

# ВЕСТНИК

## СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

**HERALD**  
of the Northwestern State  
Medical University named after I.I. Mechnikov

Научно-практический журнал

**Том 7 • № 3 • 2015**

Основан в феврале 2009 года

Учредитель  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург  
2015

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАН,  
профессор, д-р мед. наук)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)  
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)  
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)  
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)  
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)  
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)  
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)  
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)  
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)  
В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)  
С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)  
Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)  
М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)  
С.А. Сайганов (д-р мед. наук)  
С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)  
Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)  
А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)  
В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)  
С.Б. Шустов (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)  
Н.Н. Клишко (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)  
В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)  
С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)  
В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)  
Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)  
И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)  
Е.В. Шлякто (Санкт-Петербург)  
Ф. Шерперель (Франция)  
Ю. Ямашита (Япония)

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Mazurov. Honoured Science Worker member of  
Academy of Sciences, professor, doctor of medicine

### VICE-EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Simanenkova (professor, doctor of medicine)

### EDITORIAL BOARD

L.A. Alikbayeva (professor, doctor of medicine)  
N.I. Glushkov (professor, doctor of medicine)  
V.P. Zemlyanov (professor, doctor of medicine)  
O.Yu. Kouznetzova (professor, doctor of medicine)  
A.M. Lila (professor, doctor of medicine)  
S.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)  
Yu.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)  
V.P. Medvedev (professor, doctor of medicine)  
E.S. Mishin (professor, doctor of medicine)  
V.I. Novikov (professor, doctor of medicine)  
S.L. Plavinsky (professor, doctor of medicine)  
F.P. Romanyuk (professor, doctor of medicine)  
M.M. Safronova (professor, doctor of medicine)  
S.A. Sayganov (doctor of medicine)  
S.V. Stolov (executive secretary, doctor of medicine)  
E.E. Topouzov (professor, doctor of medicine)  
A.I. Tyukavin (professor, doctor of medicine)  
V.N. Filatov (professor, doctor of medicine)  
S.B. Shustov (professor, doctor of medicine)

### Editorial staff

#### Chairman

O.G. Hourzilava (professor, doctor of medicine)

#### Editorial staff

N.M. Anitchkov (St. Petersburg)  
S.F. Bagnenko (St. Petersburg)  
A.G. Baindurashvili (St. Petersburg)  
A.Yu. Baranovsky (St. Petersburg)  
N.N. Klimko (St. Petersburg)  
V.A. Kozlov (St. Petersburg)  
I.V. Mayev (Moscow)  
E.L. Nasonov (Moscow)  
V.A. Neverov (St. Petersburg)  
M.M. Odinak (St. Petersburg)  
V.G. Radchenko (St. Petersburg)  
S.A. Simbirtsev (St. Petersburg)  
V.N. Smirnov (St. Petersburg)  
G.B. Fedoseyev (St. Petersburg)  
I.S. Freidlin (St. Petersburg)  
E.V. Shlyachto (St. Petersburg)  
P. Scherpereel (France)  
Y. Yamashita (Japan)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-48465

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](http://www.elibrary.ru)

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.  
Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98 E-mail: [vestnik@spbmapo.ru](mailto:vestnik@spbmapo.ru)  
Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в сети Интернет ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [spbmapo.ru](http://spbmapo.ru)).  
Компьютерная верстка: Гнездилова А.В.  
Подписано в печать 16.06.2015 Формат 60x84/8. Объем 16,5 п.л.  
Тираж 500 экз. Печать офсетная. Заказ №00000  
Отпечатано в соответствии с представленным оригинал-макетом в типографии

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Щугарева Л.М., Иова А.С., Крюков Е. Ю., Сотников С.А.*

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ НЕЙРОДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ  
ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ  
У НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.....7

*Зайцев Д.А., Мовчан К.Н., Лишенко В.В., Великоречин А.С.*

ЗНАЧЕНИЕ ТОРАКОСКОПИИ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ  
ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ  
ТРАВМЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ ..... 12

*Новошконов К. Ю., Федотов Ю.Н., Карелина Ю.В., Придвижжина Т.С., Черников Р.А., Слепцов И.В.,  
Кислый П.Н., Тимофеева Н.И., Чинчук И.К., Успенская А.А., Семенов А.А., Макарьин В.А., Федоров Е.А.,  
Малюгов Ю.Н., Бубнов А.Н., Никулин М.О.*

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ,  
ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА..... 23

*Чистяков Д.Б., Мовчан К.Н., Яценко А.С.*

ИНТЕНСИВНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА  
ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОМ УКРЕПЛЕНИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СИНТЕТИЧЕСКИМИ СЕТЧАТЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ,  
ОТЛИЧАЮЩИМИСЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ОСНОВОЙ СТРОЕНИЯ ..... 29

*Громова В.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В.*

ВЛИЯНИЕ НИЗКОДОЗИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
НА ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА С ДИФфуЗНО-УЗЛОВЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ  
ЗОБОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ ..... 38

*Юркин А.К., Максимов А.Г., Щеголев А.В., Юркина Е.А.*

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ УРГЕНТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ..... 44

*Беляев А.Е., Мироненко А.Н., Платонов С.М.*

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ФИЛЬТРОВ  
НА ЭРИТРОЦИТНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ДОНОРСКОЙ КРОВИ  
ПРИ ИХ ЛЕЙКОДЕПЛЕЦИИ НА ЭТАПЕ ПРОИЗВОДСТВА ..... 49

*Вишне夫斯基 К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н.*

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА НАКОЖНОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ  
МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ЦЕЛЬЮ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ  
ГИПОТОНИИ И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕДУР ГЕМОДИАЛИЗА ..... 54

*Афлитонов М.А., Парцернак С.А., Мироненко А.Н., Парцернак А.С., Топанова А.А.*

МЕТАБОЛИЗМ МЕЛАТОНИНА ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ  
РАССТРОЙСТВАМИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА..... 60

## ВОПРОСЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*Хурцилава О.Г., Лучкевич В.С., Авдеева М.В., Логунов Д.Л.*

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ВРАЧАМИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ФАКТЫ, ТЕНДЕНЦИИ И ПРОГНОЗЫ ..... 66

## ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

*Печерский А.В., Печерский В.И., Штиленя Е.С., Газиев А.Х., Семиглазов В.Ф.*

РУБЦЕВАНИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ..... 73

## ЛЕКЦИЯ

*Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Харитонов А.Г., Барановский А.Ю.*

ПЕЧЕНОЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ (ЛЕКЦИЯ)..... 83

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Земляной В.П., Сигуа Б.В., Никифоренко А.В., Котков П.А.*

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНОЙ ЛЕВОСТОРОННЕЙ  
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) ..... 93

*Ковальчук Е.Ю., Рысев А.В.*

ПОСТИНФАРКТНЫЙ РАЗРЫВ СЕРДЦА..... 97

*Косачев В.Д., Лобзин С.В., Алексеева Т.М., Крейс О.А.*

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ..... 102

*Синицына Ю.В., Котова С.М., Точилев В.А.*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ..... 108

*Соловьева С.Л., Ружинских А.Г.*

ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ  
ХАРАКТЕРИСТИК ВРАЖДЕБНОСТИ И АГРЕССИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ ..... 113

## ОБЗОР

*М.А. Беляева<sup>1</sup>, С.А. Бобров<sup>1</sup>, С.В. Латин<sup>2</sup>*

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ  
НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)..... 118

**ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ** ..... 124

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

*Schugareva L.M., Iova A.S., Kryukov E.Y., Sotnikov S.A.*

IMPROVED NEUROLOGICAL ASSESSMENT OF SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY BIRTH WEIGHT .....11

*Zaycev D.A., Movchan K.N., Lishenko V.V., Velikorechin A.S.*

THE VALUE OF THORACOSCOPY IN IMPROVING THE RESULTS OF EXAMINATION AND TREATMENT OF PATIENTS UNDERGOING CHEST TRAUMA .....22

*Novokshonov K.Yu., Fedotov Y.N., Karelin V.Y., Pridvizhkin T.S., Chernikov R.A., Sleptsov V.I., Sour P.N., Timofeeva N.And., Sinchuk I.K., Uspensky A.A., Semenov A.A., Makarin V.A., Fedorov E.A., Malugov J.N., Bubnov A.N., Nikulin M.O.*

SURGICAL ANATOMY OF PARATHYROID GLANDS IN PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM .....28

*Chistyakov D.B., Movchan K.N., Yaschenko A.C.*

THE INTENSITY OF THE FORMATION OF ADHESIONS IN THE PROCESS OF INTRA-POMINALNOM STRENGTHENING OF THE ABDOMINAL WALL IN THE EXPERIMENT SYN-THETIC MESH IMPLANTS, DIFFERENT PHYSICAL-TO-CHEMICAL BASIS OF THE STRUCTURE.....37

*Gromova V.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F., Kuznetsova A.V.*

BONE DENSITY PARAMETERS CHANGING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH DIFFUSE SITES NONTOXIC GOITER AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN TREATMENT LOW-DOSE ESTROGEN-PROGESTOGENS MEDICATION.....43

*Yurkin A.K., Maximov A.G., Shegolev A.V., Yurkina E.A.*

SOME FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF URGENT COMPLICATIONS AFTER CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMA .....48

*Belyaev A.E., Mironenko A.N., Platonov S.M.*

EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF LEUKOCYTE FILTERS ON ERYTHROCYTE DONOR BLOOD PRODUCTS AT THEY PRODUCTION STAGE LEUKODEPLETION.....53

*Vishnevskii K.A., Belyaev A.E., Mironenko A.N.*

THE BILATERAL EPICUTANEOUS ELECTROSTIMULATION OF THE LOWER LIMB MUSCLES CONTRIBUTES TO INTRADIALYTIC HYPOTENSION PREVENTION AND HEMODIALYSIS EFFICIENCY IMPROVEMENT .....59

*Aflitonov M.A., Partsernyak S.A., Mironenko A.N., Partsernyak A.S., Topanova A.A.*

MELATONIN EXCHANGE AT MULTIMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY WITH ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MEN.....65

### PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

*Hurtsilava O.G., Luchkevich V.S., Avdeeva M.V., Logunov D.L.*

PROVIDING THE POPULATION WITH PRIMARY CARE PHYSICIANS: FACTS, TRENDS AND PROGNOSIS .....71

### HEALTH CARE

*Pechersky A.V., Pechersky V.I., Shpilenya E.S., Gaziev A.H., Semiglazov V.F.*

CICATRIZATION AND REGENERATION .....82

### LECTURES

*Prashnova M., Raikhelson K., Kharitonov A., Baranovskiy A.*

HEPATIC OSTEODYSTROPHY IN AUTOIMMUNE LIVER DISEASES .....92

## CASE REPORT

*Zemlyanoy V.P., Sigua B.V., Nikiforenko A.V., Kotkov P.A.*

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND PLASTY OF LARGE LEFT-SIDED POSTTRAUMATIC  
DIAPHRAGMATIC HERNIA .....95

*Kovalchuk E., Rysev A.*

POST-INFARCTION CARDIAC RUPTURE..... 101

*Kosachev V.D., Lobzin S.V., Alekseeva T.M., Kreis O.A.*

CLINICAL AND NEUROLOGICAL CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS  
OF MYASTHENIA GRAVIS ..... 107

*Simitsina Y.V., Kotova S.M., Tochilov V.A.*

PREVALENCE OF DEPRESSION IN PATIONTS WITH HYPOTHYROIDISM..... 112

*Solovjeva S.L., Ruzhinskikh A.G.*

THE RELATIONSHIP OF CLINICAL AND SOCIO-PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF HOSTILITY AND AGGRESSION IN PATIENTS WITH PSORIASIS..... 117

## REVIEW

*M. A. Belyaeva, S.A. Bobrov, S.V. Lapin*

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INTERACTIONS IN THE RECURRENT MISCARRIAGE  
AND THEIR CORRECTION METHODS..... 123

**INSTRUCTION TO AUTOR**..... 124

## ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ НЕЙРОДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

*Щугарева Л.М., Иова А.С., Крюков Е. Ю., Сотников С.А.*

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Неврологические исходы при внутрижелудочковых кровоизлияниях тяжелой степени у новорожденных с экстремальной недоношенностью определяются коррегируемыми и некоррегируемыми факторами риска. Целью исследования была разработка оптимального клинко-диагностического алгоритма в выборе тактики лечения тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, рожденных с критической незрелостью. За период 2005–2010 гг. в больнице получили лечение 1150 новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Использовались клинические методы оценки: неврологический осмотр, педиатрическая шкала комы Глазго/Санкт-Петербург (Иова А.С., соавт. 1999). Интраскопические методы диагностики: ультразвукография (УС), компьютерная томография (КТ), магнитнорезонансная томография (МРТ).

Показаны пути улучшения нейродиагностической тактики в зависимости от факторов риска и динамической клинко-сонографической оценки неврологического состояния. Применение субгалеального дренирования при постгеморрагической вентрикулодилатации улучшает ранние неврологические исходы у детей.

**Ключевые слова:** новорожденный, экстремальная недоношенность, внутрижелудочковые кровоизлияния, субгалеальное дренирование, ранние неврологические исходы.

### Введение

В течение последнего десятилетия возможности выхаживания новорожденных маловесных и недоношенных детей в странах с развитой экономикой кардинально изменились [1, 2, 3]. В Европе средний показатель летальности среди детей с ЭНМТ уменьшился с 55% до 22,5%, а среди новорожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении – с 40,7% до 9,2% [4, 5, 6]. В Санкт-Петербурге достигнуты высокие результаты при выхаживании маловесных младенцев и детей с экстремальной незрелостью: выживаемость детей с ЭНМТ достигает 87%, описаны единичные случаи выхаживания младенцев сроком менее 25 недель гестационного возраста [7]. Вместе с тем, наряду с ростом числа недоношенных новорожденных, переживших критические состояния, ежегодно увеличивается количество детей-инвалидов [8, 9, 10]. По данным литературы, у 5–22% детей, рожденных весом менее 1000 г, в возрасте 7–9 лет выявляют задержку развития и поведенческие нарушения, у 27–71% детей в возрасте 12–14 лет выявляют речевые нарушения и ограничения в двигательной сфере [1, 6, 8, 9, 10, 11].

**Цель исследования:** разработать оптимальный клинко-диагностический алгоритм в выборе тактики лечения тяжелых форм внутриже-

лудочковых кровоизлияний у новорожденных, рожденных с критической незрелостью.

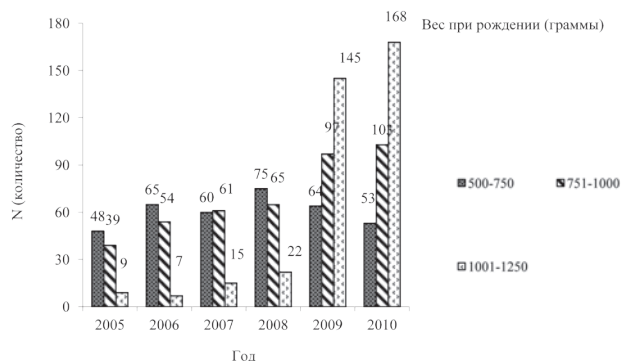
### Материал и методы

Клинические методы оценки: неврологический осмотр, педиатрическая шкала комы Глазго/Санкт-Петербург (Иова А.С., соавт. 1999) [7, 12]. Интраскопические методы диагностики: ультразвукография (УС), компьютерная томография (КТ), магнитнорезонансная томография (МРТ). При проведении УС использовали портативные (Pie Medical Scanner 100 (Нидерланды) и DC-6600 Mindray Ultrasound (Китай) и экспертные «Aloka SSD-1100» (Япония), Acuson «ASPEN» (США), «HDI-PHILIPS» (Голландия), «Toshiba Hario» (Япония) ультразвуковые аппараты. Для верификации выявленных на УС изменений использованы результаты аутопсии, КТ, МРТ. Методы статистики. Применяли описательную статистику (определение средней арифметической величины с вычислением стандартной ошибки средней величины) и математическую статистику (t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни). Статистические решения при анализе данных принимали на 5%-ном уровне значимости.

### Результаты и их обсуждение

За период 2005–2010 гг. в больнице получили лечение 1150 новорожденных с очень низкой

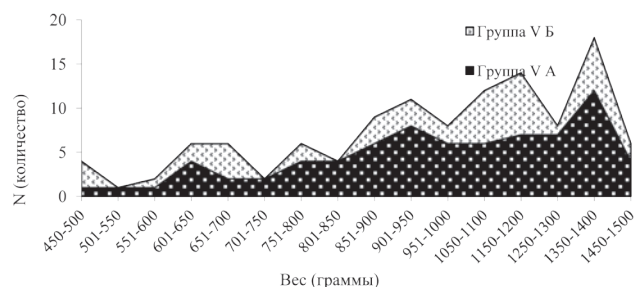
массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (рис. 1).



**Рис. 1.** Динамика поступления новорожденных с экстремальной недоношенностью за период 2005–2010 гг.

Таким образом, отражая общие тенденции в неонатологии, количество новорожденных с экстремальной незрелостью, в среднем, ежегодно увеличивается на 11,0%. Частота развития неонатальных ВЖК у новорожденных с экстремальной недоношенностью составила 27,8%, что согласуется с данными о средней частоте развития ВЖК в этой категории больных [3, 10, 14].

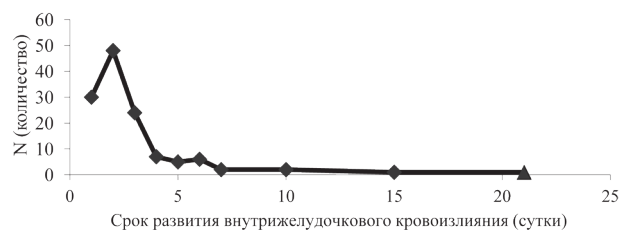
Критериями включения в группу были критическая недоношенность (25–32 недели гестации) и развитие внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) II и III степени по МКБ-10. Общая характеристика детей группы: n=125; возраст от 1 до 28 дня жизни (средний возраст 3,3±1,2 сутки; ДИ 3,01±3,3,5). Средний гестационный возраст детей – 28±1,2 недель, средний вес при рождении – 1054±28,4 г., средняя оценка по Апгар при рождении – 4,2±0,5/6,6±0,4 баллов. По исходу заболевания группа разделена на группу А – выживших новорожденных 82 (65,6%) и группу – умерших новорожденных 43 (34,4%). ВЖК II степени выявлено у 77 (61,6%) детей, ВЖК III степени – 48 (38,4%) детей. Проанализированы основные факторы, определяющие выживание младенцев с тяжелыми неонатальными ВЖК (рис. 2).



**Рис. 2.** Распределение новорожденных по весу

На рисунке 2 показано, что чаще выживали дети с массой тела более 1000 г.

Определены основные факторы риска развития ВЖК: возраст 1–4 сутки жизни ( $p<0,01$ ), низкая масса тела при рождении ( $p<0,001$ ), тяжесть состояния по Апгар <7 баллов ( $\chi^2=54,7$ ,  $p<0,001$ ), позднее введение сурфактанта ( $p<0,001$ ) и экстренное хирургическое вмешательство ( $p<0,001$ ). Агрессивные формы ретинопатии в сочетании с тяжелым поражением головного мозга выявлены у 84 (67,2%) детей, что характеризует частоту сочетанного поражения ЦНС и органов зрения ( $p<0,001$ ). У 101 (81,6%) детей развился респираторный дистресс-синдром, поэтому с рождения они получали искусственную вентиляцию легких. Распределение новорожденных по сроку развития ВЖК показано на рис. 3.



**Рис. 3.** Распределение новорожденных по сроку развития внутрижелудочкового кровоизлияния в IV группе

Из рис. 3 следует, что наибольший риск развития тяжелых ВЖК у новорожденных с критической незрелостью является возраст 1–4 дней жизни, что доказано корреляционной зависимостью ( $p<0,01$ ).

Врожденные пороки развития и склонность к генерализованным инфекциям у недоношенных новорожденных обуславливают большую частоту хирургических вмешательств. Частое развитие тяжелых ВЖК при острой хирургической патологии усугубляет тяжесть состояния новорожденных, что подтверждено высокой корреляционной зависимостью ( $\chi^2=21,02$ ,  $p<0,001$ ). Острое развитие судорожного синдрома ( $p<0,001$ ), синдрома апное ( $p<0,01$ ) или нарастания синдрома дыхательных расстройств ( $p<0,001$ ) у младенцев с критической незрелостью свидетельствуют о вероятном развитии перинатального инфаркта, что широко освещено в литературе [3, 14]. Необходимость в медикаментозной седации и однообразии основных неврологических нарушений при различных патологических состояниях у новорожденных с



критической незрелостью уменьшают значение клинических нарушений. В 86,4% случаев тяжесть состояния определялась данными ультразвуграфии (табл. 1).

Таким образом, среди общего числа новорожденных с тяжелыми формами ВЖК определено 24,8% детей с ВЖК II (С, D) и 28,0% больных с ВЖК III (В, С).

Ключевой проблемой лечения тяжелых neonатальных ВЖК являются геморрагический синдром и синдром окклюзионной гидроцефалии. Всего в хирургическом лечении ВЖК нуждалось 32,0% детей. Нейрохирургическое лечение состояло из 2 этапов: постановки вентрикулосубгалеального дренажа (ВСД) до санации ЦСЖ или, в случае формирования прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии, проведение внутрикулоперитонеального шунтирования после санации ЦСЖ [15]. Средний срок постановки вентрикулосубгалеального дренажа составил  $15,7 \pm 6,6$  суток. ВСД позднее 15 дня жизни проведено в 20,0% случаев, что было обусловлено тяжелым соматическим состоянием или другими оперативными вмешательствами, проводимыми приоритетно по жизненным показаниям. Санация ЦСЖ в среднем завершалась к началу 2 месяца жизни ( $57,4 \pm 14,8$  день жизни).

Степень «остаточной» вентрикуломегалии (ВМ) отражает тяжесть поражения белого ве-

щества мозговой паренхимы, что в дальнейшем определяет выраженность когнитивного и/или двигательного дефицита у ребенка и опубликовано в работах других авторов [7, 14]. Среди выживших, легкая ВМ (ШБЖ 16–17 мм) выявлена в 13,6% наблюдений, умеренная ВМ (ШБЖ 18–22 мм) – в 52,8% случаев, грубая ВМ (ШБЖ более 23 мм) – в 21,6% наблюдений (рис. 4).

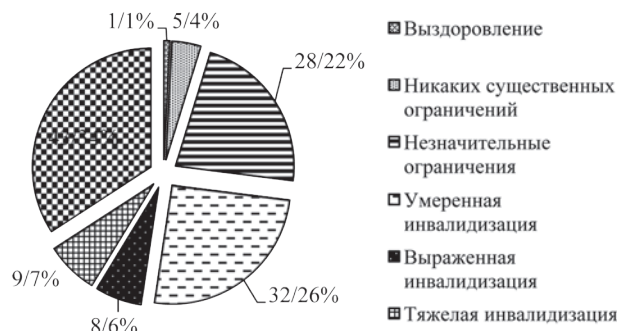


Рис. 4. Распределение детей по раннему неврологическому исходу

Таким образом, в 52,8% наблюдений этапное нейрохирургическое лечение постгеморрагической гидроцефалии имело хорошие и удовлетворительные неврологические исходы при условии полной санации ЦСЖ и отсутствии многоуровневой блокады ликворных путей ( $\chi^2=11,87, p<0,05$ ).

Таблица 1

**Распределение новорожденных по тяжести внутрижелудочкового кровоизлияния по результатам ультразвуграфии**

Степень ВЖК МКБ-10	Массивность кровоизлияния	Кол-во	
		Абс. ч.	%
II	A	19	15,2
	B	27	21,6
	C	18	14,4
	D	13	10,4
III	A	13	10,4
	B	23	18,4
	C	12	9,6
Всего		125	100,0

Всего в группе умерло 43 детей, что составило 34,4%. Это соответствует средним показателям летальности среди новорожденных с экстремальной недоношенностью в специализированных клиниках Европы [9, 13]. Общая характеристика умерших детей: средний вес – 1032,6±43,6 г., средний возраст на момент наступления летального исхода – 24,8±12,7 суток. Определена корреляционная связь наступления летального исхода от проведения экстренных экстракраниальных хирургических вмешательств ( $\chi^2=18,54$ ,  $p<0,05$ ). Наибольшая зависимость зафиксирована между наступлением летального исхода и развитием генерализованной инфекции ( $\chi^2=99,31$   $p<0,001$ ), а также у младенцев с многоуровневой окклюзией ликворных путей ( $\chi^2=11,87$ ,  $p<0,05$ ). Основные причины наступления летального исхода показаны в таблице 2.

Таблица 2

#### Основные причины наступления летального исхода

Нозология	Количество	
	Абс. ч.	%
Генерализованная инфекция	15	34,9
Врожденный порок развития	11	25,6
Внутрижелудочковое кровоизлияние	6	14,0
Незрелость	6	14,0
Асфиксия	5	11,6
Всего	43	100,0

Из таблицы 2 следует, что у 14,0% детей смерть была обусловлена изолированным ВЖК, у 86,0% младенцев выявлено сочетание факторов танатогеनेза. С этими результатами согласуются данные, полученные другими исследователями [7, 14].

#### Выводы

К корригируемым факторам риска развития тяжелых неонатальных внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных с экстремальной недоношенностью относят возраст 1–4 сутки жизни ( $p<0,01$ ), оценка по Апгар менее 7 баллов ( $\chi^2=54,7$ ,  $p<0,001$ ), позднее введение сурфактанта ( $p<0,001$ ) и проведение экстренного хирургического вмешательства ( $p<0,001$ ).

Основными некорригируемыми факторами риска развития тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у младенцев с экстремальной недоношенностью являются низкая

масса тела ( $p<0,001$ ), мужской пол ребенка и многоплодная беременность ( $p<0,001$ ).

Острое развитие судорожного синдрома, синдрома апное и/или нарастание синдрома дыхательных расстройств у младенцев с критической незрелостью свидетельствуют о вероятном развитии внутрижелудочкового кровоизлияния ( $p<0,001$ ).

Постановка вентрикулосубгалеального дренажа новорожденным с экстремально низкой и очень низкой массой тела в первые 15,7±6,6 суток от начала развития внутрижелудочкового кровоизлияния уменьшает степень остаточной вентрикуломегалии ( $p<0,001$ ).

Ранняя диагностика тяжелых неонатальных кровоизлияний у новорожденных с критической незрелостью и выбор необходимой лечебной тактики способствуют наступлению хороших и удовлетворительных неврологических исходов в 52,8% наблюдений ( $\chi^2=19,6$   $p<0,01$ ).

#### Литература

1. Johansson, S. Preterm Delivery, Level of Care, and Infant Death in Sweden: A Population-Based Study / S. Johansson, S. M. Montgomery, A. Ekbom et al. // *Pediatric*. – 2009. – Vol. 113. – P.: 1230 – 1235.
2. Jenkins, J. Socioeconomic inequalities in neonatal intensive care admission rates / J. Jenkins, E. McCall, E. Gardner et al. // *Arch dis child*. – 2009. – Vol. 10, fetal neonatal ed. – P.: 146 – 152.
3. Volpe, J.J. Brain injury in the premature infant – a complex amalgam of destructive and developmental disturbances / J.J. Volpe // *Lancet neurol*. – 2009. – Vol. 8. – P.: 110 – 124.
4. Procianoy, R.S. Neurodevelopmental Outcome of Appropriate and Small for Gestational Age Very Low Birth Weight Infants / R.S. Procianoy, M.S. Koch, R.C. Silveira // *J child neurol*. – 2009. – Vol. 24. – P.: 788 – 794.
5. Johansson, S. Preterm Delivery, Level of Care, and Infant Death in Sweden: A Population-Based Study / S. Johansson, S. M. Montgomery, A. Ekbom et al. // *Pediatric*. – 2009. – Vol. 113. – P.: 1230 – 1235.
6. Dyet, L.E. Natural History of Brain Lesions in Extremely Preterm Infants Studied With Serial Magnetic Resonance Imaging From Birth and Neurodevelopmental Assessment / L.E. Dyet, N. Kennea, S.J. Counsell et al. // *Pediatric*. – 2006. – Vol. 118. – P.: 536 – 548.
7. Крюков Е. 15-летний опыт применения вентрикулосубгалеального дренирования у недоношенных новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием / Е.Ю. Крюков,

Ю.А. Гармашов, С.А. Сотников и др. // Нейрохир. и неврол. дет. возраста – 2014. – №2. – С.: 10–18.

8. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden / Express group, et al // JAMA. – 2009. – Jun. 3. - Vol. 301. - № 21. – P: 2225-2233.

9. Celik, I.H. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center / I.H. Celik, G. Demirel, F.E. Canpolat // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2013. – Mar. - Vol. 26. - № 5. – P:459-462.

10. Rees, C.M. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis / C.M.Rees, A.Pierro, S. Eaton et al. // Arh dis child. - 2007. --Vol. 92, fetal neonatal ed. – P: 193 – 198.

