрессируемой тяжелой цепи Ig является изотип Ig μ , реже экспрессируются изотипы Ig $\mu\delta$ или Ig δ (табл.) [18, 19]. Дополнительной характерной особенностью В-ХЛЛ является обнаружение позитивной экспрессии на лимфоцитах CD5 и CD6 антигенов [18, 19]. Необходимо отметить, что экспрессия CD5 не является специфичной для В-ХЛЛ, так как этот антиген экспрессируется при целом ряде других В-клеточных малигнизаций (табл. 1) [9, 10]. В то же время при некоторых вариантах В-ХЛЛ может отсутствовать позитивная экспрессия CD5 антигена. Фенотип CD5⁺ В-ХЛЛ чаще всего встречается у пожилых пациентов, для которых характерным является менее выраженный лимфоцитоз, но в то же время более быстрое течение болезни и короткая продолжительность жизни по сравнению с теми больными, у которых В-ХЛЛ имеет фенотип CD5⁻ [18, 19, 20]. Большинство случаев В-ХЛЛ являются позитивными по CD23 антигену, экспрессия которого не обнаруживается при ряде других В-клеточных малигнизаций [10, 18]. Отсутствие CD23 антигена или слабая экспрессия этого антигена на поверхности лимфоцитов вместе с обнаружением позитивной экспрессии по FMC7 (антиген зрелых В-лимфоцитов) ассоциируется с плохим прогнозом [18]. При

этих иммунофенотипически атипичных вариантах В-ХЛЛ часто наблюдается высокая экспрессия поверхностного IgM. В заключение необходимо отметить, что в настоящее время предложена балльная система оценки различных иммунофенотипических признаков для постановки диагноза В-ХЛЛ [21, 22, 23, 24]. Диагноз В-ХЛЛ ставится на основании обнаружения, по крайней мере, четырех признаков из следующих пяти основных черт, характерных для данного заболевания: слабая плотность экспрессии SmIg, позитивность по антигенам CD5 и CD23, слабая экспрессия CD79b/CD22 и негативность по FMC7. Если сумма баллов составляет от 4 до 5 баллов, то в таком случае диагностируется В-ХЛЛ. В свою очередь, другие варианты хронических В-лейкозов и В-НХЛ обычно характеризуются наличием не более двух вышеперечисленных иммунофенотипических признаков, и сумма баллов при этих заболеваниях от 0 до 2. Упрощенная иммунофенотипическая идентификация случаев с типичными для В-ХЛЛ характеристиками (SmIg^{dim+}/CD5⁺/CD23⁺) ассоциирована со значительно лучшим прогнозом, по сравнению с другими зрелыми В-клеточными лейкозами, при которых наблюдается различная экспрессия одного из этих трех маркеров [25]. На рис. 2 приведен пример случая В-ХЛЛ.

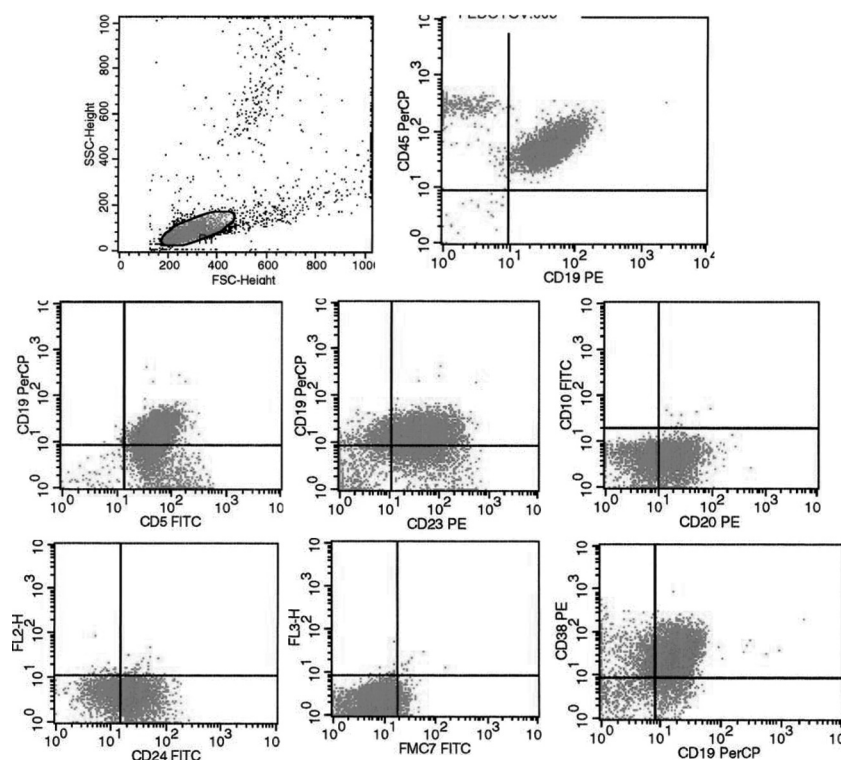


Рис. 2. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельной крови пациента с В-ХЛЛ. В данном случае лимфоциты имеют характерный для В-ХЛЛ иммунофенотип: SmIg^{dim+}/CD19⁺/CD5⁺/CD23⁺/CD20^{dim+}/CD24⁺/CD38⁺/FMC7⁻

Последние достижения в классификации В-ХЛЛ. За последние 10 лет при проведении молекулярных исследований генов Ig накоплено достаточно фактов, указывающих на гетерогенность происхождения В-ХЛЛ. В результате этого была идентифицирована субпопуляция клеток при В-ХЛЛ без соматических гипермутаций генов Ig, соответствующая уровню наивных или «девственных» (прегерминальных) В-лимфоцитов. Показано, что именно на этом уровне развития В-лимфоцитов также происходит опухолевая трансформация с последующим блоком их дальнейшей дифференцировки и пролиферация (размножение) клона опухолевых клеток. Эта опухолевая трансформация ассоциирована с более агрессивной биологией опухоли и худшим прогнозом. Недостаток соматических мутаций в этой пре-фолликулярной популяции В-ХЛЛ коррелирует с определяемой с помощью проточной цитометрии позитивностью по ZAP-70 и, в меньшей степени, позитивностью по CD38 [26]. Экспрессия суррогатного маркера мутационного статуса переменных участков генов Ig – белка ZAP-70 (70-kD zeta – associated protein) интенсивно исследуется в последние годы. Показано, что экспрессия этого белка при данном варианте ХЛЛ ассоциируется с плохим прогнозом. Экспрессия CD38 на более чем 20% CD19⁺CD5⁺-клеток также ассоциирована с плохим прогнозом. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с иммунофенотипически незрелым CD38⁺ В-ХЛЛ плохо отвечают на длительную мультирежимную химиотерапию и поэтому имеют короткую продолжительность жизни [26].

Не менее часто встречается В-ХЛЛ с опухолевой трансформацией постгерминальных (клетки-памяти) В-лимфоцитов, о чем свидетельствуют обнаруживаемые соматические гипермутации генов переменного региона иммуноглобулинов [27, 28, 29]. Большинство случаев этих лейкозов позитивны по CD27 (В-клетки-памяти). Таким образом, в соответствии с мутационным статусом переменного региона Ig могут быть выделены два варианта В-ХЛЛ: с мутациями (IgV^{mut+}) и без мутаций переменного региона Ig (IgV^{mut-}). Группа больных IgV^{mut-} характеризуется неблагоприятным прогнозом по сравнению с пациентами группы IgV^{mut+}. Мутационный статус переменного региона Ig может служить ориентировочным прогностическим маркером.

Редкие формы В-ХЛЛ. В пределах клона злокачественных клеток при В-ХЛЛ могут встре-

чаться клетки большего размера, такие как пролимфоциты или клетки похожие на иммунобласты. Кроме того, у части пациентов с В-ХЛЛ найдены клетки с чертами лимфоплазмочитной дифференцировки (т.е. суIg экспрессия).

У некоторых пациентов с В-ХЛЛ в период прогрессирования болезни возрастает число пролимфоцитов. Когда этот процент составляет от 10 до 55%, предполагают наличие диагноза пролимфоцитарной трансформации В-ХЛЛ [29]. Тем не менее, клетки в этих случаях обычно имеют типичный для В-ХЛЛ иммунофенотип.

В-пролимфоцитарный лейкоз. В-ПЛЛ – редкий тип хронического В-клеточного лейкоза с содержанием в костном мозге более 55% пролимфоцитов и наличием гиперлейкоцитоза в периферической крови ($>100 \times 10^9/\text{л}$). Пролимфоциты представляют собой круглые лимфоидные клетки средних размеров с одной крупной нуклеолой, локализованной в центре, на которых обнаруживается высокая плотность SmIg и примерно в равных пропорциях экспрессируются изотипы тяжелых цепей иммуноглобулинов Ig μ и Ig δ [9, 10]. Чаще всего лимфоциты при В-ПЛЛ негативны по CD5, CD6 и CD23 антигенам, в то же время на их поверхности отмечается сильная экспрессия CD22 и FMC7 (конформационный эпитоп молекулы CD20) (табл.). Иногда возникает проблема дифференциации между В-ПЛЛ и В-ХЛЛ с высоким содержанием пролимфоцитов, так как 32% В-ПЛЛ являются CD5⁺ и 18% CD23⁺. В этих случаях важным маркером является CD79b, который экспрессируется практически у всех пациентов В-ПЛЛ и лишь у 16% больных В-ХЛЛ [8]. На рис. 3 приведен пример случая В-ПЛЛ. В данном случае пациенту после проведения проточно-цитометрического исследования лизированных клеток цельной крови был поставлен диагноз В-пролимфоцитарного лейкоза на основании обнаружения в костном мозге моноклональной В-клеточной популяции (гейт R2), с высокой плотностью поверхностной легкой к-цепи Ig, сильной экспрессией антигенов CD20, CD22 и CD24, а также позитивной по антигенам CD19, FMC7, CD11c, CD5 и CD38.

Волосатоклеточный лейкоз и ВКЛ-вариант. Злокачественные клетки при ВКЛ среднего размера с округлым, овальным, почковидным ядром и обильной цитоплазмой. Для них характерно наличие цитоплазмы с отростками, напоминающими волоски, которые дают типичную «морфологическую картину светорассеяния» при проточно-цитометрическом анализе (рис. 4

и рис. 5) [30]. Клетки при ВКЛ имеют высокие сигналы SSC (такие же, как и моноциты), поэтому их можно пропустить в том случае, если при анализе взять в гейт (выделить) клетки, дающие сигналы светорассеяния, характерные для лимфоцитов. Иммунофенотипический анализ маркеров при ВКЛ свидетельствует о том, что фенотип ВКЛ-клеток уникален (табл.) [9, 10, 30, 31]. Для них характерна высокая экспрессия SmIg, иногда Igм или Igδ, но чаще экспрессируются изотипы Igγ или Igα, вместе с другими цепями Ig. В большей степени это относится к подклассу Igγ3 [32]. Для антигенов CD20 и CD22 характерна высокая плотность экспрессии, практически

все клетки при ВКЛ позитивны по CD11c, CD25, HC2 и CD103 антигенам (табл.) [9, 10, 30, 31, 33]. Последний антиген распознается с помощью МКА В-ly-7. Как оказалось, он является наиболее специфичным маркером для диагностики ВКЛ, так как только небольшая фракция В-лимфоцитов селезенки и ассоциированных со слизистыми Т-лимфоцитов являются позитивными по антигену CD103 [33, 34]. HC2 антиген, также является высокоспецифичным маркером для диагностики ВКЛ [8]. Интересным является тот факт, что большинство форм ВКЛ являются негативными по В-клеточному маркеру CD24 [16].

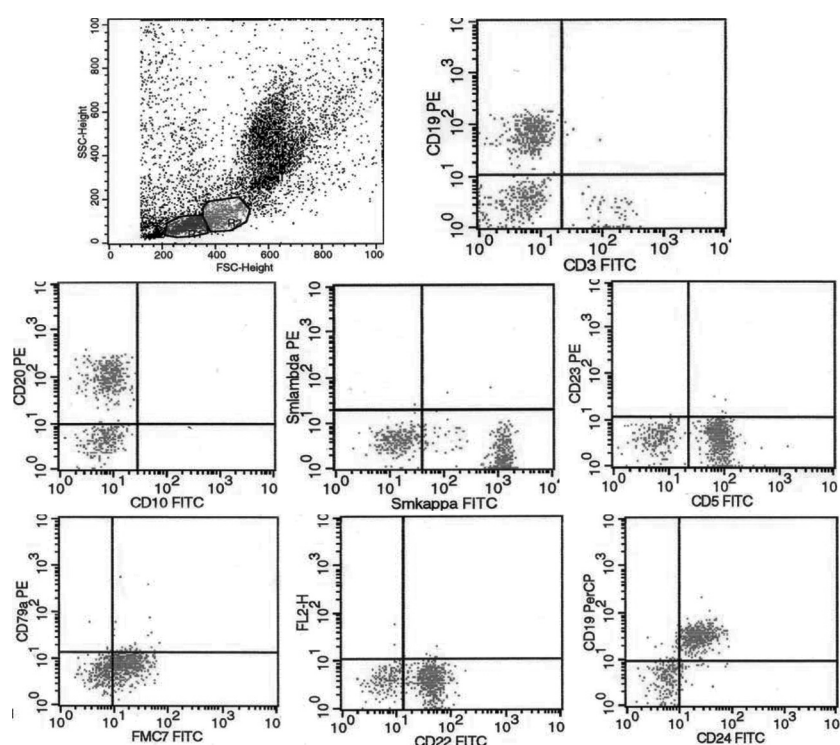


Рис. 3. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельной крови пациента В-ПЛЛ

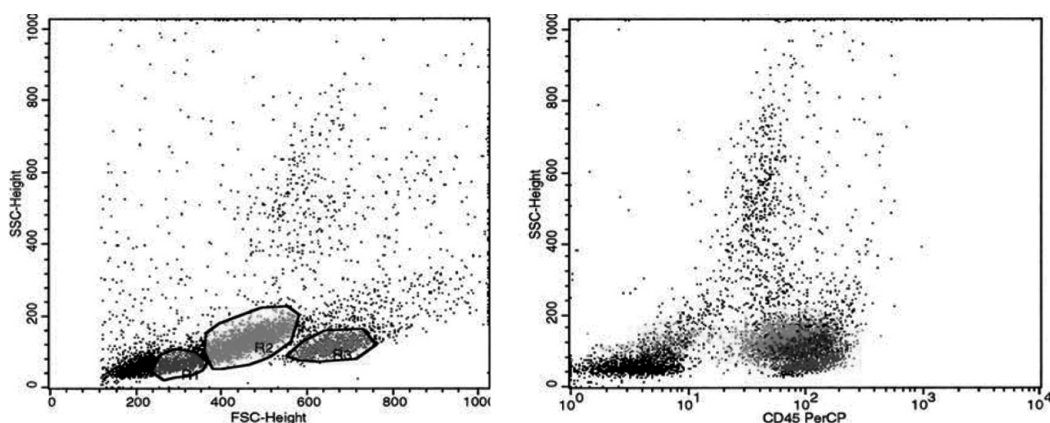


Рис. 4. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельного костного мозга пациента с ВКЛ. На 1-м точечном графике зависимости сигналов переднего и бокового светорассеяния можно выделить две отдельные популяции клеток (гейты R2 и R3), иммунофенотип которых соответствует фенотипу ВКЛ-клеток: $CD19^+CD20^+CD25^+FMC7^+CD11c^+Smk^+CD103^+$