11. Glass, H.C. Clinical Neonatal Seizures are Independently Associated with Outcome in Infants at Risk for Hypoxic– Ischemic Brain Injury / H.C. Glass, D. Glidden, R.J. Jeremy et al. // J pediatr. – 2009. –Vol. 19. – P: 123 – 129.

12. Семенов, О.Г. Оптимизация высоко-технологической медицинской помощи новорожденным с тяжелыми формами внутрижелудочковых кровоизлияний (нейрохирургические аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Г. Семенов. – СПб., 2010. – 31 с.

13. Ancel, P–Y. Cerebral Palsy Among Very Preterm Children in Relation to Gestational Age and Neonatal Ultrasound Abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study / P– Y. Ancel, F. Livinac, B. Larroque et al. // Pediatric. – 2009. – Vol. 117. – P: 828 – 835.

14. Потешкина, О. В. Ранние и отдаленные результаты лечения внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных с помощью вентрикулосубгалеального дренирования резервуар–катетером: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Потешкина. – СПб., 2008. – 26 с.

15. Иова А.С. Устройство для дренирования внутричерепных полостей (резервуар–катетер): Патент на изобретение РФ № 2240151; опубл. 20.11.2004.

*Щугарева Л.М.*

Тел.: 8(921) 965-79-32

E-mail: neurodoctor@mail.ru

**Щугарева Л.М., Иова А.С., Крюков Е. Ю., Сотников С.А.** Пути совершенствования нейрорадиологической тактики при внутрижелудочковых кровоизлияниях тяжелой степени у новорожденных с очень низкой и экстремально-малой массой тела // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 7–11.

## IMPROVED NEUROLOGICAL ASSESSMENT OF SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY BIRTH WEIGHT

*Schugareva L.M., Iova A.S., Kryukov E.Y., Sotnikov S.A.*

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov,  
Department of Pediatric Neurology and Neurosurgery, Saint Petersburg

Neurological outcomes in severe intraventricular hemorrhage in infants with very prematurity determined by correctable and uncorrectable factors of bleeding. The aim of the study was to develop an optimal clinical diagnostic algorithm in selection of treatment of severe intraventricular hemorrhage in infants born with critical immaturity. During the period 2005-2010. He received treatment at the hospital in 1150 infants with very low birth weight (VLBW), and extremely low birth weight (ELBW). We used clinical methods of evaluation: neurological examination, pediatric Glasgow Coma Scale / Saint Petersburg (Iova A.S. et al., 1999). Diagnostic methods: ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI).

Ways of improving diagnostic tactics depending on the risk factors and the dynamic clinical and ultrasonographic evaluation. Adoption subgaleal drainage when post-hemorrhagic ventriculodilatation improves early neurological outcomes in children.

**Keywords:** newborn, extreme prematurity, intraventricular hemorrhage, subgaleal drainage, early neurological outcomes.

### Authors

Schugareva L.M.

Tel.: 8(921) 965-79-32

E-mail: neurodoctor@mail.ru

Schugareva L.M., Iova A.S., Kryukov E.Y., Sotnikov S.A. Improved neurological assessment of severe intraventricular hemorrhage in newborns with very low and extremely birth weight // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 7–11.

## ЗНАЧЕНИЕ ТОРАКОСКОПИИ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ТРАВМЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Д.А. Зайцев<sup>1</sup>, К.Н. Мовчан<sup>1,2</sup>, В.В. Лищенко<sup>1</sup>, А.С. Великоречин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

В данной работе описывается система лечебно-диагностических мероприятий у пострадавших с травмой груди различного характера. В основу системы вошло применение первичной торакоскопии под местным обезболиванием во время выполнения дренирования плевральной полости и целесообразность построения лечебно-диагностической помощи по синдромальному признаку.

Целью исследования явилось улучшение результатов обследования и лечения пострадавших с травмой груди на основании разработки оптимального лечебно-диагностического алгоритма с использованием различных видов торакоскопий.

Среди клинических наблюдений (330 пациентов) выделены 2 группы: контроля и исследования. В группе контроля (175 пострадавших) применялись традиционные методы обследования и лечения, в группе исследования (155 пострадавших) лечебно-диагностическая программа включала в себя выполнение различных вариантов торакоскопии.

Сравнивая результаты и эффективность лечения в двух группах, можно констатировать, что лечебно-диагностический алгоритм (с применением первичной торакоскопии во время штатного дренирования плевральной полости), использованный у пациентов группы исследования, позволяет сократить количество торакотомий в 2 раза. В группе контроля торакоскопии были выполнены напрасно четырем (14,3%) среди 28 пострадавших, а торакотомия трем (9,4%) из 32 пострадавших. При выполнении первичной ТС противопоказаний к ее выполнению не было ни в одном случае, что позволяет считать ТС необходимым «элементом» при проведении дренирования плевральной полости, в случаях оказания медицинской помощи пациентам с травмой груди. Время, затрачиваемое на диагностику, и определение дальнейшей тактики в группе исследования, составило 5 – 10 мин, тогда как в группе контроля требовалось от 20 до 60 мин.

Использование комплекса лечебно-диагностических мероприятий оказания круглосуточной неотложной хирургической помощи пациентам с травмой груди, поступившим в ЛПУ, где по штату не предусмотрено торакальное отделение и дежурный торакальный хирург, себя оправдывает, т.к. он основан на обоснованном использовании как традиционных методов обследования больных и пострадавших, так и на широком внедрении в клиническую практику инновационных технологий лечебно-диагностического процесса (УЗИ плевральной полости и перикарда, рациональном использовании торакоскопии при осуществлении дренирования плевральной полости и др.).

**Ключевые слова:** травма груди, торакоскопия.

### Введение

Проблемы оказания хирургической помощи пациентам с заболеваниями и повреждениями органов грудной клетки (ОГК) сохраняются [1]. Даже при оснащении стационаров современным лечебно-диагностическим оборудованием оно часто не эксплуатируется в круглосуточном режиме, а в составе дежурной бригады обычно не предусмотрена работа торакального хирурга [2]. В этих случаях ответственность за оказание медицинской помощи (МП) пациентам с патологией ОГК возлагается на хирургов общего профиля, которые в таких случаях часто основываются су-

губо на личном опыте, не используя возможности современных методов обследования и лечения больных и пострадавших [1, 3]. Так, в частности, происходит в отношении видеоторакоскопии (ВТС), выполнение которой, нередко необоснованно, ассоциируется с осуществлением крайне сложной и травматичной торакотомией, проводимой под наркозом [4]. Предметом научных дискуссий остаются показания/противопоказания к торакоскопии (ТС) и оптимальные сроки для ее выполнения [3, 5, 6]. Единых алгоритмов действий специалистов при необходимости осуществлять ТС также пока нет. Поэтому изучение особен-

ностей использования ТС в стационарах при оказании МП пациентам с повреждениями ОГК представляет особый интерес для медицинской науки и практики.

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на основании анализа данных о 330 пациентах Александровской больницы Санкт-Петербурга (клинической базе кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова). Все они в период с 2007 по 2011 г. госпитализировались в данную медицинскую организацию (МО) в связи с травмой грудной клетки (ГК) различного генеза. Среди клинических наблюдений выделены 2 группы: контроля и исследования. В группе контроля (175 чел.) применялись традиционные методы обследования и лечения пациентов, в группе исследования (155 пострадавших) лечебно-диагностическая программа включала в себя обязательное выполнение различных видов ТС. Возраст пострадавших с травмой ГК колебался от 18 до 65 лет (в среднем –  $37 \pm 5,2$  лет). Как в группе контроля, так и группе исследования большинство пациентов с травмой ГК составили мужчины трудоспособного возраста (до 60 лет) – 253 (77%), что подчеркивает социальную значимость проблемы (табл.1).

В процессе исследования применялся ряд методов: клиническое обследование; лабораторные методики (клинические, биохимические, микроскопические, цитологические, бактериологические); лучевые: рентгенологические исследования (полипозиционная рентгенография и рентгеноскопия грудной клетки, мультиспи-

ральная компьютерная томография (МСКТ), рентгенография брюшной полости, контрастные исследования – плеврография), ультразвуковое исследование (УЗИ) – навигационная сонография плевральных полостей, перикарда и брюшной полости; морфологические.

Оценку состояния пациентов проводили по интегральным шкалам: 1) ASA (американской ассоциации анестезиологов) – в плане определения степени тяжести операционно-анестезиологического риска; 2) AIS (Abbreviated Injury Scale) – в плане оценки тяжести изолированных повреждений – по индексу тяжести травмы (анатомическому показателю при установленном характере и объеме повреждений); 3) ISS (Injury Severity Score) – в плане оценки тяжести сочетанных повреждений.

В случаях травмы ГК, пострадавшим с пневмо- и гемотораксом традиционно выполнялось дренирование плевральной полости – ДПП, после чего принималось решение об осуществлении торакотомии, которую выполняли при продолжающемся внутриплевральном кровотечении, признаках ранения или тампонады сердца и при обоснованном подозрении на его ранение. Эпизодически при традиционном подходе выполнялась видеоторакоскопия под наркозом. Так делалось при гемотораксе в случаях необходимости исключения проникающего ранения ГК с повреждением внутренних органов, а также при подозрении на продолжающееся кровотечение в ПП с интенсивностью до 200 мл в час.

В случае множественных переломов ребер без реберного клапана традиционно, для снятия болевых явлений при дыхательных экскурсиях ГК и восстановлении эффективности дыхания выполнялись межреберные спирт-новокаиновые

Таблица 1

### Распределение пациентов с травмой ГК с учетом гендерных и возрастных особенностей

Возрастные группы	Число пациентов, которым лечение проводилось				Всего
	Традиционно		С использованием ТС		
	Мужчин	Женщин	Мужчин	Женщин	
От 18 до 25	39	9	29	6	83
От 26 до 35	42	10	36	9	97
От 36 до 45	19	5	25	11	60
От 46 до 55	23	9	18	6	56
От 56 до 65	13	6	11	4	34
Всего мужчин и женщин	136	39	119	36	330
Всего пациентов	175		155		330

Примечание: ТС – торакоскопия.

блокад. Пострадавшим, у которых по клиническим и рентгенологическим данным определялся переднебоковой или боковой реберные клапаны, фиксация последнего осуществлялась параоссально спицами Киршнера.

Торакоскопия, выполняемая под местным обезболиванием (м/а), рассматривалась основным инновационным лечебно-диагностическим мероприятием при оказании МП пострадавшим с травмой ГК. Исследование осуществляли, используя жесткий торакоскоп (Германия) с прямой и косой (30 градусов) оптикой диаметром 8 мм, с световодом и осветителем, аспиратором для сбора жидкости, набором для торакоцентеза с внутренним диаметром гильзы троакара 5–9 мм. Видеоторакоскопические вмешательства под м/а выполняли, используя видеокомплексы отечественного предприятия «ЭФА» и немецкой фирмы Karl Storz. При пневмотораксе ТС под м/а, как правило, выполняли в III–IV межреберье по передней подмышечной линии, а также в точке, оптимальной для безопасного выполнения торакоцентеза при гемотораксе (чаще VII или VIII межреберье, по средней или задней подмышечной линии). Такой вид ТС, обозначаемый как первичная (ориентировочная), выполнялся при любом ДПП у пострадавших с травмой ГК. В этих случаях ПП оказывается уже как бы подготовленной для осмотра. При этом ТС является элементом ДПП под м/а. Наиболее подходящими для этой цели являются приборы с инструментальным каналом, позволяющим аспирировать жидкость из ПП, и непосредственно при осмотре плевральной полости собирать кровь для реинфузии. По результатам первичной ТС принималось решение о целесообразности выполнения ВТС или сразу торакотомии.

Посредством ТС под м/а оказывается возможным выявить: продолжающееся кровотечение в плевральную полость и его источник, повреждения диафрагмы, свернувшийся гемоторакс и его объем. Кроме того, ТС также представляет собой элемент лечения (аспирация жидкой части содержимого ПП, диатермокоагуляция поверхностных ран легкого и мягких тканей и др.).

При множественных переломах ребер без реберного клапана и с самостоятельным дыханием – без ИВЛ, пострадавшим (с целью купирования болевого синдрома и восстановления эффективности дыхания) субплеврально устанавливался катетер для проводниковой анестезии посредством использования набора для эпидуральной анестезии, что позволяло отказаться от выполнения многократных пункционных межреберных блокад.

В случаях формирования реберных клапанов у пострадавших, относящихся к группе исследования, тактика была аналогичной таковой у пострадавших контрольной группы – стабилизация достигалась фиксацией спицами Киршнера.

В ряде случаев ТС завершали оставлением гильзы троакара в грудной стенке. При этом ДПП осуществлялось через гильзу с помощью катетера Фолея, что важно для профилактики осложнений перед интубацией трахеи, если возникает необходимость в проведении пациентам наркоза при операциях в других областях тела (например, трепанации черепа при признаках компрессии или дислокации мозга, лапаротомии/скопии и др.). Установка гильзы в ПП также осуществлялась для динамического наблюдения за отделяемым из нее. Этот прием позволяет проводить лечебно-диагностические мероприятия в режиме «damage – control».

При выявлении во время первичной ТС свернувшегося гемоторакса (без признаков продолжающегося кровотечения у пострадавших с сочетанной травмой средней и тяжелой степени, когда выполнение операции под наркозом может только усугубить тяжесть их состояния) после стабилизации состояния пациентов свертки крови удаляли из ПП, применяя протеолитические ферментативные препараты (террилитин). Завершали ТС дренированием ПП двухпросветной трубкой. На законченный случай требуется от 2 до 5-кратных сеансов введения раствора террилитина.

Статистический анализ данных проводили в пакете прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft, Inc., 2004). Статистическая обработка полученных данных проводилась методом построения вариационных рядов с последующим расчетом средней арифметической и среднего квадратического отклонения изучаемого показателя. Достоверность разности средних величин определяли по критерию «р». Для получения оценки вероятности р использованы непараметрические критерии Стьюдента, Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Почти в половине наблюдений при травме ГК констатированы костные повреждения – 159 из 330 (табл. 2). Пневмоторакс и гемотораксом отмечен в 52% и 39% соответственно. Основным источником пневмоторакса оказывались: ранения легкого (19%). Гемоторакс развивался вследствие ранений сердца (3%), легкого (19%), повреждений сосудов грудной стенки (13%) и диафрагмы (6%).

**Распределение случаев травмы ГК с учетом характера повреждений**

Повреждения, сопряженные с	Число наблюдений (%) при которых лечение проводилось		Всего (%)
	Традиционно	Инновационно	
Пневмотораксом	87 (56)	84 (54)	171 (52)
Повреждением костей	95 (54)	64 (41)	159 (48)
Гемотораксом (в т.ч. свернувшимся)	68 (39)	61 (39)	129 (39)
Ранением легкого	34 (19)	29 (19)	63 (19)
Ранением межреберных сосудов	19 (11)	13 (8)	32 (10)
Ушибом легкого	17 (10)	14 (9)	31 (9)
Ранением (разрывом) диафрагмы	8 (5)	11 (7)	19 (6)
Ранением сердца	6 (3)	4 (3)	10 (3)
Повреждение внутр. грудной артерии	5 (3)	4 (3)	9 (3)
Ушибом сердца	3 (2)	4 (3)	7 (2)
Формированием «реберного клапана»	3 (2)	4 (3)	7 (2)
Напряженной эмфиземой средостения	3 (2)	2 (1)	5 (1)
Всего в группах	433*	381*	814*
Всего	175 (100)	155 (100)	330 (100)

Примечание: \* – в 287 наблюдениях верифицированы два и более повреждений.

В 79% случаев среди пострадавших при травмах ГК верифицированы изолированные повреждения (табл. 3).

При изолированной травме ГК преобладали случаи минимальных степеней анестезиологиче-

ского риска – 1–3. А в наблюдениях сочетанной травмы констатировались наивысшие (3–5) степени возможного неблагоприятного исхода (табл. 4).

Как при изолированной, так и при сочетанной травмах ГК преобладали среднетяжелые повреждения (табл. 5).

Таблица 3

**Распределение случаев травмы ГК с учетом ее множественности**

Группы пациентов, лечившихся	Число наблюдений (%) травмы		
	Изолированной	Сочетанной	Всего
Традиционно	136 (78)	39 (22)	175 (100)
Инновационно	126 (81)	29 (19)	155 (100)
Всего	262 (79)	68 (21)	330 (100)

Примечание: ГК – грудная клетка.

Таблица 4

**Распределение случаев травмы ГК с учетом степени тяжести операционно-анестезиологического риска**

Степени риска по шкале ASA	Число пациентов, лечившихся					
	Традиционно при травме			Инновационно при травме		
	Изолированной	Сочетанной	Всего	Изолированной	Сочетанной	Всего
1	34	-	34	31	-	31
2	31	1	32	37	2	39
3	36	12	48	29	8	37
4	29	19	48	25	14	39
5	6	7	13	4	5	9
Всего	136	39	175	121	29	155

Примечание: ГК – грудная клетка.

Таблица 5  
Показатели тяжести повреждений  
у пострадавших с травмой груди

Группы пациентов лечившихся	Показатели (в баллах) тяжести при травме $\bar{x} \pm m_x$	
	Изолированной (по шкале AIS)	Сочетанной (по шкале ISS)
Традиционно, n = 175	2,7±0,1	29,9±0,3
Инновационно, n = 155	2,8±0,1*	37,7±0,4*

Примечание: \* - разница с группой контроля не достоверна (p>0,05).

В группе пациентов, лечившихся инновационно, первичная ТС осуществлена всем пациентам (табл. 6). На основании ее данных торакотомия выполнена в 10% наблюдений, в группе контроля в 18%. ВТС под наркозом в группе исследования проведены в 39% против 18% в группе больных, которым обследование выполнялось традиционно. В группе исследования у 51% после ТС, под м/а не потребовалось выполнение ВТС под наркозом или торакотомии.

Применяя протеолитические ферменты при лечении 11 пострадавших в течение 1–5 суток, удалось полностью ликвидировать свертки крови без ВТС санации под наркозом с ИВЛ и без торакотомии (табл. 7).

Таблица 6

Объемы лечебно-диагностических мероприятий, с учетом тактики оказания МП  
пациентам при травме ГК

Группы пациентов, лечившихся	Лечебно-диагностические мероприятия	Показания к выполнению мероприятий	Число проведения (%)
Традиционно n = 175	Дренирование плевральной полости	Пневмо-, гемоторакс; гемопневмоторакс	115 (66)
	Торакотомия	Продолжающееся внутриплевральное кровотечение; ранение сердца (тампонада сердца); нарастание газового синдрома некупируемого формальным дренированием	32 (18)
	Видеоторакокопия под наркозом	Гемоторакс; продолж. кровотечение до 200 мл в час; когда нельзя исключить проникающее ранение груди	28 (16)
	Межреберные блокады 1 % р-ром лидокаина	Переломы ребер	89 (51)
	Стабилизация грудной стенки спицами Киршнера	«реберный клапан»	3 (1,7)
Инновационно n = 155	Первичная торакокопия во время штатного дренирования плевральной полости	Пневмо-, гемоторакс, гемопневмоторакс	155 (100)
	Видеоторакокопия	Повреждения, которые по данным ПТС, возможно ликвидировать используя ВТС под наркозом	60 (39)
	Торакотомия	Результаты первичной ТС (продолж. кровотечение, ранение, тампонада сердца, разрыв диафрагмы)	16 (10)
	Установка субплеврального катетера для проводниковой анестезии 1% р-ром лидокаина	Переломы ребер, после выполнения торакотомии	54 (35)
	Стабилизация грудной стенки спицами Киршнера	«реберный клапан»	4 (3)
Применение протеолитических ферментов (террилитин)	Свернувшийся гемоторакс	11 (7)	

Примечание: ПТС – первичная торакокопия; ВТС – видеоторакокопия; ТС – торакокопия.



Таблица 7  
**Распределение случаев свернувшегося гемоторакса с учетом его объемов и кратности введения ферментов**

Объемы свернувшегося гемоторакса (в мл)	Число наблюдений	Кратность введений ферментов
300–400	8	3
500–800	3	5
Всего	11	8

У 79 среди 155 пациентов, подвергшихся первичной ТС под м/а, в процессе оказания МП не потребовалось выполнение ВТС под наркозом с ИВЛ (табл. 8). Им также не было необходимости осуществлять торакотомию. Таким образом, при установлении точного топического диагноза более чем в 51% случаев группы иссле-

дования манипуляции завершились ДПП. Приходится констатировать, что у 7 пострадавших группы контроля выполнение ВТС под наркозом и торакотомия оказалось напрасным ввиду отсутствия продолжающегося кровотечения.

В целом, в группе исследования лечебно-диагностические мероприятия строились по синдромальному признаку [7], без акцента на вид травмы (открытая или закрытая). При этом особое внимание обращалось на возможность повреждения того или иного органа и его конкретный «вклад» в тяжесть того или иного синдрома. Это позволило унифицировать и оптимизировать все лечебно-диагностические мероприятия, проводящиеся в этих случаях одновременно.

Возможности торакоскопии под местной анестезией в диагностических целях по эффек-

Таблица 8

**Распределение манипуляций и оперативных пособий с учетом частоты их выполнения при травме ГК**

Лечебно-диагностические мероприятия	Технологии манипуляций и оперативные вмешательства	Число пациентов (%), лечившихся	
		Традиционно	Инновационно
Эвакуация из плевральных полостей жидкостей и воздуха при отсутствии продолжающегося кровотечения	Стандартное дренирование плевральной полости	115 (66)	–
	ТС под м/а	–	54 (35)*
	ВТС под наркозом	4 (2)	–
	Торакотомия	3 (2)	–
Диатермокоагуляция сосудов межреберья и мягких тканей	ВТС под наркозом	5 (3)	15 (10)
	ТС под м/а	–	12 (8)*
Диатермокоагуляция поверхностных ран легкого	ВТС под наркозом	15 (9)	–
	ТС под м/а	–	13 (8)*
	Торакотомия	15 (9)	–
Ушивание раны легкого	ВТС под наркозом	–	23 (15)
	Торакотомия	2 (1)	4 (3)
Ушивание раны диафрагмы	ВТС под наркозом	–	7 (5)
	ВТС под наркозом	3 (2)	13 (8)
Клипирование межреберных артерий и вен	Торакотомия	6 (3)	4 (3)
	Торакотомия	4 (2)	6 (4)
Ушивание раны сердца	Торакотомия	4 (2)	6 (4)
Ушивание глубокой и обширной раны легкого	Торакотомия	4 (2)	6 (4)
Клипирование внутренней грудной артерии	ВТС под наркозом	–	2 (1)
Лигирование внутренней грудной артерии	Торакотомия	1 (0,5)	2 (1)
Всего 330		175 (100)	155 (100)

Примечание: \* – в 79 случаях ТС удалось завершить, без ВТС под наркозом и торакотомии; ГК – грудная клетка; ТС – торакоскопия; ВТС – видеоторакоскопия.

тивности не уступают таковым при ВТС, выполняемой под наркозом, и позволяют установить точный топический диагноз. Данные сравнения чувствительности, специфичности и точности методов для верификации продолжающегося внутриплеврального кровотечения позволяют считать, что ТС под м/а и ВТС под наркозом превосходят остальные методы диагностики (табл. 9).

Аналогичные результаты отмечаются и при анализе сведений об объеме свернувшегося ге-

моторакса: ТС и ВТС в плане диагностической ценности существенно превосходят лучевые методы диагностики (табл. 10).

Оценивая показатели ценности представленных диагностических методов исследования при повреждениях диафрагмы, обращает внимание низкая точность традиционного ДПП, в то время, как ТС и ВТС, как и в предыдущих сравнениях превосходят другие методы диагностики (табл. 11).

Таблица 9

### Характеристика диагностических тестов при продолжающемся кровотечении в плевральную полость

Характеристики диагностических тестов	Количественные выражения (в %) характеристик при использовании				
	ТС под м/а	ВТС под наркозом	Лучевых методов		Пробы Рувилуа-Грегуара
			Rg-графия	УЗИ	
Чувствительность	93,9*	94,5*	63,6	75,6	78,5
Специфичность	91,2*	87,7*	57,9	71,9	73,4
Точность	90,6*	91,8*	60,5	73,8	75,3

Примечание: ТС – торакоскопия; ВТС – видеоторакоскопия;

\* отличия достоверны –  $p < 0,05$ , (критерий Фишера  $\chi^2$ , в сравнении с лучевыми методами и пробой Рувилуа – Грегуара).

Таблица 10

### Характеристики диагностических тестов при верификации объема свернувшегося гемоторакса

Характеристики диагностических тестов	Показатели при				
	ТС под м/а	ВТС под наркозом	Лучевых методах		
			Rg-графии	УЗИ	Плеврографии
Чувствительность	94,8*	95,9*	64,2	79,2	67,1
Специфичность	88,5*	88,7*	59,1	75,6	64,3
Точность	91,7*	92,8*	61,5	72,8	65,7

Примечание: ТС – торакоскопия; ВТС – видеоторакоскопия

\* отличия достоверны -  $p < 0,05$ , (критерий Фишера  $\chi^2$ , в сравнении с лучевыми методами).

Таблица 11

### Характеристика диагностических тестов в верификации повреждения диафрагмы

Характеристики диагностических тестов	Показатели при				
	ТС под м/а	ВТС под наркозом	Лучевых методах		ДПП
			Rg-графии	УЗИ	
Чувствительность	93,2	94,6	69,3	55,4	23,3
Специфичность	90,4	91,5	62,2	49,9	21,6
Точность	88,6	89,3	65,6	53,2	19,8

Примечание: ТС – торакоскопия; ВТС – видеоторакоскопия; ДПП – дренирование плевральной полости; \* –  $p < 0,05$ , (критерий Фишера  $\chi^2$ , в сравнении с методами лучевой диагностики и ДПП).

Нарис. 1 представлен предлагаемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при травме ГК. При выявлении пневмоторакса, гемопневмоторакса или гемоторакса рентгенологическим исследованием и УЗ-сканированием ПП выполняли ДПП совмещая с первичной ТС, по данным которой принимались решения о последующих лечебно-диагностические мероприятиях: окончательное ДПП, конверсия в ВТС или торакотомия под наркозом.

Сравнивая результаты и эффективность лечения травм ГК в двух группах исследования, можно констатировать, что предложенный алгоритм лечебно-диагностической тактики позволяет сократить в группе исследования количество случаев выполнения торакотомии в 2 раза (табл. 12). В группе контроля торакотомия

выполнена у 32 (18,3%) из 175 пострадавших, тогда как в группе исследования их количество составило всего 16 (10,3%) из 155 пострадавших. Напрасно ТС и торакотомия под наркозом в группе исследования не выполнялись ни разу, тогда как в группе контроля ТС выполнена напрасно у 4 (14,3%) человек среди 28 пострадавших, а торакотомия 3(9,4%) из 32 пострадавших.

Противопоказаний к выполнению первичной ТС не было ни в одном случае, что позволяет считать ее необходимым «элементом» штатного ДПП в случаях оказания МП пациентам с травмой ГК. Сроки лечения у пострадавших с травмой ГК в группе исследования составили 7–15 суток (в среднем  $11 \pm 4,2$  суток), тогда как, в группе контроля – 10–25 суток, в среднем  $17 \pm 7,3$  суток (табл. 13).

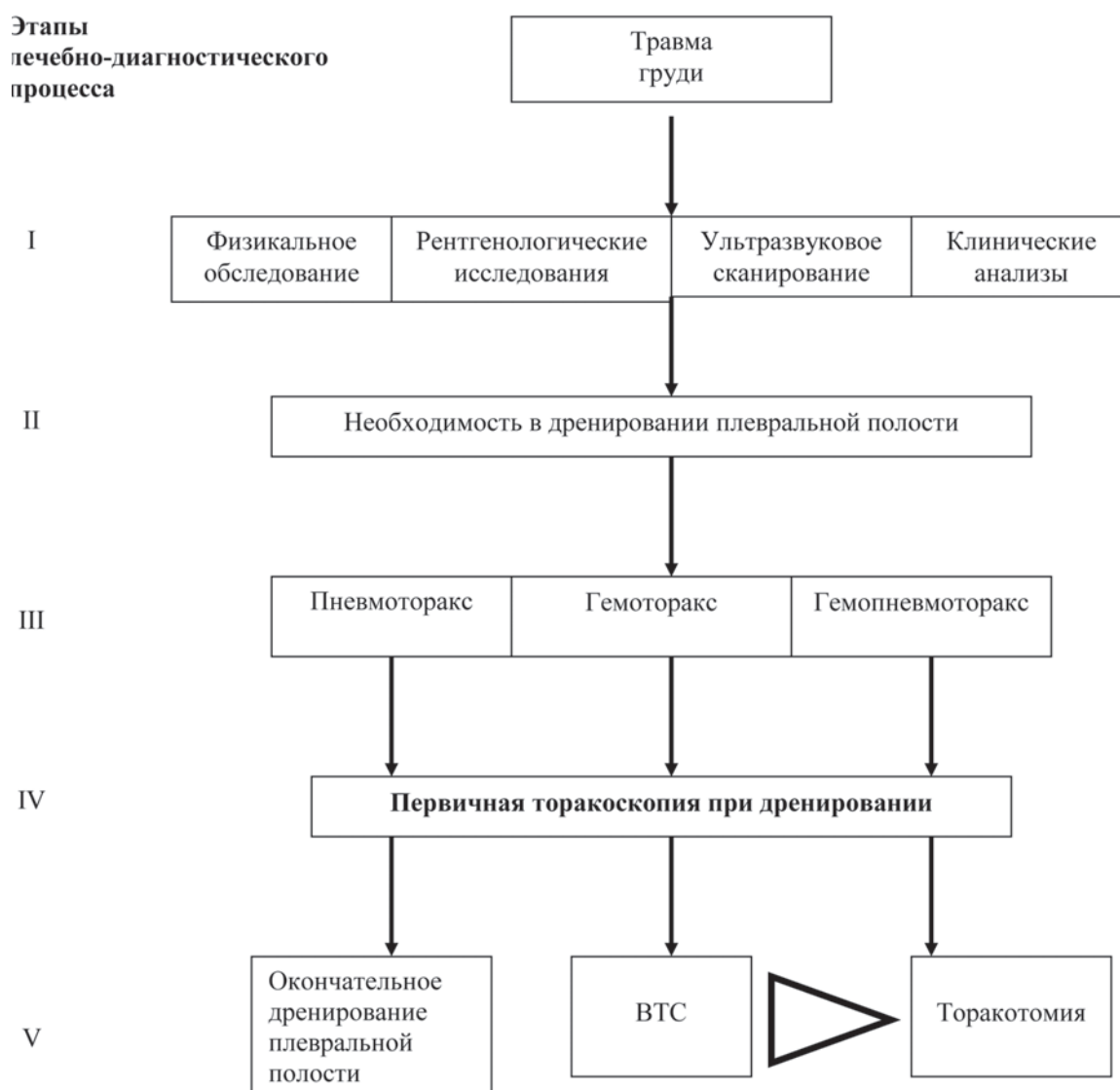


Рис. 1. Этапы алгоритма оказания МП пострадавшим с травмой ГК

**Показатели эффективности лечебно-диагностической тактики у пострадавших с травмой ГК**

Оперативные пособия		Число (%) пациентов, лечившихся			
		Традиционно, n=175		Инновационно, n=155	
ДПП как окончательный вариант лечения		115 (66)		—	
ТС под м/а с окончательным дренированием ПП		—		79 (51)	
Торакотомия	Напрасная	3	32 (18)	-	16 (10)
	Лечебная	29		16	
ВТС	Напрасная	4	28 (16)	-	60 (39)
	Лечебная	24		60	

Примечание: ГК – грудная клетка; ДПП – дренирование плевральной полости; ПП – плевральная полость; ТС – торакоскопия; ВТС – видеоторакоскопия;

\* – критерий Фишера  $\chi^2$ .

**Распределение случаев негативных состояний, выявляемых у пострадавших с травмой ГК при разной лечебно-диагностической тактике**

Негативные состояния	Число наблюдений (%) при тактике лечения	
	Традиционной	Инновационной
Эмпиема плевры после дренирования	1 (1)	—
Гемоплеврит	7 (4)	1 (1)
Нагноение торакотомной раны	2 (6)	—
Недиагностированный свернувшийся гемоторакс	5 (3)	—
Летальный исход	1 (4)	—
Всего пострадавших	175 (100)	155 (100)
Сроки лечения (в среднем)	10–25 (17±7)	7–14 (11 ± 3)

Примечание: ГК – грудная клетка.

При сравнении сроков лечения пострадавших по предложенному алгоритму, с таковыми у пациентов, лечившихся общепринятыми методами, продолжительность госпитализации оказалась меньше на 6 суток в пользу применения инновационных технологий.

Показатели встречаемости негативных состояний, выявленных у пострадавших групп исследования, позволяют считать, что предлагаемые инновационные лечебно-диагностические мероприятия оптимизируют тактику оказания МП пострадавшим с травмой ГК.

Как следует из данных табл. 14, показатель общей летальности при использовании инновационной программы лечебно-диагностических мероприятий снизился с 14 до 9%. В 22,3% наблюдениях среди пострадавших группы, где использована традиционная тактика при сочетанной травме средней и тяжелой степени тяжести, летальный исход отмечен в 14,9% случаев. При

усовершенствованной тактике летальный исход отмечен в 9% случаев в сроки от момента поступления до 7–8 суток, что на 18% ниже, чем при традиционных технологиях обследования и лечения пациентов.

**Заключение**

Результаты исследования позволяют считать, что использование алгоритма оказания круглосуточной неотложной хирургической помощи с использованием торакоскопических технологий при обследовании и лечении пациентов с травмой ГК, поступающих в ЛПУ, в штате которых не предусмотрены торакальное отделение и должность торакального хирурга, себя оправдывает. В этих случаях порядок выполнения лечебно-диагностического процесса основан на рациональном и комплексном использовании как традиционных методов обследования больных и пострадавших, так и на целенаправленном использовании инноваци-

онных технологий (УЗИ плевральной полости и перикарда, рациональное применение различных видов торакоскопии при дренировании плевральной полости и др.). Отсутствие в медицинской организации официального статуса на предмет

осуществления мероприятий по профилю «торакальная хирургия» не может быть поводом для отказа от выполнения торакоскопии пациентам, в ней нуждающимся, что особенно важно в случаях оказания медицинской помощи пострадавшим с травмой грудной клетки.

Таблица 14

## Показатели оценки лечебно-диагностической тактики в группах исследования

Характеристики	Показатели в группах пострадавших при тактике	
	Традиционной (n=175)	Инновационной (n=155)
Время, затрачиваемое на диагностику и определения тактики (мин)	20–60	5–10**
Частота случаев напрасных манипуляций под наркозом (%)	12	-
Продолжительность ДПП (мин)	9,2±0,1	3,8±0,1*
Общая частота осложнений (%)	34,9	5,1**
Продолжительность лечения (дни)	10–25 (17±7,3)	7–15 (11 ± 4,2)**
Частота случаев смертельных исходов (%)	14,9	9,0**

Примечание: ДПП – дренирование плевральной полости;

\* –  $p < 0,05$ , (критерий Фишера  $\chi^2$ ); \*\* –  $p < 0,01$ .

## Литература:

1. Щербук, Ю.А. Торакоабдоминальные ранения сопровождающиеся шоком / Ю.А. Щербук., С.Ф. Багненко., А.Н. Тулупов // СПб.: «Фирма Стикс», 2007. – 363 с.

2. Цыбуляк, Г.Н. Частная хирургия механических повреждений / Г.Н. Цыбуляк // – СПб.: «Гиппократ», 2011. – 570 с.

3. Балабанова, О.В. Возможности эндовидеоторакоскопии в диагностике и лечении гемоторакса при травме груди: дисс. ...канд. мед. наук / О.В. Балабанова. – СПб., 2008. – 170 с.

Д.А. Зайцев

Тел.: +7-911-032-68-73

E-mail: b15@zdrav.spb.ru

4. Гуманенко, Е.К. Военно-полевая хирургия / под редакцией Е.К. Гуманенко. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 763 с.

5. Жестков, К.Г. Торакоскопическая хирургия / К.Г. Жестков // Обзор материалов VIII съезда РОЭХ. – М., 2005. – 19 с.

6. Шулутко, А.М. Эндоскопическая торакальная хирургия / А.М. Шулутко, А.А. Овчинников, О.О. Ясногородский, И.Я. Мотус // – М., 2006. – 392 с.

7. Вагнер, Е.А. Разрывы бронхов / М.И. Перельман, А.П. Кузьмичев // Пермь. – 1985. – 185 с.

Д.А. Зайцев, К.Н. Мовчан, В.В. Лищенко, А.С. Великоречин Значение торакоскопии в улучшении результатов обследования и лечения пациентов, подвергшихся травме грудной клетки // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 12–22

---

## THE VALUE OF THORACOSCOPY IN IMPROVING THE RESULTS OF EXAMINATION AND TREATMENT OF PATIENTS UNDERGOING CHEST TRAUMA

*Zaycev D.A.<sup>1</sup>, Movchan K.N.<sup>1,2</sup>, Lishenko V.V.<sup>1</sup>, Velikorechin A.S.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Medical information and analytical center

This paper describes a system of therapeutic and diagnostic measures in patients with chest trauma of various kinds. The basis of the system included the use of primary thoracoscopy under local anesthesia during drainage of the pleural cavity and the feasibility of building a medical-diagnostic help for syndromic basis.

The aim of the study was to improve the results of examination and treatment of patients with chest injury on the basis of the development of optimal therapeutic - diagnostic algorithm using different types of thoracoscopy.

**Materials and Methods:** Among the clinical findings (330 patients) identified 2 groups: control and research. In the control group (175 victims) were used traditional methods of examination (175 victims) and treatment in the study group medical-diagnostic program included the implementation of the various options thoracoscopy.

Comparing the results and effectiveness of treatment in the two groups can be stated that diagnostic and treatment algorithm (using primary thoracoscopy during the regular drainage of the pleural cavity), used in patients at the study, reduces the number of thoracotomies 2 times. In the control group, thoracoscopy was performed in vain 4 (14.3%) among the 28 victims, and thoracotomy 3 (9.4%) of the 32 victims. When the primary TC contraindications for its implementation were not in any case that suggests TC necessary «elements» during the drainage of the pleural cavity in cases of medical care to patients with chest trauma. The time spent on diagnosis and definition of further tactics in the study group was 5 - 10 min., While in the control group required 20 to 60 minutes.

Use of a complex diagnostic and treatment activities providing hour emergency surgical care for patients with chest injury, admitted to the health facility, where the state does not provide separation of Thoracic and thoracic surgeon on duty, justified because it is based on reasonable use of both traditional methods of examination of patients and survivors, and the broad introduction into clinical practice of innovative technology diagnostic and treatment process (US pleural cavity and pericardium, the rational use of thoracoscopy in the implementation of the drainage of the pleural cavity, and others.).

**Keywords:** chest trauma, thoracic endoscopy

### Authors

D.A. Zaycev

Tel.: +7-911-032-68-73

E-mail: davidik73@yandex.ru

D.A. Zaycev, K.N. Movchan, V.V. Lishenko, A.S. Velikorechin The value of thoracoscopy in improving the results of examination and treatment of patients undergoing chest trauma // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 12–22.

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

*Новокшенов К. Ю.<sup>1</sup>, Федотов Ю.Н.<sup>1,3</sup>, Карелина Ю.В.<sup>1</sup>, Придвижкина Т.С.<sup>1</sup>, Черников Р.А.<sup>1</sup>, Слепцов И.В.<sup>1,2</sup>,  
Кислый П.Н.<sup>1</sup>, Тимофеева Н.И.<sup>1</sup>, Чинчук И.К.<sup>1</sup>, Успенская А.А.<sup>1</sup>, Семенов А.А.<sup>1,2</sup>, Макарьин В.А.<sup>1</sup>, Федоров Е.А.<sup>1</sup>,  
Малогов Ю.Н.<sup>1</sup>, Бубнов А.Н.<sup>1,2,3</sup>, Никулин М.О.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии,  
ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

Одной из причин неудач хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза является наличие добавочных и эктопированных околощитовидных желез. Целью данной работы является изучение количества и локализации околощитовидных желез у пациентов с хронической болезнью почек, осложненной вторичным гиперпаратиреозом. В исследование включены 165 больных, которым выполнена тотальная паратиреоидэктомия с гетеротопической аутотрансплантацией участка околощитовидной железы или субтотальная паратиреоидэктомия. Все выявленные околощитовидные железы были разделены на эутопические (располагающиеся в типичных местах) и эктопические. Предоперационная локализация осуществлялась при помощи МСКТ шеи и переднего средостения, УЗИ шеи и двухизотопной субтракционной сцинтиграфии околощитовидных желез. В послеоперационном периоде определяли уровень ПТГ в сыворотке крови и выполняли морфологическую верификацию. Всего было выявлено 659 околощитовидных желез. 12 (7,2%) пациентов имели 3 околощитовидные железы, у 11 (6,7%) пациентов выявили 5 околощитовидных желез. 4 околощитовидные железы имели 142 (86,1%) пациента. В типичном месте располагалось 520 (78,9%) околощитовидных желез, 139 (21,1%) – были эктопированы. Местом эктопии верхних околощитовидных желез чаще являются параэзофагеальное и ретротрахеальное пространства, основной сосудисто-нервный пучок шеи. Эктопированные нижние околощитовидные железы чаще встречаются в рогах тимуса. Все добавочные околощитовидные железы являются эктопированными и чаще располагаются в районе тимуса и нижних полюсов долей щитовидной железы.

При интраоперационном подозрении на эктопию, верхние околощитовидные железы следует искать в параэзофагеальной и паратрахеальной зонах, в основном сосудисто-нервном пучке шеи. При невозможности визуализации нижних околощитовидных желез операцию следует дополнять резекцией рогов тимуса.

**Ключевые слова:** вторичный гиперпаратиреоз, хроническая болезнь почек, околощитовидные железы, паратиреоидэктомия, эктопия, добавочные околощитовидные железы.

### Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – частое и тяжелое осложнение хронической болезни почек, которое развивается в результате относительного или абсолютного дефицита кальцитриола и нарушения гомеостаза кальция и фосфора. (Owda A., 2003; Salem M., 1997).

При далеко зашедшем ВГПТ и отсутствии эффекта от консервативной терапии альтернативой является хирургическое вмешательство – паратиреоидэктомия с гетеротопической аутотрансплантацией ткани околощитовидной железы или субтотальная паратиреоидэктомия. Успех хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную

почечную терапию, зависит не только от правильной проведенной предоперационной топической диагностики, но и от понимания хирургом вариативности локализации измененных околощитовидных желез, которая, прежде всего, связана с миграцией околощитовидных желез в эмбриогенезе (Jaskowiak N., 1996; Павлов А.В., 2010). В настоящее время одним из осложнений хирургического лечения ВГПТ является персистенция заболевания (Aly A., 2003), основными причинами которой является наличие добавочных околощитовидных желез или не обнаружение во время операции одной из околощитовидных желез.

Если топографическая анатомия нормальных околощитовидных желез описана во мно-

гих работах (Gilomour Jr., 1938; Wang C., 1976; Akestrom G., 1984), то работы по хирургической анатомии измененных околощитовидных желез у больных с ВГПТ единичны (Butterworth P., 1998; Gomes I E., 2007).

Знание возможного расположения измененных околощитовидных желез является необходимым при выполнении оперативных вмешательств у больных с гиперпаратиреозом.

**Целью исследования** было изучение количества и локализации околощитовидных желез у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом, получающих заместительную почечную терапию.

### Материалы и методы

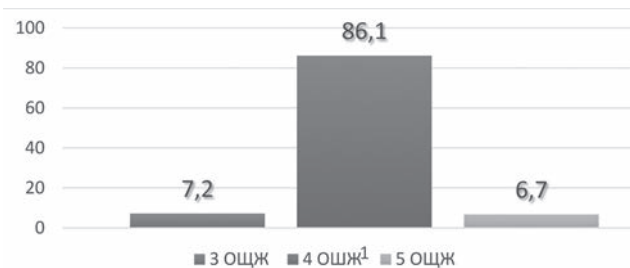
В исследование было включено 165 больных, оперированных по поводу ВГПТ.

Все больные поступили из диализных центров Российской Федерации и были оперированы в Северо-Западном центре эндокринологии и эндокринной хирургии с 2011г по 2013г. Показанием для хирургической коррекции ВГПТ служила неэффективная консервативная терапия или невозможность ее проведения у пациентов с тяжелой формой заболевания. Мужчин было 73 (44,2%), женщин – 92 (55,8%). Средний возраст больных составил – 46,7±11,9 лет, средняя продолжительность гемодиализа – 85,8±50,7 месяцев. В предоперационном периоде пациентам проводили топическую диагностику околощитовидных желез, включавшую ультразвуковое исследование шеи (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) области шеи и переднего средостения с болюсным контрастированием, и двухизотопную субтракционную сцинтиграфию с Tc99MIBI. Пациентам выполняли тотальную паратиреоидэктомию с гетеротопической аутотрансплантацией части околощитовидной железы в плечелучевую мышцу (124 пациента) или субтотальную паратиреоидэктомию с оставлением части одной околощитовидной железы на питающей сосудистой ножке (41 пациент). Во время оперативного вмешательства обязательно проводили ревизию всех зон возможной локализации измененных околощитовидных желез. После оперативного вмешательства удаленные препараты направляли на гистологическое исследование для верификации характера удаленного препарата и получения сведений о морфологической картине заболевания. В раннем послеоперационном периоде (первые сутки) определяли уровень

ПТГ в сыворотке крови для оценки эффективности хирургического вмешательства. В случае выполнения тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией участка околощитовидной железы целевыми значениями уровня ПТГ считали показатели 5 пмоль/л и менее. Для субтотальной паратиреоидэктомии целевыми значениями считали уровень ПТГ от 15 до 35 пмоль/л (целевые значения уровня ПТГ определены согласно рекомендациям KDIGO, 2009). Только при достижении указанных значений ПТГ считали, что все околощитовидные железы выявлены при оперативном вмешательстве.

### Результаты и их обсуждение

Данные о количестве околощитовидных желез представлены на рисунке 1. Всего у 165 пациентов было обнаружено 659 околощитовидных желез. У подавляющего большинства оперированных больных – 142 (86,1%) – по данным исследования было выявлено 4 околощитовидные железы, т.е. так называемый «комплект». У 12 (7,2%) пациентов было найдено 3 околощитовидные железы. У 11 (6,7%) больных – 5 околощитовидных желез.



**Рис. 1.** Количество околощитовидных желез у пациентов с ВГПТ (%)

Отдельного рассмотрения требует группа пациентов с тремя околощитовидными железами. Данную группу составили пациенты, у которых интраоперационно было выявлено 3 околощитовидные железы, и уровень ПТГ на первые сутки после оперативного вмешательства снижался до 5 пмоль/л и менее. Таких пациентов было 12 человек – 7,2% от всех пациентов. Данные о отсутствующих околощитовидных железах представлены в табл. 1.

У 8 больных из 12 (66,6%) отсутствовали нижние околощитовидные железы. Верхние околощитовидные железы отсутствовали вдвое реже у 4 (33,4%) пациентов.



Таблица 1  
Отсутствующие околощитовидные железы  
N=12

Правая верхняя	Левая верхняя	Правая нижняя	Левая нижняя
2 (16,7%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	4 (33,3%)

#### Локализация околощитовидных желез

Из всех 659 околощитовидных желез в типичном месте располагалось 520 (78,9%), 128 (21,1%) были эктопированы. Все 11 добавочных околощитовидных желез были эктопированы. Зоны эктопии околощитовидных желез представлены в табл. 2.

Таблица 2

#### Локализация эктопированных верхних и нижних околощитовидных желез N=128

Локализация	n	%
Ретротрахеальное, параэзофагеальное, ретрофарингиальное расположение	50	39,1
Рога тимуса	48	37,5
Выше верхнего полюса щитовидной железы	23	17,9
Интра tireоидно (верхние)	1	0,7
Интра tireоидно (нижние)	2	1,6
На превертебральной фасции	2	1,6
Основной сосудисто-нервный пучок шеи	2	1,6

Типичными местами эктопии верхних околощитовидных желез считают заднемедиальную поверхность долей щитовидной железы, на границе верхней и средней третей. Околощитовидные железы, обнаруженные в других местах, рассматривают как эктопированные (Akestrom G., 1984; Wang C., 1976). Всего в нетипичном месте было выявлено 78 (11,8%) верхних околощитовидных желез (рис. 2).

Почти у 2/3 пациентов эктопированные верхние околощитовидные железы находились в ретротрахеальном, ретрофарингеальном или параэзофагеальном пространствах, у 17% пациентов они выявлялись выше верхнего полюса щитовидной железы.

Типичными местами расположения нижних околощитовидных желез считают нижнюю треть заднемедиальной поверхности щитовид-

ной железы, нижний полюс доли щитовидной железы, местоположение между нижним полюсом щитовидной железы и тимусом (тиреоидическая связка). При всех других локализациях нижние околощитовидные железы считают эктопированными (Akestrom G., 1984; Wang C., 1976). Всего было обнаружено 50 (7,6%) эктопированных нижних околощитовидных желез. Данные представлены на рисунке 3.

В данном исследовании были выявлены лишь две зоны эктопии нижних околощитовидных желез: рога вилочковой железы – 48 (96%) и внутри доли щитовидной железы – 2 (4%) пациентов.



Рис. 2. Эктопированные верхние околощитовидные железы

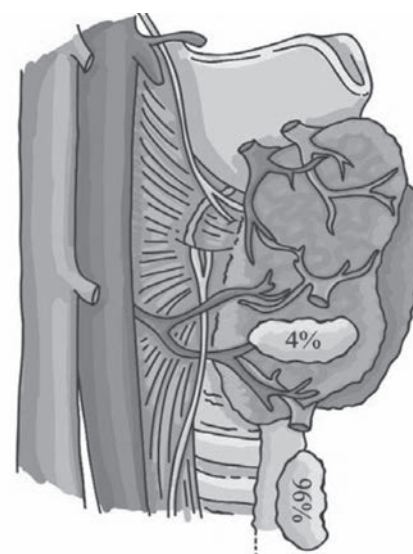


Рис. 3. Эктопированные нижние околощитовидные железы

### Расположение добавочных околощитовидных желез

Все 11 добавочных околощитовидных желез имели местом своей локализации следующие зоны:

- тиреотимическая связка – 3 (27,3%);
- тимус (загрудинное положение) – 2 (18,2%);
- рога тимуса – 1 (9,1%);
- ОСНП шеи справа – 1 (9,1%);
- ОСНП шеи слева – 3 (27,2%);
- аортопульмональное окно – 1 (9,1%).

Оперативные вмешательства у пациентов с ВГПТ, получающих заместительную почечную терапию, являются хорошей возможностью для изучения хирургической анатомии околощитовидных желез (Gomes I E., 2007), поскольку оперативное вмешательство предусматривает необходимость ревизии всех зон их возможной локализации. Кроме того, появляется возможность проведения лабораторного и морфологического контроля полноценности удаления околощитовидных желез – определение уровня ПТГ в сыворотке крови и гистологического исследования препарата.

В исследованиях, посвященных изучению нормальных околощитовидных желез, добавочные околощитовидные железы встречаются в 2,5 – 12,3% случаев, в исследованиях хирургической анатомии – 2–5%. В нашем исследовании добавочные околощитовидные железы встречаются чаще – 6,9%. Наиболее часто они находились в тимусе и тиреотимической связке, что соответствует данным других авторов. Однако, по нашим данным, добавочные околощитовидные железы часто встречаются в ложе основного сосудисто-нервного пучка шеи (36,3%).

Так как отсутствие одной из четырех околощитовидных желез встречается достаточно редко (Akestrom G., 1984), а по нашим данным – 7,2%, то обнаружение трех и менее околощитовидных желез должно быть основанием для хирурга к ревизии мест наиболее частой дислокации измененных околощитовидных желез.

В нашем исследовании, так же как в аналогичной работе (Butterworth P., 1998), установлены значительные различия в локализации измененных околощитовидных желез у больных с ВГПТ по сравнению с таковыми у лиц, не страдающих ВГПТ. В частности, это касается изменения положения верхних околощитовидных желез, которые у больных ВГПТ гораздо чаще выявляются кзади от их типичного положения.

По мнению Thompson N. (1982), миграция измененных желез в ретро и параэзофагеальную позиции происходит под действием акта глотания. Большое количество нижних околощитовидных желез, выявляемых в средостении по сравнению с секционным материалом, возможно, обусловлено гиперплазией желез и воздействием гравитационного фактора.

Что же касается хирургической тактики, то, руководствуясь полученными данными о частоте той или иной локализации околощитовидных желез у больных ВГПТ, выявление верхних околощитовидных желез следует начинать с поиска их в типичном месте, а именно, с ревизии зоны перекреста верхнего гортанного нерва и нижней щитовидной артерии. При неуспехе дальнейшие поиски должны производиться в ретротрахеальной и параэзофагеальной зонах. Затем необходимо осмотреть зону выше верхнего полюса боковой доли щитовидной железы и, наконец, сосудистое влагалище основного сосудисто-нервного пучка шеи. При идентификации нижних околощитовидных желез прежде всего осматривается зона у нижнего полюса щитовидной железы и тиреотимическая связка. В случае обнаружения следует выполнить трансцервикальную резекцию тимуса. Резекцию доли щитовидной железы следует выполнять в последнюю очередь.

### Выводы

1. Хирургическая анатомия околощитовидных желез у больных ВГПТ может отличаться от локализации околощитовидных желез у людей, не страдающих этим заболеванием.

2. Увеличенные верхние околощитовидные железы относительно чаще выявляются в ретротрахеальной и параэзофагеальной зонах.

3. Увеличенные нижние околощитовидные железы в большем количестве случаев мигрируют в медиастинальное пространство.

4. Указанные отличия должны учитываться при проведении ревизии шеи у данной категории больных.

### Литература

1. Owda A., Elhwairis H., Narrasv Towery H., Osama S. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race // Ren Fail. 2003. №25. С. 595-602.

2. Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients // Am J Kidney Dis. 1997. Т 29. С. 862-865.

3. Jaskowiak N., Northon JA., Alexander HR. A prospective trial evaluating a standart approach to reoperation for missed parathyroid adenoma // Ann Surg. 1996. С. 224-308.
4. Павлов А. В. Эмбриональное развитие, анатомическое и гистологическое строение околощитовидных желез [Раздел книги] // Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия / под ред. А.П. Калинин. - Москва : Издательский дом Видар-М, 2010.
5. Aly A., Douglas M. Embryonic parathyroid res occur comonly and have implications in the management of secondary hyperparathyroidism // ANZ journal of surgery. May 2003. №73. Т 5. С. 284-288.
6. Gilomour Jr. The gross anatomy of the parathyroid glands // J Pathol. 1938 С. 133—49.
7. Wang C. Surgery of the parathyroid glands // Welch E, Hardy JD eds. Advances in Surgery. - Chicago, IL : 1966. - Chicago Year Book Medical Publishers Inc. Т 5. С. 109—127.
8. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery // J Ann Surg. - 1976. № 3. Т. 183. С. 271.
9. Akestrom G., Malmaeus J., Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands // Surgery. 1984. № 14. Т. 95.
10. Butterworth P.C., Nicolson M.L. Surgical anatomy of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism // J.R. Coll. Surg. Edinb. 1998. № 43. С. 271—273.
11. GomesI Elaine Maria Santos [и др.] Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal diseases // Acta Cir Bras. 2007. № 22. Т. 2. С. 105-109.
12. Thompson N., Frederick E., Harness I., The anatomy of hyperparathyroidism // Surgery. 1982. - № 92. С. 814—821.

---

*К.Ю. Новокшенов*

*Тел.: +79218455079*

*E-mail: foretex@yandex.ru*

**Новокшенов К. Ю., Федотов Ю.Н., Карелина Ю.В., Придвижкина Т.С., Черников Р.А., Слепцов И.В., Кислый П.Н., Тимофеева Н.И., Чинчук И.К., Успенская А.А., Семенов А.А., Макарьин В.А., Федоров Е.А., Малогов Ю.Н., Бубнов А.Н., Никулин М.О.** Хирургическая анатомия околощитовидных желез у больных, оперированных по поводу вторичного гиперпаратиреоза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2015. — Том 7, № 3. — С. 23—28.

## SURGICAL ANATOMY OF PARATHYROID GLANDS IN PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

*Novokshonov K.Yu., Fedotov Y.N., Karelin V.Y., Pridvishkin T.S., Chernikov R.A., Sleptsov V.I., Sour P.N., Timofeeva N.And., Sinchuk I.K., Uspensky A.A., Semenov A.A., Makarin V.A., Fedorov E.A., Malugov J.N., Bubnov A.N., Nikulin M.O.*

<sup>1</sup> Северо-Западный центр эндокринологии и эндокринной хирургии, ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

Ectopic or supernumerary parathyroid glands (PTg) can be the reason of surgical failure in treatment of secondary hyperparathyroidism in patients, who underwent dialysis. The aim of this study is to estimate the number and localization of PTgs in patients with secondary hyperparathyroidism. We included 165 patients, who underwent total parathyroidectomy with heterotopic autotransplantation of parathyroid gland tissue or subtotal parathyroidectomy. All identified PTgs were separated in two groups: eutopic and ectopic. Preoperative localization was performed by multispiral computed tomography of neck and mediastinum, neck ultrasonography, two-isotope Tc99 MIBI of PTgs. In postoperative period, we estimated the level of parathyroid hormone in the serum and performed morphological verification. There were found 659 PTgs. 12 (7,2%) patients had 3 parathyroid glands, and 11 (6.7%) had 5 PTgs. 4 PTgs were found in 142 (86,1%) patients. 520 (78,9%) PTgs were eutopic, 139 (21,1%) – ectopic. The most common ectopic place for upper PTgs were paraesophageal and retrotracheal spaces, carotid sheath. Ectopic lower PTgs were most commonly located in the horns of the thymus. All supernumerary PTg were ectopic and often located in area between lower pole of the thyroid lobe and the thymus.