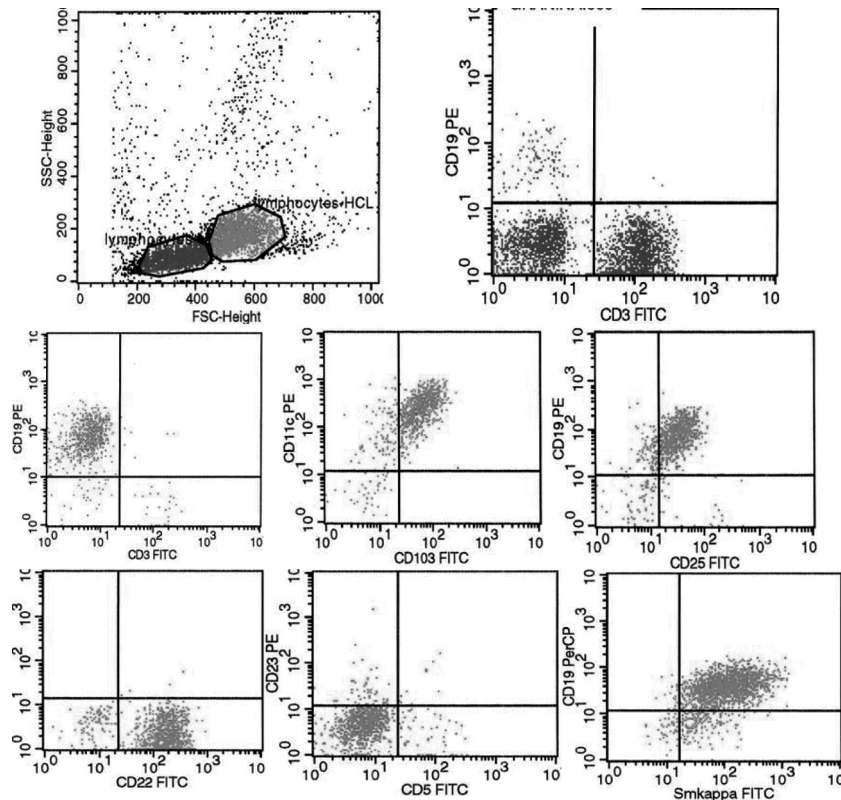


Рис. 5. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельного костного мозга пациентки с ВКЛ. На 1-м точечном графике выделены нормальные лимфоциты (lymphocytes) и ВКЛ-лимфоциты (lymphocytes-HCL); на 2-м точечном графике (CD3/CD19) – нормальные Т- и В-лимфоциты; на всех остальных графиках представлены ВКЛ-клетки, позитивные по следующим антигенам: CD19, CD20 (ярко), CD22, CD25, FMC7, CD11c, Smк, CD103

ВКЛв имеет высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, круглое ядро и часто содержит выступающее ядрышко [35]. Число лейкоэмических клеток в периферической крови обычно выше при ВКЛв, чем при классической форме ВКЛ. Основным иммунофенотипическим отличием ВКЛв от ВКЛ является практически полное отсутствие экспрессии антигенов CD25 (α -цепь рецептора ИЛ-2) и HC2 на поверхности клеток (табл.) [8, 31, 35]. Интересно, что β -цепь рецептора ИЛ-2 (антиген CD122) экспрессируется на клетках как при ВКЛ, так и при ВКЛв [31]. На рис. 4 приведен пример случая ВКЛ. Это довольно интересный вариант ВКЛ, так как здесь при исследовании обнаружено 2 популяции клеток с иммунофенотипом ВКЛ-лимфоцитов (гейты R2 и R3). В гейте R1 расположены нормальные лимфоциты. На 2-м графике видно, что обе эти популяции расположены выше лимфоцитов, так как имеют высокие сигналы бокового светорассеяния.

На рис. 5 приведен еще один пример случая ВКЛ. В этом случае на точечном графике зависимости сигналов переднего (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния можно выделить две отдельных популяции клеток, одна из которых

располагается в лимфоцитарном окне, а другая располагается несколько выше зоны нормальных лимфоцитов. При анализе степени экспрессии различных антигенов на этих клетках обнаружена яркая экспрессия антигенов CD20 и CD22. Клетки также позитивны по антигенам CD19, CD11c, CD25, CD103, Smк, FMC7 и негативны по CD10, CD24, CD79a, CD5 и CD23. Этот иммунофенотип клеток является классическим для ВКЛ.

В-клеточные неходжкинские лимфомы в фазе лейкоемизации. При целом ряде В-НХЛ наблюдается относительно высокая тенденция к диссеминации злокачественных клеток в кровь или костный мозг, например, при лимфоме из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ), фолликулярной лимфоме (ФЛ), лимфоме селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами (ЛСВЛ).

Лимфома маргинальной зоны селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами. Клетки при ЛСВЛ небольшого размера с округлым ядром и умеренно базофильной цитоплазмой, на которой имеются тонкие короткие выросты, локализованные на одной стороне клетки. При ЛСВЛ обычно наблюдается быстрая диссеминация злокачественных клеток в костный мозг и пери-

ферическую кровь. Поэтому при цитоморфологическом анализе опухолевых клеток при ЛСВЛ очень часто можно неправильно поставить диагноз В-ХЛЛ, В-ПЛЛ или ВКЛ [9, 10, 16]. Отличить ЛСВЛ от В-ХЛЛ можно при проведении иммунофенотипирования с МКА к CD5, CD22, CD23, FMC7 и sIg (Igμ, κ- и λ- легкие цепи). Обычно при ЛСВЛ клетки негативны по антигенам CD5 и CD23, но в отличие от В-ХЛЛ они характеризуются наличием нормальной или сильной мембранной экспрессии одной из легких цепей Ig (иногда суIg экспрессией в части клеток), поверхностных антигенов CD22 и FMC7 [8]. В то же время необходимо отметить, что примерно в 20% случаев при данной лимфоме злокачественные клетки экспрессируют CD5 [8]. Еще одним дополнительным отличием ЛСВЛ от В-ХЛЛ является то, что клетки при этой лимфоме чаще экспрессируют мембранную форму антигена CD79b, а при В-ХЛЛ обнаруживается, как правило, цитоплазматический антиген CD79a [8].

При проведении дифференциальной диагностики между ВКЛ и ЛСВЛ необходимо, прежде всего, обращать внимание на тот факт, что в большинстве случаев ЛСВЛ являются негативными по антигенам CD25 и CD103 (табл.) [9, 10, 16, 36]. Для дифференциации между ВКЛ и ЛСВЛ можно использовать комбинацию из четырех МКА к CD11c, CD25, CD103 и HC2, которые дают позитивное окрашивание при ВКЛ [8]. Из этих антигенов только CD11c постоянно позитивен при ЛСВЛ. Позитивные результаты с тремя другими МКА при ЛСВЛ наблюдались с HC2 в 9%, с CD103 в 15% и с CD25 в 25% случаев [8]. На рис. 6 приведен пример случая ЛСВЛ. При иммунофенотипическом исследовании клеток лизированной цельной крови в лимфоцитарном гейте (R1) обнаружены клетки позитивные по CD22 (сильная экспрессия), по CD19, CD20, CD24, с умеренной экспрессией антигенов CD11c и FMC-7, с экспрессией только легкой поверхностной κ-цепи Ig.

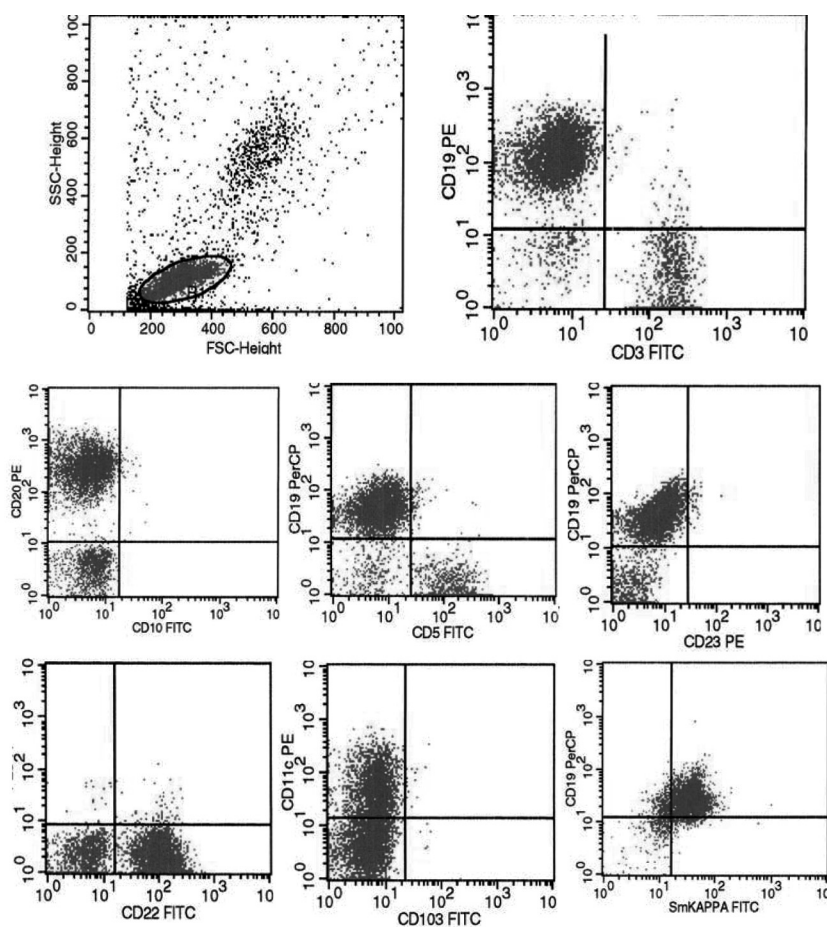


Рис. 6. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельной крови пациентки с ЛСВЛ.

Опухолевые клетки в данном случае позитивны по следующим антигенам:

CD19, Smκ (слабо), CD20, CD22, CD24, FMC7(слабо), CD11c (слабо)

Лимфома из клеток мантийной зоны. Клетки при данном типе лимфом малого и среднего размеров со скудной цитоплазмой, с ядрами неправильной и/или расщепленной формы. ЛКМЗ часто диссеминирует как в костный мозг, так и в периферическую кровь с высоким содержанием злокачественных клеток.

Лимфоциты в лейкемической фазе при лимфоме из клеток мантийной зоны $CD5^+$ и имеют умеренную по интенсивности экспрессию поверхностного $SmIg\mu\delta$ [9, 10, 16, 37]. В отличие от В-ХЛЛ при ЛКМЗ отмечается сильная экспрессия антигена CD20, позитивность по FMC7, слабая экспрессия CD19 антигена и отсутствие позитивности по CD23 [37]. В плане дифференциальной диагностики между В-ХЛЛ и ЛКМЗ весьма удачным является использование тройного окрашивания МКА к антигенам CD5/CD23/CD19. В этом случае при В-ХЛЛ клетки имеют поверхностный фенотип $CD5^+CD23^{++}CD19^+$, а при ЛКМЗ – $CD5^+CD23^-CD19^+$. Антиген CD79a также используется для дифференциации между В-ХЛЛ и ЛКМЗ. При В-ХЛЛ антиген CD79a

негативен и слабо позитивен, а при ЛКМЗ сильно позитивен. При проведении дифференциальной иммунофенотипической диагностики можно также опираться на данные об экспрессии антигена CD79b на мембране лейкемических клеток при различных зрелых В-клеточных опухолях [8]. Так, позитивная экспрессия этого антигена наблюдается при ЛКМЗ в 92,3% и при ЛСВЛ в 83,3% случаев. При В-ХЛЛ и ВКЛ он экспрессируется очень редко в 5% и 25% случаев соответственно. Важным свойством клеток при ЛКМЗ является обнаружение позитивного окрашивания с Циклином D1 [21, 38]. Гиперэкспрессия Циклина D1 вызвана переносом генов BCL1 и тяжелой цепи Ig (BCL1-IgH), который происходит вследствие транслокации t (11;14). На рис. 7 приведен пример случая ЛКМЗ. В этом случае обнаружены $CD5^+$ В-клетки, в связи с чем необходимо проводить дифференциальный диагноз с В-ХЛЛ. В отличие от В-ХЛЛ, клетки в данном случае имеют яркую экспрессию антигенов CD20 и $Sm\lambda$, позитивны по FMC7 и негативны по CD23.

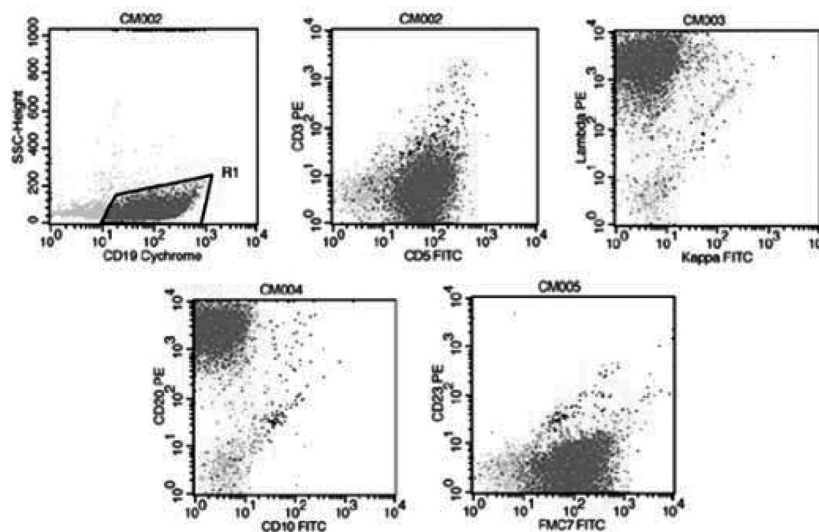


Рис. 7. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельного костного мозга пациента с ЛКМЗ. На графике показано выделение гейта по пан-В-клеточному маркеру CD19. Опухолевые клетки в данном случае позитивны по следующим антигенам: CD19, $Sm\lambda$ (ярко), CD20 (ярко), FMC7, CD5, CD22

Фолликулярная лимфома. При фолликулярной лимфоме наблюдается быстрая прогрессия в лейкемическую фазу. Иммунофенотип клеток при ФЛ характеризуется достаточно высокой плотностью экспрессии $SmIg$ (наиболее часто IgM). Как и большинство хронических лейкозов, лимфоциты при ФЛ позитивны по антигенам CD19, CD20, CD22 и CD79a. Довольно часто при ФЛ регистрируется слабая степень экспрессии антигена CD10, иногда CD43 [9, 14, 28]. В

некоторых случаях клетки позитивны по антигенам CD5 и CD23 [21]. Очень важно отметить, что практически при всех фолликулярных лимфомах обнаружена гиперэкспрессия BCL2 протеина. С помощью проточно-цитометрического определения внутриклеточного содержания BCL2 можно провести четкую дифференциацию между слабой экспрессией его в нормальных реактивных клетках и гиперэкспрессией BCL2 в клетках ФЛ. Повышенный синтез BCL2

протеина возникает вследствие транслокации t(14;18), в результате которой происходит перемещение гена BCL2 для контроля над геном IgH. Опухолевые клетки экспрессируют также ядерный белок BCL6. На рисунках 8 и 9 приведен пример случая ФЛ.

На рис. 8 с помощью комбинации МКА Sm κ /Sm λ /CD19 обнаружена большая клональная

В-клеточная популяция с очень яркой экспрессией легкой λ -цепи Ig.

Кроме этого, использование пан-В-клеточного антигена CD19 как общего реагента для гейтинга позволяет идентифицировать опухолевые клетки (рис. 33). Лимфомные клетки не экспрессируют CD5, позитивны по FMC7 и слабо позитивны по CD10.

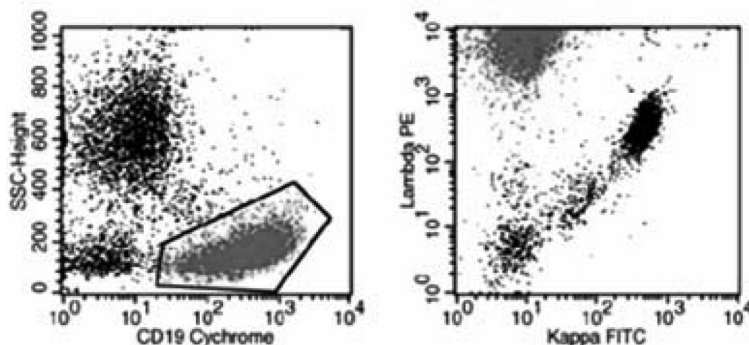


Рис. 8. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельной крови пациентки с ФЛ.