Conclusion. During the operation in case when ectopy is suspected, upper PTgs should be located in paraesophageal and paratracheal areas or in carotid sheath, if it necessary. If lower PTgs is absence, surgery should be completed cervical thymectomy.

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, chronic kidney disease, parathyroid, parathyroidectomy, ectopic, supernumerary parathyroid glands, cervical thymectomy.

### Authors

Novokshonov K.Yu.

Tel.:+79218455079

E-mail: foretex@yandex.ru

Novokshonov K.Yu., Fedotov Y.N., Karelin V.Y., Pridvishkin T.S., Chernikov R.A., Sleptsov V.I., Sour P.N., Timofeeva N.And., Sinchuk I.K., Uspensky A.A., Semenov A.A., Makarin V.A., Fedorov E.A., Malugov J.N., Bubnov A.N., Nikulin M.O. Surgical anatomy of parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 23–28.

## ИНТЕНСИВНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОМ УКРЕПЛЕНИИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СИНТЕТИЧЕСКИМИ СЕТЧАТЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ, ОТЛИЧАЮЩИМИСЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ ОСНОВОЙ СТРОЕНИЯ

*Чистяков Д.Б., Мовчан К.Н., Яценко А.С.*

Северо-Западный Государственный университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

В опытах на 60 кроликах изучены возможности интраабдоминальной имплантации в брюшную стенку синтетических протезов с разной физико-химической основой строения. Результаты имплантации протезов оценивали прежде всего в отношении развития (отсутствия) спаечного процесса. В экспериментах (6 групп животных) оценены 4 вида имплантатов, произведенных на основе полипропилена, поливинилиденфторида, поливинилиденфторида со слоем коллагенового покрытия и поливинилиденфторида, покрытого карбоксиметилцеллюлозой. Выраженное образование спаек (наихудшие результаты) отмечены при укреплении брюшной стенки имплантатами, созданными из полипропилена. Лучшими (редкое образование сращений в полости брюшины) оказывались результаты при имплантации в брюшную стенку протезов, состоящих из поливинилиденфторидных материалов.

**Ключевые слова:** грыжи живота, герниопластика, сетчатые имплантаты, спаечный процесс.

### Введение

При устранении наружных вентральных грыж (ВГ) с использованием только биологических тканей в области операции частота рецидивов заболевания может превышать 40% [4–6]. Однако применение во время хирургического вмешательства современных аллоимплантатов позволяет снизить частоту рецидивов данного заболевания до 2%, а в случаях послеоперационных грыж – до 10% [6]. Последнее немало важно, т.к. показатели заболеваемости жителей России грыжами живота (ГЖ) продолжают составлять не менее 4–7% [1–3].

Протезы, внедряемые в брюшную стенку (БС), значительно усиливают её прочность. Размещение имплантатов под апоневрозом – сложная, травматичная (нередко – длительная) операция. В плане минимизации операционной травмы привлекают возможности интраабдоминальной установки протезов. Контаминация имплантатов, используемых во время герниопластики (ГП) с органами брюшной полости (БП), может сопровождаться негативными последствиями – развитием спаечного процесса, образованием кишечных свищей и др. [3, 5, 7].

Вероятно, по причине редкого использования специалистами общехирургических подразделений неспециализированных медицинских организаций имплантатов в БС позитивные и негативные стороны интраабдоминальной установки сетчатых имплантатов при устране-

нии ГЖ изучены не в полной мере. Отсутствие достоверных данных о преимуществах и недостатках интраабдоминального применения при ГП разных видов имплантатов, укрепляющих БС, побуждает к проведению специальных, в том числе и фундаментальных исследований.

Материалы и методы исследования. Результаты интраабдоминального применения протезов, изготавливаемых ООО «Линтекс» (Санкт-Петербург, Россия) для укрепления БС при устранении ГЖ оценены в формате частоты развития спаечного процесса. Проанализированы данные об использовании протезов, создаваемых на основе модифицированного поливинилиденфторидного (ПВДФ) синтетического материала (с коллагеновым (КЛГ) и карбоксиметилцеллюлозным (КМЦ) покрытиями). Результаты сравнивались с таковыми при применении протезов, изготовленных из полипропилена (ПП) и сугубо ПВДФ. Эксперимент проводился на 60-ти животных (кроликах породы «Советская шиншилла», обоих полов, весом 3–4 кг), в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Оценивались 4 вида сетчатых протезов из: ПП «Эсфил», ПВДФ «Унифлекс», ПВДФ со слоем КЛГ покрытия и ПВДФ с покрытием слоем КМЦ. Сформированы 6 групп экспериментов (по 10 животных). В I группе в БС кроликов имплантировался только сетчатый протез,

созданный на основе ПП «Эсфил». У животных II группы в БС внедрялся сетчатый протез на основе ПВДФ «Унифлекс». При эксперименте с кроликами III группы использовался сетчатый протез на основе ПВДФ покрытый КЛГ. В IV группе животных применялся модифицированный сетчатый протез на основе ПФДФ покрытый слоем КМЦ. В V группе эксперимента в БС кроликов устанавливалась комбинация из двух сетчатых протезов (на основе ПП «Эсфил» и на основе ПФДФ «Унифлекс»). В VI группе кроликов в БС имплантировались сетчатые протезы, изготавливаемые из ПВДФ «Унифлекс» и модифицированного его варианта, покрытого слоем КМЦ.

До операции, осуществляемой под наркозом, всем животным внутримышечно вводились антибиотики. Выполнялась срединная лапаротомия протяженностью около 10 см. Имплантаты устанавливали на расстоянии 1,5 см от лапаротомной раны, в V и VI группах – с двух сторон от разреза (рис. 1). К БС ПП-имплантаты фиксировались ПП – мононитью 3/0, а ПВДФ – эндопротез – ПВДФ – мононитью 3/0.

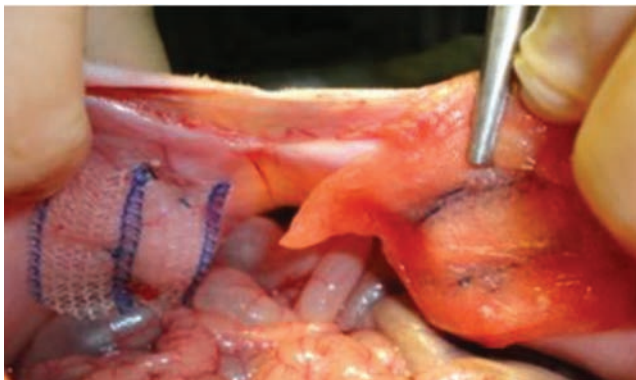


Рис. 1. Размещение протезов на БС

В послеоперационном периоде профилактика инфекционных осложнений осуществлялась введением цефалоспоринов, а обезболивание – нестероидными противовоспалительными препаратами. Из эксперимента кролики выводились на 14-е и 90-е сутки после операции. При аутопсии у животных целенаправленно исследовались органы БП с особым акцентом в плане оценки выраженности спаечного процесса (табл. 1) по градации специалистов Вандербильтского университета [8].

Для гистологического исследования препарат БС извлекался вместе с протезом единым блоком, фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, и (после проводки в спиртах) изготавливались парафиновые блоки (толщиной 5 мкм), окрашиваемые гематоксилином и эозином по Ван Гизон.

Таблица 1

### Шкала степеней выраженности спаечного процесса в брюшной полости

Критерии оценки	Степени выраженности (в баллах*)
Площадь протеза, покрытая сращениями (в %)	0 – отсутствие спаек; 1 – (1–25%); 2 – (26–50%); 3 – (51–75%); 4 – (76–100%)
Прочность сращений	0 – сращений нет; 1 – рыхлые сращения, разделяемые минимальным усилием без использования инструментов; 2 – плотные сращения, разделяемые посредством инструментов; 3 – очень плотные сращения, разделяемые только острым путем

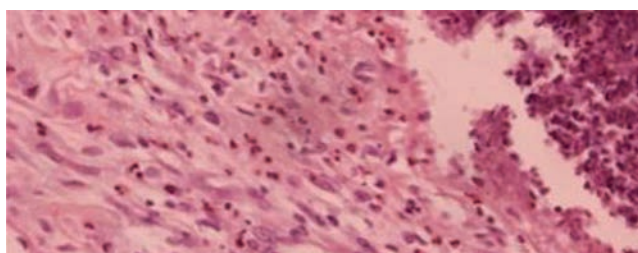
\* – учитывается сумма баллов (от 0 до 7).

### Результаты и их обсуждения

Среди 10 животных I группы исследования, у которых БС укреплялась протезом изготовленным из ПП, на 14-е сутки при выведении кроликов из эксперимента, во всех случаях на аутопсии констатирован распространенный спаечный процесс – 6 баллов (рис. 2). При микроскопии препаратов БС этих животных вокруг протеза отмечена выраженная нейтрофильная инфильтрация и отек мышечной ткани с фибринозными изменениями (рис. 3). У животных выведенных из эксперимента на 90-е сутки после имплантации, им в БС ПП-протеза (I группа) выраженность спаечного процесса достигла 7 баллов (рис. 4). А при микроскопии в зоне имплантации протезов обнаруживалась плотная соединительная ткань с фибробластами и с обилием новообразованных сосудов (рис. 5).



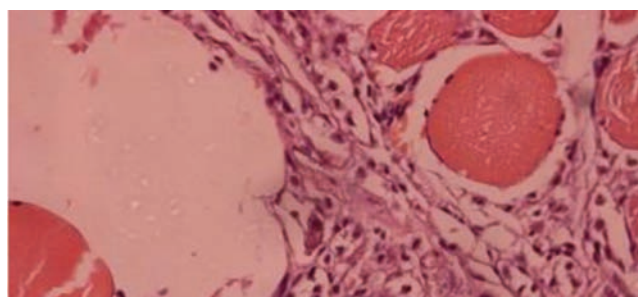
**Рис. 2.** Вид БП кролика на 14-е сутки после установки ПП протеза



**Рис. 3.** Гистограмма БС с имплантированным ПП. 14-е сутки после операции. Окраска по Ван-Гизон. ув. 100



**Рис. 4.** Вид БП кролика на 90-е сутки после установки в БПП протеза



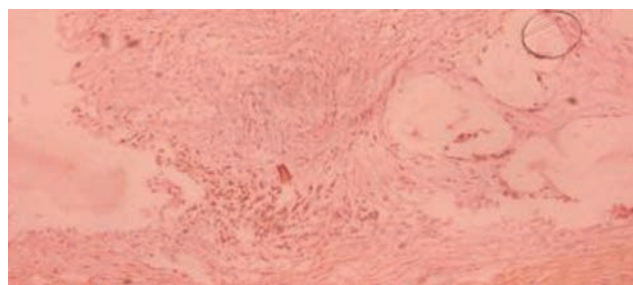
**Рис. 5.** Гистограмма БС кролика. 90-е сутки после внедрения ПП имплантата. Окраска по Ван-Гизон, ув. 100

Среди II группы, которым в БС имплантировался ПВДФ- протез, у кроликов, выведенных из эксперимента на 14-е сутки после операции, в БП отмечен минимальный спаечный процесс – 2 балла (рис. 6).



**Рис. 6.** Вид БП кролика на 14-е сутки после имплантации ПВДФ-протеза

При исследовании препаратов БС через 14 дней после операции в наблюдениях II-ой группы эксперимента выявлена незначительная нейтрофильная инфильтрация (рис. 7).

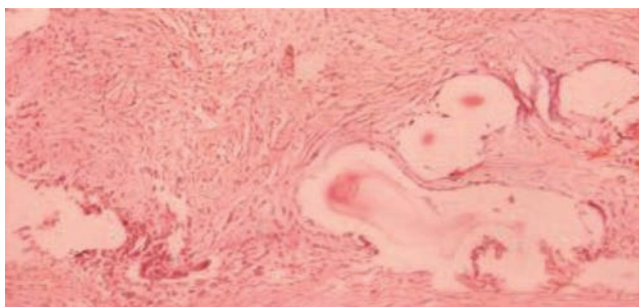


**Рис. 7.** Гистограмма БС, 14-е сутки после имплантации ПВДФ-протеза. Окраска по Ван-Гизон, ув. 100.

На 90-е сутки эксперимента у кроликов II группы спаечный процесс в БП по-прежнему не превышал 2 балла (рис. 8). При гистологическом исследовании БС животных II группы обнаруживалась созревшая плотная соединительная ткань с фибробластами и в большом количестве – новообразованные сосуды (рис. 9).



**Рис. 8.** Вид БП кролика, 90-е сутки после имплантации в БС ПВДФ-протеза



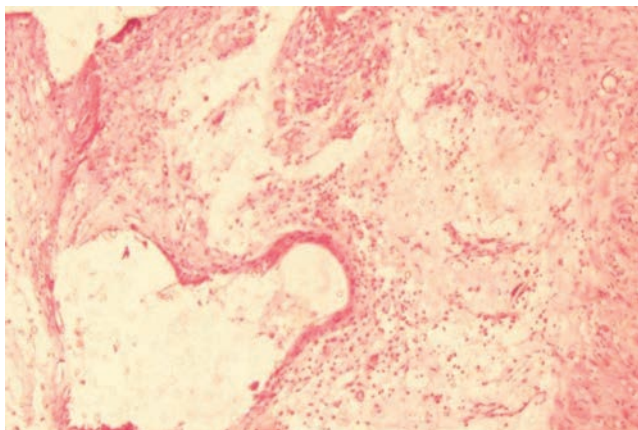
**Рис. 9.** Гистограмма БС кролика, 90-е сутки после имплантации ПВДФ-протеза. Окраска по Ван-Гизон. ув. 100

Среди животных III группы, которым в БС устанавливался композитный сетчатый протез из ПВДФ покрытый слоем КЛГ, при плановом выведении на 14-е сутки из эксперимента в БП выявлен выраженный спаечный процесс – 5–6 баллов (рис. 10а).



а

При микроскопии тканей вокруг имплантатов на 14-е сутки после операции у животных III группы определяется значительная нейтрофильная инфильтрация с новообразованными коллагеновыми волокнами в грануляционной ткани (рис. 10б).



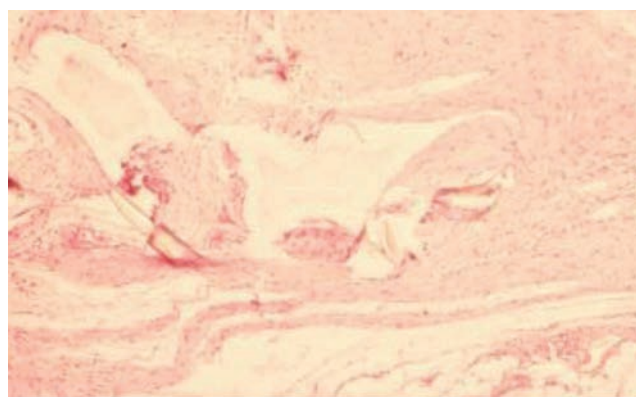
б

**Рис. 10.** 14-е сутки после имплантации ПВДФ+КЛГ: а) вид БП кролика; б) гистограмма БС кролика, окраска по Ван-Гизон, ув. 100

На 90-е сутки эксперимента у кроликов, подвергшихся имплантации ПВДФ-протеза с КЛГ (III группа), спаечный процесс в БП по своей выраженности достигал 6–7 баллов (рис. 11а), а при гистологическом исследовании тканей препаратов обнаруживалось выраженное скопление лимфоцитов, макрофагов и немногочисленные клетки типа инородных тел (рис. 11б).



а



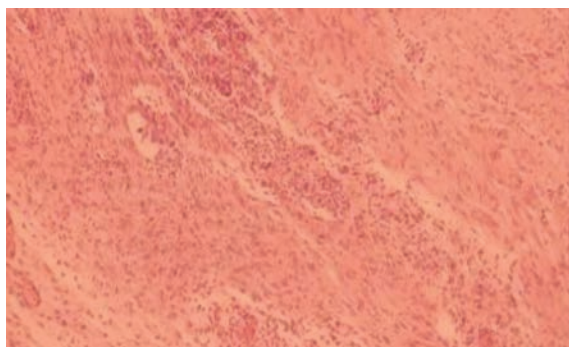
б

**Рис. 11.** 90-е сутки после имплантации ПВДФ+КЛГ: а) вид БП кролика; б) гистограмма БС кролика, окраска по Ван-Гизон, ув. 100

В IV группе животных, которым в БС имплантировался ПВДФ+КМЦ–протез, при исследовании БП на 14-е сутки спаечный процесс – минимален, не превышает 2 балла (рис. 12а). При микроскопии препаратов передней БС этих животных на 14-е сутки после операции нити имплантированного протеза окружены широкой зоной новообразованной соединительной ткани с реакцией продуктивного воспаления: очаговые инфильтраты состоящие из лимфоцитов и гигантских клеток типа инородных тел (рис. 12б).

В БП кроликов IV группы, выведенных из эксперимента на 90-е сутки после операции, спаечный процесс практически отсутствовал (рис. 13а), а при микроскопии препаратов этих животных в полях зрения определяются оформленные, рыхлые, с отеком и новообразованными сосудами волокна соединительной ткани (рис. 13б).





а

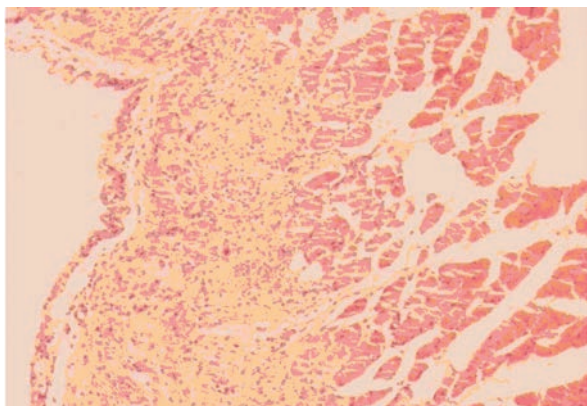


б

**Рис. 12.** 14-е сутки после имплантации ПВДФ+КМЦ: а) вид БП кролика; б) гистограмма БС кролика, окраска по Ван-Гизон, ув. 100



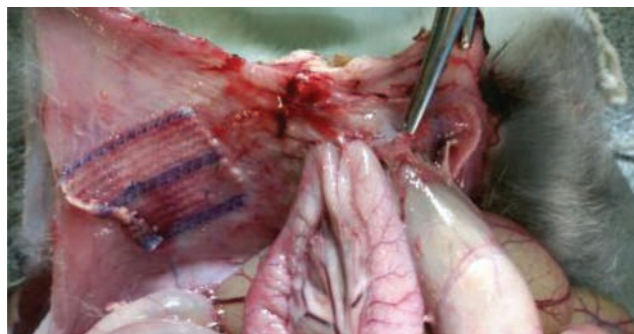
а



б

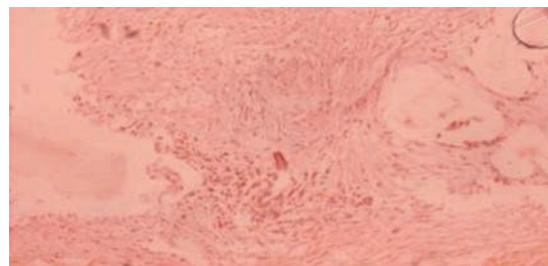
**Рис. 13.** 90-е сутки после имплантации ПВДФ+КМЦ: а) вид БП кролика; б) гистограмма БС кролика, окраска по Ван-Гизон, ув. 100.

В V группе животных, у которых БС укреплялась посредством одновременной установки двух вариантов сетчатых протезов (ПВДФ «Унифлек» и ПП «Эсфил»), при ревизии БП животных, выведенных из эксперимента на 14-е сутки после операции, установлено, что спаечный процесс в области имплантации сетчатого протеза из ПВДФ минимален – 2 балла. Однако, в зоне установки протеза, изготовленного из ПП, спаечный процесс по своей интенсивности достигал 6 баллов (рис. 14).

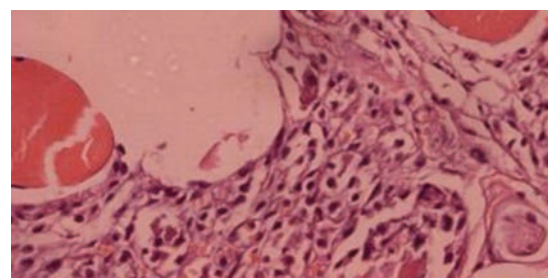


**Рис. 14.** Вид БП кролика, 14-е сутки после установки ПВДФ (слева) и ПП протезов (справа)

При гистологическом исследовании (на 14-е сутки после операции) препаратов кроликов V группы в зоне фиксации ПВДФ-сетки отмечается незначительная нейтрофильная инфильтрация (рис. 15а), а в зоне установки ПП-протеза, выраженная нейтрофильная инфильтрация и отек мышечной ткани с фибринозными изменениями (рис. 15б).



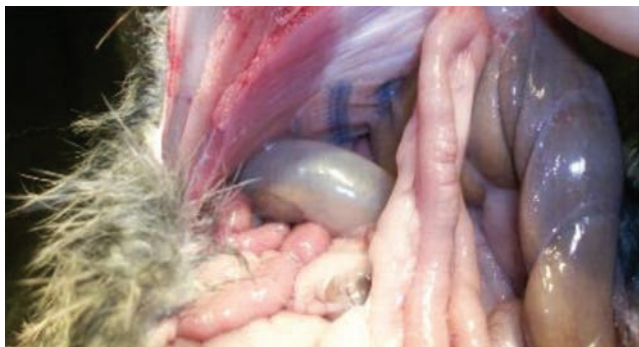
а



б

**Рис. 15.** Гистограмма зоны установки протезов из: ПВДФ (а) и ПП (б), 14-е сутки после операции. Окраска по Ван-Гизон, ув. 100

При выведении на 90-е сутки из эксперимента 5 кроликов V группы, перенесших имплантацию алломатериалов в БП, в зоне вrastания сетчатого ПВДФ-протеза определялся минимальный спаечный процесс (не более 2 баллов), а в зоне установки ПП- протеза констатированы массивные (до 7 баллов) спайки (рис. 16).

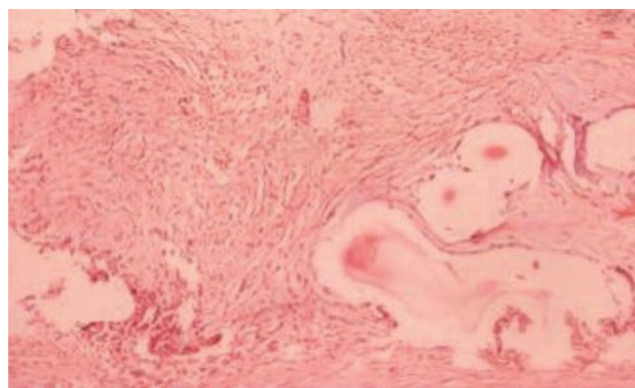


**Рис. 16.** Вид БП кролика, 90-е сутки после имплантации в БС ПВДФ (слева) и ПП (справа) протезов

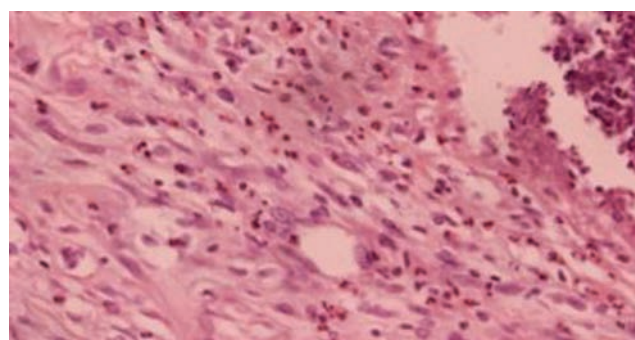
При микроскопии препаратов БС кроликов V группы, выведенных из эксперимента на 90-е сутки, в зоне фиксации к ней ПВДФ-протеза видна тонкая соединительнотканная капсула (рис. 17а).

На сетчатых нитях протезов определяется реакция макрофагов и гигантских клеток типа инородных тел. Инфильтрат соединительной ткани состоит из обилия клеток, представленных лимфоцитами, макрофагами, фибробластами. Местами соединительная ткань разрыхлена. Капсула выглядела утонченной. В месте прилегания протеза к БС усматриваются организованные нити фибрина в виде соединительнотканых спаек. При микроскопии зоны имплантации в БС ПП-протеза (V группа кроликов) на 90-е сутки после операции отмечается хроническое воспаление с участком некроза и образовавшейся вокруг него оформленной толстой соединительнотканной капсулой (рис. 17б). Соединительная ткань выражено инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, обнаруживаются фибробласты и обилие новообразованных сосудов.

У экспериментальных животных VI группы, которым в БС одновременно имплантировались два сетчатых протеза на основе ПВДФ (в вариантах с и без покрытия КМЦ) и выведенных из эксперимента на 14-е сутки после операции при ревизии БП, установлено, что на данный период оценки спаечный процесс в зоне имплантации ПВДФ-протеза оказывался минимальным (до 2 баллов). В зоне имплантации ПВДФ+КМЦ-протеза выраженность спаечного процесса также не превышала 2 баллов (рис. 18).



а



б

**Рис. 17.** Гистограмма БС кролика с имплантированными ПВДФ(а) и ПП (б) протезами, 90-е сутки после операции. Окраска по Ван-Гизон, ув. 100

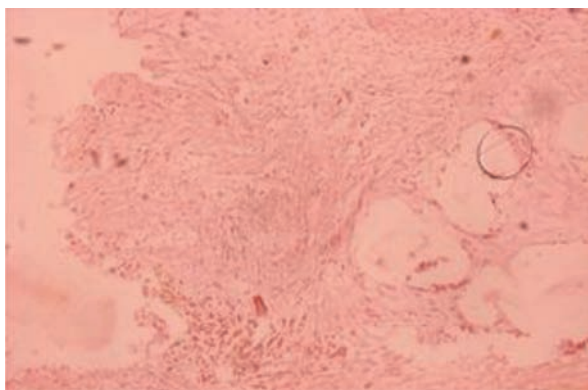


**Рис. 18.** Вид БП кролика, 14-е сутки после имплантации протезов: ПВДФ – (слева) и ПВДФ+КМЦ – (справа)

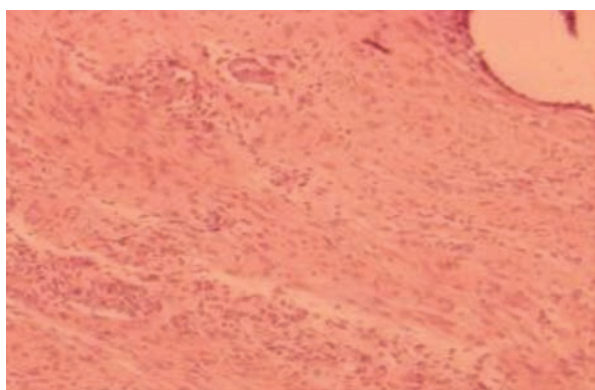
При гистологическом исследовании зоны фиксации ПВДФ-протеза на 14-е сутки после операции отмечается незначительная нейтрофильная инфильтрация тканей (рис. 19а).

В месте фиксации ПВДФ+КМЦ-протеза в БС при микроскопии обнаруживается широкая зона новообразованной соединительной ткани с воспалительной реакцией в виде очаговых инфильтратов, состоящих из лимфоци-

тов и гигантских клеток типа инородных тел (рис.19б).



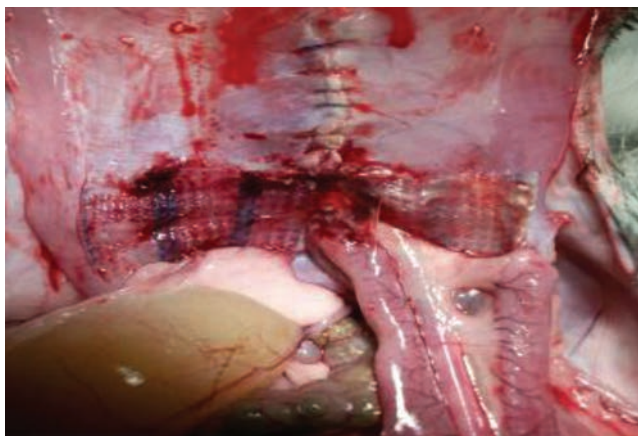
а



б

**Рис. 19.** Гистограмма БС кролика, 14-е сутки после имплантации ПВДФ (а) и ПВДФ+КМЦ (б) – протезов. Окраска по Ван-Гизон, ув. 100

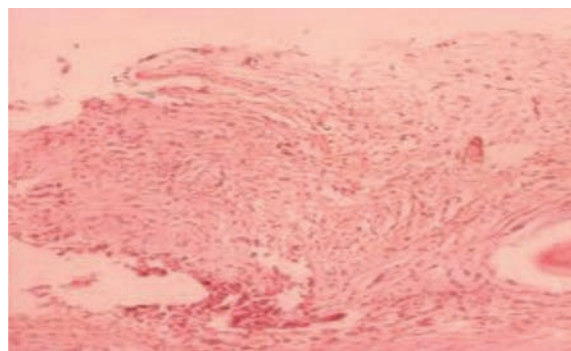
При ревизии БП кроликов VI группы, выведенных из эксперимента на 90-е сутки после операции спаечный процесс в зоне имплантации в БС сетчатого протеза из ПВДФ оценен в пределах 3 баллов, а в зоне имплантации ПВДФ+КМЦ-протеза, не более 2 баллов (рис. 20).



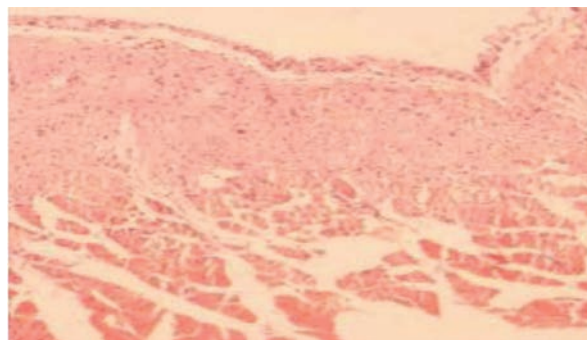
**Рис. 20.** Вид БП кролика, 90-е сутки после имплантации протезов из: ПВДФ (справа) и ПВДФ+КМЦ (слева)

При гистологическом исследовании препаратов животных VI группы на 90-е сутки после операции в зоне имплантации ПВДФ-протеза обнаруживается, что имплантат окружен тонкой соединительнотканной капсулой с фибробластами, избытком новообразованных сосудов и реакцией макрофагов и гигантских клеток типа инородных тел (рис. 21 а).

В зоне имплантации ПВДФ+КМЦ-протеза на 90-е сутки после операции микроскопически определяется реакция на инородную ткань, представленная клеточным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и тучных клеток. Волокна соединительной ткани выглядят оформленными, рыхлыми, с отеком и сохранившимися новообразованными сосудами (рис. 21б).



а



б

**Рис. 21.** Гистограмма БС в зоне имплантации ПВДФ-протеза (а), ПВДФ+КМЦ-протеза (б), 90-е сутки после операции. Окраска по Ван-Гизон, ув. 200

### Заключение

Проведенный в ходе экспериментов анализ выраженности спаечного процесса при имплантации в БС синтетических протезов, созданных из материалов с разными физико-химическими свойствами, позволяет считать, что интраабдоминальное размещение ПП-протеза завершается выраженным спаечным процессом

во всех группах исследования, что отражает целесообразность применения данного изделия без его дополнительной перитонизации. Реже всего спаечный процесс развивается при имплантации в БС ПВДФ-имплантата, покрытого слоем КМЦ. Незначительным оказывается спайкообразование и при интраабдоминальном размещении протеза, изготовленного сугубо из ПВДФ. Сравнение в эксперименте двух модификаций ПВДФ-протезов, покрытых КМЦ и КЛГ, позволяет констатировать очевидность опасности использования в широкой хирургической практике имплантатов, покрытых КЛГ, по причине высокого риска образования выраженного спаечного процесса уже в первые дни послеоперационного периода. Очевидно, что применение для укрепления БС протезов, изготавливаемых на основе ПВДФ+КМЦ, может быть перспективным в плане дальнейшей разработки их модификаций. Способ фиксации КМЦ на ткани ПВДФ-протеза пока остается несовершенным, что должно побуждать к дальнейшей работе по поиску материалов, востребованных в герниологии.

#### Литература:

1. Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л., Рутенбург Г.М., Наурбаев М.С., Алишихов Ш.А., Григоров Д.П. Сравнительные характеристики герниопластик при послеоперационных вен-

тральных грыжах. // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 6 – С. 3–13.

2. Борисов А.Е., Митин С.Е., Чистяков Д.Б. Осложнения при лапароскопической герниопластики // Хирургия. – 2001. – № 3. – С. 37–42.

3. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки // Герниология. – 2004. – № 1. – С. 15–18.

4. Богданов Д.Ю., Наурбаев М.С., Алишихов Ш.А., Григоров Д.П. Этапность выполнения эндовидеохирургических герниопластик при послеоперационных вентральных грыжах // Материалы XII съезда по эндоскопической хирургии. – «Эндоскопическая хирургия». – 2009. – № 1. – С. 142 (Приложение).

5. Егиев В.Н. Натяжная герниопластика. – М.: Медпрактика -М, 2002. – 204 с.

6. Синеченко Г.И., Гайворонский И.В., Ромашкин-Тиманов М.В., Курыгин А.А., Жуковский В.А. Послеоперационные грыжи передней брюшной стенки и их хирургическое лечение. – М., Медицина – 2009. – 287 с.

7. Борисов А.Е., Кубачёв К.Г., Митин С.Е., Пешехонов С.И., Чистяков Д.Б., Сидоров А.И. Новые технологии в лечении паховых грыж // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. – №1(5). – 2002 – С. – 36–392.

8. Adhesion Scoring Group. Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring system // Fertil. Steril. – 1994. – Vol. 62 – №5. – P. 984–988.

---

*Д.В. Чистяков*

*E-mail: dimdok@rambler.ru*

**Чистяков Д.Б., Мовчан К.Н., Ященко А.С.** Интенсивность формирования спаечного процесса при интраабдоминальном укреплении брюшной стенки в эксперименте синтетическими сетчатыми имплантатами, отличающимися физико-химической основой строения // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 29–37.

**THE INTENSITY OF THE FORMATION OF ADHESIONS IN THE PROCESS OF INTRA-POMINALNOM STRENGTHENING OF THE ABDOMINAL WALL IN THE EXPERIMENT SYN-THETIC MESH IMPLANTS, DIFFERENT PHYSICAL-TO-CHEMICAL BASIS OF THE STRUCTURE**

*Chistyakov D.B.<sup>1</sup>, Movchan K.N.<sup>1,2</sup>, Yaschenko A.C.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Medical Information and Analytical Center, St.-Petersburg, Russia

In the experiments 60 rabbits explored intra-abdominal implantation in the abdominal wall with synthetic prostheses with different physico-chemical basis of the structure. Results of implantation of the prosthesis was assessed primarily in relation to the development or absence of adhesions. In experiments (6 groups of animals were evaluated 4 types of implants made of polypropylene, polyvinylidene fluoride, polyvinylidene fluoride layer with a collagen coating and PVDF coated carboxymethylcellulosa. The pronounced formation of adhesions (worst results) marked with the strengthening of the abdominal wall implants created from polypropylene. Best of all (rare formation of adhesions in the peritoneal cavity) were the results when implanted in the abdominal wall prostheses, consisting of PVDF materials.

**Key words:** abdominal hernia, hernia repair, mesh implants, adhesions.

**Authors**

D.B. Chistyakov

E-mail: dimdok@rambler.ru

Chistyakov D.B., Movchan K.N., Yaschenko A.C. The intensity of the formation of adhesions in the process of intrapominalnom strengthening of the abdominal wall in the experiment synthetic mesh implants, different physical-to-chemical basis of the structure // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 29–37

## ВЛИЯНИЕ НИЗКОДОЗИРОВАННЫХ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА С ДИФФУЗНО-УЗЛОВЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

*Громова В.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В.*

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Постменопаузальный остеопороз является многофакторным заболеванием, на развитие которого оказывают влияние не только дефицит эстрогенов, но и функциональное состояние других эндокринных желез, в частности, щитовидной железы. В статье представлены результаты обследования 74 женщин с аутоиммунным тиреоидитом и диффузно-узловым нетоксическим зобом, которые в период пери- и постменопаузы в течение 12 месяцев получали низкодозированный эстроген-гестагенный препарат, содержащий 2 мг дроспиренона и 1 мг 17- $\beta$ -эстрадиола. Контрольную группу составили 40 женщин аналогичного возраста без патологии щитовидной железы, не получавших препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Для изучения влияния ЗГТ на костный метаболизм всем женщинам в начале исследования и через 12 месяцев наблюдения проводилось исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии (DXA). В результате лечения получен достоверный прирост МПКТ в поясничных отделах позвоночника L1–L4 на 9–10% ( $p < 0,001$ ), в проксимальных отделах бедренной кости – на 2,8–3,5% ( $p < 0,01$ ), в костях предплечья – на 1,8–2,1% ( $p < 0,01$ ).

Вывод: применение низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов в течение 12 месяцев у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и диффузно-узловым нетоксическим зобом в пери- и постменопаузе способствовало приросту МПКТ как в трабекулярных, так и в кортикальных костных структурах.

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз, остеопения, менопауза, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузно-узловой нетоксический зоб, заместительная гормональная терапия.

Постменопаузальный остеопороз (ПМОП) является одной из наиболее распространенных форм системного остеопороза и относится к поздним обменным нарушениям. ПМОП развивается примерно у 25–30% женщин в возрасте до 75 лет и составляет 85% в структуре первичного остеопороза [1].

Уровень эстрогенов чрезвычайно важен для формирования и поддержания костной массы у женщин. Оказывая прямое действие на остеокласты и опосредованное влияние на остеобласты (через интерлейкин-1,6, фактор роста опухоли В), эстрогены приводят к ингибированию резорбции костной ткани [2].

В ряде исследований показано, что эстрогены стимулируют выработку остеопротегерина (OPG), который взаимодействует с лигандом активатора рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) и препятствует образованию активных остеокластов. При снижении уровня эстрогенов уменьшается выработка OPG и ускоряется процесс резорбции кости [3].

Снижение уровня эстрогенов после наступления менопаузы играет роль пускового

фактора в развитии комплекса нарушений со стороны костной ткани, что приводит к усилению костной резорбции и повышению риска переломов [4]. При отсутствии необходимых профилактических мероприятий в менопаузальный период скорость снижения массы кости составляет около 2–5% в год. Чаще всего симптомы остеопороза появляются у женщин только через 5–10 лет после начала менопаузы, когда снижение плотности костной ткани достигает 25–30% [5].

Патогенетически оправданным подходом к коррекции эстроген-дефицитных состояний у женщин моложе 60 лет является использование ЗГТ [6]. По данным различных исследований, на фоне ЗГТ нормализуется процесс костного метаболизма: происходит торможение костной резорбции, что является профилактикой потерь костной ткани уже в первые годы после наступления менопаузы [7].

Назначение препаратов ЗГТ предусматривает выбор оптимального дозового режима с целью предупреждения пролиферативного воздействия на эндометрий и молочные железы [5].

В недавно проведенных исследованиях было показано, что даже низкие и ультранизкие дозы ЗГТ могут предупредить потерю костной ткани, при соблюдении необходимых профилактических мероприятий, к которым относятся регулярные упражнения, отказ от курения, адекватный прием кальция и витамина ДЗ [5, 8, 9].

По некоторым данным, одним из факторов риска прогрессирования ПМОП является патология щитовидной железы. Имеются сообщения о том, что при манифестации в климактерии диффузно-токсического зоба происходит снижение МПКТ как в трабекулярных, так и в кортикальных костных структурах [10]. По мнению других авторов, потеря костной массы и развитие остеопороза в постменопаузе чаще регистрируется при длительной терапии препаратами тиреоидных гормонов в супрессивных дозах.

До настоящего времени малоизученными остаются вопросы о состоянии костного метаболизма в пери- и постменопаузе у женщин с такими часто встречающимися заболеваниями щитовидной железы, как диффузно-узловой нетоксический зоб и аутоиммунный тиреоидит, а также о возможностях медикаментозной коррекции возникающих изменений в костях.

**Цель** настоящего исследования состояла в изучении влияния низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на костный метаболизм у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом в перименопаузе и постменопаузе.

### Материалы и методы

В исследование были включены 114 женщин в пери- и постменопаузе в возрасте от 45 до 57 лет (средний возраст –  $52,64 \pm 0,44$  года), которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 74 женщины с диффузно-узловым нетоксическим зобом (ДУНЗ) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), которым назначалась ЗГТ в постоянном режиме в течение 12 месяцев. Контрольную группу составили 40 женщин без патологии щитовидной железы, не получавших ЗГТ. Средняя продолжительность менопаузального периода в обеих группах составляла  $2,32 \pm 0,09$  года.

Всем больным проводили общеклиническое обследование, УЗИ органов малого таза, щитовидной железы, маммографию молочных желез, цитологическое исследование мазков и осмотр гинеколога с целью исключения противопоказаний к ЗГТ.

Измерение МПКТ проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на аппарате Hologic-M в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), проксимальном отделе бедра (total hip), шейке бедра (neck) и костях предплечья в начале исследования и через 12 месяцев наблюдения. Для оценки МПКТ использовался Т-критерий – число стандартных отклонений (SD) от среднего значения МПКТ у лиц с максимальной пиковой костной массой. По рекомендациям ВОЗ за норму принимали отклонения менее чем на 1 SD, значения Т-критерия от -1 до -2,4 SD оценивались как остеопения, значения Т-критерия  $\leq -2,5$  SD – как остеопороз. В случаях выявления остеопении или остеопороза пациенткам рекомендовали принимать препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамин D (800 ЕД в сутки).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTIKA for WINDOWS (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерии Манна – Уитни, Вилкоксона, корреляции Спирмена). Статистически значимые различия считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Данные DXA показали, что остеопороз у женщин основной группы встречался чаще (18%), чем в контрольной группе (5%). Остеопения выявлена у 31% женщин основной группы и у 40% женщин – контрольной. У 51% женщин основной и у 55% женщин контрольной групп показатели МПКТ находились в пределах нормальных значений (рис.1).

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы все пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы. В I подгруппу вошли 35 женщин с АИТ, которым до начала ЗГТ с целью компенсации гипотиреоза назначали препараты тироксина в суточной дозе от 50 мкг до 100 мкг, при этом целевой уровень тиреотропного гормона (ТТГ) находился в среднем диапазоне нормальных значений. II подгруппу составили 39 женщин с ДУНЗ и исходно сохраненной функцией щитовидной железы, не получавших терапию препаратами тиреоидных гормонов.

В I подгруппе до начала лечения отмечалось статистически значимое снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника L2–L4 ( $p < 0,001$ ), в проксимальном отделе бедра ( $p < 0,01$ ) и в шейке бедренной кости ( $p < 0,05$ ),

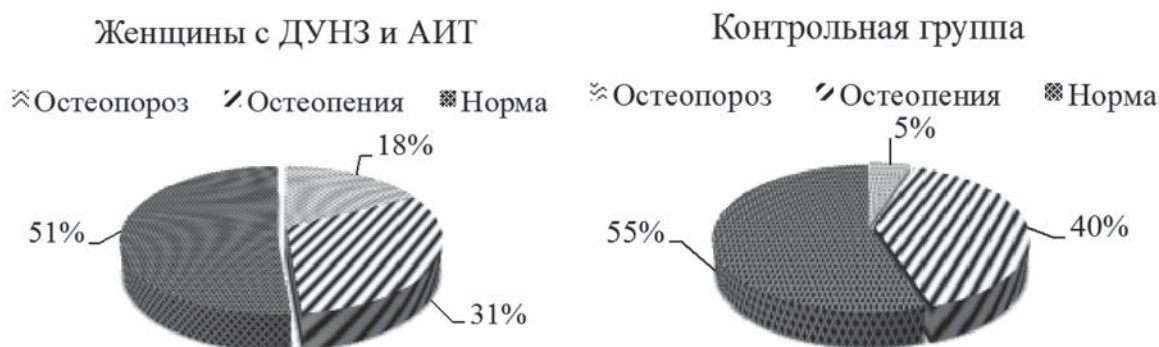


Рис. 1. Частота встречаемости остеопороза и остеопении у женщин основной и контрольной группы

по сравнению со II подгруппой и с контрольной группой. Во II подгруппе показатели Т-критерия в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедра и в шейке бедра не отличались от аналогичных показателей у женщин контрольной группы. Статистической разницы МПКТ костей предплечья между подгруппами основной группы и контрольной группой выявлено не было (табл. 1).

У женщин основной группы в качестве ЗГТ был использован низкодозированный эстроген-гестагенный препарат, содержащий 2 мг дроспиренона и 1 мг 17- $\beta$ -эстрадиола, в постоянном режиме в течение 12 месяцев. К концу лечения у пациенток I подгруппы был выявлен статистически значимый прирост уровня МПКТ в области поясничного отдела позвоночника на 9–10% по сравнению с исходными данными ( $p < 0,001$ ), в проксимальном отделе бедра – на 2,7% ( $p < 0,01$ ) и в костях предплечья на – 2,1% ( $p < 0,01$ ). Аналогичная динамика Т-критерия через 12 месяцев лечения в сравнении с исходными данными наблюдалась и у женщин II подгруппы, у которых прирост МПКТ в области L2-L4 составил 8–9% ( $p < 0,001$ ), в проксимальном

отделе бедра – 2,5% ( $p < 0,01$ ), в костях предплечья – 1,8% ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Достоверного прироста МПКТ в области шейки бедренной кости в обеих подгруппах не получено (табл. 2).

С целью изучения воздействия длительности приема препаратов тиреоидных гормонов на костный метаболизм проведен анализ динамики МПКТ в подгруппе женщин с АИТ. Выявлено статистически значимое снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника L1-L4 ( $p < 0,001$ ) и в проксимальном отделе бедренной кости ( $p < 0,01$ ) у женщин, принимавших тироксин больше 5 лет, по сравнению с аналогичными показателями у женщин, принимавших препарат в течение года. У пациенток с длительностью заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов от 1 года до 5 лет зарегистрировано статистически значимое снижение МПКТ в области бедренной кости (total hip) ( $p < 0,01$ ), между тем как в области L1-L4 отмечалась только тенденция к её снижению. Существенного влияния длительности приема тироксина на МПКТ костей предплечья и области шейки бедренной кости у женщин с АИТ выявлено не было (рис. 2).

Таблица 1

**Минеральная плотность костной ткани у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и диффузно-узловым нетоксическим зобом до начала терапии низкодозированными гестаген-эстрогенными препаратами**

Показатели минеральной плотности костной ткани (Т-критерий)	Основная группа (n=74)		Контрольная группа (n=40)
	I подгруппа (n=35)	II подгруппа (n=39)	
Позвоночник (L2-L4)	-1,45 $\pm$ 0,18***	-0,77 $\pm$ 0,14	-0,66 $\pm$ 0,19
Бедренная кость (total hip)	-0,61 $\pm$ 0,14**	-0,09 $\pm$ 0,15	-0,26 $\pm$ 0,15
Бедренная кость (neck)	-1 $\pm$ 0,15*	-0,63 $\pm$ 0,13	-0,51 $\pm$ 0,13
Кости предплечья	-0,51 $\pm$ 0,16	-0,28 $\pm$ 0,15	-0,45 $\pm$ 0,14

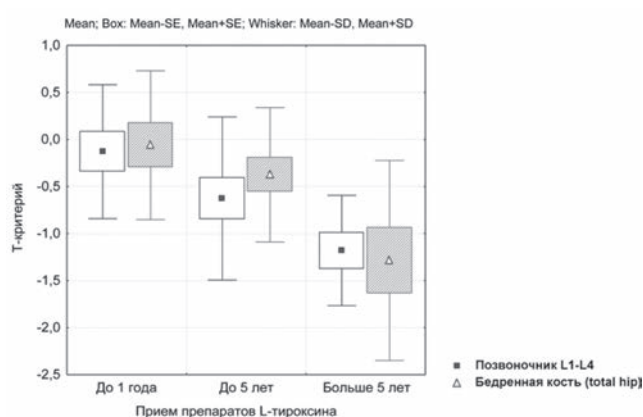
Примечание: \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,05$ .



**Показатели МПКТ у женщин с аутоиммунным тиреодитом и диффузно-узловым нетоксическим зобом до и после лечения**

Показатели минеральной плотности костной ткани (Т-критерий)	I подгруппа (n=35)		II подгруппа (n=39)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Позвоночник (L2-L4)	-1,45±0,18	-1,3±0,18***	-0,77±0,14	-0,58±0,15***
Бедренная кость (total hip)	-0,61±0,14	-0,55±0,14**	-0,09±0,15	-0,1±0,15**
Бедренная кость (neck)	-1±0,15	-1,03±0,14	-0,63±0,13	-0,66±0,14
Кости предплечья	-0,51±0,16	-0,47±0,15**	-0,28±0,15	-0,26±0,14**

Примечание: \*\*\*p<0,001; \*\*p<0,01.



**Рис. 2.** Изменение массы плотности костной ткани у женщин с компенсированным гипотиреозом в зависимости от длительности приема препаратов тироксина

В нашем исследовании наиболее выраженные изменения МПКТ, характерные для поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, были выявлены у женщин с компенсированным гипотиреозом, что соответствует данным многочисленных работ, свидетельствующих о значительном снижении МПКТ у женщин с гипотиреозом по сравнению со здоровыми женщинами [6, 9, 12].

Предметом продолжающихся дискуссий остается вопрос о возможном влиянии длительности приема препаратов тиреоидных гормонов на костный метаболизм. Так, в работах J.Frannlyn, (1998) и Schneider (1994), установлена прямая корреляция между длительностью тиреоидной терапии и степенью снижения МПКТ. У пациенток, получавших препараты тироксина в дозах более 100 мкг в сутки в среднем в течение 10 лет, отмечалась высокая степень снижения МПКТ в дисталь-

ных отделах предплечья и проксимальных отделах бедра, что способствовало риску раннего развития ПМОП [15].

По результатам нашей работы, в группе женщин с АИТ, получавших заместительную терапию препаратами тироксина по поводу гипотиреоза, наблюдалось статистически значимое снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и в шейке бедра по сравнению с аналогичными показателями у женщин с ДУНЗ, не получавших препараты тиреоидных гормонов. Нами получена прямая корреляция между длительностью заместительной тиреоидной терапии и снижением МПКТ в области позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. Полученные результаты согласуются с данными авторов, указывающими о поражении костей как с трабекулярным, так и с кортикальным строением [15].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано положительное влияние низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на МПКТ у женщин в постменопаузе. Так, в работах В.Н.Гайдаровой (2011), посвященных исследованию патологии щитовидной железы у женщин в постменопаузе в йоддефицитном регионе, к концу первого года использования 1 мг 17-β-эстрадиола и 2 мг дроспиренона прирост МПКТ в области L1-L4 составил 8-10%, в проксимальном отделе бедренной кости – от 2,6 до 4,6 % [13]. В нашем исследовании через 12 месяцев применения ЗГТ в постоянном режиме прирост МПКТ в поясничном отделе позвоночника составил 9-10%, в проксимальном отделе бедренной кости – 2,8-3,5 %, в костях предплечья – 1,8-2,1%. Важно отметить, что у обследованных пациенток, как получавших, так

и не получавших ЗГТ, не было зарегистрировано ни одного случая переломов.

Таким образом, можно полагать, что терапия низкодозированными эстроген-гестагенными препаратами не только предотвращает потерю костной ткани, но и обеспечивает прирост костной массы как в трабекулярных, так и в кортикальных костных структурах и может быть рекомендована для профилактики и лечения ПМОП у женщин в пери- и постменопаузе с АИТ и ДУНЗ.

#### Выводы:

1. У женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом в период перименопаузы и постменопаузы, отмечается более высокая частота остеопороза, чем у женщин аналогичного возраста без патологии щитовидной железы.

2. У женщин с аутоиммунным тиреоидитом длительная заместительная терапия препаратами тироксина является дополнительным фактором риска потери костной массы в перименопаузе и постменопаузе.

3. Использование низкодозированной заместительной гормональной терапии в течение года в перименопаузе и постменопаузе у женщин с диффузно-узловым и аутоиммунным тиреоидитом повышает МПКТ как в трабекулярных, так и в кортикальных костных структурах по сравнению с исходными данными.

#### Литература:

1. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Никитина Т.И. Менопаузальный остеопороз: руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа, 2013. 64 с.

2. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. ООО «Медицинское информационное агентство», 2002.

3. Riggs B.L. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. // J. Clin. Invest. 2000. Т. 106, № 10. С. 1203–1204.

4. Ворохобина Н.В., Волкова Е.А., Зеленина Т.А. Постменопаузальный остеопороз. Учебное пособие. СПб, 2010.

5. Тарасова М., Ярмолинская М. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе. Litres, 2014.

6. Birkhäuser M.H. и др. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause // Climacteric. Informa UK Ltd, 2008. Т. 11, № 2. С. 108–123.

7. Беневоленская Л. Руководство по остеопорозу/Под ред // Беневоленской ЛИ-М. Бинном. – 2003. – 523 с. 2003.

8. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни // М. МЕДпресс-информ. 2008.

9. Риз М. и др. Менопауза // Пер. с англ. ВВ Пожарского. Под ред. ВП Сметник. М ГЭОТАР-Медиа. 2011. Т. 240.

10. Franklyn J.A. и др. Effect of estrogen replacement therapy upon bone mineral density in thyroxine-treated postmenopausal women with a past history of thyrotoxicosis // Thyroid. 1995. Т. 5, № 5. С. 359–363.

11. Эседова А.Э. Реакция костной ткани на заместительную гормональную терапию у женщин в постменопаузе при тиреоидной дисфункции, обусловленной дефицитом йода // Акуш. и гинекол. 2006. № 2. С. 51–54.

12. Щеголева О.А. Минеральная плотность костной ткани и факторы риска развития остеопороза у женщин с нарушениями функции щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2005. 166 с.

13. Гайдарова В.Н. Остеопороз и остеопения у женщин в постменопаузе в йододефицитном регионе // Автореферат. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011. 26 с.

14. La Vignera S. и др. L-thyroxin treatment and post-menopausal osteoporosis: relevance of the risk profile present in clinical history. // Minerva Ginecol. 2008. Т. 60, № 6. С. 475–484.

15. Schneider D.L., Barrett-Connor E.L., Morton D.J. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women: effects of estrogen // Jama. American Medical Association, 1994. Т. 271, № 16. С. 1245–1249.

В.А. Громова

Тел.: +7-911-254-90-47

Громова В.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф., Кузнецова А.В. Влияние низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального периода с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 38–43.

\*\*\*\*\*  
**BONE DENSITY PARAMETERS CHANGING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH DIFFUSE SITES NONTOXIC GOITER AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN TREATMENT LOW-DOSE ESTROGEN-PROGESTOGENS MEDICATION**

*Gromova V.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F., Kuznetsova A.V.*

North-Western State Medical University named after I.I. Metschnikov, Saint-Petersburg, Russia

Postmenopausal osteoporosis – multifactorial disease, on the pathogenesis of which affect not only the estrogen deficiency, but functional state of other endocrine glands, particularly the thyroid gland. The article presents the results of a research 74 women with autoimmune thyroiditis and diffuse nodular nontoxic goiter, which during perimenopause and menopause for 12 months received low-dose estrogen-progestin preparation containing 2 mg drospirenone and 1 mg of 17- $\beta$ -estradiol. The control group consisted of 40 women of similar age without thyroid disease who were not receiving drugs hormone replacement therapy (HRT). To study the effect of HRT on bone metabolism all women at baseline and after 12 months of follow-conducted study of bone mineral density (BMD) with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). As a result of the treatment received reliable increase in BMD in the lumbar spine L1-L4 9–10% ( $p < 0.001$ ) in the proximal femur – by 2.8–3.5% ( $p < 0.01$ ) in the bones forearm - by 1.8–2.1% ( $p < 0.01$ ).

Conclusion: The use of low-dose estrogen-progestin drugs for 12 months in women with autoimmune thyroiditis and diffuse nodular nontoxic goiter in peri- and postmenopausal period helped gain in BMD in both trabecular and cortical bone structure.

**Keywords:** postmenopausal osteoporosis, osteopenia, menopause, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, diffuse nodular nontoxic goiter, hormone replacement therapy.

**Authors**

V. Gromova  
Tel.: +7-911-254-90-47

Gromova V.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F., Kuznetsova A.V. Bone density parameters changing in postmenopausal women with diffuse sites nontoxic goiter and autoimmune thyroiditis in treatment low-dose estrogen-progestogens medication // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 38–43.

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ УРГЕНТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЛИМФОМАМИ

Юркин А.К.<sup>1</sup>, Максимов А.Г.<sup>1</sup>, Щеголев А.В.<sup>1</sup>, Юркина Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена исследованию особенностей развития ургентных осложнений у больных со злокачественными лимфомами после проведения химиотерапии. В исследование включен 151 пациент. Индолентная лимфома диагностирована у 68 человек, агрессивная – у 83. В результате проведенного исследования определены наиболее значимые ургентные состояния, влияющие на течение и исходы основного заболевания. У больных с агрессивным течением заболевания выявлены следующие жизнеугрожающие состояния (крайне тяжелые состояния, при которых без неотложного лечебного вмешательства в ближайшие часы, больной может умереть): острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, геморрагический инсульт. При индолентном течении заболевания у больных злокачественными лимфомами чаще встречаются следующие ургентные состояния: ишемический инсульт, острая почечная недостаточность и синдром ДВС. Выявлены значимые предикторы развития ургентных осложнений, которые позволяют прогнозировать их развитие и определить объем и очередность проведения упреждающей интенсивной терапии, а также создать матрицу обучающей информации для разработки математической модели прогноза ургентных осложнений после проведения полихимиотерапии у больных злокачественными лимфомами в период нейтропении.