На 1-м графике показано выделение гейта по пан-В-клеточному маркеру CD19.

На 2-м графике видны опухолевые клетки позитивные по Sm λ .

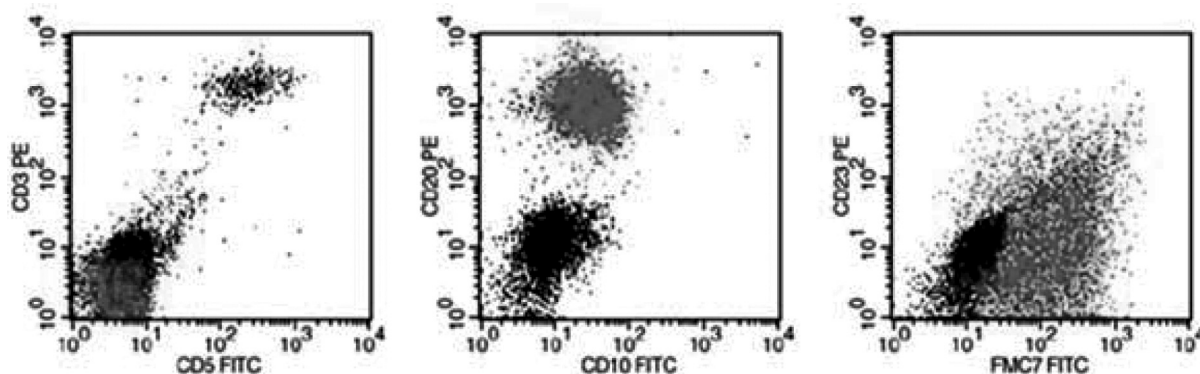


Рис. 9. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельной крови пациентки с ФЛ.

В данном случае опухолевые клетки позитивны по следующим антигенам: CD19, Sm λ , CD20 (ярко), CD10 (слабо), FMC7 и негативны по CD5

Лимфома Беркитта. Лимфомные клетки при ЛБ среднего или крупного размера, с округлым ядром, с резкой базофилией и вакуолизацией цитоплазмы (морфология соответствует варианту L₃ ОЛЛ по ФАБ классификации). Основываясь первоначально на лимфобластной цитоморфологии, В-ОЛЛ (В-IV)/ЛБ относили к опухолям из незрелых В-клеток-предшественников. Однако это оказалось неправильным, так было четко показано, что гены Ig содержат соматические мутации, которые не являются стабильными. В настоящее время предполагают, что эти опухоли происходят В-клеток фолликулярных центров [39, 40]. Это указывает на то, что В-ОЛЛ (ВIV) значительно отличается от других типов

В-линейных ОЛЛ, относящихся к лейкозам из В-клеток предшественников. Учитывая известные сходства в биологии, онкогенезе и ответе на терапию между В-ОЛЛ (В-IV) и ЛБ, а также иммуногенотипические данные, было предложено заменить вводящий в заблуждение термин В-ОЛЛ (ВIV) термином лейкоз/лимфома Беркитта [40].

Иммунофенотип ЛБ уникален и характеризуется наличием поверхностной экспрессии SmIgM, довольно сильной степенью экспрессии антигена CD10 и отсутствием позитивного окрашивания на TdT [11]. Кроме этого, практически во всех случаях при ЛБ обнаруживается транслокация t(8;14) или редко встречающиеся

варианты транслокаций t(2;8) или t(8;22), при которой происходит перенос гена с-тус из 8 хромосомы в один из генов иммуноглобулинов [41]. Таким образом, для установления точного диагноза диссеминированной ЛБ необходимо получение моноклональных антител, позволяющих определять повышенную внутриклеточно экспрессию с-тус. Проллиферирующая фракция Ki-67⁺-клеток при ЛБ высокая и составляет от 80 до 100%. На рис. 10 приведен пример случая ЛБ. При анализе точечных графиков распределения клеток, полученных в результате проточно-цитометрического исследования

лизированных клеток цельного костного мозга, обнаружено, что опухолевые клетки составляют основную массу клеток (примерно 80%). Они довольно высокопозитивны по CD45 антигену (гейт R2) и располагаются практически рядом с небольшой зоной нормальных зрелых лимфоцитов. Эти клетки позитивны по CD10, CD19, CD20, cyCD79a, на них обнаружена экспрессия только поверхностных легких к-цепей Ig и позитивная экспрессия мембранного и цитоплазматического IgM. Лимфомные клетки негативны по TdT. Морфология клеток соответствовала варианту L3 ОЛЛ по ФАБ классификации.

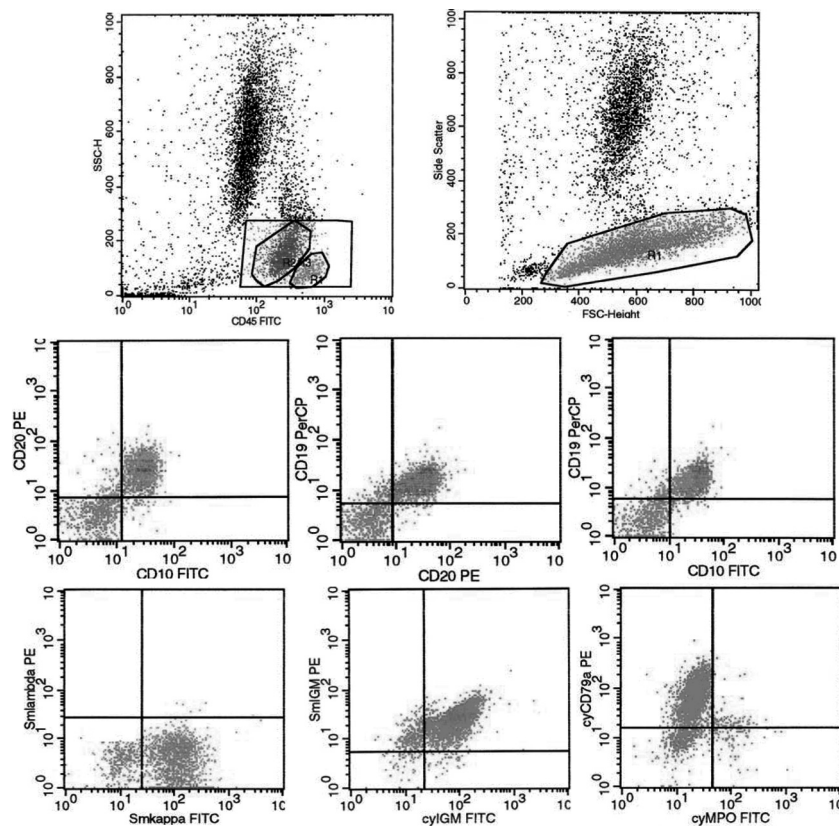


Рис. 10. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельного костного мозга пациентки с лимфомой Беркитта. Опухолевые клетки в данном случае позитивны по следующим антигенам: CD19, CD10, CD20, SmlgM, cyIgM, SmlgM, cyCD79a, HLA-DR и негативны по TdT

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). Диффузная В-крупноклеточная лимфома включает группу опухолей с гетерогенными морфологическими, иммунофенотипическими, цитогенетическими, молекулярными и клиническими особенностями [42]. Неопухолевый аналог – В-клетки зародышевого центра (центробласты) и постгерминативной зоны (иммунобласты). Лейкемизация ДВКЛ происходит не так быстро, как при ФЛ или ЛКМЗ. Характерно поражение лимфоидной ткани, но в 49% случаев встречается экстранодальная локализация

(ЦНС, кожа, желудочно-кишечный тракт, кости, яички, мягкие ткани и др.). При лейкемизации ДВКЛ в костном мозге и периферической крови наблюдается инфильтрация бластными клетками. Эта лимфома не имеет специфического иммунофенотипа. По сравнению с нормальными лимфоцитами, большие неопластические В-клетки ДВКЛ имеют поразительно высокие сигналы переднего светорассеяния (FSC) [44]. Опухолевые клетки характеризуются вариабельной экспрессией пан-В-клеточных маркеров CD19, CD20, CD22 и CD79a. Несмотря

на В-клеточное происхождение, на лимфонных клетках не обнаруживается SmIg или cyIg экспрессия [48]. В ряде случаев отмечается экспрессия антигенов CD5 или CD10. В 20–30% случаев наблюдается повышение синтеза BCL2 протеина вследствие транслокации t(14;18). В 25–40% случаев обнаруживаются транслокации или соматические мутации гена BCL6 и в 5–15% случаев транслокации гена с-Мус из 8 хромосомы в один из генов иммуноглобулинов [45, 46]. Возможна экспрессия CD30 и ЭМА (эпителиальный мембранный антиген) при отсутствии ALK-протеина (anaplastic lymphoma kinase) [16]. Пролиферативная активность клеток (Ki-67) высокая и составляет 40–90%.

Множественная миелома (ММ). ММ, локализованная первично в костном мозге, состоит

из моноклональных cyIg⁺ плазматических клеток (без определяемой экспрессии SmIg). Моноклональные cyIg⁺ плазматические клетки при ММ позитивны по антигенам CD38 и CD138, но в то же время, в основном, негативны по всем другим В-клеточным маркерам, включая CD79 (рис. 11 и рис. 12). Малигнизированные плазматические клетки часто экспрессируют CD56 и/или CD117, тогда как экспрессия антигена CD45 часто довольно низкая (рис. 11) [47, 48]. При проведении иммунофенотипической диагностики ММ важно также знать иммунофенотип нормальных плазматических клеток. В норме плазматические клетки имеют следующий иммунофенотип: CD45⁺CD19⁺CD38⁺⁺⁺CD138⁺, слабопозитивны или негативны по SmIg, cyIg⁺ (cyIgκ/cyIgλ соотношение равно 0,9–2,4).

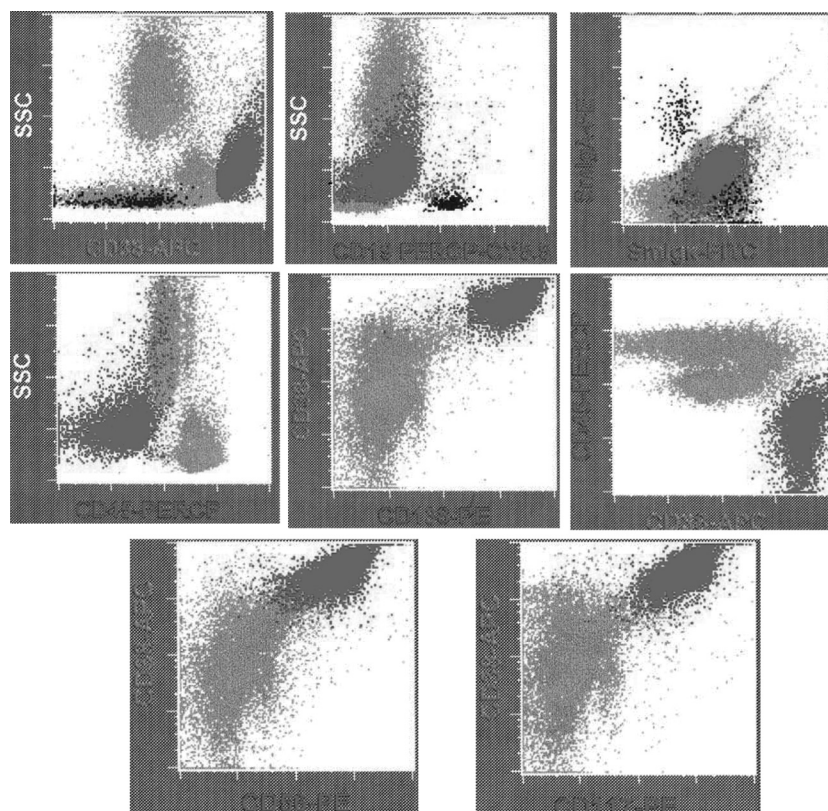


Рис. 11. Иммунофенотипическая диагностика множественной миеломы в КМ с использованием 4-цветных комбинаций МКА:

SmIgκ/SmIgλ/CD19/CD38, CD19/CD138/CD45/CD38, CD19/CD56/CD45/CD38 и CD19/CD117/CD45/CD38. На 3 верхних графиках видны нормальные поликлональные В-лимфоциты (клетки фиолетового цвета) с фенотипом: CD19⁺Smκ⁺Smλ⁺CD38⁺. На всех графиках видны моноклональные клетки ММ (клетки красного цвета) с фенотипом: CD19⁻CD45^{dim+/-}CD38⁺CD138⁺CD56⁺CD117⁺SmIgκ^{dim+}

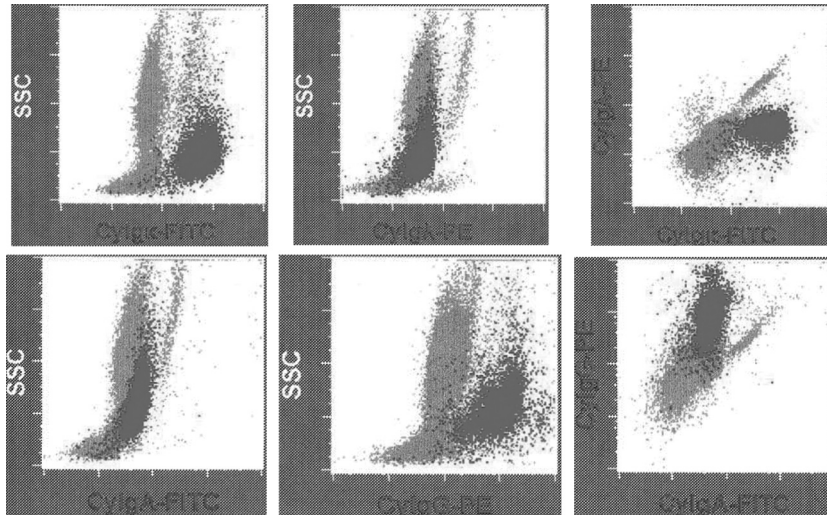


Рис. 12. Иммунофенотипическая диагностика множественной миеломы в КМ с использованием 4-цветных комбинаций МКА: $\text{cyIg}\kappa/\text{cyIg}\lambda/\text{CD45}/\text{CD38}$ и $\text{cyIgA}/\text{cyIgG}/\text{CD45}/\text{CD38}$. На всех графиках видны моноклональные клетки ММ (клетки красного цвета) с фенотипом: $\text{cyIg}\kappa^+\text{cyIgG}^+\text{cyIgA}^-\text{cyIg}\lambda^-$

Лимфоплазмочитарная лимфома. Опухолевая масса при этом виде лимфомы состоит из малых лимфоцитов с чертами созревания в «плазмоцитоподобные» лимфоциты (иммуноциты) и плазматических клеток [44]. Костный мозг при ЛПЛ может быть массивно поражен опухолевыми клетками, в то время как число их в периферической крови очень мало. В сыворотке крови часто обнаруживается высокая концентрация парапротеина IgM (макроглобулинемия Вальденстрема). При иммунофенотипическом анализе обнаруживается сильная, моноклональная, поверхностная экспрессия Ig ($\text{IgM}^+\delta^-$) часто с одновременной экспрессией cyIg , а также экспрессия антигенов CD19 и CD20. В то же время клетки негативны по CD5, CD10 и CD23. В большом проценте случаев при ЛПЛ клетки также позитивны по CD25 [49].

Экстранодальная мукозоассоциированная В-клеточная лимфома (MALT-лимфома) и нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны. «Мукозоассоциированные с лимфоидной тканью» лимфомы являются в действительности экстранодальной презентацией лимфом маргинальной зоны. При этих формах в процесс также вовлекаются лимфатические узлы и селезенка. Цитоморфологические свойства лимфомных клеток гетерогенны [44]. Распространение злокачественных клеток в периферическую кровь и костный мозг происходит не так часто, как при других формах лимфом. Когда происходит процесс лейкемизации количество неопластических клеток обычно низкое.