**Ключевые слова:** злокачественные лимфомы, полихимиотерапия, ургентные состояния, интенсивная терапия, реанимационные мероприятия.

### Введение

Современная медицина продвинулась далеко вперед в комплексном лечении злокачественных лимфом (ЗЛ), однако сохраняется еще целый ряд неразрешенных проблем. Одна из них – это высокая частота ургентных осложнений после проведения высокодозной химиотерапии (ХТ), летальность от которых составляет от 30% до 70% [1, 2]. Ургентные состояния, возникающие после проведения ХТ у больных ЗЛ, такие как острые нарушения коронарного и мозгового кровообращения, острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, острая почечная и печеночная недостаточность, нарушения сердечного ритма и свертываемости крови, наравне с инфекционными осложнениями являются одной из причин невыполнения программ лечения [3], что влияет на непосредственные и отдаленные результаты терапии больных с ЗЛ [4, 5].

Основными факторами, определяющими развитие ургентных осложнений у иммунокомпрометированных больных, являются нейтропения (глубина, длительность и быстрота развития), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, повреждение слизистой оболочки

желудочно-кишечного тракта, наличие центрального венозного катетера (ЦВК) [4, 6, 7]. Ургентные осложнения увеличивают раннюю летальность пациентов после ХТ и требуют незамедлительных, но не всегда эффективных лечебных мероприятий для борьбы с этими состояниями [3, 8].

**Цель работы** заключалась в определении частоты развития ургентных осложнений у больных ЗЛ для дальнейшего прогнозирования и профилактики их развития.

### Материалы и методы исследования

Был обследован 151 пациент, среди них было 115 мужчин и 36 женщин в возрасте от 18 до 80 лет. Средний возраст женщин составил 50 лет, а мужчин – 53 года. Объем первичного обследования больных ЗЛ соответствовал Международным рекомендациям. Всем больным выполнялись клинические, биохимические анализы крови, инструментальные методы обследования включали электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, по показаниям проводили компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и таза, эхокардиографию, бронхоско-

пию, фиброгастроскопию, ректороманоскопию. Оценка общесоматического статуса больных проводилась по шкале Карновского в модификации Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG, 1989) [9]. Идентификацию морфологического варианта ЗЛ проводили при изучении биопсийного материала лимфатических узлов или других пораженных тканей в соответствии с усовершенствованной Кильской классификацией ЗЛ [9]. Стадию заболевания определяли согласно классификации, принятой в Ann-Arbor (1971). В зависимости от морфологической формы лимфомы и степени злокачественности все больные были разделены на 2 группы, поскольку это имело принципиальное значение для проведения разных видов цитостатической терапии [1, 3, 11]. В группу А вошли 68 пациентов с индолентным течением заболевания (средний возраст  $54,81 \pm 2,28$  лет), среди которых было 51 (75%) мужчина и 17 (25%) женщин. В группу В вошли 83 пациента с агрессивным течением заболевания (средний возраст  $50,5 \pm 2,3$  лет), среди которых было 64 (77,1 $\pm$ 4,5%) мужчины и 19 (22,9 $\pm$ 4,5%) женщин. Таким образом, среди обследованных нами больных ЗЛ преобладали мужчины, которые составляли 76,16% от всех обследованных.

Для проведения химиотерапии всем обследованным больным был установлен центральный венозный катетер (ЦВК) [12, 13]. Исполь-

зовались кава-катетеры двух- и трехпросветные полиуретановые диаметром 1,4 мм. Для постановки ЦВК применяли традиционную технику чрезкожной катетеризации по методу Сельдингера из традиционных точек [14]. Статистические расчеты выполняли с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Ver. 2007 и Statistica 7.0. Математико-статистическое описание объекта исследования осуществляли с помощью традиционных методов [15]: расчет средних значений количественных показателей, определение характеристик колеблемости признаков, вычисление стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов. Оценку значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в группах больных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез [15]. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

### Результаты и их обсуждение

После проведения химиотерапии у больных ЗЛ часто развиваются urgentные состояния, представляющие угрозу жизни пациента в ближайшие часы и сутки и требующие незамедлительных мер для борьбы с ними. В общей группе urgentные осложнения имелись у 123 (81,46%) пациентов, из них в группе А – у 55 (66,27%), в группе В – у 68 (81,93%) ( $p > 0,05$ ). Частот-

Таблица 1

### Клиническая характеристика первичных больных ЗЛ

Показатели	Больные, М $\pm$ m				p	
	Группа А (n=68)		Группа В (n=83)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Средний возраст, лет	54,81 $\pm$ 2,28		50,45 $\pm$ 2,30		<0,01	
Пол	мужской	51	75 $\pm$ 5,2	64	77,11 $\pm$ 4,5	>0,05
	женский	17	25 $\pm$ 5,2	19	22,89 $\pm$ 4,5	>0,05
Стадия (Ann Arbor)	I-II	9	13,24 $\pm$ 3,99	10	12,05 $\pm$ 3,43	>0,05
	III – IV	59	86,76 $\pm$ 3,38	73	87,95 $\pm$ 3,43	>0,05
Соматический статус ВОЗ (балл)	0 – 1	61	89,71 $\pm$ 3,55	18	21,69 $\pm$ 4,41	<0,0001
	2 – 4	7	10,29 $\pm$ 3,54	65	78,31 $\pm$ 4,41	<0,0001
В-симптомы	9	13,24 $\pm$ 3,98	46	55,42 $\pm$ 5,36	<0,001	
Локальное опухолевое образование > 5 см, “Bulky disease”, %	8	11,76 $\pm$ 3,77	27	32,53 $\pm$ 5,04	<0,001	
Вовлечение костного мозга, %	41	60,29 $\pm$ 5,85	31	37,35 $\pm$ 5,21	<0,01	
Поражения нелимфоидных органов, %	54	79,41 $\pm$ 4,8	59	71,08 $\pm$ 4,88	>0,05	

та развития urgentных осложнений в группах больных ЗЛ с индолентным и злокачественным течением заболевания не имела существенных различий, но отмечалась вариабельность развития urgentных осложнений. В общей группе больных ЗЛ (151 пациент) не было осложнений у 28 (18,54%) пациентов, из них в группе А отсутствовали осложнения у 13 (19,12%), в группе В – у 15 (18,07%) ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

У 151 пациента ЗЛ было 143 urgentных состояния. Так, у больных группы А их было 64 случая, у больных группы В – 79 случаев. Кар-

диогенный шок редкое, но жизнеугрожающее осложнение у больных ЗЛ после проведения ХТ. Всего в общей группе он наблюдался в 4 (2,80%) случаях, все в группе А – 4 (6,25%) случая, в группе В это осложнение не наблюдалось ( $p<0,001$ ) (табл. 3).

Геморрагический инсульт выявлен в общей группе у 5 (3,5%) больных, и все эти случаи встречаются у больных с агрессивными лимфомами. Развитие геморрагического инсульта всегда происходило внезапно с развитием общемозговых расстройств, менингеального синдрома, очаговой

Таблица 2

**Наличие urgentных осложнений после ХТ у больных с индолентным и агрессивным течением заболевания**

Наличие осложнений	Общая группа		Группа А		Группа В		t
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нет осложнений	28	18,54	13	19,12	15	18,07	0,898
Есть осложнения	123	81,46	55	66,27	68	81,93	0,164
Всего пациентов	151	100,00	68	100,00	83	100,00	

Таблица 3

**Виды развившихся urgentных осложнений после ХТ у больных ЗЛ в группах с индолентным и агрессивным течением заболевания**

Виды осложнений	Общая группа		Группа А		Группа В		t
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН)	24	16,78	5	7,81	19	24,05	2,73***
Отек легких	20	13,99	4	6,25	16	20,25	2,55***
Нарушения ритма сердца	20	13,99	9	14,06	11	13,92	0,65
Острый коронарный синдром (ОКС)	15	10,49	4	6,25	11	13,92	1,54
Острый инфаркт миокарда (ОИМ)	14	9,79	7	10,94	7	8,86	0,976
Острая печеночная недостаточность (ОПеч.Н)	13	9,09	6	9,38	7	8,86	0,583
Острая почечная недостаточность (ОПН)	12	8,39	12	18,75	0	0,00	5,32***
Ишемический инсульт	7	4,90	7	10,94	0	0,00	4,00***
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)	6	4,20	6	9,38	0	0,00	3,70***
Геморрагический инсульт	5	3,50	0	0,00	5	6,33	3,02***
Кардиогенный шок	4	2,80	4	6,25	0	0,00	3,00***
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА)	3	2,10	0	0,00	3	3,80	2,10**
Всего осложнений	143	100,00	64	100,00	79	100,00	

Примечание: \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$  (сравниваются группы А и В).

неврологической симптоматики. В ряде случаев наблюдалось одно из осложнений острого периода – прорыв крови в желудочки мозга, клиническими признаками которого были: нестабильность мышечного тонуса с явлениями горметонии (данный термин был предложен С.Н. Давиденковым), арефлексия, угнетение сознания до уровня глубокой комы, по шкале ком Глазго 4–6 баллов, что потребовало перевода больных на искусственную вентиляцию легких в режиме SIMV+PS (синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция легких с поддержкой давлением).

У больных со ЗЛ было выявлено 7 (4,9%) случаев ишемического инсульта, которые встречались только при индолентном течении заболевания ( $p < 0,001$ ). Клиническая картина заболевания была в большинстве случаев представлена симптомами, характерными для поражения каротидного бассейна. Часто мы наблюдали преобладание общемозговых симптомов. Уровень сознания составил у данной категории больных по шкале ком Глазго 10–12 баллов, что потребовало перевода больных на искусственную вентиляцию легких в режиме СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях), при необходимости – переход на SIMV+PS.

Тромбоэмболия легочной артерии в общей группе встречалась в 3 (2,10%) случаях, и все 3 (3,80%) случая приходится на группу В, в группе А таких осложнений не наблюдали ( $p < 0,001$ ). ДВС-синдром в общей группе больных ЗЛ составил 6 (4,20%) случаев, и все эти 6 (9,38%) случаев встречаются в группе А ( $p < 0,01$ ). Не менее серьезным осложнением после проведения ХТ является отек легких, который встречается в 20 (13,99%) случаях в общей группе больных ЗЛ, из них в группе А – 4 (6,25%) случая, в группе В – 16 (20,25%) случаев отека легких соответственно ( $p < 0,001$ ).

Острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН) у больных ЗЛ общей группы имела место в 24 (16,78%) случаях, из них в группе А – 5 (7,81%) случаев осложнений, в группе В – 19 (24,05%) случаев ОССН ( $p < 0,001$ ). Острая печеночная недостаточность в общей группе больных ЗЛ имело место в 13 (9,09%) случаях, из них в группе А – 6 (9,38%), в группе В – 7 (8,86%) случаев данного осложнения соответственно. Достоверных различий в группах не было ( $p > 0,05$ ), что указывает на одинаковую частоту развития этого ургентного состояния после проведения ХТ у больных с агрессивным и индолентным течением ЗЛ. Развитие острой почечной недостаточности после ХТ отмечалось только у больных с индолентными ЗЛ. Частота ОПН составля-

ла 8,39% от всех осложнений. Частота развития острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда после ХТ не имела достоверно значимых различий ( $p > 0,05$ ) в группах больных с индолентными и агрессивными лимфомами.

### Заключение

Наиболее жизнеугрожающие состояния (крайне тяжелые состояния, при которых без неотложного лечебного вмешательства в ближайшие часы, больной может умереть) были отмечены в группе больных ЗЛ с агрессивным течением заболевания: острая сердечно-сосудистая недостаточность (24,05%,  $p < 0,01$ ), отек легких (20,25%,  $p < 0,01$ ), геморрагический инсульт (6,33%  $p < 0,01$ ), ТЭЛА (3,8%,  $p < 0,01$ ).

При индолентном течении заболевания были выявлены менее угрожающие жизни состояния (при которых без неотложных лечебных мер в течение суток состояние больного может перейти в крайне тяжелое состояние, а в дальнейшем и в терминальную стадию с летальным исходом), такие как: ишемический инсульт (10,94%,  $p < 0,01$ ), острая почечная недостаточность (18,75%,  $p < 0,01$ ), синдром ДВС (9,38%,  $p < 0,01$ ). Угрожающие состояния – ОИМ и ОКС – одинаково часто встречались в группах больных с индолентным и агрессивным течением заболевания. Полученные данные о частоте развития ургентных осложнений у больных с различным течением ЗЛ может быть использовано для решения проблемы прогнозирования и профилактики развития жизнеугрожающих клинических ситуаций.

### Литература:

1. *Абдулкадыров, К.М.* Лечение острых лейкозов у взрослых / К.М. Абдулкадыров, С.И. Моисеев // *Новости фармакотерапии.* – 1997. – № 3. – С. 175–181.
2. *Галстян, Г.М.* Септический шок и острая дыхательная недостаточность в гематологической практике: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.М. Галстян. – М., 2003. – 29 с.
3. *Демина, Е.А.* Современные возможности лечения первичных больных лимфомой Ходжкина и причины неудач лечения / Е.А. Демина, Г.С. Тумян, Е.Н. Унукова // *Онкогематология.* – 2007. – № 2. – С. 24–30.
4. *Юркин, А.К.* Диагностика и прогнозирование инфекционных осложнений при проведении интенсивной терапии пациентам со злокачественными лимфомами в период нейтропении: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.К. Юркин. – СПб., 2013. – 24с.
5. *Alexander, D.D.* The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature /

D.D. Alexander // Intern. J. Cancer.– 2007.– Vol. 120, suppl. 12.– P. 1–39.

6. Шмидт, А.В. Использование центральных венозных катетеров у гематологических больных: автореф. ... дис. канд. мед. наук / А.В. Шмидт.– СПб., 2000.– 24 с.

7. Юркин, А.К. Частота инфицирования центральных венозных катетеров у больных с лимфомами / А.К. Юркин, Т.Н. Суборова // Отеч. эпидем. в XXI веке: материалы Всерос. науч. конф. – СПб., 2011. – С. 97–98.

8. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic patients // J. Antimicrob. Chemother.– 1998.– Vol. 41 (Suppl D).– P. 13–24.

9. Shiraki M. Pathologic analysis of advanced adult soft tissue sarcomas, bone sarcomas, and mesotheliomas. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience / M. Shiraki, H.T. Enterline, J.J. Brooks, N.S. Cooper, S. Hirschl, J.A. Roth, U.N. Rao // Cancer.– 1989 Jul 15.– Vol. 64(2).– P. 484–490.

10. Lennert K. Histopathology of non-Hodgkin's lymphoma (Based on the Updated Kiel Classification) / K. Lennert, A. Feller / 2 ed.– New York, Springer–Verlag.– 1992.– 312 p.

11. Поддубная, И.В. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом / И.В. Поддубная, Е.А. Демина // Практич. онкология. – 2004.– Т. 5, № 3. – С. 176–184.

12. Шулуток, Е.М. Рекомендации по обеспечению венозного доступа / Е.М. Шулуток, Н.Н. Судейкина, В.М. Городецкий // Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний систем крови / под ред. В.Г. Савченко.– М.: Практика, 2012.– 1045 с.

13. Галстян, Г.М. Катетеризация легочной артерии у пациентов с заболеваниями системы крови / Г.М. Галстян, М.В. Бычинин, Е.М. Шулуток, В.М. Городецкий // Анестезиология и реаниматология.– 2013.– № 5.– С. 24–30.

14. Seldinger S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique / S.I. Seldinger // Acta radiol.– 1953 May; – Vol. 39 (5).– P. 368–376.

15. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев.– СПб.: ВМедА, 2011. – 318 с.

*А.К. Юркин*

*Тел.: +7(951)652-49-20*

*E-mail: carotis1956@mail.ru*

**А.К. Юркин, А.Г. Максимов, А.В. Щеголев, Е.А. Юркина** Некоторые особенности развития urgentных осложнений после химиотерапии у больных со злокачественными лимфомами // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 44–48.

## **SOME FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF URGENT COMPLICATIONS AFTER CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT LYMPHOMA**

*Yurkin A.K., Maximov A.G.<sup>1</sup>, Shegolev A.V.<sup>1</sup>, Yurkina E.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The article investigates the features of urgent complications in patients with malignant lymphoma after chemotherapy. The study included 151 patients. Indolent lymphomas diagnosed in 68 people aggressive lymphomas – in 83 people. The study identified the most important urgent conditions affecting patients and mortality. In patients with aggressive lymphoma we revealed the following life-threatening condition (i.e. critical condition under which the patient can die without treatment in the anytime soon): acute heart failure, pulmonary edema, hemorrhagic stroke.

The most common urgent conditions in patients with indolent lymphomas are following: ischemic stroke, acute renal failure and DIC syndrome. There were significant predictors of urgent complications that allow to predict their development and define the scope and order of pre-emptive intensive care, as well as to create a matrix of information for the development of learning mathematical matrix for model urgent complications after chemotherapy in patients with malignant lymphoma during neutropenia.

**Key words:** malignant lymphoma, polychemotherapy, urgent conditions, intensive care, resuscitation.

### **Authors**

A.K. Yurkin

Tel.: 7(951)652-49-20

E-mail: carotis1956@mail.ru

A.K. Yurkin, A.G. Maximov, A.V. Shegolev, E.A. Yurkina Some features of the development of urgent complications after chemotherapy in patients with malignant lymphoma // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 44–48.



## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ФИЛЬТРОВ НА ЭРИТРОЦИТНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ДОНОРСКОЙ КРОВИ ПРИ ИХ ЛЕЙКОДЕПЛЕЦИИ НА ЭТАПЕ ПРОИЗВОДСТВА

Беляев А.Е., Мироненко А.Н., Платонов С.М.

СПб ГБУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург, Россия

Цель работы: оценка побочного действия «производственных» лейкофильтров (ЛФ) на фильтруемую трансфузионную среду, в частности, определение степени потери гемоглобина при лейкодеплеции (ЛД) эритроцитных компонентов донорской крови различными типами ЛФ. Изучение этого параметра необходимо для определения обоснованных критериев выбора типа ЛФ для повседневной работы на производстве эритроцитной взвеси (ЭВ), который наиболее бы соответствовал понятию «идеального». Материалы и методы. Для заготовки крови от доноров использовались системы для взятия крови «Leukotrap RCPL» (производства «Pall Medical», США) с интегрированными ЛФ и «Demotec» (производства «Demorphogius», Кипр), к которым подпаивался ЛФ «Лейкосеп» (производство ЗАО НЛП «Интероко», Россия). Результаты исследования и их обсуждение: было исследовано 22 образца лейкодеплецированной на ЛФ «Лейкосеп» ЭВ и 20 образцов ЭВ после ЛФ «Pall». До выполнения ЛД группы были вполне сопоставимы. Процесс выполнения ЛД приводит к значимому уменьшению объема содержимого контейнера и, соответственно, потере гемоглобина в системе с уменьшением его содержания в дозе ЭВ. Однако показатели потери объема, а также снижения гемоглобина в группе «Интероко» были достоверно большей, чем в группе «Pall», что, по всей видимости, связано с конструктивными особенностями ЛФ. Соответственно, в группе «Интероко» количество гемоглобина на дозу ЭВ было достоверно меньшим, чем в группе «Pall». При этом выявленная разница между группами по концентрации гемоглобина после ЛД находилась на уровне тенденции, не достигая статистической значимости ( $p=0,053$ ), что может говорить о недостаточном объеме выборки. Тем не менее, показатели концентрации гемоглобина находились в пределах достаточных значений ( $N>40$  г/дозу) для соответствия требованиям действующего Технического регламента. Выводы: с учетом все возрастающего количества предложений ЛФ на рынке существующих критериев их оценки (субъективное удобство для персонала, цена производителя) становится явно недостаточно, кроме того, выясняется, что использование систем разных типов как минимум приводит к необходимости уточнения учета потерь эритроцитных трансфузионных сред на ЛФ. По результатам исследования становится ясно, что в инструкции производителей к ЛФ и рабочие инструкции по ЛД эритроцитных компонентов донорской крови необходимо включать дополнительный критерий – потерю объема на ЛФ, что влечет за собой значимое снижение содержания гемоглобина.

**Ключевые слова:** лейкоцитарный фильтр, лейкодеплеция, эритроцитные компоненты крови, донорская кровь, потери гемоглобина.

### Введение

Несмотря на все достижения современной иммуногематологии и развитие технологий производственной трансфузиологии, наиболее потенциально опасным видом трансфузионной терапии является трансфузия эритроцитных компонентов донорской крови. Не в последнюю очередь это связано с возможным попаданием при этом в организм реципиента лейкоцитов донора, что напрямую сопряжено с риском развития множества неблагоприятных реакций. Являясь крайне иммунологически активными клетками, даже находясь в консервированных компонентах донорской крови, лейкоциты продолжают продуцировать биологически активные субстанции – цитокины, факторы комплемента и т.д. [1, 4]. Вступая во взаимодействие с

антилейкоцитарными антителами реципиента и разрушаясь, донорские лейкоциты высвобождают эти субстанции, что может служить причиной развития у реципиента посттрансфузионных фебрильных реакций негемолитического характера [2, 3]. Кроме фебрильных, донорские лейкоциты также могут вызывать различные иммунологические реакции – по типу «трансплантат против хозяина», иммуносупрессию и HLA-иммунизацию [1, 2, 3]. Дискутабельной остается роль лейкоцитов в передаче вирусных инфекций, к настоящему моменту есть достоверные данные о таком пути заражения только для цитомегаловирусной инфекции, так как цитомегаловирус реплицируется непосредственно в лейкоцитах, не подвергаясь разрушающему действию антител и интерферона [7, 8, 9].

Группа методов уменьшения содержания лейкоцитов в компонентах донорской крови объединена понятием лейкодеплеция (ЛД). Широко распространенным методом ЛД трансфузионных сред является их фильтрация через лейкоцитарные фильтры (ЛФ). ЛД таким способом может производиться как на этапе производства путем пропускания цельной крови или отдельных ее компонентов через «производственные» ЛФ, так и на этапе гемотрансфузии с использованием «госпитальных» ЛФ. Известно, что возможно более раннее (в первые 6 часов после забора донорской крови) удаление лейкоцитов из компонентов донорской крови повышает их биологическую эффективность за счет предотвращения контаминации трансфузионных сред лейкоцитарными биологически активными веществами [2, 6].

С учетом вышеперечисленного, на современном этапе развития производственной трансфузиологии технологии ЛД компонентов донорской крови закономерно являются крайне востребованными, а в некоторых зарубежных странах и обязательными [2]. Наличие устойчивого спроса рождает значительное количество предложений на рынке ЛФ, которые имеют серьезные конструктивные и технологические отличия, но должны обеспечивать соответствующее Техническому регламенту [5] качество ЛД. Так как от характеристик ЛФ напрямую зависит качество получаемой трансфузионной среды, то идеальный ЛФ должен обеспечивать максимально эффективную ЛД при минимальном воздействии на остальные форменные элементы фильтруемой среды, быть удобным в использовании для персонала ОПК и обладать невысокой стоимостью.

**Целью исследования** являлась оценка побочного действия ЛФ на фильтруемую среду, в частности, определение потери гемоглобина при ЛД эритроцитных компонентов донорской крови различными типами ЛФ. Изучение этого параметра необходимо для определения обоснованных критериев выбора того или иного типа ЛФ для повседневной работы на производстве ЭВ, который наиболее бы соответствовал понятию «идеального».

### Материалы и методы

Для заготовки крови от доноров использовались системы для взятия крови «Leukotrap RCPL» (производства «Pall Medical», США) и «Demotec» (производства «Demophorius», Кипр). Седиментация производилась центрифугированием при 2380 об/мин в течение 7

минут на центрифуге «Sorvall RC 3BP» (производства «Thermo Scientific», США). Первый тип систем содержит интегрированные отдельные ЛФ для всех трех получаемых трансфузионных сред – эритроцитной взвеси (ЭВ), плазмы и тромбоцитного концентрата, фильтрация производилась после разведения эритроцитной массы взвешивающим раствором SAGM из самой системы сразу после сепарации. Второй тип системы без ЛФ, поэтому после сепарации обогащенной тромбоцитами плазмы к системе методом стерильного соединения на аппарате «CompoDock» (производство «Fresenius», Германия) подпаивался ЛФ «Лейкосеп» (производство ЗАО НЛП «Интероко», Россия), на котором производилась ЛД получаемой ЭВ.

Взвешивание контейнеров с ЭВ производилось на весах «МК-3.2-А20» (производство «Масса-К», Россия), в приведенных ниже таблицах указан вес «нетто», без учета массы контейнера. Уровень гемоглобина измерялся на анализаторе «Advia-60» (производство «Bayer», Германия) с набором реагентов для данного анализатора (производство «Реамед», Россия).

### Результаты и их обсуждение

Отделение переливания крови Городской больницы №15 г. Санкт-Петербурга проводит ЛД эритроцитных компонентов донорской крови много лет. Традиционно использовалась методика приготовления ЭМОЛТ, но с появлением доступных ЛФ от этой практики мы постепенно отказались в пользу лейкофильтрации, которая занимает меньше рабочего времени персонала и не нарушает герметичность системы для крови. С момента внедрения доля лейкофильтрованных компонентов донорской крови непрерывно растет, в 2014 году превысив 50% производства эритроцитных компонентов крови (табл. 1.)

Таблица 1

#### Лейкофильтрация эритроцитных компонентов крови в ОПК СПб ГБ №15

Объем производства, л.	2012 г.	2013 г.	2014 г.
Эритроцитной массы	669,9	329,9	386,5
из них лейкофильтрованной	21,8	28,0	57,3
Эритроцитной взвеси	570,3	933,7	1320,1
из них лейкофильтрованной	133,8	150,8	834,9
Общий % лейкофильтрации	12,5	14,2	52,3

Поскольку длительное нахождение лейкоцитов в трансфузионных средах во время хранения нежелательно из-за контаминации их лейкогенными биологически активными субстанциями, в нашем ОПК ЛД проводится только на этапе производства компонентов крови; «госпитальные» ЛФ для готовой продукции не используются, так как они способны удалять только сами клетки, но не выделяемые ими субстанции.

После заготовки через ЛФ пропускается либо консервированная донорская кровь до этапа сепарации, либо уже готовая ЭВ. С 2015 года эритроцитная масса не подвергается нами ЛД фильтрационным методом, так как, обладая высоким гематокритом, крайне медленно фильтруется (на некоторых ЛФ время ее фильтрации превышает 30 минут), к тому же потери ее объема, а, следовательно, и гемоглобина, на ЛФ весьма высоки. Качество ЛД контролируется согласно действующей нормативной документации, за время наблюдения ни в одном случае контрольных измерений уровня остаточных лейкоцитов не был зафиксирован уровень, превышающий допустимый действующим Техническим регламентом [5] уровень  $1 \times 10^6$  клеток на дозу ЭВ. Выдача ЭВ после ЛД производится преимущественно для пациентов со значимым трансфузионным анамнезом, что соответствует международным рекомендациям [7] и приказам Министерства здравоохранения РФ.

Было исследовано 22 образца лейкодеплецированной на ЛФ «Лейкосеп» ЭВ и 20 образцов ЭВ после ЛФ «Pall». Выраженных посттрансфузионных реакций у реципиентов ЭВ после ЛД обеих сравниваемых групп зафиксировано не было. Основные характеристики обеих групп контейнеров ЭВ до проведения ЛД указаны в таблице 2. Как видно из таблицы, до выполнения ЛД группы были сопоставимы по количеству проб, среднему весу ЭВ в контейнере и количеству гемоглобина на дозу ЭВ.

Время, затрачиваемое персоналом ОПК на проведение ЛД в обеих группах, было сопоставимым (в среднем, около 20 минут на дозу), так как, несмотря на дополнительное время, требующееся на оснащение систем «Demotec» внешними ЛФ «Интероко», эта разница нивелируется более медленной фильтрацией через ЛФ «Leukotrap RCPL».

Процесс выполнения ЛД приводит к значимому уменьшению объема содержимого контейнера и, соответственно, потере гемоглобина в системе с уменьшением количества гемоглобина на дозу ЭВ, что связано с принципами мето-

дики. Однако показатели потери объема, а также снижения гемоглобина в группе «Интероко» были достоверно большей, чем в группе «Pall», что, по всей видимости, связано с конструктивными особенностями данного ЛФ (табл. 3). Соответственно, в группе «Интероко» количество гемоглобина на дозу ЭВ было достоверно меньшим, чем в группе «Pall».