Специфических иммунофенотипических признаков для этих форм лимфом нет. Клетки обычно CD20^+ , CD79a^+ , CD5^- (в отличие от ЛКМЗ и В-ХЛЛ), CD10^- (в отличие от ФЛ), CD23^- , CD11c (слабая экспрессия) и негативны по экспрессии Циклина Д1 (в отличие от ЛКМЗ) [44]. Часть лимфомных клеток может быть cyIg^+ .

Острый плазмобластный (плазмоклеточный) лейкоз. Острый плазмобластный лейкоз может быть этапом эволюции ММ, примерно около 2% случаев ММ в терминальной стадии трансформируются в острый плазмобластный лейкоз [1, 17]. Его частота составляет 2% среди всех плазмочитом. Характеризуется диффузным поражением костного мозга опухолевыми плазмобластами, которые обнаруживаются и в периферической крови, обуславливая гиперлейкоцитоз.

Всегда резко выражены признаки миелодепрессии (анемия, тромбоцитопения, нейтропения). В периферической крови выявляются различные по степени зрелости плазматические клетки – плазмобласты. Экстрамедуллярные инфильтраты встречаются у 50% больных, преимущественно в печени, селезенке, лимфатических узлах, коже. По мере прогрессирования процесса инфильтраты появляются и в других органах и тканях. На рис. 13 приведен пример острого плазмобластного лейкоза. При анализе точечных графиков распределения клеток, полученных в результате проточно-цитометрического исследования, можно выделить две основных группы клеток. Небольшую область высоко-

позитивных по CD45 лимфоцитов (гейт R1), экспрессирующих T- и B-лимфоидные антигены, а также антигены натуральных киллеров. Основную массу составляют клетки, имеющие менее выраженную экспрессию антигена CD45 и располагающиеся в гейте R2. Эти клетки нега-

тивны по основным T- и B-лимфоидным антигенам, миелоидным антигенам, антигенам CD34 и cyTdT. Клетки в данном гейте имеют следующий иммунофенотип: CD38⁺, CD16.56⁺, HLA-DR⁺, характерный для клеток с плазмочитарной дифференцировкой (плазмобластов).

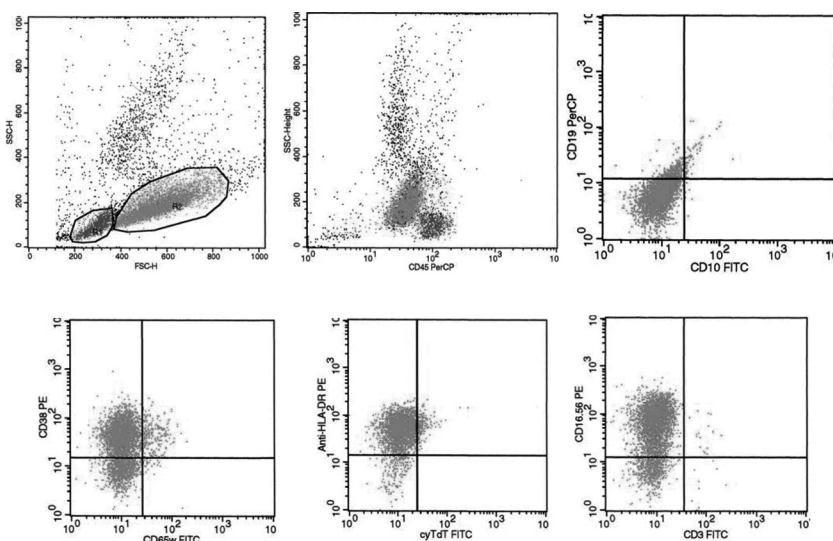


Рис. 13. Проточно-цитометрический анализ лизированных клеток цельного костного мозга пациента с острым плазмобластным лейкозом. Опухолевые клетки в данном случае позитивны по следующим антигенам: CD38, CD16.56, HLA-DR

Алгоритмы иммунофенотипирования хронических лимфопролиферативных заболеваний. Иммунофенотипирование хронических форм лимфопролиферативных заболеваний с помощью проточной цитометрии рекомендуется проводить в 2 этапа. На первом этапе осуществляется первичный скрининг и определение линейной принадлежности клеток. Наиболее удобной является панель, состоящая из 5–6 комбинаций различных маркеров. В каждую из которых обычно входит по 3 прямым МКА к различным дифференцировочным CD-антигенам. Как правило, применяются антитела, меченные тремя флюорохромами (FITC, PE и PerCP). В предварительных исследованиях всегда отрабатывается рабочее разведение МКА. Концентрация клеток в образце при проведении типирования должна составлять $4-7 \times 10^6$ /мл. Пробы цельной крови или костного мозга, взятые для исследования, обычно обрабатываются лизирующей смесью. Применение лизирующей смеси приводит к лизису эритроцитов и образованию

пор в мембране клеток, что делает возможным одновременное определение как поверхностных, так и цитоплазматических антигенов. В последнем случае окрашивание МКА проводится после лизиса. Для определения экспрессии целого ряда внутриклеточных антигенов рекомендуется сначала фиксировать клетки, а затем обработать пермеабилизирующим раствором и только после этого переходить к процедуре окрашивания клеток МКА. Использование на этом этапе тройных реагентов позволяет довольно быстро и просто определить линейную принадлежность исследуемых клеток. В зависимости от результатов применения первой панели на 2-м этапе типирования (классификация) уточняется вариант хронического лимфопролиферативного заболевания. При его проведении также предпочтительно использовать тройные реагенты. Мы предлагаем следующие панели МКА для проведения I и II этапов иммунофенотипирования хронических форм лимфопролиферативных заболеваний:

ТРЕХЦВЕТНЫЕ МКА ДЛЯ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАЛИГНИЗАЦИЙ
(в пробах костного мозга и периферической крови)
ЗРЕЛЫЕ МАЛИГНИЗАЦИИ (В- и Т-НХЛ, В- и Т-ХЛЛ, множественная миелома)

ФАЗА 1: Первичный скрининг и определение линейной принадлежности

- | | | |
|----------|---------|--------------------------------------|
| 1. Smlgк | Smlγλ | CD19 (моноклон-е В-клетки) |
| 2. CD4 | CD8 | CD3 (реакт. кл./хр. Т-кл. малигниз.) |
| 3. CD138 | CD16.56 | CD3 (ММ/ЛБГЛ) |
| 4. CD14 | CD15 | CD13.33 (дифференцировка) |
| 5. CD3 | CD19 | CD45 (дифференцировка) |

Комбинируются с фазой 1 для скрининга зрелых/незрелых

1. CD5	CD7	CD3
2. CD10	CD20	CD19
3. CD34	CD117	CD45
4. CD19	CD16.56	CD3

ФАЗА 2: Классификация

Т-линейные			В-линейные			Множественная миелома		
6. CD2	CD7	CD3 (пан Т-клетки)	6. CD5	CD23	CD19 (В-ХЛЛ/ЛКМЗ)	6. cylgк	cyλλ	CD38 (Iglight – экспрессия)
7. CD57	CD16	CD3 (Т-НК-ЛБГЛ)	7. CD103	CD11с	CD19 (ВКЛ)			
8. CD2	HLA-DR	CD25 (реакт. кл./ТКЛ/ЛВ)	8. FMC7	CD10	CD20 (ФЛ)	7. HLA-DR	CD19	CD38 (ММ/нормал. ПК)
9. CD1a	CD5	CD7 (ПЛ/Т-ОЛЛ)	9. IgM	IgA	CD19 (IgH экспрессия)	8. CD138	CD56	CD38 (ММ/нормал. ПК)
10. TCRαβ	TCRγδ	CD3 (TCR-комплекс)	10. IgG	IgD	CD19 (IgH экспрессия)	9. cylgD	cyIgM	CD38 (IgH экспрессия)
11. cyCD3	CD56	CD3 (Т-ЛБГЛ/НК-клетки)	11. CD103	CD25	CD19 (ВКЛ)	10. cylgA	cyIg	CD38 (IgH экспрессия)
12. cyTdT	CD5	CD19 (незрелые Т-/В-клетки)	12. CD21	CD22	CD24 (зрелые В-клетки)			
13. CD8	HLA-DR	CD3 (реакт. кл./ЛБГЛ)						

Рис. 14. Панель МКА для проведения I и II этапа иммунофенотипирования хронических форм лимфопролиферативных заболеваний:

1 – в случае если материал анализируется на следующий день (> 12 ч) CD138 нужно заменить на CD38; В-ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; ВКЛ – волосатоклеточный лейкоз; ЛБГЛ – лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов; ЛКМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны; ММ – множественная миелома; ПЛ – посттимические лейкозы; ПК – плазматические клетки; ТКЛ/ЛВ – Т-клеточная лимфома/лейкоз взрослых; Т-ОЛЛ – Т-острый лимфобластный лейкоз; ФЛ – фолликулярная лимфома; IgH – экспрессия тяжелых цепей Ig; Iglight – моноклональная экспрессия легких цепей Ig; cy – цитоплазматическая экспрессия; Sm – мембранная экспрессия; TCR – Т-клеточный рецептор

Литература

1. *Клиническая онкогематология* / Под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
2. *Новик, А.А.* Классификация злокачественных лимфом / А.А. Новик. – СПб.: Элби, 2000. – 126 с.
3. *Chieng.* Cytology and immunophenotyping of low- and intermediate-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas with a predominant small-cell component: A study of 56 cases / Chieng, J.M. Cohen., J.F. Cangiarella // *Diagnostic Cytopathology*. – 2000. – Vol. 24 – P. 90–97.
4. *Hanson, C.A.* Immunophenotypic analysis of peripheral blood and bone marrow in the staging of B-Cell malignant lymphoma / C.A. Hanson, P.J. Kurtin, J.A. Katzmman[et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 3889–3896.
5. *Mourad, W.A.* Primary diagnosis and REAL/WHO classification of non-Hodgkin's lymphoma by fine-needle aspiration: cytomorphologic and immunophenotypic approach / W.A. Mourad, A. Tulbah, M. Shoukri [et al.] // *Diagnostic Cytopathology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 191–195.
6. *Ван Донген, Ж.* Проточная цитометрия в диагностике хронических лимфопролиферативных заболеваний / Ж. Ван Донген, В.Ю. Никитин // *Диагностика и лечение лимфом: материалы*

Российско-голландской конференции. – СПб., 2002. – С. 7–34.

7. *Braylan, R.C.* Optimal number of reagents required to evaluate hematology neoplasias: Results of an international consensus meeting / R.C. Braylan, A. Orfao, M.J. Borowitz [et al.] // *Cytometry*. – 2001. – Vol. 46. – P. 23–27.
8. *Catovsky, D.* Immunophenotypic analysis of chronic lymphoid leukemias / D. Catovsky // *Rev. Clin. Exp. Hematol.* – 1997. – Vol. 1. – P. 1–14.
9. *Bain, B.J.* Leukemia diagnosis: A guide to the FAB classification / B.J. Bain // Ed. Lippincott J.B. – Philadelphia, 1990. – 360 p.
10. *General Haematology Task Force of BCSH:* Immunophenotyping in the diagnosis of chronic lymphoproliferative disorders // *J. Clin. Pathol.* – 1994. – Vol. 47. – P. 871–875.
11. *Van Dongen, J.J.M.* Immunobiology of leukemia / J.J.M. Van Dongen, T. Szczepanski, H.J. Adriaansen // Ed. Henderson E.S., Lister T.A., Greaves M.F. – Leukemia, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002. – P. 85–129.
12. *Fukushima, P.I.* Flow cytometric analysis of kappa and lambda light chain expression in evaluation of specimens for B-cell neoplasia / P.I. Fukushima, P.K. Nguyen, P. O'Grady [et al.] // *Cytometry*. – 1996. – Vol. 26. – P. 243–249.

13. *Letwin, B.W.* An improved clonal excess assay using flow cytometry and B-cell gating / B.W. Letwin, P.K. Wallace, K.A. Muirhead [et al.] // *Blood*. – 1990. – Vol. 75. – P. 1178–1185.
14. *Smith, B.R.* Circulating monoclonal B in non-Hodgkin's lymphoma / B.R. Smith, D.S. Weinberg, N.J. Robert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 311. – P. 1476–1484.
15. *Braylan, R.C.* Impact of flow cytometry on the diagnosis and characterization of lymphomas, chronic lymphoproliferative disorders and plasma cell neoplasias / R.C. Braylan // *Cytometry A*. – 2004. – Vol. 58. – P. 57–61.
16. *Szczepanski, T.* Classification systems for acute and chronic leukemias / T. Szczepanski, V.H.J. van der Velden, J.J.M. van Dongen // *Best Practice and Research Clinical Haematology*. – 2003. – Vol. 16. – P. 561–582.
17. *Луговская, С.А.* Лабораторная диагностика лейкозов / С.А. Луговская, В.Т. Морозова, М.Е. Почтарь. – Тверь : Губернская медицина. – 1999. – 80 с.
18. *Geisler, C.H.* Prognostic importance of flow cytometric immunophenotyping of 540 consecutive patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia / C.H. Geisler, J.K. Larsen, N.E. Hansen [et al.] // *Blood*. – 1991. – Vol. 78. – P. 1795–1802.
19. *Kurec, A.S.* Immunophenotypic subclassification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) / A.S. Kurec, G.A. Threatte, A.J. Gottlieb [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1992. – Vol. 81. – P. 45–51.
20. *Shapiro, J.L.* CD5- B-cell lymphoproliferative disorders presenting in blood and bone marrow. A clinicopathologic study of 40 patients / J.L. Shapiro, M.L. Miller, B. Pohlman [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1999. – Vol. 111. – P. 477–485.
21. *Matutes, E.* The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL / E. Matutes, K. Owusu-Ankomah, R. Morilla [et al.] // *Leukemia*. – 1994. – Vol. 8. – P. 1640–1645.
22. *Moreau, E.J.* Improvement of the Chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b) / E.J. Moreau, E. Matutes, R.P. A'Hern [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 378–382.
23. *Matutes, E.* New additions to antibody panels in the characterisation of chronic lymphoproliferative disorders / E. Matutes // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 180–183.
24. *Никитин, В.Ю.* Иммунофенотипический анализ в дифференциальной диагностике хронических лимфопролиферативных заболеваний / В.Ю. Никитин, В.Н. Цыган, А.Н. Богданов // *Вестн. гематологии*. – 2005. – Т.1, № 4. – С. 46–56.
25. *Cro, L.* Diagnostic role and prognostic significance of a simplified immunophenotypic classification of mature B cell chronic lymphoid leukemias / L. Cro, A. Guffanti, M. Colombi [et al.] // *Leukemia*. – 2003. – Vol. 17. – P. 125–137.
26. *Damle, R.N.* Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia / R.N. Damle, T. Wasil, F. Fais [et al.] // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 1840–1847.
27. *Szczepański, T.* Flow-cytometric immunophenotyping of normal and malignant lymphocytes / T. Szczepański, V.H.J. Van der Velden, J.J.M. Van Dongen // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44. – P. 775–796.
28. *Луговская, С.А.* Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов / С.А. Луговская, М.Е. Почтарь, Н.Н. Тупицын. – М. – Тверь : Триада, 2005. – 168 с.
29. *Rozman, C.* Chronic lymphocytic leukemia / C. Rozman, E. Montserrat // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1052–1057.
30. *Robbins, B.A.* Diagnostic application of two-color flow cytometry in 161 cases of hairy cell leukemia / B.A. Robbins, D.J. Ellison, J.C. Spinosa [et al.] // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – P. 1277–1287.
31. *De Toter, D.* Phenotypic analysis of hairy cell leukemia: «variant» cases express the interleukin-2 receptor beta chain, but not the alpha chain (CD25) / D. De Toter, P.L. Tazzari, F. Lauria [et al.] // *Blood*. – 1993. – Vol. 82. – P. 528–535.
32. *Kluin-Nelemans, H.C.* Hairy cell leukemia preferentially expresses the IgG3-subclass / H.C. Kluin-Nelemans, M.M. Krouwels, J.H. Jansen [et al.] // *Blood*. – 1990. – Vol. 75. – P. 972–978.
33. *Visser L., Shaw A., Slupsky J. et al.* Monoclonal antibodies reactive with hairy cell leukemia // *Blood*. – 1989. – Vol. 74. – P. 320–331.
34. *Schlossman, S.F.* Leukocyte Typing V. White cell differentiation antigens / S.F. Schlossman, L. Boumsel, W. Gilks [et al.] // Ed. Oxford University Press. – Oxford, 1994.
35. *Sainati, L.* A variant form of hairy cell leukemia resistant to alpha-interferon: clinical and phenotypic characteristics of 17 patients / L. Sainati, E. Matutes, S. Mulligan [et al.] // *Blood*. – 1990. – Vol. 76. – P. 157–162.
36. *Matutes, E.* The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the differential diagnosis with other B-cell disorders / E. Matutes, R. Morilla,

K. Owusu-Ankomah [et al.] // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 1558–1562.

37. *Molot, R.J.* Antigen expression and polymerase chain reaction amplification of mantle cell lymphoma / R.J. Molot, T.C. Meeker, C.T. Wittwer [et al.] // Blood. – 1994. – Vol. 83. – P. 1626–1635.

38. *Argatoff, L.H.* Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases / L.H. Argatoff, J.M. Connors, R.J. Klasa [et al.] // Blood. – 1997. – Vol. 89. – P. 2067–2078.

39. *Klein, U.* Burkitt's lymphoma is a malignancy of mature B cells expressing somatically mutated V region genes / U. Klein, G. Klein, B. Ehlin-Henrikssen [et al.] // Mol. Med. – 1995. – Vol. 1. – P. 495–505.

40. *Van der Burg, M.* The presence of somatic mutations in immunoglobulin genes of B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL-L3) supports assignment as Burkitt's leukemia-lymphoma rather than B-lineage ALL / M. Van der Burg, B.H. Barendregt, E.R. van Wering [et al.] // Leukemia. – 2001. – Vol. 15. – P. 1141–1143.

41. *Berger, R.* Cytogenetic studies on Burkitt's lymphoma-leukemia / R. Berger, A. Bernheim // Cancer Genetics and Cytogenetics. – 1982. – Vol. 7. – P. 231–244.

42. *De Leval, L.* Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance / L. De Leval, N.L. Harris // Histopathology. – 2003. – Vol. 43. – P. 509–528.

43. *Stetler-Stevenson, M.* Flow cytometry in lymphoma diagnosis and prognosis: useful? /

M. Stetler-Stevenson // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2003. – Vol. 16. – P. 583–597.

44. *Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H. et al.* // Ed. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001. – 352 p.

45. *Kramer, M.H.* Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma / M.H. Kramer, J. Hermans, E. Wijnburg [et al.] // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P. 3152–3162.

46. *Akasaka, T.* Molecular and clinical features of non-Burkitt's, diffuse large-cell lymphoma of B-cell type associated with the c-MYC/immunoglobulin heavy-chain fusion gene / T. Akasaka, H. Akasaka, C. Ueda [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 510–518.

47. *Almeida, J.* High-sensitive immunophenotyping and DNA ploidy studies for the investigation of minimal residual disease in multiple myeloma / J. Almeida, A. Orfao, M. Ocqueteau [et al.] // Br. J. Haematol. – 1999. – Vol. 107. – P. 121–131.

48. *Rawstron, A.C.* Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation / A.C. Rawstron, F.E. Davies, R. DasGupta [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 3095–3100.

49. *San Miguel, J.F.* Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia / San Miguel J.F. San Miguel, M.B. Vidriales, E. Ocio [et al.] // Semin. Oncol. – 2003. – Vol. 30. P. 187–195

Контактная информация в редакции

МИКРОБИОЦЕНОЗ И ВНУТРИЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ЧЕЛОВЕКА

Н.В. Шабашова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

MICROBIOCENOSIS AND INTRAEPITHELIAL IMMUNE SYSTEM OF HUMAN GASTROINTESTINAL TRACT

N.V. Shabashova

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Н.В. Шабашова, 2011

В микробиоценозе человека наиболее представительна микробиота желудочно-кишечного тракта, где нормальные микроорганизмы не просто заселяют пищеварительный тракт, но выполняют пищеварительную, защитную, регуляторную, гомеостатическую, метаболическую, детоксикационную и иммуномодулирующую функции. Поэтому с современных позиций нормобиоту рассматривают как неспецифический микробиологический и иммунологический барьер защиты от различных факторов агрессии. После рождения ребенка на фоне микробной колонизации кишечника происходит развитие собственного иммунитета, «взросление» его до иммунологической компетенции. Нормобиота является важнейшим регулятором этого процесса, индуцирует развитие не только лимфоидной ткани кишечника, слизистых оболочек других локализций, но и иммунитета в целом. Нормобиота поддерживает иммунологическую реактивность на протяжении всей жизни человека, обычно не вызывая воспалительного процесса в кишечнике, что свидетельствует о различиях в процессах реакции иммунной системы на индигенные и патогенные микроорганизмы. В последние годы основную роль в этих различиях отводят механизмам распознавания на уровне паттерн-распознающих рецепторов и транскрипционным факторам, участвующим в индукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и дальнейшей передаче информации лимфоидным клеткам. С другой стороны, дисбиоз кишечника может приводить к дефектам развития иммунитета после рождения, в частности, нарушениям переключения синтеза антител класса IgE на IgA (sIgA), стимуляции дифференцировки Тх преимущественно в Тх2-клетки. Это может быть причиной развития хронической воспалительной, аллергической, аутоиммунной патологии и отмены толерантности к пище. Понимание взаимоотношений микробиоценоза с иммунной системой позволит лучше понять патогенез заболеваний как желудочно-кишечного тракта, так и носящих системный характер, и совершенствовать методы их лечения.

Ключевые слова: нормобиота, колонизационная резистентность, иммунная система, дисбиоз кишечника.

In man microbiocenosis the microbiota of the gastrointestinal tract is the most representative. There normal microorganisms are not simply inhabit the digestive tract, but perform digestive, protective, regulatory, homeostatic, metabolic, detoxification, and immunomodulatory functions. Therefore, from a modern viewpoint normobiota treated as non-specific microbiological and immunological barrier of protection against various factors of aggression. After the birth of a child during microbial colonization of the intestine is developing their own immunity, «growing up» to its immunological competence. Normobiota is the most important regulator of this process, induces the development of not only intestinal lymphoid tissue, other local mucous membranes, but immunity generally. Normobiota supports the immune reactivity throughout life, usually without causing inflammation in the intestine, indicating that differences in the processes of the immune system is indigenous and pathogenic microorganisms. In recent years, the main role in these differences withdrawn recognition mechanisms at the level of pattern-recognition receptors and transcription factors involved in the induction of proinflammatory and antiinflammatory cytokines and further transmission of information lymphoid cells. On the other hand, intestinal dysbiosis can lead to defects in the development of immunity after birth, in particular, violations of switching the synthesis of antibody class IgE to IgA (sIgA), stimulation of differentiation of T predominantly in Th2 cells. This may be the cause of chronic inflammatory, allergic, autoimmune disorders and the abolition of tolerance to food. Therefore, the understanding of the relationship microbiota with the immune system, to better understand the pathogenesis of many diseases such as gastro-intestinal tract, and wearing a systematic character and improve methods for their treatment.

Key words: normobiota, colonization resistance, immune system, intestinal dysbiosis.

В 1989 г. профессор Яблоков А.В. писал: «Эволюция создала человека и его микрофлору как единое целое. Микроорганизмы – это необходимые элементы нашего существования и наши эволюционные попутчики. Если лишить человека его микрофлоры, он умрет, так как ему будут нужны стерильные условия («под колпаком»» [1].

Организм человека колонизирован примерно 10¹⁴ микроорганизмов (МО), причем преобладают облигатные анаэробы: бифидо- и лактобактерии, пептострептококки и кишечные палочки и др.. Они являются основой микробиоценоза – сообщества, в данном случае, микроорганизмов. Остальную его часть составляют факультативные МО: стафило- и стрептококки, клебсиеллы, клостридии, дрожжеподобные грибы и др. В норме МО находятся в состоянии равновесия между собой и с макроорганизмом, являются комменсалами и не причиняют вреда человеку. Они составляют нормальное микробиологическое окружение, благотворно действующее на питание и здоровье человека и даже совершенно ему необходимое для нормальной жизнедеятельности. Нормальную микрофлору (нормобиоту или индигенную микрофлору) еще называют «экстракорпоральным органом», который состоит из сотен видов МО. 75% их присутствуют в желудке, тощей и толстой кишках, 15–16% – в проксимальных отделах дыхательного тракта и ротовой полости, 11% – в урогенитальном тракте, остальные – на коже. Эти участки тела называются микробиотопами или экологическими нишами, так как они сообщаются с внешней средой, являются открытыми биологическими системами и постоянно населены микроорганизмами [1, 2, 3, 4].

Наиболее представительна по количественному и качественному составу микробиота ЖКТ. Число микробных клеток этого биотопа превышает суммарное количество человеческих клеток. Это сложная ассоциация двух взаимосвязанных популяций МО – полостной и пристеночной (мукозной). Обе популяции активно влияют друг на друга и на организм человека [2].

По типу потребляемого питательного субстрата микрофлора ЖКТ подразделяется на протеолитическую, питающуюся белками (бактероиды, протей, клостридии, эшерихии), и сахаролитическую, питающуюся углеводами (бифидобактерии, лактобактерии, фекальные стрептококки) [4, 5].

В зависимости от количества и времени пребывания в кишечнике выделяют микрофлору:

- облигатную (главную): бифидо- и лактобактерии, бактериоиды, пептострептококки;
- факультативную: кишечные палочки, энтерококки, пептококки, пропиониобактерии, энтеробактерии;
- транзиторную (случайную): стафило-, стрептококки, бациллы, дрожжи и дрожжеподобные грибы, грамотрицательные палочки окружающей среды.

Мукозальные МО заключены в экзополисахаридно-муциновый матрикс и образуют биопленку, покрывающую слизистую оболочку (СО) кишечника. Несмотря на то, что толщина этой пленки колеблется от долей до десятков микрон, количество микроколоний может достигать нескольких сотен или даже тысяч. Бактерии пленки гораздо более устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, чем те, которые находятся в просвете органов. Такие представители мукозальной микрофлоры, как бифидобактерии и бактериоиды, непосредственно прикреплены к мембране эпителиоцитов [1, 2, 3, 4, 5].

В ЖКТ выделяются четкие участки с особой резидуальной микрофлорой, включающей около 500 видов, из которых почти половина не культивируется [1, 2, 3, 5, 6, 7]. Так, в ротовой полости микрофлора представлена примерно 200 видами, в слюне – до 10⁹ КОЭ в мл, и в виде зубной бактериальной бляшки – до 10¹¹ КОЭ/г. Здесь обитают разнообразные бактерии: бактериоиды, бифидобактерии, лактобактерии, эубактерии, фузобактерии, гемофильные палочки, нейсерии, лептотрихии, спирохеты, превотеллы, порфиромонады, актиномицеты, стафило- и стрептококки, и др., а также грибы рода *Candida* и даже простейшие *Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas tenax*. Эти МО имеют «свои» места преимущественного расположения даже в ротовой полости.

Пищевод практически не содержит МО: встречаются единичные стрептококки (*Streptococcus viridans*) и *Candida albicans* [2, 7].

Микрофлора желудка и двенадцатиперстной кишки представлена лактобациллами, дрожжами, единичными кокками и грамотрицательными бактериями, в целом не больше 1000 КОЕ в мл, включая представителей рода *Helicobacter*. Причиной в целом малого количества МО, является кислая среда в желудке, в которой плохо выживает большинство МО, кроме рода *Helicobacter*. Их часто считают этиологическим фактором гастритов и язвенной болезни. Однако представителей рода *Helicobacter* находят

и у большинства здоровых в этом отношении индивидуумов. Кроме того, в желудке и верхних отделах тонкой кишки количество микробов небольшое, так как там перистальтическая пропульсация, секретируются желчь и панкреатические ферменты, возможно, присутствуют α -дефенсины [2, 3, 8].

В дистальной части тонкой кишки количество МО увеличивается. В тощей и подвздошной кишке находят до 10^4 – 10^8 КОЭ/мл (*Lactobacillus* spp., *E.coli*, *Streptococcus* spp., *Bacterioides* spp., *Bifidobacteria* spp., *Fusobacteria* spp.) [2, 7].

Основные представители флоры в аппендиксе – лактобациллы и бифидобактерии. За илеоцекальным клапаном микробная масса составляет примерно половину от общего количества ее в ЖКТ. В толстой кишке содержится до 10^{12} микробных клеток, из них 95% – анаэробы: грамположительные бифидо- и лактобактерии, эубактерии, клостридии, энтерококки, грамотрицательные бактероиды, кишечные палочки и сходные с ними бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (цитробактер, энтеробактер, клебсиеллы, протей и др.), успешно растут спирохеты. В меньших количествах обнаруживаются другие МО, в том числе грибы рода *Candida*, синегнойная палочка, стафилококки, фузобактерии и т.д., в зависимости от условий питания и окружающей среды. Могут в норме быть непатогенные простейшие, а также 10 кишечных вирусов, включая бактериофаги. Масса МО составляет 1/3 часть фекалий. Плотность МО существенно возрастает к дистальному отделу толстой кишки. При этом увеличивается количество просветной микрофлоры [4].

У людей ЖКТ колонизируется микрофлорой уже при рождении в родовых путях [5, 9]. Флора влагалища матери – первая, с которой встречаются барьерные ткани новорожденного после стерильного внутриутробного существования. В норме эта флора довольно однообразна и представлена в основном лактобациллами. Тем не менее, сразу после рождения организм ребенка переходит от стерильного внутриутробного существования к контакту с миром МО. «Микробный пейзаж» новорожденного зависит от степени и качественного состава МО окружающей среды, матери и персонала. В физиологическом становлении микробиоценоза кишечника ребенка важную роль играет грудное вскармливание. Позднее прикладывание новорожденного к груди задерживает своевременность нормализации микробиоты кишечника.

Лактоза, бифидум-факторы 1 и 2 в грудном молоке способствуют росту бифидофлоры. Смешанное и искусственное вскармливание сопровождается нарушением заселения кишечника этими бактериями – у таких детей их содержание всегда ниже, чем при естественном вскармливании. Для сохранения бифидофлоры также играет роль и количество получаемого ребенком грудного молока – оно должно быть не менее 1/3 объема. Термическая обработка женского молока снижает бифидогенность его компонентов. Лизоцим и иммуноглобулины женского молока обеспечивают при этом пассивный иммунитет новорожденного и предохранение от заселения посторонними МО. Далее организм ребенка заселяется микроорганизмами, содержащимися в воздухе и пищевых продуктах [9]. Частота обнаружения грамотрицательной неспорообразующей облигатно-анаэробной флоры у детей раннего возраста отличается большей динамикой, чем частота бифидо- и лактобактерий. Так, было показано, что только у 29% детей первого месяца жизни высевались бактероиды в концентрации, характерной для взрослых, а у 100% она достигалась в основном к семилетнему возрасту. Эти результаты связывают с токсическим действием кислорода воздуха на эти МО, что препятствует их передаче от взрослого окружения ребенку. Считают, что предварительное закисление среды в толстой кишке аэробными бактериями при первичной контаминации облегчает заселение бактероидами. В то же время показано, что колонизация бактероидами индуцирует гуморальный иммунный ответ, в частности повышается уровень IgA и IgM в крови детей раннего возраста [10]. Кроме бифидо-, лактобактерий и бактероидов, составляющих облигатную часть кишечной микрофлоры здоровых детей, в ранние периоды физиологической адаптации в кишечнике в больших количествах обнаруживаются условно-патогенные факультативные бактерии: коагулазопозитивные стафилококки, цитрат-ассимилирующие энтеробактерии и эшерихии с низкой биохимической активностью и способностью к синтезу гемолизина [5]. Для них характерна прогрессирующая частичная или полная элиминация к концу первого года жизни, что отражает становление как иммунных, так и других механизмов, контролирующих микробную колонизацию. Окончательное заселение нормобиотой заканчивается к 12–24 месяцам жизни ребенка [7].