Таблица 2

#### Характеристики эритроцитной взвеси (ЭВ) до лейкофильтрации

Параметр, ед	Группа 1 («Интероко»)	Группа 2 («Pall»)	P
Количество проб	22	20	0,98
Средний вес ЭВ в контейнере, г	375±23	363±26	0,15
Количество гемоглобина на дозу ЭВ, г/дозу	86,6±17,7	87,2±15,6	0,91

Таблица 3

#### Характеристики эритроцитной взвеси (ЭВ) после лейкофильтрации

Параметр, ед	Группа 1 («Интероко»)	Группа 2 («Pall»)	P
Средний вес ЭВ в контейнере, г	293,5±21,4	339,8±24,2	P<0,001
Количество гемоглобина на дозу ЭВ, г/дозу	48,4±6,6	62,2±13,7	P<0,001
Потеря объема, мл	81,1±15,3	23,6±9,8	P<0,001
Потеря гемоглобина на дозу ЭВ, г/дозу	38,227±15,6	25,1±6,1	P<0,05

При этом выявленная разница между группами по концентрации гемоглобина после ЛД находилась на уровне тенденции, не достигая статистической значимости ( $p=0,053$ ), что может

говорить о недостаточном объеме выборки. Тем не менее, показатели концентрации гемоглобина находились в пределах достаточных значений ( $N > 40$  г/дозу), для соответствия требованиям действующего Технического регламента [5].

### Выводы

Существующие критерии оценки ЛФ включают в себя, в основном, соответствие требованиям действующего Технического регламента [5], на практике дополняясь балансом субъективной оценки удобства использования систем персоналом ОПК и цены данной системы. С учетом все возрастающего количества предложений на рынке, этих критериев становится недостаточно, кроме того, выясняется, что использование систем разных типов как минимум приводит к необходимости уточнения учета потерь эритроцитных ТС на ЛФ. По результатам исследования становится ясно, что в инструкции производителей к ЛФ и рабочие инструкции по ЛД эритроцитных компонентов донорской крови необходимо включать дополнительный критерий – потерю объема в процессе ЛД, которая влечет за собой значимое снижение содержания гемоглобина.

### Литература

1. *Жибурт, Е.Б., Голубева А.В., Мартынова М.В.* Неблагоприятные эффекты, связанные с лейкоцитами, при гемотрансфузиях в хирургии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2001. №6. С. 35–42.

*Конфликт интересов.*

*«Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов» /  
“Authors declare no conflict of interest”.*

*А.Е. Беляев*

*Тел.: 8(812) 736-00-11*

*E-mail: opk15@mail.ru*

**Беляев А.Е., Мироненко А.Н., Платонов С.М.** Влияние различных типов лейкоцитарных фильтров на эритроцитные компоненты донорской крови при их лейкодеплеции на этапе производства // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 49–53.

2. *Колосков, А.В.* Иммуные негемолитические реакции и осложнения гемотрансфузий // Гематология и трансфузиология. 2004. Т. 49. №3. С. 35–42.

3. *Кузнецова, Ю.В.* Обзор научной литературы по проблеме удаления лейкоцитов из донорской плазмы // Трансфузиология. 2005. №2. С. 108–114.

4. *Максимов, В.А.* Инфекционная и антиагрегационная безопасность крови и ее компонентов // Главврач. Ежемесячный научно-практический журнал. 2008. №11. С.45–50.

5. Постановление Правительства РФ от 26 января 2010 г. № 29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии» // Российская газета. 29.01.2010 г.

6. *Суханов, Ю.С., Максимов В.А.* Лейкофльтрация и карантинизация плазмы донорской крови // Вестник службы крови России. 2003. №3. С.12-14.

7. Техническое руководство Американской Ассоциации Банков Крови // пер. с англ. Милан: Европейская школа трансфузионной медицины. 2000. С 611-612.

8. *Blajchman, M.A., Vamvakas E.C.* The Continuing Risk of Transfusion-Transmitted Infections // The N. Eng. J. of Med. 2006. V.355 (13). P.1303-1305.

9. *Dodd, R.Y.* Current Risk for Transfusion-Transmitted Infections // Curr. Opin. Hematol. 2007. V.14 (6). P.671-676.

## EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF LEUKOCYTE FILTERS ON ERYTHROCYTE DONOR BLOOD PRODUCTS AT THEY PRODUCTION STAGE LEUKODEPLETION

*Belyaev A.E., Mironenko A.N., Platonov S.M.*  
City hospital №15, Saint-Petersburg, Russia

Objective: To evaluate the side effects of “production” leukofilters (LF) on filtering blood components, in particular - determine the degree of loss of hemoglobin at leukodepletion (LD) of erythrocyte blood components with various types of LF. The study of this parameter is necessary for determining reasonable criteria for selecting the type LF for everyday work in the production of red blood cell suspension (RBC'S), which would be most consistent with the concept of the “ideal”. Materials and Methods: Blood systems «Leukotrap RCPL» (production of «Pall Medical», USA) with integrated LF and «Demotec» (production of «Demophorius», Cyprus), which fluster LF “Leykosep» (production Company NLP «Interoko», Russia) were used for collection of donor blood. Results and discussion: 22 samples of leukodepleted RBC'S with LF “Leykosep” and 20 samples of RBC'S after LF «Pall» were examined for. Prior to the LD groups were quite comparable. The process of executing the LD leads to a significant reduction in the volume of the container contents and, accordingly, the loss of hemoglobin in the system with a reduction of its content in a dose of RBC'S. However, indicators of volume loss and reduction of hemoglobin in the “Interoko” group were significantly greater than in the group «Pall», which appear to be associated with the design of the LF. Accordingly, in the group “Interoko” amount of hemoglobin per dose of RBC'S was significantly less than in the group «Pall». At the same time revealed the difference between the groups in hemoglobin concentration after LD was on the damage trend without reaching statistical significance ( $p = 0.053$ ), which may indicate an insufficient value of groups. However, indicators of hemoglobin concentration were within adequate values ( $N > 40$  g / dose) to meet the requirements of Technical regulations. Conclusions: Given the increasing number of proposals on the market LF existing assessment criteria (subjective convenience for staff, the producer price) becomes clearly insufficient, moreover it turns out that the use of different types of systems at least makes it necessary to clarify the accounting for losses of erythrocyte blood products in the LF. The study makes it clear that the manufacturer's instructions to the LF and work instructions for the LD of erythrocyte blood components should include additional criteria - a loss of volume in the LF, which entails a significant reduction in hemoglobin content.

**Keywords:** Leukocyte filter, leukodepletion, erythrocyte blood components, donor blood, hemoglobin loss.

### Authors

Belyaev A.E.  
Tel.: 8(812) 736-00-11  
E-mail: opk15@mail.ru

Belyaev A.E., Mironenko A.N., Platonov S.M. Effect of different types of leukocyte filters on erythrocyte donor blood products at they production stage leukodepletion // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 49–53.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА НАКОЖНОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С ЦЕЛЬЮ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТОНИИ И ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕДУР ГЕМОДИАЛИЗА

*Вишневский К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н.*

СПб ГБУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург, Россия

Произведена оценка эффективности применения накожной билатеральной электростимуляции мышц (НБЭМ) нижних конечностей в качестве метода интенсификации процессов очищения и улучшения гемодинамической стабильности во время процедуры у пациентов, получающих программный гемодиализ (ГД). В исследование были включены 71 пациент (испытуемая группа N=37; контрольная группа N=34). Процедуры НБЭМ выполняли во время гемодиализа 3 раза в неделю по 30 минут первые 3 часа каждого сеанса гемодиализа в течение 3-х месяцев. Контрольная группа получала стандартную терапию ГД. В группе НБЭМ в отличие от контрольной группы наблюдалось достоверное увеличение показателя эффективности диализа  $spKt/V$ , а также снижение додиализного уровня азотемии. Также на фоне процедур НБЭМ наблюдалось снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии у пациентов, имевших такие эпизоды в анамнезе.

**Ключевые слова:** гемодиализ, электромиостимуляция, эффективность гемодиализа, интрадиализная гипотония.

### Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является общемировой проблемой в эпидемическом масштабе, и число пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (ГД), с каждым годом неуклонно растет [1,2,3]. Несмотря на значительный прогресс в технологиях проведения диализа и медикаментозной терапии, неразрешенными остаются многие ключевые вопросы заместительной почечной терапии, такие как проблемы повышения эффективности процедуры и коррекции интрадиализных осложнений [4].

В последние годы стало появляться все больше работ, посвящённых интрадиализному применению накожной билатеральной электростимуляции мышц (НБЭМ) нижних конечностей [5,6,7] в практике терапии пациентов с ХБП 5д. На фоне применения НБЭМ наблюдалось увеличение физической работоспособности и улучшение качества жизни пациентов [5], снижение выраженности нейропатических симптомов и расстройств сна [6], снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии, а также повышение показателей эффективности диализа [7]. Однако данные исследования были выполнены на ограниченном числе пациентов и не имеют достаточной доказательной базы.

Настоящее исследование посвящено оценке эффективности применения НБЭМ в качестве метода интенсификации процессов очищения и улучшения гемодинамической стабильности во время процедуры у пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию ГД.

### Материал и методы исследования

На предварительном этапе дизайн и методы исследования были одобрены локальным этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследование были включены 71 пациент (испытуемая группа N=37; контрольная группа N=34), которые постоянно получали заместительную почечную терапию стандартным бикарбонатным гемодиализом. За время исследования параметры заместительной почечной терапии, такие как тип диализатора и диализного раствора, а также медикаментозной терапии, значимо не менялись. Этап наблюдения за пациентами и контроля показателей продолжался 3 месяца. Контроль уровней креатинина и мочевины осуществлялся ежемесячно, в среднем на неделе сеанс ГД. С целью расчета показателя эффективности процедуры  $spKt/V$  [8] также определялся уровень мочевины сыворотки после сеанса ГД. Все биохимические исследования выполнялись в локальной клинической лаборатории СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница» по общепринятым и сертифицированным методикам на биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США) с использованием реактивов этой же фирмы.

Мониторинг артериального давления (АД) во время процедуры ГД производился на каждом сеансе, в начале процедуры, ежедневно и в конце процедуры. Измерение АД производилось непрямым аускультативным мануальным методом, согласно существующим рекомендациям [9]. Данные мониторинга фиксировались в индивидуальных диализных картах. В дальнейшем производился анализ динамики АД с помощью расчета среднего систолического и диастолического АД на основании данных измерений, выполненных в течение трех последовательных диализных сессий в течение недели, на которой выполнялись плановые анализы крови.

Процедуры миостимуляции выполняли во время гемодиализа 3 раза в неделю по 30 минут в течение первых 3 часов каждого сеанса гемодиализа. Для НБЭМ использовали электромиостимулятор (TENS/EMS) для мышц Beurer EM 80 с восемью накожными электродами (90 90 мм), установленными в проекции верхнелатеральной и нижнемедиальной части четырехглавой мышцы бедра, а также над верхней и нижней частями икроножной мышцы обеих ног. Контрольная группа получала стандартную терапию ГД.

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описатель-

ной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения ( $X \pm s$ ). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий количественных параметров определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок. Для проверки статистической значимости различий качественных признаков использовали критерий 2 по Пирсону или Точный критерий Фишера, в зависимости от характеристик анализируемых признаков. При анализе различий динамики количественных признаков применялся оценка стандартизованного размера эффекта вмешательства по двустороннему t-критерию. Критический уровень статистической значимости принимали равным 0,05. Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 21.0, SPSS Ink (США).

#### Результаты и их обсуждение

До начала исследования контрольная группа и группа НБЭМ были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям (Таблица 1).

Таблица 1

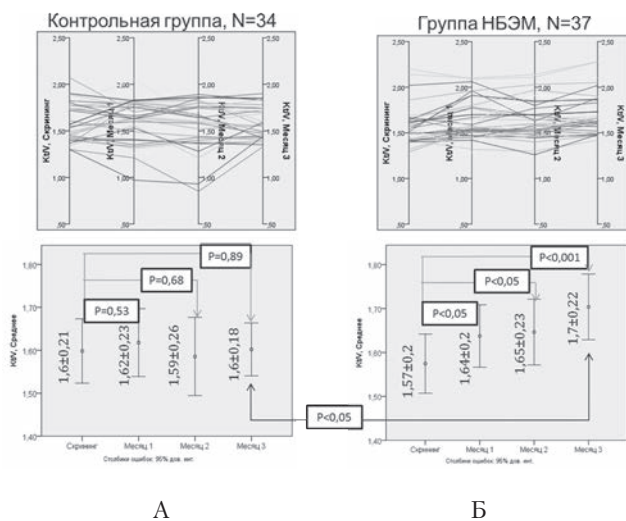
#### Сравнительная характеристика групп пациентов по основным показателям до начала исследования НБЭМ (N=71, $X \pm \sigma$ )

№ п/п		Контрольная группа, N=34	Группа НБЭМ, N=37	p
1	Возраст, лет	64,5±11,6	63,3±11,2	0,64
2	Длительность ЗПТ, мес	69±62,9	68,9±64,8	0,99
3	ИКЧ, баллы	7,5±3,0	7,5±3,0	0,99
4	Гемоглобин, г/л	110,6±8,5	107,5±10,2	0,18
5	Альбумин, г/л	35,1±1,7	34,2±3,1	0,25
6	Креатинин, ммоль/л	0,88±0,18	0,85±0,18	0,40
7	Мочевина, ммоль/л	23,6±4,5	22,4±4,9	0,29
8	Калий, ммоль/л	5,1±0,5	4,8±0,8	0,12
9	Натрий, ммоль/л	138±2	137±3	0,19
10	Кальций, ммоль/л	2,34±0,17	2,31±0,18	0,42
11	Фосфор, ммоль/л	1,92±0,53	1,95±0,61	0,81
12	Общий холестерин, ммоль/л	4,63±1,15	4,89±1,08	0,33
13	Триглицериды, ммоль/л	1,93±0,93	2,19±1,02	0,26
14	spKt/V	1,59±0,21	1,57±0,2	0,42

Примечание: ЗПТ – заместительная почечная терапия; ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсон.

Динамика показателей азотемии в группах исследования представлена в таблице 2. Согласно представленным в таблице данным, на фоне интрадиализного применения НБЭМ, по сравнению с контрольной подгруппой, наблюдалось достоверное снижение преддиализного уровня креатинина и мочевины сыворотки.

На рисунке 1 продемонстрирована динамика расчетного показателя эффективности процедуры гемодиализа  $spKt/V$ . В группе НБЭМ в отличие от контрольной группы наблюдалось достоверное увеличение показателя  $spKt/V$  по результатам ежемесячного определения данного показателя. Значение  $spKt/V$  на этапе завершения исследования достоверно различалось между группами, будучи больше в группе НБЭМ ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Динамика расчетного показателя эффективности процедуры гемодиализа  $spKt/V$  в группах. Примечание: А – Индивидуальная динамика  $spKt/V$ ; Б – Средние значения ( $X \pm s$ ) и значения t-критерия в группах

Эффект увеличения количества удаляемых за процедуру ГД метаболитов за счет активации мышечного компартмента ранее описан при применении физических нагрузок во время гемодиализа [10, 11, 12]. Предположительно, основной механизм данного эффекта состоит в увеличении скорости кровотока в работающих мышцах, приводящего к росту величины активной площади поверхности капилляров, что, в свою очередь, потенцирует увеличение скорости транспорта мочевины и других метаболитов из тканей в сосудистое русло с последующим удалением через диализатор [12]. Также имеет значение увеличение лимфооттока из нижних конечностей в венозную систему, следовательно

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей в группах исследования НБЭМ ( $X \pm s$ )

Показатель, ед	Контрольная группа, N=34				Группа НБЭМ, N=37			
	Скрининг	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3	Скрининг	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3
Креатинин до ГД, ммоль/л	0,88±0,18	0,86±0,22	0,88±0,20*	0,86±0,20○	0,85±0,18‡•†	0,79±0,20‡	0,78±0,17*•	0,77±0,19○†
Мочевина до ГД, ммоль/л	23,6±4,5	23,2±7,1	23,7±7,4*	23,4±6,2○	22,4±4,9•†	21,3±5,1	20,2±5,1*•	20,8±5,4○†

**Примечание:** ГД – гемодиализ; условными символами помечены статистически значимые различия между столбцами ( $p < 0,05$ ). Т-критерий для независимых выборок: \* – между 3 и 7; ○ – между 4 и 8; Т-критерий для парных выборок: ‡ – между 5 и 6; • – между 5 и 7; † – между 5 и 8.



но, усиление обмена между внутриклеточной жидкостью, интерстицием и плазмой [13]. Ранее в исследовании Farese [7] было продемонстрировано увеличение количества удаляемой мочевины на фоне применения НБЭМ, однако в данном случае использовался метод прямого измерения концентрации метаболитов в диализате с количественным подсчетом удаленных веществ. Достоверной динамики показателя  $spKt/V$  в этом исследовании продемонстрировано не было. В нашем исследовании наблюдалась положительная динамика показателя  $spKt/V$  на фоне терапии НБЭМ в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,05$ ), а также в группе НБЭМ сывороточные концентрации креатинина и мочевины после сеанса гемодиализа были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, продемонстрированный в нашем исследовании эффект увеличения показателя  $spKt/V$  на фоне терапии НБЭМ указывает на схожесть физиологических механизмов произвольных сокращений и миостимуляции в активизации метаболических процессов организма с целью повышения эффективности процедуры ГД. Снижение додиализных концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови пациентов группы НБЭМ на фоне длительного применения данного метода, может служить показателем пролонгированного улучшения эффективности диализной терапии, а также анаболического эффекта данного метода.

Среди пациентов, имевших в анамнезе эпизоды интрадиализной гипотонии, в группе НБЭМ в отличие от контрольной группы наблюдалось увеличение как систолического (КГ: с  $118 \pm 17$  до  $117 \pm 18$  мм.рт.ст.; НБЭМ: с  $114 \pm 19$  до  $121 \pm 15$  мм.рт.ст.;  $p < 0,05$ ), так и диастолического (КГ: с  $73 \pm 10$  до  $72 \pm 10$  мм.рт.ст.; НБЭМ: с  $74 \pm 10$  до  $78 \pm 8$  мм.рт.ст.;  $p < 0,05$ ) артериального давления, а также уменьшение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии на фоне процедур миостимуляции (КГ: с  $3,9 \pm 2,3$  до  $3,4 \pm 2,2$ ; НБЭМ: с  $3,7 \pm 1,9$  до  $2,1 \pm 1,5$  эпизодов в месяц;  $p < 0,05$ ).

Интрадиализная гипотония является одним самых частых и трудноразрешимых осложнений терапии ГД [14,15]. Интрадиализная гипотония повышает риск тромбоза сосудистого доступа [16], может потенцировать ишемию миокарда [17] и кишечника [18], атрофию головного мозга [19] и является независимым фактором риска смерти у пациентов гемодиализа [4]. Наиболее частой причиной интрадиализной гипотонии является гиповолемия на фоне снижения веса пациента по-

средствам ультрафильтрации ниже «сухого» веса. Однако данное осложнение может иметь более глубокие патофизиологические причины, такие как нарушение процессов транспорта жидкости между водными секторами организма ввиду изменений свойств сосудов, неврологических нарушений, а также нарушений белкового обмена из-за нарушений питания и воспаления [20]. В представленном исследовании на фоне постоянной терапии НБЭМ наблюдалось увеличение интрадиализного АД и снижение частоты эпизодов интрадиализной гипотонии у пациентов, имевших таковые эпизоды в анамнезе. Полученный эффект можно объяснить либо повышением периферического сопротивления сосудов, либо увеличением сердечного выброса. Однако ранее было продемонстрировано, что на фоне терапии НБЭМ наблюдается снижение периферического сопротивления [21]. Таким образом, наиболее вероятным объяснением стабилизации АД на фоне НБЭМ является увеличение сердечного выброса, учитывая ранее продемонстрированный эффект миостимуляции, выражающийся в увеличении венозного оттока из мышечной ткани и преднагрузки [22,23]. Дополнительно к активизации кровотока, определённую роль может играть и увеличение лимфооттока из нижних конечностей в венозную систему вследствие сокращения мышц нижних конечностей, которое способствует насыщению плазмы осмотически активными компонентами, повышающими возможности осмотического транспорта из тканей в сосудистое русло [13]. Таким образом, терапия НБЭМ способствует стабилизации АД и сокращению числа эпизодов интрадиализной гипотонии, благодаря чему достигается повышение гемодинамической стабильности пациентов во время ГД и улучшение переносимости процедуры.

Следовательно, в основе эффектов повышения эффективности процедуры ГД и снижения частоты эпизодов интрадиализной гипотонии при применении НБЭМ лежат схожие физиологические механизмы, что может обуславливать их содружественное влияние в виде повышения гемодинамической стабильности пациента ввиду улучшения процессов очищения организма или, напротив, повышение эффективности процедур на фоне стабилизации гемодинамики и увеличения эффективного времени диализа.

### Заключение

Применение накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время гемодиализа способствует увеличению

эффективности процедуры, а также повышению гемодинамической стабильности пациентов, склонных к интрадиализной гипотонии. Необходимы дальнейшие исследования с целью изучения возможностей данной методики в практике терапии пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом.

### Литература

1. Бикбов, Б.Т., Томила Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) // Нефрология и диализ. – 2014. – Т.16, №1. – С.11–127.
2. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. // National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. – 2012.
3. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2010. // Amsterdam, The Netherlands: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. – 2012.
4. Shoji T., Tsubakihara Y., Fujii M., Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 2004 – Vol.66. – P.1212–1220.
5. Dobsak, P., Homolka P., Svojanovsky J. et al. Intra-dialytic electrostimulation of leg extensors may improve exercise tolerance and quality of life in hemodialyzed patients // *Artif. Organs.* – 2012. – Vol.36, №:1. – P.71-78.
6. Klassen, A., Di Iorio B., Guastaferrero P. et al. High-tone external muscle stimulation in end-stage renal disease: effects on symptomatic diabetic and uremic peripheral neuropathy // *J. Ren. Nutr.* – 2008. – Vol.18, №:1. – P.46-51.
7. Farese, S., Budmiger R., Aregger F. et al. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation and passive cycling movements on blood pressure and removal of urea and phosphate during hemodialysis // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2008. – Vol. 52, №:4. – P. 745–752.
8. Daugirdas, J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: An analysis of error // *J Am Soc Nephrol.* – 1993. – Vol.–4. – P. 1205–1213.
9. World Health Organization-International Society of Hypertension, Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertens.* – 1999. – Vol.17. – P.151-183.
10. Kong, C.H., Tattersall J.E., Greenwood R.N., Farrington K. The effect of exercise during haemodialysis on solute removal // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol.14, №12. – P.2927-2931.
11. Sun, Y., Chen B., Jia Q., Wang J. The effect of exercise during hemodialysis on adequacy of dialysis // *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Z.* – 2002. – Vol.41, №2. – P.79-81.
12. Parsons, T.L., Toffelmire E.B., King-VanVlack C.E. Exercise Training During Hemodialysis Improves Dialysis Efficacy and Physical Performance // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2006. – Vol. 87. – P.680–687.
13. Raimann, J., Liu L., Tyagi S. et al. A fresh look at dry weight // *Hemodial. Int.* – 2008. – Vol.12, №4. – P.395-405.
14. van der Zee S., Thompson A., Zimmerman R. et al. Vasopressin administration facilitates fluid removal during hemodialysis // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 318–324.
15. Davenport, A. Intradialytic complications during hemodialysis // *Hemodial Int.* – 2006. – Vol.10. – P.162-167.
16. Chang, T.I., Paik J., Greene T. et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis // *J Am Soc Nephrol.* – 2011. – Vol.22, №8. – P. 1526–33.
17. Hekmat, R., Ahmadi M., Fatehi H. et al. Correlation between asymptomatic intradialytic hypotension and regional left ventricular dysfunction in hemodialysis patients // *Iran J Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 5, №2. – P. 97–102.
18. John, A.S., Tuerff S.D., Kerstein M.D. Non-occlusive mesenteric infarction in hemodialysis patients // *J Am Coll Surg.* – 2000. – Vol.190, №1. – P. 84–88.
19. Mizumasa, T., Hirakata H., Yoshimitsu T. et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study // *Nephron Clin Pract.* – 2004. – Vol.97, №1. – P.23–30.
20. Яковенко, А.А., Яковлев В.Д., Асанина Ю.Ю., Кучер А.Г. Роль хронического воспаления в патогенезе «уремической недостаточности питания» у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом // *Нефрология.* – 2009. – Т.13, №1. – С.51–55.
21. Miller, B.F., Gruben K.G., Morgan B.J. Circulatory responses to voluntary and electrically

induced muscle contractions in humans // *Phys Ther.* – 2000. – Vol.80. – P.53-60.

22. *Clarke, Moloney M., Lyons G.M., Breen P. et al.* Haemodynamic study examining the response of venous blood flow to electrical stimulation of the gastrocnemius muscle in patients with chronic

venous disease // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2006. – Vol. 31. – P. 300-305.

23. *Lyons, G.M., Leane G.E., Grace P.A.* The effect of electrical stimulation of the calf muscle and compression stocking on venous blood flow velocity // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2002. – Vol.23. – P.564-566.

---

*К.А. Вишнеvский*

*Тел.: (812) 735-07-66*

*E-mail: b15@zdrav.spb.ru*

**Вишнеvский К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н.** Применение метода накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей с целью предотвращения интрадиализной гипотонии и повышения эффективности процедур гемодиализа // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 3. – С. 54–59.

## THE BILATERAL EPICUTANEOUS ELECTROSTIMULATION OF THE LOWER LIMB MUSCLES CONTRIBUTES TO INTRADIALYTIC HYPOTENSION PREVENTION AND HEMODIALYSIS EFFICIENCY IMPROVEMENT

*Vishnevskii K.A., Belyaev A.E., Mironenko A.N.*

City hospital №15, St.-Petersburg, Russia

The study researches the effectiveness of bilateral epicutaneous electrostimulation of the lower limbs muscles (BEEM) for purification intensification and improvement of the hemodynamic stability during the procedure in patients receiving hemodialysis (HD). The study included 71 patients (test group N=37; control group N=34). BEEM performed during hemodialysis three times per week for 30 minutes in the first 3 hours of each hemodialysis session for 3 months. The control group received standard HD therapy. The BEEM group in contrast to the control group showed a significant increase in the efficiency of dialysis (spKt/V), as well as lower levels of predialysis uremia. Also, the BEEM contributed to reduce the frequency of intradialytic hypotension episodes in patients who had a history of such episodes.

**Key words:** hemodialysis, electrostimulation, hemodialysis efficiency, intradialytic hypotension.

### Authors

*K.A. Vishnevskii*

*Tel.: (812) 735-07-66*

*E-mail: b15@zdrav.spb.ru*

**K.A. Vishnevskii, A.E. Belyaev, A.N. Mironenko** The bilateral epicutaneous electrostimulation of the lower limb muscles contributes to intradialytic hypotension prevention and hemodialysis efficiency improvement // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 54–59.

## МЕТАБОЛИЗМ МЕЛАТОНИНА ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Афитонов М.А.<sup>1</sup>, Парцернак С.А.<sup>1,3</sup>, Мироненко А.Н.<sup>1,3</sup>, Парцернак А.С.<sup>2</sup>, Топанова А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

Цель: исследовать изменение паттернов метаболизма МТ при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром (МС)) с непсихотическими психическими расстройствами (НПР) тревожно-депрессивного типа. Показать эффективность применения визуально-аудиальных воздействий в комплексной терапии этих патологий. Материалы и методы: В исследование включено 70 мужчин (средний возраст  $37,46 \pm 6,74$ ) с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией разделенные на 4 группы методом простой случайной выборки и 20 практически здоровых мужчин (средний возраст  $38,3 \pm 6,73$  г.). Пациенты 1-й группы ( $n = 22$ ) получали стандартную терапию ИБС, ГБ и НПР, во 2-й группе ( $n = 25$ ) стандартную терапию ИБС, ГБ, НПР и визуально-аудиальную коррекцию. Пациенты 3-й группы ( $n = 23$ ) получали стандартную терапию ИБС, ГБ, НПР, визуально-аудиальную коррекцию и сеансы психотерапии. В исследовании использовались: комплекс психологических тестов, инструментальные и лабораторные методы оценки сердечно-сосудистой системы. Определение 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов В HLMANNEK-M6S. Результаты: Выявлена смена нормального «dipper» паттерна на «non-dipper» и «night-peaker» (суточный индекс артериального давления 0–10% и <0% ( $p < 0,001$ ) во всех исследуемых группах. У пациентов 3-ей группы наблюдалось достижение референсных значений ночной экскреции после лечения  $458 \pm 64 \rightarrow 798 \pm 32$  (до и после лечения соответственно) ( $p < 0,001$ ). Во всех группах после лечения достоверно наблюдалась смена типа НПР «тяжелая депрессия»; «клиническая тревога» на «легкая депрессия»; «субклиническая тревога» ( $p < 0,001$ ). Выводы: Для пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией характерны нарушения содержания МТ, характеризующиеся снижением ночной экскрецией 6-СОМТ. Ночной паттерн экскреции 6-СОМТ достоверно коррелирует со степенью тяжести тревоги/депрессии до и после лечения. Результаты пациентов, получавших визуально-аудиальную коррекцию, достоверно лучше, чем у пациентов других групп (достижение референсных интервалов экскреции МТ, биохимических показателей и нормализация показателей психологических тестов).