Таким образом, в формировании микрофлоры у новорожденного выделяют фазы [4, 5]:

1 – асептическая – 10–20 часов с момента рождения;

2 – транзитная – фаза заселения кишечного тракта кокками и другими МО, но постоянная флора еще не сформирована – 2–4 дня;

3 – фаза трансплантации, когда бифидофлора становится основной в микробном спектре кишечника – до 12–24 мес.

Следовательно, состав микрофлоры кишечника имеет возрастные особенности.

Учитывая, что наибольшее количество МО содержится в ЖКТ, и более всего в толстой кишке, где их в 10 раз больше, чем клеток во всем организме человека, становится понятно, что биологическая и клиническая значимость кишечника определяется не только его участием в процессах пищеварения, но и физиологическими функциями его микрофлоры [2, 4, 5, 7].

Функции нормобиоты кишечника многообразны [4, 5, 9], и их трудно переоценить. Нормальная микрофлора участвует:

- в водно-солевом, углеводном, белковом, жировом обмене, обмене жирных кислот, холестерина, нуклеиновых кислот, продуцируют такие биологически важные вещества, как витамины группы В, К и даже антибиотики. Бифидобактерии способствуют лучшему усвоению Са, железа, витамина Д и др. субстратов.

- в морфологии и кинетике ЖКТ (рост, развитие и апоптоз ЭК, стабилизация целостности эпителия – цитомукопротекторный эффект, ангиогенезис),

- в первичном процессинге пищи, продукции разнообразных микронутриентов, сигнальных молекул, регуляторов взаимоотношений и прокариотических и эукариотических клеток хозяина.

- в регуляции поведенческих реакций: регуляции аппетита, сна, настроения, циркадных ритмов (нейротрансмиттеры, пептиды, амины, гормоны, витамины, жирные кислоты, рециркуляция стероидов и др.).

- в кишечно-печеночной рециркуляции макромолекул, включая лекарственные препараты и др. ксенобиотики, участие нормобиоты в детоксикации сравнимо с потенциалом печени. Модуляция функций цитохрома р450 в печени и продукция р450-схожих цитохромов (эти цитохромы – важнейшие ферментные системы печени, активные участники процессов окисления). Ферменты бактерий кишечника могут разрушать канцерогенные вещества, но, разрушая некоторые искусственные вещества, например подсластитель цикломат, высвобождают актив-

ный канцероген, а некоторые бактерии могут продуцировать мутагены.

- при дефиците поступления макро- и микронутриентов с пищей МО ЖКТ компенсируют дефицит за счет синтеза их из эндо- и экзогенных источников.

- нормобиота является хранилищем микробного генетического материала.

- угнетает рост посторонних МО, так как занимает адгезионные молекулы на эпителиоцитах. Нормальные МО продуцируют молочную и уксусную кислоты, антибиотики, микробный лизоцим, бактериоцины, оказывающие подавляющее действие на посторонние и условно-патогенные МО, конкурируют с ними за счет более высокого биологического потенциала. Экзополисахариды МО (гликокаликс) входят в состав биологической пленки, которая защищает не только СО, но и нормобиоту.

- участвует в развитии, регуляции функций внутриэпителиальной иммунной системы (ИС), формировании и поддержании иммунитета всего организма в целом, физиологическом воспалении за счет постоянного микробного воздействия.

Таким образом, микробиоценоз – не только совокупность облигатных (индигенных) МО, заселяющих пищеварительный тракт, она выполняет защитную, регуляторную, гомеостатическую, метаболическую, детоксикационную, а также иммуномодулирующую функции. Поэтому, с современных позиций, нормобиоту кишечника можно рассматривать как неспецифический микробиологический и иммунологический барьер защиты от различных факторов агрессии (патогенных микроорганизмов, токсинов и т.д. [1, 2, 6, 11]. Нормобиота кишечника обеспечивает один из двух компонентов колонизационной резистентности, под которой понимают совокупность действия этой микробиоты и защитных свойств внутриэпителиальной иммунной системы, ее врожденных и приобретенных факторов. Итак, вторым компонентом колонизационной резистентности является ИС, в частности, внутриэпителиальная.

Именно колонизационная резистентность обеспечивает стабильность нормобиоты и одновременно предотвращает колонизацию СО кишечника посторонними МО, в том числе условно-патогенными и патогенными. При дестабилизации этих отношений увеличивается количество и спектр аэробных условно-патогенных МО, уменьшается – нормальных анаэробов, воспаление переходит за рамки

физиологического, может приобрести черты инфекционного процесса. Нормальная флора также может утрачивать свои свойства. В обоих случаях развивается дисбиоз кишечника – серьезная патология, к которой часто относятся несерьезно и врачи и пациенты. Однако, если комменсалы попадают в непривычную среду обитания в организме человека или резко и значительно снижаются иммунные функции, представители нормобиоты могут вызывать инфекционные процессы, например, кишечная палочка может вызвать острый цистит.

К. Руш и Ф. Руш (2003) считают, что «без микроорганизмов не существует иммунной системы». В целом с этим положением трудно не согласиться, тем более, что оно постоянно подтверждается научными исследованиями и клинической практикой [1].

Известно, что формирование и функционирование иммунной системы организма происходит с момента зачатия в 2 этапа [8, 12]. Первый этап заключается в формировании лимфоидных органов и антигенспецифических клонов Т- и В-лимфоцитов на основе генетических конституциональных законов без какого-либо антигенного влияния извне, не связан с ЖКТ и совпадает со стерильной фазой в отношении присутствия микрофлоры в организме плода. А вот второй этап начинается после рождения ребенка и заселения микроорганизмами, прежде всего комменсалами, слизистых оболочек и кожи. За счет этих МО уже в первые часы жизни ребенка лимфоидная ткань ЖКТ получает мощную стимуляцию. В результате быстро нарастает количество внутриэпителиальных лимфоцитов и клеток, продуцирующих иммуноглобулины (Ig) как в лимфоидных органах, так и в собственной пластинке, более всего IgA, и, соответственно, нарастает уровень сывороточных Ig. В энтероцитах образуется секреторный компонент, который доставляет секреторный IgA на поверхность СО и в ее экскреты. Следовательно, в первую очередь иммуноглобулины образуются в результате иммунного ответа на антигены нормобиоты. И период ранней микробной колонизации совпадает с активизацией функционирования, становления собственного иммунитета кишечника. Однако еще на протяжении относительно долгого времени после рождения защитные системы ребенка остаются незрелыми, качественно наивными. Только ко второму году жизни у здорового ребенка число IgA-синтезирующих плазматических клеток СО приближается к норме взрослого, хотя ко-

личество мукозного IgA достигает ее в лучшем случае к 6–8 годам жизни, чаще – позже. А максимальное число лимфоидных фолликулов в аппендиксе образуется только к подростковому возрасту [6]. В процессе становления ИС ЖКТ признается также роль пищевых продуктов [3, 5, 7, 10]. Мы считаем, что они могут стать антигенами только в случаях неполного переваривания при ферментативной недостаточности, что сопровождается клиническими симптомами в виде так называемой «пищевой аллергии».

В исследованиях установлено, как бифидо- и лактобактерии стимулируют местный иммунитет кишечника [8]. *B. breve* проявляют адьювантную активность, усиливая продукцию IgA к различным антигенам. Лактобактерии активируют клеточный иммунитет и подавляют продукцию IgE. Иммуномодулирующее действие лактобацилл прежде всего связывают с присутствующими в их клеточных стенках пептидогликанами и тейхоевыми кислотами, известными поликлональными активаторами и иммуномодуляторами. *L. casei* является мощным стимулятором синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ12, ФНО α и экспрессии маркеров созревания. А *L. reuteri*, наоборот, слабо индуцирует образование ИЛ12, и даже подавляет секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванную другими лактобациллами. Следовательно, разные виды лактобактерий по-разному действуют на иммунные механизмы, возможно, регулируют таким образом физиологическое воспаление.

E. coli тоже появляются в кишечнике в первые часы жизни ребенка и тоже стимулируют развитие местной ИС. В последние годы показано, что бактериоиды *B. fragilis* способны индуцировать развитие гуморального иммунного ответа: колонизация ими кишечника сопровождается повышением уровня IgA и IgM-секретирующих клеток в периферической крови детей раннего возраста [8].

Следовательно, все представители нормальной микрофлоры кишечника обладают высокими иммуногенами свойствами, особенно в поддержании концентрации секреторного IgA, регуляции созревания лимфоидного аппарата кишечника и генерализации гуморальных эффекторов – антител. Это определяется в основном механизмом, называемым «хоминг-эффект» [8, 12, 13]. Он заключается в рециркуляции лимфоидных клеток: активированные антиген-специфические к индигенной микрофлоре лимфоциты пейеровых бляшек мигрируют

в брыжеечные лимфатические узлы, и оттуда через лимфатические сосуды попадают в грудной лимфатический проток и систему кровообращения, откуда возвращаются «домой» – в собственный слой кишечника в виде плазматических клеток, синтезирующих IgA. Но при этом они попадают во внутриэпителиальную ИС всех СО (носоглотки, дыхательных путей, ЛОР-органов, молочных желез, мочеполовой системы, глаз), клетки которых продуцируют секреторный компонент и затем sIgA. Этот Ig связывается с различными МО на СО, образует иммунные комплексы, уничтожаемые фагоцитами, а также препятствует адгезии патогенных МО к клеткам СО, занимая неспецифические рецепторы адгезии. Так, показано, что снижение количества бифидобактерий приводит к повышению проницаемости эпителиального барьера и дефициту sIgA. Это сопровождается недостатком связывания и нейтрализации условно-патогенных МО и сапрофитов, но не затрагивает нормальную микрофлору. Такая ситуация характерна для дисбиоза, проявляющегося только дефицитом бифидобактерий.

Таким образом осуществляется развитие всей ИС новорожденного и ребенка первого года жизни во взаимосвязи и взаимодействии с формированием нормобиоты, прежде всего, кишечника. При этом обеспечивается местная защита всех СО. В дальнейшем огромное количество МО в кишечнике – это постоянная антигенная стимуляция иммунитета, биологически целесообразная, поскольку у здорового человека это нормальная биота, дружественная. Из пептидогликана бактерий под влиянием лизоцима и ферментов кишечника образуется мурамилдипептид – естественный неспецифический стимулятор ИС, в первую очередь фагоцитарных клеток. Внутриэпителиальная иммунная ткань постоянно активируется, привлекаются клетки воспаления и иммунного ответа, создается состояние физиологического перманентного воспаления с выделением цитокинов, активирующих образование секреторных антител, развитие клеточных типов ответа через T_H1 и подавление продукции IgE [5, 8, 12]. Поэтому своевременное формирование нормального микробиоценоза кишечника – это существенная гарантия защиты от пищевой и других видов аллергии. Недаром в практике постоянно приходится иметь дело с «пищевой аллергией», фактически на любые продукты у детей, которые с рождения страдают дисбиозом («в роддоме заразили стафилококком») [14]. Становится

очевидной важность сохранения стабильности качественных и количественных соотношений между разными группами МО на уровне СО, особенно, кишечника, не только у детей первого года, но и в течение всей жизни человека.

По-видимому, как организм человека нуждается в нормобиоте, так и эти микробы – нормобиота – или «симбионты», нуждаются в поддержке макроорганизма, чтобы нормально выполнять свои гомеостатические и другие функции [5]. В этом и состоит физиологический смысл колонизационной резистентности. Нормобиота, наверное, находит такую поддержку, учитывая, что в норме в кишечнике остаются непатогенные и удаляются условно-патогенные микроорганизмы.

Длительное время ответ внутриэпителиальной ИС характеризовали описанием сигналов из субэпителиального слоя с последующим привлечением иммунокомпетентных клеток (ИКК), способных организовать и осуществить специфическую реакцию на конкретный АГ, а сами эпителиоциты, эпителий – это только непрофессиональный барьер защиты от всех МО [7, 11, 12, 13]. И только последние открытия ТЛР и антимикробных пептидов показали, что сам по себе эпителий кишечника активно распознает и защищает, т.е. выполняет иммунную функцию против целого ряда МО. Многие МО, как оказалось, обладают сходными поверхностными структурами – наборами стабильных характерных только для МО молекул – патоген-ассоциированными микробными паттернами (образами) – ПАМП. К ним относят зимозан, ЛПС, тейхоевые кислоты, пептидогликаны, липопотеины, липиды, поверхностные белки- флагеллины, одноцепочечные молекулы ДНК, метилированные СGR повторы. ПАМП распознаются рецепторами, распознающими образы (РРО), в числе которых ТЛР, обнаруженных на мембранах огромного количества клеток, не только на сугубо профессиональных антиген-представляющих клетках (АПК): МФ-моноцитах, ДК, В-ЛФ, но и на ЭК, в том числе, интестинальных. Их контакт сопровождается сигналом «иммунологической тревоги», при котором ПАМП служат стимуляторами РРО, способными индуцировать воспалительную реакцию, и антимикробный, и не только врожденный, но и специфический (адаптивный) иммунный ответ. Эти РРО распознают не только поверхностные ПАМП разных МО, включая грибы (ТЛР), различные полисахариды, но и внутриклеточно расположенные

патогены (NOD-P, scavenger-P). Кроме того на АПК экспрессируются такие РРО, как Р для Fc-фрагмента IgG и для компонентов комплемента (СР), белков острой фазы, но они участвуют в поглощении распознанных МО фагоцитами для переработки АГ (процессинга а некоторых АПК) и элиминации (в фагоцитах) [2, 11, 12].

Оказалось, что РРО обнаруживаются и в апикальном, и в базолатеральном полюсах ЭК. Они способны перемещаться через клетку на другой полюс, и их наличие и активация имеют решающее значение для инициации сигнала к ответу на антиген. ТЛР относятся к 1-му типу трансмембранных РРО, которые находят у всех биологических видов. ТЛР имеют экстрацеллюлярный и внутрицеллюлярный участки или домены. Экстрацеллюлярная часть участвует в распознавании ПАМП. Это взаимодействие ТЛР с ПАМП или лигандами (молекула, связывающаяся с конкретным рецептором, может включать разнообразные ПАМП) является сигналом «опасности», например появления МО. Большинство ТЛР (известно 11 ТЛР), если не все, распознают несколько структурно несвязанных лигандов с помощью добавочных белков. Так, ТЛР4 распознает липополисахарид(ЛПС), а ему «помогают» некоторые добавочные молекулы, например белок, связывающийся с ЛПС. Но он увеличивает связывание лиганда и с рецепторами CD14 и MD-2, которые также относятся к РРО. Считают, что и MD2 необходим ТЛР4 для распознавания ЛПС [2, 11, 12, 15].

Помимо ЛПС, ТЛР4 распознает и другие лиганды: фибронектин, F-протеин РС-вируса, белки теплового шока хозяина и т.д. ТЛР2 тоже способен распознавать разнообразные лиганды: липотейхоевую кислоту, пептидогликаны или липопептиды у таких МО, как грамположительные бактерии, микобактерии и спирохеты. Ему могут «помогать» ТЛР1 и ТЛР6, экспрессия которых характерна для значительного числа клеток разных типов. ТЛР3 считается важнейшим для распознавания вирусной двухцепочечной РНК и для созревания ДК, причем для передачи сигнала к продукции цитокинов в этом случае не требуется фактор миелоидной дифференцировки(MyD88), в отличие от большинства других сигналов [12, 15].

Лигандом для ТЛР5 является флагеллин, жизненно необходимый для движения бактерий. Этот ТЛР обнаружен на базолатеральной стороне кишечного эпителия и может, по-видимому, распознавать микроорганизмы, несущие данный лиганд. Но среди лигандов есть и непато-

генные, и эндогенные, образующиеся в процессе воспаления, которые активизируют ТЛР и через них – клетки, на которых экспрессируются эти рецепторы. Сигнал, передаваемый ТЛР, состоит из целого каскада молекул – ферментов. Разные ТЛР могут иметь разные – альтернативные сигнальные пути, т.е. каскадный путь сигналов не является идентичным от разных ТЛР. Этим обусловлено разнообразие в экспрессии генов цитокинов, например, в клетках, несущих ТЛР, и разнообразие биологических реакций после активации этих рецепторов лигандами [2, 12, 15].

Как уже сказано, сигнальный каскад после активации ТЛР приводит к экспрессии различных генов, но прежде всего тех, которые отвечают за образование таких эффекторных молекул, как антимикробные пептиды и индуцируемые синтазы оксида азота. Антимикробными пептидами (АМП) называются секретируемые агенты, включая компоненты комплемента и другие специализированные молекулы с антимикробной активностью. АМП в кишечнике продуцируются и эпителиальными и циркулирующими ИКК. Эпителиальные клетки выделяют их постоянно при контакте с микроорганизмами, так как являются первой линией защиты, в то время как синтез циркулирующими появляется только после трансэпителиальной микробной инвазии. Внедрение АМП в микробные мембраны сопровождается образованием пор, последующей потерей энергии и ионного градиента, что в конечном итоге приводит к лизису клетки [12].

У человека в ЖКТ главными классами АМП являются дефенсины и кателицидины [8]. Дефенсины – мелкие катионные пептиды с ММ 3, 5–4, 5кДа. Гены, кодирующие их образование, локализованы в хромосоме 8p23. α -Дефенсины (Д) впервые выделены из нейтрофилов человека, α -дефенсины 1–3 содержат практически только в нейтрофилах и могут считаться их функциональными маркерами. α -дефенсин 4 участвует в кислородзависимом уничтожении фагоцитированных микробов, а 5 и 6 – впервые обнаружены в клетках Пенета – специализированных клетках (эритроциты с ацидофильными гранулами), локализованных на дне либеркюновых (кишечных) крипт тонкой кишки (тощей и подвздошной, в толстой обычно отсутствуют). Д5 способен оказывать киллерный эффект против *Lactobacillus monocitogenes*, *Echerichia coli* и *Candida albicans* при широком диапазоне концентрации солей и pH. Его экспрессия усиливается как при идеопатическом, так и при неидеопатическом воспалении толстой кишки, а

активная экспрессия Д6 специфична для бактериального и язвенного колитов. И если в тонкой кишке экспрессия α -дефенсинов относительно стабильно высокая, то в других участках ЖКТ она низкая.

β -дефенсины очень варьируют по локализации и функции. Они обнаруживаются относительно постоянно на протяжении всего ЖКТ, начиная с ротовой полости, эпителия десен, а также в слюнных и поджелудочной железах, в эпителии желудка и, конечно, кишечника. При инфицировании желудка может быть усиление синтеза β -дефенсина 2, но считают, что этот АМП действует также в качестве связующего звена с адаптивной ИС. Он соединяется с хемокиновым рецептором (CCR6) дендритных клеток (ДК), при этом мобилизует и ДК и Т-клетки памяти в участках появления микробов. В этом процессе регулирующая роль β -дефенсина 2 опосредована, как считают, и ИЛ1 α и ТЛР. Этот дефенсин считается индуцибельным продуктом в отличие от β -дефенсина 1. β -дефенсин 2 и 3 также могут секретироваться кожным эпителием в течение воспаления [8, 11].

Дефенсины воздействуют на МО путем нарушения проницаемости мембран, образуя ионные каналы. Как эффекторные молекулы врожденного иммунитета они обеспечивают активную защиту против широкого спектра микробов, грибов и даже вирусов [8].

В целом, помимо антимикробной защиты, α и β -дефенсины стимулируют приобретенный ИО с помощью хемотаксиса ДК и Т-клеток в дополнение к хемотаксису нейтрофилов и дегрануляции тучных клеток, тормозят фибринолиз, который способствует развитию инфекции. Показано, что люди, у которых отсутствуют дефенсины в нейтрофилах, страдают частыми и тяжелыми бактериальными инфекциями [2, 8, 11, 12].

Кателицидины также относятся к АМП. У человека единственным идентифицированным кателицидином является белок hCAP 18 [2, 8, 12]. Он обнаруживается главным образом в пероксидаз-отрицательных гранулах нейтрофилов, но присутствует также в лимфоцитах и моноцитах, в сквамозном эпителии рта, языка, пищевода, а также шейки матки, вагины, легочном эпителии, кератиноцитах при воспалительных заболеваниях кожи. Его значительное количество обнаруживается в семенной жидкости и на поверхности сперматозоидов здоровых доноров. Антимикробной активностью обладает его С-концевой фрагмент – CCL37 в отношении

как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий, его антимикробный эффект синергичен с дефенсидами. Он является также хемоаттрактантом для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. Недостаточность CCL37 в слюне обнаружена при заболеваниях пародонта. А при инфекционных заболеваниях его концентрация в плазме повышается, например при сальмонеллезной инфекции и энтероинвазии *E. coli*. На ранних этапах инфицирования шигеллами отмечено снижение экспрессии этого белка, что расценивают как механизм спасения этих МО от антимикробного действия факторов врожденного иммунитета, хотя в норме CCL37 вполне способен лизировать *Shigella* spp. Обладает этот АМП и кандидацидной активностью [15].

ЭК пищеварительного тракта, в котором интенсивность антигенной нагрузки наиболее велика, способны организовать и адаптивный ответ [2, 12, 13]. Они несут на своей поверхности даже в покое, кроме РРО, молекулы, обеспечивающие взаимодействие с микроокружением, и рецепторы (Р) для цитокинов (ИЛ4, ИЛ17, ИФН γ , ТФР β и др.). При повреждении эпителиального барьера: механического, инфекционного, воспалительного характера, а также при действии цитокинов ЭК активизируются и начинают сами секретировать цитокины, а также выполняют антигенпрезентирующие функции, т.е. приобретают признаки, характерные для сугубо ИКК. Для этого на ЭК экспрессируются молекулы главного комплекса тканевой совместимости (ГКТС) II класса, рецептор β 2-интегринов ICAM-1, костимулирующие молекулы CD40 и CD58 (в отличие от других АПК). Последняя взаимодействует с CD2 на Т-клетках. При этом молекулы ГКТС II класса экспрессируются на базальной поверхности энтероцитов, контактирующей с Т-клетками *lamina propria*.

Спектр цитокинов, выделяемых ЭК, напоминает макрофагальный. Это, прежде всего, провоспалительные цитокины, включая ИЛ1, ИЛ6, ФНО α , ИФН α , описаны также ИЛ12, 15, 16, 17, 18, ТФР β , гемопоэтины (ИЛ7, ростовые факторы), хемокины (ИЛ8, MIP1 α и MIP2 и др.), ответственные за привлечение в барьерную ткань Т-ЛФ, нейтрофилов, Т-клеток памяти, МФ, ДК, эозинофилов. Все хемокины постоянно вырабатываются в минимальном базовом уровне, что обеспечивает формирование необходимого клеточного состава лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками ЖКТ, постоянно контактирующими с разнообразными МО и продуктами пищеварительного процесса.

В полном объеме хемокины вырабатываются активированными клетками [2, 11, 12, 13].

В СО под пейеровыми бляшками и фолликулами локализуются М-клетки – разновидность специализированных ЭК. М-клетки эндоцитозом захватывают антигенный материал из просвета кишечника, с помощью актиновой сети транспортируют его в везикулах в базальную часть, откуда экзоцитозом освобождают его во внутриэпителиальный карман. Он образуется короткими цитоплазматическими отростками М-клеток. Помимо самой М-клетки в нем находятся МФ, ДК и ЛФ. Благодаря такому сочетанию в кармане АГ представляется Т-хелперам. М-клетки выделяют множество растворимых факторов: ИЛ1 β , 2, 5, 6, 10, ФНО α и β , β -дефензин, муцин, хемокины. Эти факторы привлекают и активируют иммунциты (цитокины, хемокины), участвуют в антимикробной защите (дефенсины) и репарации эпителия (дефенсины и некоторые цитокины), усиление их выделения наблюдается в условиях активации эпителия. На поверхности М-клеток экспрессируются Р для ИЛ1, 4, 9, ФНО α . ИЛ4 способен подавлять выработку М-клетками ИЛ1 и ФНО α , но усиливает секрецию хемокинов. Таким образом, афферентное звено реакции в кишечнике представлено не только обычными эпителиальными клетками, ДК, доставляющие АГ в локальные лимфоидные органы и региональные лимфатические узлы, но и специализированными эпителиоцитами – М-клетками. Активационный сигнал, полученный клетками после воздействия ПАМП на соответствующие Р, приводит к выработке АПК ИЛ1 α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ10, ИЛ12, ФНО α , фактора роста фибробластов и др. растворимых молекул. МФ также продуцируют ферменты: эластазу, коллагеназу, лизоцим, ферменты лизосом. ДК, кроме того, продуцируют хемокины – аттрактанты для других клеток: МФ, НГ, НК. Одновременно сигнал транслируется от АПК через мембранные молекулы В7,1, В7,2 и другие, имеющие «визави» на ЛФ (костимулирующий сигнал). Эти 2 сигнала «готовят» наивные ТЛФ к контакту с комплексом, состоящим из собственных молекул МНС 2 класса и чужеродных пептидных антигенов. Считают, что ЛФ, получивший сигнал только в виде этого комплекса без первых двух, впадает в апоптоз или в состояние клональной анергии. Эти процессы происходят в структурированной лимфоидной ткани, к которой в пищеварительном тракте относятся пейеровы бляшки, глоточные и небные миндалины, лим-

фоидные фолликулы аппендикса, солитарные фолликулы: презентация АГ Т-хелперам и ориентация ответа на клеточный Тх1-зависимый и гуморальный Тх2-зависимый пути. В этот процесс вовлекаются и региональные (для кишечника – мезентериальные) лимфатические узлы. Эфферентное звено ответа включает как немедленную реакцию за счет Т $\gamma\delta$ - и В1-клеток, так и отсроченную через образование и активацию в последующем Т- и В-клеток памяти [2, 11, 12, 13].

Т-клетки являются единственной популяцией ЛФ слизистой оболочки, где они располагаются вблизи базальной мембраны, в lamina propria и тимусзависимых зонах пейеровых бляшек. Среди внутриэпителиальных Т-ЛФ тонкого кишечника 20–30% составляют Т-клетки с $\gamma\delta$ -ТКР, в отличие от периферической крови, где их количество не превышает 5%. Большая часть Т $\gamma\delta$ -клеток не имеют ни СД4, ни СД8-корцепторов. Считают, что это клетки внетимусного происхождения, самообновляются в течение жизни в эпителии, обладают цитотоксической активностью и продуцируют ИФН γ , фактором роста для них является ИЛ7. Предполагают, что внутриэпителиальные Т $\gamma\delta$ -клетки составляют первую линию защиты поскольку они способны распознавать АГ без предварительной обработки и презентации антигенраспознающими клетками. Это эффективный барьер против микробов, несущих такой распространенный АГ, как белки теплового шока, и иммунологический надзор, который выявляет и уничтожает слишком быстро пролиферирующие, трансформированные тканевые клетки. Среди мононуклеаров СО кишечника представлены и натуральные киллеры (НК-клетки), также выполняющие надзорные функции [2, 11, 12, 13].

Остальные Т-клетки, и их большинство, несут «обычные» для ПК $\alpha\beta$ ТКР, среди которых в СО преобладают СД8+клетки, а в lamina propria соотношение СД4 к СД8 соответствует ПК и лимфатическим узлам. Но при этом выше процент активированных (CD25+HLA-DR CD69+) клеток, клеток памяти (CD45RO+) и несущих рецептор к апоптозу CD95 (Fas-рецептор). Т $\alpha\beta$ +ЛФ постоянно поступают в слизистую оболочку, особенно активированные и клетки памяти за счет присутствия на их поверхности ряда молекул адгезии. На Т $\alpha\beta$ -клетках кишечника присутствует $\alpha\beta$ 7-интегрин, обладающий сродством к адрессину MadCAM (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule), который спонтанно экспрессируется на ЭК сосудов кишечника. Это определяет специфику миграции

и некую автономность рециркуляции ЛФ в кишечник. Примированные (специфические к антигенам МО ЖКТ) Т- и В-ЛФ мигрируют через лимфатические сосуды и грудной лимфатический проток и кровеносные сосуды во все слизистые оболочки и обязательно «домой» – хоминг-эффект за счет интегрина $\alpha 4\beta 7$ и адресин МAdCAM-1. Кроме того, на всех интраэпителиальных ЛФ обнаружен интегрин $\alpha E\beta 7$, от которого, как считают, тоже зависит хоминг ЛФ в эпителий, так как его лигандом является Е-кадгерин, экспрессированный на всех эпителиоцитах [2, 6, 11, 12, 13].

Особенностью Т-клеток слизистой оболочки является сдвиг дифференцировки CD4+ ЛФ в T_H2, продуцирующих ИЛ4, 5, 3, 6, 13, ГМ-КСФ, что определяется природой микроокружения и синтезируемых локально цитокинов [12, 13].

Во всех фолликулах тоже есть зоны тех или иных ЛФ на разных стадиях дифференцировки, а также МФ, фолликулярные и интердигитатные ДК. Т-клетки преимущественно несут CD4+, больше в отношении синтеза IgA, и меньше CD8+, обладающие цитотоксичностью. В В-клеточных зонах присутствуют клетки с фенотипом CD19, CD20, CD21. mIgM и mIgD и предшественники продуцентов IgA. И именно для организации продукции IgA в основном предназначена лимфоидная ткань кишечника. Однако, с другой стороны, показано, что существует примитивный, без участия Т-клеток, синтез IgA в ответ на бактерии-комменсалы эшерихии В1-клетками, диффузно расположенными в lamina propria [2, 111, 12, 13).

В результате взаимодействия всех клеток, активации антителогенеза через В-ЛФ и Т-ЛФ образуются эффекторные клетки: НК, Тц, фагоциты и т.п. Считают, что в норме эти эффекторы не вовлекаются в местные процессы, они выходят в общую циркуляцию, а местно эффекторную роль выполняют только Т $\gamma\delta$ -клетки. При патологии же НК, Тц, фагоцитарные клетки – обычные эффекторы иммунных реакций способны оказывать повреждающее действие на СО, включая собственную пластинку и субэпителиальный слой [12, 13).

Параллельно с эффекторными всегда образуются клетки памяти, и следует отметить, что особенностью эпителия СО ЖКТ является то, что в них преимущественно мигрируют из кровяного русла Т-клетки памяти, которые образовались после поступления АГ через этот же барьер. При этом клетки памяти могут получить антиген от непрофессиональных АПК – активированных

ЭК, которые способны активировать клетки памяти, но не наивные Т-ЛФ. В результате происходит быстрая пролиферация Т-клеток, распознающих данный антигенный пептид (пищи, микроорганизмов). Эти контакты могут повторяться многократно, если говорить о повседневных «актуальных» антигенах. Чем чаще контакт, тем больше образуется клеток памяти, чем разнообразнее АГ, тем шире антигенраспознающий репертуар Т-ЛФ. За счет этого по мере приобретения организмом «иммунологического опыта», если иметь в виду здоровую слизистую оболочку, повышается готовность отразить биологическую агрессию [2, 11, 12, 13).

С другой стороны, сейчас имеется достаточно доказательств участия микрофлоры в поддержании защитных механизмов внутриэпителиальной ИС [11, 16, 18, 19, 20). В частности, известно, что наряду с поддержанием баланса микрофлоры и предупреждением бактериальной транслокации бифидобактерии выполняют роль адьювантов, т.е. усиливают, например, продукцию IgA к другим антигенам, скажем, ротавирусным, полиовирусным, и даже синтез IgG, например, к influenza virus, что помогает организму защищаться от этих вирусов. Эта способность усиливать противовирусный ответ становится все более актуальной при современной ситуации с носительством этих МО и учащением энтеровирусных кишечных инфекций. Создается впечатление, что этому способствует как раз повышение частоты дисбиозов среди населения.

Недавно было показано, что штамм *Lactobacillus casei* Shirota in vitro и in vivo активизировал антигенпрезентирующие клетки (АПК), повышал секрецию ИЛ12 и ИФН γ , и ингибировал секрецию ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6 и значительно подавлял секрецию IgE. Авторы сделали заключение, что этот штамм изменяет направление дифференцировки T_H0 от неонатально преобладающих T_H2, которые определяют развитие гуморального ответа, в том числе и прежде всего синтез IgE, на T_H1, активирующие клеточные типы ответа. Полагают, что при аллергических состояниях этим определяется развитие терапевтического эффекта, вызываемого пробиотиками. О значении подобного механизма для предотвращения аллергии в периоде новорожденности мы уже упоминали выше. Исследования последних лет свидетельствуют, что колонизация бактероидами и другими облигатно анаэробными бактериями в целом играет критическую роль не только в регуляции кишечной микрофлоры, но и в переключении синтеза

иммуноглобулинов на sIgA, в появлении соматических гипермутаций генов иммуноглобулинов в В-ЛФ солитарных фолликулов слизистой оболочки кишечника [11, 16, 18, 19).

Иммунные эффекты индигенной лактофлоры у детей первого года жизни поддерживают состав и биоактивные факторы грудного молока, модулирующие деятельность ЖКТ: нуклеотиды, гормон пролактин, воздействующий также и на кишечный эпителий, sIgA, противовоспалительные цитокины ИЛ10 и ТФРβ, лактоферрин, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин. Созреванию и росту эпителия могут способствовать эпителиальный и инсуноподобный факторы роста и другие цитокины, присутствующие в женском молоке [5, 8, 9, 10, 20).

Полезное со всех точек зрения «сотрудничество» нормобиоты и ИС наводит на мысль о существовании в организме неких протективных механизмов, способных отличать непатогенные элементы (бактерии-комменсалы, пища) от энтеропатогенов, за счет чего в норме имеет место иммунологическая толерантность в отношении индигенной микрофлоры и пищи и иммунный ответ на патогены [11). При утрате этой толерантности могут развиваться АУИЗ, аллергия, воспалительные заболевания кишечника.

Хотя результаты исследований на животных показали, что в сохранении этой толерантности СО кишечника важную роль играет избирательность регуляции ответа ИС, до сих пор остается неясным, почему и каким образом в организме происходит селекция бактерий, в результате которой в норме остаются непатогенные и удаляются условно-патогенные микроорганизмы, как сосуществуют «дружественные» микробы с макроорганизмом и его иммунной системой. Но эксперименты и некоторые клинические исследования позволяют выдвинуть ряд гипотез.

Возможно, этот «дифференциальный диагноз» осуществляется врожденными механизмами защиты самого эпителия (антимикробными факторами), а также внутриэпителиальными лейкоцитами: макрофагами, дендритными клетками, гранулоцитами, естественными киллерными клетками, Тγδ-лимфоцитами. Установлено [21), например, что клетками СО постоянно вырабатывается ретиноевая кислота, которая только в присутствии нормобиоты переключает ИО на индукцию Трег клеток и выработку ими противовоспалительных цитокинов типа ТФРβ без развития выраженного адаптивного ИО и воспаления с повреждением тканей. При появлении патогенных МО, наоборот, эта кислота не выраба-

тывается (или меняется ее метаболизм), экспрессируются гены провоспалительных цитокинов и хемокинов. Это приводит к секреции названных растворимых факторов с последующим развитием выраженного адаптивного ответа и его эффекторов. Развивается клинически выраженный воспалительный синдром и элиминация соответствующего патогена. Так показано, что кислотолюбные бактерии не стимулировали выработку провоспалительных цитокинов энтероцитами *in vitro*, в отличие от грамотрицательных бактерий [1). Но одни виды лактобацилл стимулировали выработку провоспалительных цитокинов, другие – синтез мРНК ТФРβ. Тем не менее, преобладает мнение, что индукция и продукция ТФРβ, в том числе Тх3, Трег, ДК и МФ, может быть тем фактором, который предупреждает развитие ИО и воспаления на симбионтные МО в норме, в то время как необычные микроорганизмы или их повышенные количества активируют эффекторные механизмы, способные уничтожить эти патогены [1, 7, 8).

Однако в последние годы ученые склонны считать, что вопрос этот решается на уровне тонких механизмов антигенного распознавания, а именно, за счет того, что на антигены патогенных и непатогенных МО по-разному реагируют рецепторы, распознающие образы (РРО), в том числе ТЛР. Рассматривается при этом роль экспрессии ТЛР3 и 4 [11, 12). В то же время полагают, что именно через эти рецепторы индигенная микрофлора активирует образование противовоспалительного иммуносупрессивного цитокина ТФРβ [21).

Недавно появилась гипотеза или концепция, согласно которой экспрессия цитокинов эпителиоцитами зависит от фактора транскрипции NF-kb, который участвует в передаче сигнала о «чужом», начинающемся с распознавания ПАМП соответствующими рецепторами. Экспрессия NF-kb определяется множеством стимулов через регулируемое фосфорилирование, убиквитинацию и протеолиз его ингибитора (IκB), с которым он в покое связан и находится в цитоплазме. Если этот ингибитор фосфорилируется с помощью киназ, NF-kb освобождается и транслоцируется в ядро, где активирует в определенной последовательности транскрипцию генов, кодирующих в конечном итоге синтез провоспалительных медиаторов. Было установлено, что целый ряд ПАМП запускает ТЛР-опосредованную активацию NF-kb. А в эксперименте было показано, что апатогенный штамм сальмонеллы не индуцировал выработку

провоспалительных цитокинов. Возможно, таким образом происходит селекция нормальных и других МО на уровне слизистой ЖКТ: энтеропатогены своими ПАМП через PPO, в том числе TLR, активируют NF-kb, взаимодействие же TLR с комменсалами приводит к подавлению активности NF-kb его ингибитором и, соответственно, супрессии синтеза провоспалительных цитокинов [3, 11).

Во всяком случае, обе гипотезы основываются на том, что регуляция ответа на индигенную и патогенную флору осуществляется на уровне антигенного распознавания с дальнейшей индукцией или провоспалительных или противовоспалительных цитокинов. Считают, что у здоровых детей в период новорожденности, когда происходит массивное поступление микробных и пищевых антигенов, существует механизм препятствия развитию выраженной воспалительной реакции за счет увеличенного синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ4 и ТФРβ и запускаемых ими механизмов обратной связи. Так, у детей с неонатальной пневмонией при обследовании [22] было выявлено преобладание противовоспалительных цитокинов на фоне снижения провоспалительных факторов, что было расценено, с одной стороны, как подтверждение этих гипотез, а с другой – такое соотношение цитокинов могло стать причиной неадекватности иммунного и воспалительного ответов и развития пневмонии.

Представленные сведения позволяют сделать ряд клинических выводов:

Баланс и нормальное соотношение симбионтов в ЖКТ является гарантом своевременного полноценного развития иммунной системы после рождения ребенка и физиологически оправданным механизмом поддержания этой гомеостатической системы, следовательно, здоровья на протяжении всей жизни человека.

Механизмы иммунорегуляции на уровне ЖКТ поддерживают оптимальный баланс между различными представителями биоты, обеспечивая собственную иммунологическую компетентность и отсутствие патологического воспаления на симбионтные микроорганизмы.

Своевременная и адекватная диагностика и терапия состояния дисбиоза кишечника является необходимым условием профилактики нарушений иммунитета, приводящих к разнообразным патологическим состояниям, в том числе к аллергическим, аутоиммунным расстройствам, хроническому течению соматических болезней разной локализации, дефектам надзорной

функции, результатом чего могут быть опухолевые процессы.

4. Пробиотики способны купировать не только дисбиоз, но могут оказывать благоприятный эффект при различных иммунопатологических состояниях и воспалительных заболеваниях кишечника.

Литература

1. *Руш, К.* Микробиологическая терапия. Теоретические основы и практическое применение / К. Руш, Ф. Руш. – М. : Арнебия, 2003. – 160 с.
2. Иммунология и аллергология / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. – М. : Практ. Медицина, 2006. – 288 с.
3. *Мазанкова, Л.Н.* Микробиоценоз кишечника и иммунитет / Л.Н. Мазанкова, А.А. Новокшенов, И.Д. Майкова // Детские инфекции. – 2007. – № 1. – С. 9–12.
4. *Римарчук, В.Г.* Нарушение микрофлоры кишечника у детей (клиническое значение, диагностика, факторы риска, новые технологии в лечении) : лекция для врачей / В.Г. Римарчук, Л.А. Щеплягина, Т.К. Тюрина. – М. : Анита Пресс, 2007. – 32 с.
5. *Александрова, В.А.* Дисбактериозы // Клинические лекции по педиатрии / В.А. Александрова, Ф.А. Рябчук, М.А. Красновская. – СПб. : ДИЛЯ, 2004. – С. 354–380.
6. *Черешнев, В.А.* Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург. : УрО РАН, 2002. – 259 с.
7. *Косенко, И.М.* Обоснование алгоритма коррекции кишечной микрофлоры у детей : методическое пособие для врачей / И.М. Косенко, З.И. Пирогова. – СПб. : КЦ ИП Гортужева Ю.И., 2009. – 24 с.
8. *О роли* антимикробных пептидов в механизмах врожденного иммунитета кишечника человека : ред. ст. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – № 3. – С. 2–9.
9. *Рябчук, Ф.А.* Нарушения микробиоценоза у детей и оптимизация корректирующих воздействий / Ф.А. Рябчук, В.А. Александрова // Актуальные проблемы педиатрии : сборник научн. трудов. – СПб. : СПбМАПО., 2004. – С. 116–125.
10. *Пикина, А.П.* Сравнительный анализ качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей раннего возраста. Проживающих в домашних условиях и в домах ребенка / А.П. Пикина,

- Е.А. Постникова, А.И. Сафронова, Б.А. Ефимов // Вестник РГМУ. – 2003. – № 4. – С. 46–52.
11. *Хромова, С.С.* Иммунорегуляция в системе микрофлора – интестинальный тракт / С.С. Хромова, Б.А. Ефимов, Н.П. Тарабрина, А.Н. Шкопоров, Л.И. Кафарская, Я.Р. Сипиашвили // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5. – № 2. – С. 265–271.
12. *Ярилин, А.А.* Иммунология : учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
13. *Ярилин, А.А.* Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии // Сб. трудов 4-го Конгресса РААКИ / А.А. Ярилин. – М., 2001. – Т. 1 (актовые и пленарные лекции). – С. 261–298.
14. *Шабашова, Н.В.* Лекции по клинической иммунологии / Н.В. Шабашова. – СПб.: Фолиант, 2002. – 123 с.
15. *Шабашова, Н.В.* Грибы и иммунитет (взаимоотношения грибов и макроорганизма-хозяина: от носительства до инвазии) : учебное пособие / Н.В. Шабашова. – СПб.: СПб МАПО, 2009. – 93 с.
16. *Fagarasan, S.* Critical role of activation-induced cytidine deaminase in the homeostasis of gut flora / S. Fagarasan [et. al.] // Science. – 2002. – № 298. – P. 1424–1427.
17. *Gronlung, M.M.* Importance of intestinal colonization in the maturation of humoral immunity in early infancy: a prospective follow up study of healthy infants aged 0-6 months / M.M. Gronlung, H. Arvilommi, P. Kero // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2000. – № 83. – P. 186–192.
18. *Holt, P.G.* Atopic allergy and other hypersensitivities the aetiology and pathogenesis of allergic disease: new insights and new challenges / P.G. Holt // Curr. Opin. Immunol. – 1998. – V. 10. – № 6.
19. *Yasui Hisako* Immunomodulatory function of lactic acid bacteria / Yasui Hisako, Kan Shida. // Antonie van Leeuwenhoek. – 1999. – № 76. – P. 383–389.
20. *Володин, Н.Н.* Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, Л.В. Ковальчук // Int. J. Immunorehabilit. – 2000. – V. 2(1). – P. 175–184.
21. *Weaver, C.T.* Interplay between the Th17 and Treg cell lineages: a (co-) evolutionary perspective / C.T. Weaver, R.D. Hatton // Immunology. – 2009. – V. 9. – P. 883–889.
22. *Дегтярева, М.В.* Особенности продукции цитокинов и функционального состояния нейтрофилов при неонатальных пневмониях и способы иммунокоррекции / М.В. Дегтярева, Н.Н. Володин, И.Г. Солдатова, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // Медицинская иммунология – 2000. – Т. 2(1). – С. 69–76.

Шабашова Надежда Венедиктовна.
Тел. 303-51-49; 8-921-744-90-15
e-mail: shabashova@bk.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статья должна быть представлена в виде распечатки на одной стороне листа формата А4 с двойным межстрочным интервалом шрифтом высотой не менее 2,5 мм. На странице должно быть не более 30 строк, в строке – не более 60 знаков, т. е. 1 800 знаков (включая пробелы между словами). Размеры полей страницы: верхнее и нижнее – не менее 20 мм, левое – 30 мм, правое – 10 мм. Страницы должны быть пронумерованы. Одновременно статью необходимо представить набранной в текстовом редакторе WinWord на диске (CD, DVD). Для набора использовать шрифт Times New Roman.

2. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов (в русской и английской транскрипции); название статьи (в русской и английской транскрипции); юридическое название учреждения, из которого вышла работа (в русской и английской транскрипции), ученое звание (степень), инициалы и фамилия его руководителя; город, где находится учреждение. Непосредственно перед текстом статьи пишется резюме (объемом не более 1/2 страницы, на русском и английском языках) и ключевые слова на русском и английском языках.

3. Статья должна иметь разделы: введение, материал и методы, результаты и обсуждение, выводы, библиографический список. **В статье и библиографическом списке не должны упоминаться неопубликованные работы.** Библиографический список должен быть оформлен по ГОСТу 7.0.5-2008. Источники располагаются в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены.

В конце статью подписывают все авторы с указанием полностью имени, отчества, точного почтового адреса и телефонов.

4. К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на изобретения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения и социального развития РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение Этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

5. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – Международной системе единиц (СИ).

6. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи и в резюме не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными на протяжении всей статьи.

7. Фамилии авторов (отечественных и зарубежных) в тексте пишутся с инициалами, иностранных – только в оригинальной транскрипции (без транскрипции на русский язык). В квадратных скобках после фамилии цитируемого автора указывается только номер источника по библиографическому списку.

8. Таблицы должны быть наглядными, иметь заголовки и пронумерованы. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Для всех показателей таблиц должны быть указаны единицы по СИ.

9. Иллюстративные материалы присылаются в 2 экземплярах в конверте. Фотографии и рентгенограммы должны быть контрастными. Рисунки, чертежи и диаграммы должны быть четкими (выполнены тушью или с использованием компьютерной графики). Рентгенограммы (в том числе компьютерные томограммы и др.), эхограммы присылать с пояснительной схемой. На обороте каждого рисунка (фотографии, рентгенограммы и др.) карандашом указать порядковый номер, фамилию автора и название статьи, обозначить верх и низ. Подписи к рисункам (фотографиям и т. д.) печатаются на отдельном листе с указанием номеров рисунков и всех обозначений на них (цифрами или буквами). В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски препарата. Рисунки можно передать в электронном виде, **отдельными файлами в формате TIFF** (растровые, разрешение не менее 300 точек на дюйм), **Corel Draw** (векторные) или **Exel** (графики и диаграммы). **Имя файла должно содержать номер иллюстрации. Внедрение иллюстративного материала в текстовый файл статьи (*.doc) и подготовка иллюстраций в текстовом редакторе (Word) недопустимы!** Если график (диаграмма) подготовлен в программе Exel, то не следует удалять из файла Exel страницы с исходными данными. **Для графиков и диаграмм использовать только белый фон.**

10. Направление в редакцию статей, которые уже напечатаны или посланы для печати в другие издания, не допускается.

11. Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей.

«Вестник МАПО»

Редактор В.П. Медведев

Подписано в печать 24.06.2011. Формат 60×84/8. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Печ. л. 22,5. Тираж 1000 экз. Заказ №

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 14