**Ключевые слова:** полиморбидная сердечно-сосудистая патология, 6-сульфатоксимелатонин, тревожно-депрессивные расстройства.

### Введение

Полиморбидность определяется как одновременное присутствие нескольких заболеваний у одного пациента. В отличие от этого, коморбидность свидетельствует о наличии дополнительных заболеваний к основной нозологической форме. Однозначно вероятность возникновения полиморбидности увеличивается с возрастом [1]. Распространенность полиморбидности трудно оценить из-за различных концептуализаций и накопления возрастной патологии. Данные сильно различаются в разных исследованиях и по оценкам составляет от 30% до 50%, в некоторых исследованиях цифры еще выше [1,2]. Полиморбидность в значительной степени своей структуры содержит непсихотические психические расстройства (НПР)

тревожного/ депрессивного типа, а протоколы зачастую требуют назначения нескольких групп препаратов, которые трудно скоординировать друг с другом, что увеличивает риск побочных эффектов и неудовлетворительного результата терапии. Кроме того, отсутствие достоверных маркеров, комплексно оценивающих эффекторные регуляторные системы и их динамику, затрудняет раннюю верификацию процесса и контроль терапии. В современном представлении в роли такого показателя выступает гормон-посредник системы циркадианных биоритмов – мелатонин (МТ). МТ является интегральным показателем центральных регуляторных систем, обладающих типовыми механизмами действия в большинстве систем организма и реализующих свои эффекты на уровнях

сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и др. систем органов.

**Цель исследования:** изменение паттернов метаболизма МТ при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), метаболический синдром (МС)) с НПР тревожно-депрессивного типа. Показать эффективность применения визуально-аудиальных воздействий в комплексной терапии этих патологий.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Городской клинической больницы № 23 Санкт-Петербурга. В исследование включено 70 пациентов мужского пола (средний возраст  $37,46 \pm 6,74$  г., ОТ= $97,16 \pm 6,86$  см, ИМТ= $31,36 \pm 2,22$  кг/м<sup>2</sup>) с ПССП (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС), НПР тревожно-депрессивного типа и 20 условно здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст  $38,3 \pm 6,73$  г., ОТ= $82,67 \pm 5,33$  см, ИМТ= $22,82 \pm 1,85$  кг/м<sup>2</sup>).

В исследовании использовались: комплекс психологических (опросники HADS, CES-D), инструментальных (суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) и ЭКГ (СМ ЭКГ)) и лабораторных (общеклинический анализ крови, биохимическое исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общий белок, протеинограмму, липидограмму) методов исследования.

6-сульфатоксимелатонин (6-COMT) представляет собой основной метаболит МТ, экскретируемый с мочой. Определение концентрации проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BÜHLMANNEK-M6S (BÜHLMANN, Швейцария). Суточная моча собиралась каждые четыре часа не позднее третьего дня от момента госпитализации. Пробы, собранные с 22.00 до 2.00 и с 2.00 до 6.00, принимались за одну (опасность нарушения ритма сна пациентов, отсутствие позывов мочеиспускания). Объем мочи записывался, и для дальнейшего исследования дозированно разливалась в пробирки типа эппендорф объемом 5,0 мл. До аналитического исследования пробы хранилась в низкотемпературном холодильнике при температуре  $-75^{\circ}\text{C}$ . Все пациенты находились на палатном режиме и были адаптированы к схеме сон/бодрствование 8/16 заранее, уровни освещения и его длительность контролировались с помощью микроконтроллера ламп дневного

света с учетом времени пробуждения (06:00) и засыпания (22:00) (соответствующей световому режиму дня в клинике). Средняя продолжительность сна пациентов в группах:  $8,1 \pm 0,51$  ч. Пациентам разъяснялся экспериментальный характер исследования. Все пациенты в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследуемые группы составили:

– 1-я группа (n=22) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, риск 2-3, МС) и НПР тревожно-депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии кардиотропными препаратами и стандартная терапия НПР, средний возраст  $36,7 \pm 8,46$  г.,

– 2-я группа (n=25) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, риск 2-3, МС) и НПР тревожно-депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии кардиотропными препаратами, стандартная терапия НПР и визуально-аудиальная коррекция,  $37,3 \pm 7,86$  г.;

– 3-я группа (n=23) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, риск 2-3, МС) и НПР тревожно-депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии кардиотропными препаратами, стандартная терапия НПР, визуально-аудиальная коррекция и сеансы психотерапии, средний возраст  $38,4 \pm 8,67$  г.,

– 4-я группа (n=20) человек – практически здоровые добровольцы, средний возраст  $38,3 \pm 6,73$  г.

Стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии включала:

– режим, диету (стол №10), метаболическую терапию;

– антиангинальные средства: нитраты (изосорбид мононитрат), БКК (верапамил, амлодипин);

– гипотензивные средства: диуретики (фуросемид, спиронолактон), ИАПФ (каптоприл, эналаприл, периндоприл) или АРА II (лозартан, валсартан), b-блокаторы;

– антитромботические средства: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел).

Стандартная терапия НПР тревожно-депрессивного типа включала:

- транквилизаторы: атаракс, грандаксин;
- антидепрессанты: ингибиторы обратного захвата серотонина (коаксил, паксил);
- анксиолитики – афобазол.

Диагноз НПП тревожного/депрессивного типа устанавливался по совокупности данных объективного анамнеза и точек разделения, обеспечивающих четкое отграничение пациентов с депрессивным состоянием от остальных больных: CES-D >18, HADS >8.

Использованная методика визуально-аудиальной коррекции представляет собой комплексную коррекцию НПП депрессивного/тревожного типа путем цветоформовоздействия специально отобранными реальными изображениями и звуковыми эффектами с экрана монитора компьютера и звукового сопровождения (частота визуальной стимуляции: 0,5–50 Гц; аудиальной: 60–400 Гц). Целевая программа коррекции НПП тревожного/депрессивного типа «Визуальная и аудиальная коррекция» имеет сертификат соответствия № РОСС RU.СП04.Н00113 от 13.05.2009 года.

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. В исследование не были включены пациенты с выраженными нарушениями функции почек и печени, с инфекционными и онкологическими заболеваниями, синдромом обструктивного ночного апноэ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 10.0. При сравнении групп, для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок – U-критерий Манна-Уитни, W-критерий Вилкоксона использовался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова - Смирнова. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и их обсуждение

Анализируя результаты паттернов артериального давления в течение суток до лечения выявлена смена нормального «dipper» паттерна на «non-dipper» и «night-peaker» (табл. 1), (суточный индекс артериального давления 0–10% и <0% (p<0,001) во всех исследуемых группах. На фоне снижения экскреции мелатонина это ведет к снижению резистентности сосудистой стенки к эндогенным механизмам стресса, ухудшению

микроциркуляции (отсутствие стимуляции синтеза ПГЕ2, простаглицлина и др. депрессоров), а в сочетании нарушения активации дофаминэргических и ГАМК-эргических процессов, активности Ca<sup>2+</sup> каналов ведет к декомпенсации регуляторных механизмов гемодинамики [3]. Во всех группах после лечения наблюдался переход пациентов из паттерна «non-dipper» 71,6%-> 56,7%; 74,1%-> 35,6%; 73,6%-> 15,6% в «dipper» 6,3%-> 28,1%; 5,4%-> 48,2%; 7,1%-> 67,9% и практически полное отсутствие динамики паттерна «night-peaker» 22,1%-> 15,2%; 20,5%-> 16,5%; 19,3%-> 16,5% (1, 2, 3-я группы до и после лечения соответственно) (табл. 1), (табл. 2). Что можно объяснить возможностями изменения состояния регуляторных систем, находящихся в «компенсации» под воздействием векторов терапевтических мероприятий паттерна «non-dipper», и отсутствием возможности изменения состояния регуляторных систем, находящихся в «декомпенсации» под воздействием векторов терапевтических мероприятий паттерна «night-peaker».

Таблица 1  
Хронотипы участников исследования до и после терапии

Группа	Хронотип	
	До лечения (%)	После лечения (%)
1 Группа	D: 6,3; ND: 71,6; NP: 22,1	D: 28,1; ND: 56,7; NP: 15,2
2 Группа	D: 5,4; ND: 74,1; NP: 20,5	D: 48,2; ND: 35,6; NP: 16,5
3 Группа	D: 7,1; ND: 73,6; NP: 19,3	D: 67,9; ND: 15,6; NP: 16,5
Здоровые добровольцы	D : 100%	

Примечание: D- dipper ; ND- non-dipper NP- night-peaker.

Таблица 2  
Ночная и дневная экскреция 6-СОМТ (нг/ч) у пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией до и после терапии

Группа	Экскреция 6-СОМТ400			
	До лечения		После лечения	
	Ночь	День	Ночь	День
1 Группа	653±59*	398±63*	747±63*	426±53*

Группа	Экскреция 6-СОМТ400			
	До лечения		После лечения	
	Ночь	День	Ночь	День
2 Группа	557±56*	253±56*	765±41*	456±34*
3 Группа	458±64*	242±32*	798±32*	497±61*

Примечание: \*( $p < 0,001$ )- достоверность отличия между группами здоровых и больных с полиморбидной средечно-сосудистой патологией; 6-СОМТ- 6-сульфатоксимелатонин; ПССП – полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПП – непсихотические психические расстройства. Экскреция здоровых пациентов день:  $399 \pm 267^*$ ; ночь:  $842 \pm 453^*$ .

Оценивая экскрецию 6-СОМТ, биохимические показатели и СМ АД до и после лечения в исследуемых группах (ночные и дневные часы) значимые достоверные отличия выявлены у пациентов 3-й группы (наблюдалось достижение референсных значений ночной экскреции после лечения)  $458 \pm 64 \rightarrow 798 \pm 32$  (до и после лечения соответственно) ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2). Это объясняется нормализацией светового режима, снятием эффектов вегетативной нервной системы под действием визуально-аудиальной коррекции. В 1-й, 2-й группах показатели ночной экскреции после лечения выходили из референсного значения  $653 \pm 59 \rightarrow 747 \pm 63$ ,  $557 \pm 56 \rightarrow 765 \pm 41$  (до и после лечения соответственно) ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2), возможно это связано с перестройкой дофаминергических/серотонинергических систем головного мозга под действием антидепрессантов и транквилизаторов. Выраженный паттерн дневной экскреции 6-СОМТ был выявлен во всех исследуемых группах (понижение экскреции до лечения и достижение референсных значений после) ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 2). Данную особенность дневных паттернов отмечают и зарубежные авторы [4,5]. Такие особенности дневных/ночных паттернов МТ позволяют рассматривать ночную экскрецию МТ маркером компенсации/декомпенсации центральных регуляторных систем при ПССП.

Достижение целевых значений международного нормализованного отношения, уровня холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности наблюдалось у всех пациентов 3-й группы после лечения. Это коррелирует с увеличением ночной секреции 6-СОМТ ( $p < 0,001$ ) (табл. 3) и объясняется компенсацией эндокринно-гуморальных факторов, а также снижением эндотелиальной дисфункции [6, 7, 8].

**Показатели корреляции между экскрецией 6-СОМТ (ночные/ дневные часы) и результатами СМАД, биохимическими показателями (у пациентов 2-ой группы)**

Параметр	Ех6-СОМТ (22:00-6:00)		Ех6-СОМТ (6:00-10:00)	
	г	р	г	р
<b>Показатели СМАД</b>				
САД	0,287635	$p < 0,001$	0,464345	$p < 0,001$
ДАД	0,756649	$p < 0,001$	0,297566	$p < 0,001$
ИВ САД	0,397643	$p < 0,001$	0,597653	$p < 0,001$
ИВ ДАД	0,875446	$p < 0,001$	0,598723	$p < 0,001$
<b>Биохимические параметры</b>				
МНО	0,375674	$p < 0,001$	0,358768	$p < 0,001$
Общий холестерин	0,294521	$p < 0,001$	0,619674	$p < 0,001$
ЛПНП	0,494563	$p < 0,001$	0,636547	$p < 0,001$
ТГ	0,415674	$p < 0,001$	0,457567	$p < 0,001$

Примечание: выделенные корреляционные связи статистически достоверны. САД- систолическое артериальное давление; ДАД- диастолическое артериальное давление; ИВ САД- индекс времени САД; ИВ ДАД- индекс времени ДАД; ТГ- триглицериды; МНО- международное нормализованное отношение; ЛПН – липопротеины низкой плотности; анализировались как исходные, так и конечные показатели; Ех6-СОМТ – экскреция 6-СОМТ.

Выявлена корреляционная связь между сниженными значениями 6-СОМТ в 1-й, 2-й, 3-й группах до лечения и периодами повышения систолического/ диастолического АД ( $p < 0,001$ ). Установлено повышение индексов времени систолического/ диастолического АД утром (06.00-08.00) и ночью (03.00-06.00) (75/71%; 50/47%) ( $p < 0,001$ ). После лечения в 1-й, 2-й и 3-й группах отмечено уменьшение с 89,3% до 12,1% (до и после лечения соответственно) случаев повышения систолического/ диастолического АД ( $p < 0,001$ ), что характерно для данной патологии [9].

При анализе результатов исследования клинических шкал CES-D, HADS в 1-ой, 2-ой, 3-ей группах получены данные подтверждающие наличие «тяжелой депрессии»; «клинической тревоги» у пациентов до лечения (табл. 4, 5). Во всех группах после лечения достоверно наблюдалась смена типа НПП «тяжелая депрессия»; «клиническая тревога» на «легкая депрессия»; «субклиническая тревога» ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 4, 5). Причем снижение ночной экскреции МТ (ночной паттерн экскреции) достоверно коррелировало с наличи-

ем «тяжелой депрессии»; «клинической тревоги» у пациентов до лечения, а увеличение ночной экскреции после терапевтических мероприятий достоверно связано с переходом к типам «легкая депрессия»; «субклиническая тревога» что коррелирует с зарубежными авторами [10].

Таблица 4

**Результаты клинических (CES-D, HADS) шкал в исследуемых группах до и после терапии (баллы)**

Группа	Шкала			
	До лечения		После лечения	
	CES-D	HADS	CES-D	HADS
1 Группа	49 ± 7*	T: 19 ± 2* Д: 17 ± 3*	23 ± 3*	T: 9 ± 1* Д: 9 ± 1*
2 Группа	43 ± 8*	T: 18 ± 3* Д: 15 ± 4*	24 ± 2*	T: 9 ± 1* Д: 9 ± 1*
3 Группа	54 ± 3*	T: 20 ± 1* Д: 16 ± 4*	25 ± 1*	T: 9 ± 1* Д: 9 ± 1*

Примечание: \*(p<0,001)- достоверность отличия между группами здоровых и больных с полиморбидной средечно-сосудистой патологией. Т-тревога; Д-депрессия.

Таблица 5

**Верификация тяжести НПР тревожного/депрессивного типа до и после терапии**

Группа	Тяжесть НПР	
	До лечения	После лечения
1 Группа	76,6% «тяжелая депрессия» 57,4% «клиническая тревога» (p<0,001)	88,9% «легкая депрессия» 39,9% «субклиническая тревога» (p<0,001)
2 Группа	82,4% «тяжелая депрессия» 63,9% «клиническая тревога» (p<0,001)	56,3% «легкая депрессия» 48,1% «субклиническая тревога» (p<0,001)
3 Группа	71,9% «тяжелая депрессия» 52,1% «клиническая тревога» (p<0,001)	19,3% «легкая депрессия» 25,3% «субклиническая тревога» (p<0,001)

Примечание: НПР – непсихотические психические расстройства.

При оценке групп после лечения наиболее удовлетворительные результаты получены во 2-й и 3-й группах (достижение референсных показателей экскреции МТ, биохимических пока-

зателей и показателей психологических тестов (p<0,001) (см. табл. 1, 2, 3, 4, 5).

**Выводы:**

1. Для пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией характерны нарушения содержания МТ, характеризующиеся снижением ночной экскрецией 6-СОМТ.

2. Ночной паттерн экскреции 6-СОМТ достоверно коррелирует со степенью тяжести тревоги/депрессии до и после лечения.

3. Результаты пациентов, получавших визуально-аудиальную коррекцию, достоверно лучше, чем у пациентов других групп (достижение референсных интервалов экскреции МТ, биохимических показателей и нормализация показателей психологических тестов).

**Литература:**

1. *Scheidt-Nave C., Richter S., Fuchs J., Kuhlmeier A.* Challenges to health research for aging populations using the example of «multimorbidity». *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* – 2010. – Vol. 53. – № 5. – P. 441–50.

2. *Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Шальнова С.А., Погосова Г.В.* Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС // *Кардиология.* – 2004. – № 1. – P. 48–54.

3. *Paredes S.D., Forman K.A., García C., Vara E., Escames G., Tresguerres J.A.* Protective actions of melatonin and growth hormone on the aged cardiovascular system // *Hormone molecular biology and clinical investigation.* – 2014. – Vol. 18. – № 79. – P. 1868-1891.

4. *Fabbian F., Smolensky M.H., Tiseo R., Pala M., Manfredini R., Portaluppi F.* Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms // *Chronobiology International.* – 2013. – Vol. 30. – № 1. – P. 17–30.

5. *Hermida R.C., Ayala D.E., Smolensky M.H.* Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders // *Current Hypertension Reports.* – 2014. – Vol. 16. – № 2. – P. 412.

6. *Forman K., Vara E., García C., Kireev R., Cuesta S., Acuña-Castroviejo D.* Beneficial effects of melatonin on cardiological alterations in a murine model of accelerated aging // *Journal of Pineal Research.* – 2010. – Vol. 49. – № 3. – P. 312–20.

7. *Zephy D., Ahmad J.* Type 2 diabetes mellitus: Role of melatonin and oxidative stress // *Diabe-*



tes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2015. – Vol. 9. – № 2. – P. 127-131.

8. *Obayashi K.*, Saeki K., Kurumatani N. Higher melatonin secretion is associated with lower leukocyte and platelet counts in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort // Journal of Pineal Research. – 2015. – Vol. 58. – № 2. – P. 227– 33.

*Конфликт интересов.*

«Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов» /

“Authors declare no conflict of interest”.

*М.А. Афлионов*

*Тел.: 8-812-543-14-09*

*E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru*

**Афлионов М.А., Парцерняк С.А., Мироненко А.Н., Парцерняк А.С., Топанова А.А.** Метаболизм мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами у мужчин молодого и среднего возраста // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 60–65.

## MELATONIN EXCHANGE AT MULTIMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY WITH ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MEN

*Aflitonov M.A.<sup>1</sup>, Partsernyak S.A.<sup>1,3</sup>, Mironenko A.N.<sup>1,3</sup>, Partsernyak A.S.<sup>2</sup>, Topanova A.A.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> City hospital №15, Saint-Petersburg, Avangardnaya Str., 4

**Objective:** Evaluate melatonin (MT) patterns excretion at multimorbid cardiovascular pathology (MCVP) (coronary artery disease (CAD), hypertension, metabolic syndrome (MS)) with non-psychotic mental disorders (NPMD) anxiety/ depressive type. Identify the effectiveness of visual-auditory effects in the treatment of these pathologies. **Design and methods:** The study included 70 men (mean age 37,46±6,74) with MCVP divided into 4 groups by simple random sampling, and 20 healthy men (mean age 38,3±6,73 g). Patients in Group 1 (n = 22) received standard therapy CAD, hypertension and NPMD, in group 2 (n = 25) standard therapy CAD, hypertension, NPMD and visual-auditory correction. Patients of group 3 (n = 23) received standard therapy CAD, hypertension, NPMD, visual-auditory correction and psychotherapy. Used in the study: complex psychological test methods and laboratory-instrumental evaluation of the cardiovascular system. Definition of 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) performed by ELISA using kits BÜHLMANNEK-M6S. **Results:** Identified change normal «dipper» pattern to «non-dipper» and «night-peaker» (daily index blood pressure and 0-10% <0% (p <0,001) in all treatment groups. Patients 3 group observed achievement reference values of the night excretion after treatment 458±64→798±32 (before and after treatment, respectively) (p <0,001). In all groups after treatment was observed significantly change the type of NDP «severe depression», «clinical anxiety» to «mild depression»; «sub-clinical anxiety» (p <0,001). **Conclusions:** Patients with MCVP have abnormalities of MT content characterized by a decrease in nocturnal excretion of 6-SMT. Night pattern of 6-SMT excretion significantly correlated with severity of anxiety/ depression before and after treatment. Results of patients treated with visual auditory correction significantly better than patients of other groups (obtained reference intervals MT excretion, biochemical indices and normalization of psychological tests).

**Keywords:** multimorbid cardiovascular pathology, 6-sulfatoxymelatonin, anxiety and depressive disorders.

### Authors

Aflitonov M.A.

Tel.: 543-14-09

E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru

Aflitonov M.A., Partsernyak S.A., Mironenko A.N., Partsernyak A.S., Topanova A.A. Melatonin exchange at multimorbid cardiovascular pathology with anxiety and depressive disorders in young and middle-aged men // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 60–65.

## ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ВРАЧАМИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ФАКТЫ, ТЕНДЕНЦИИ И ПРОГНОЗЫ

*Хурицлава О.Г., Лучкевич В.С., Авдеева М.В., Логунов Д.Л.*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Для обеспечения доступности первичной медико-санитарной помощи крайне важно соблюдение нормативных требований с учётом плотности населения, а также кадровая стабильность. По данным отчётной формы №30, проведён анализ соответствия штатного расписания одной из поликлиник Санкт-Петербурга нормативно-целевым показателям, представленным в Порядках оказания медицинской помощи. Проанализирована увольняемость врачей из поликлиники в течение года с учётом продолжительности трудовых отношений. Население, проживающее на территории медицинского обслуживания поликлиники, крайне недостаточно обеспечено стоматологами, ревматологами, урологами, психотерапевтами и онкологами, так как их численность на 57,5–80,8% ниже нормативно-целевых показателей. Несущественный дефицит кадров выявлен среди аллергологов, кардиологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, участковых терапевтов и оториноларингологов, поскольку недостаток физических лиц, работающих по этим специальностям, составляет 10–30%. Дефицит кадров отсутствует по таким специалистам, как эндокринологи, офтальмологи и неврологи. За последний год из поликлиники уволилось 20,5% врачей, а вновь трудоустроилось на 1,5% меньше, чем ушло с работы. Действующее штатное расписание не в полной мере отвечает нормативным требованиям по количеству введённых должностей и числу фактически работающих врачей на 10 тыс. населения. Другой проблемой является текучесть врачебных кадров, что усугубляет кадровый дисбаланс.

**Ключевые слова:** кадровая политика, кадровое обеспечение, медицинские кадры, дефицит медицинских кадров.

### Введение

Ведущее экономическое положение в мире способны занять лишь те государства, которые имеют достаточно развитую социальную сферу и эффективную систему здравоохранения [1, 2]. По итогам прошлого года Россия попала в международный рейтинг Bloomberg, участниками которого могут стать лишь страны с продолжительностью жизни населения 70 лет и более. Согласно данным агентства Bloomberg, к настоящему времени средняя продолжительность жизни россиян достигла 70,5 лет, стоимость медицинского обслуживания на душу населения оценивается в 887 \$, а доля расходов на здравоохранение составляет 6,3% от внутреннего валового продукта. Однако, невзирая на очевидные успехи, в мировом рейтинге эффективности систем здравоохранения Россия заняла лишь последнее место из 51 возможных ранговых позиций [3, 4].

Врачебные кадры являются наиболее значимой частью профессиональных ресурсов здравоохранения, так как отвечают за достижение клинических результатов и эффективность работы отдельных объектов и структур здравоохранения. В последнее время население 57 стран

мира столкнулись с проблемой недостаточной доступности квалифицированного медицинского обслуживания по причине нехватки медицинских работников [5]. В докладе Всемирной организации здравоохранения, сделанном на Третьем глобальном форуме по кадровым ресурсам здравоохранения в ноябре 2013 года, отмечено, что к 2035 году дефицит медицинских работников во всём мире достигнет уровня 12,9 миллионов человек. В общемировом масштабе на текущий момент нехватка медицинских работников исчисляется 7,2 миллионами человек [6]. Данная проблема не чужда и российскому здравоохранению. На конец 2013 года общая численность работающих врачей по сравнению с 2012 годом сократилась на 7 261 человек. В 2014 году, в сравнении с 2013 годом, число медицинских работников уменьшилось ещё на 90 тысяч человек [7]. По оценке Министерства здравоохранения, на текущий момент недостаток врачей в стране составляет порядка 120 000 человек [8].

Амбулаторно-поликлиническая помощь является наиболее доступным и массовым видом медицинского обслуживания населения. Согласно официальной статистике, на протяже-

нии последних десятилетий одной из наиболее актуальных проблем амбулаторно-поликлинических учреждений является дефицит врачей, в то время как в стационарах отмечается незначительный профицит специалистов и эта тенденция, судя по фактам, будет сохраняться [9, 10]. Существует мнение, что проблема дефицита медицинских кадров является следствием множества причин, в том числе социально-экономической депривации, ухудшения условий труда в здравоохранении, низкого уровня заработной платы, эмиграционного оттока высококвалифицированных и профессионально подготовленных медицинских работников в более богатые страны, а также массового ухода медиков из профессии [11, 12]. Согласно другой точке зрения, конкретные причины данного медико-социального явления изучены не вполне достаточно [13].

**Цель исследования:** на примере медицинской организации, оказывающей амбулаторную медицинскую помощь, оценить укомплектованность первичного звена здравоохранения врачами «лечебной группы» в соответствии с существующими нормативно-правовыми требованиями, проанализировать текучесть врачебных кадров и определить основные направления стабилизации кадровой ситуации.

#### Материалы и методы

Исследование проводилось в 2012–2013 гг. на базе одной из медицинских организаций Санкт-Петербурга, оказывающей первичную медико-санитарную помощь населению, и организованной по типу медицинского объединения. В состав данного медицинского объединения входит несколько структурных подразделений – детское поликлиническое отделение, взрослое поликлиническое отделение, женская консультация, отделение скорой медицинской помощи, стоматологическое отделение и центр врачей общей практики. Для медицинского обслуживания к медицинской организации прикреплено 127990 человек, из которых 114330 взрослых (89,3%) и 13660 детей (10,7%). Половозрастная структура прикрепленного взрослого населения следующая: 45% мужчин (51487 чел.), в том числе 69% мужчин трудоспособного возраста (35547 чел.) и 55% женщин (62843 чел.), из которых 59,4% женщин трудоспособного возраста (37303 чел.). При этом 23055 взрослого населения прикреплены для медицинского обслуживания к центру общей врачебной практики, а за

детским поликлиническим отделением закреплено 7434 мальчиков (54,4%) и 6226 девочек (45,6%).

По данным первичной отчетной документации было проанализировано действующее штатное расписание и укомплектованность имеющихся врачебных должностей работающими физическими лицами. Необходимые сведения выкопировывались из отчетной формы № 30. Для определения соответствия обеспеченности населения административной территории врачами первичного звена здравоохранения использовались Порядки оказания медицинской помощи населению, утвержденные соответствующими приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации [14, 15, 16, 17] и нормативы Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи в пересчете на 10 тыс. населения [18]. На основании данных, предоставленных отделом кадров медицинской организации, проанализирована текучесть медицинских кадров с учетом профиля специальности уволившихся и вновь принятых на работу врачей.

#### Результаты и их обсуждение

Контент-анализ отчетной формы № 30 показал, что из введенных в штатное расписание 268 врачебных должностей фактически занято 194,75 врачебные ставки. Следовательно, штатная укомплектованность поликлиники врачами-специалистами составляет 72,7%. При этом имеющиеся в штатном расписании врачебные должности офтальмологов, онкологов, врачей функциональной диагностики, гастроэнтерологов; кардиологов, логопедов, аллергологов-иммунологов, психотерапевтов, инфекционистов, ревматологов, эндоскопистов и врачей по лечебной физкультуре укомплектованы полностью (100%). Только на 70–80% укомплектованы штатные врачебные должности участковых терапевтов, неврологов, эпидемиологов и оториноларингологов. Анализ укомплектованности введенных в штатное расписание врачебных должностей выявил кадровый дефицит по таким врачебным специальностям, как урология, клиническая лабораторная диагностика, врач общей практики, хирургия, стоматология, педиатрия и гинекология. На текущий момент наиболее дефицитными специалистами являются врачи клинической лабораторной диагностики (дефицит врачей данной специальности – 77%). На наш взгляд дефициту кадров способствует развитая конкурентная среда, дающая возмож-

ность трудоустройства в другие медицинские организации, предлагающие более выгодные условия работы. В настоящее время основой для планирования деятельности поликлиник являются Порядки оказания медицинской помощи и Территориальная программа государственных гарантий [19]. Поэтому сведений о штатной укомплектованности поликлиники врачами-специалистами явно недостаточно для объективной оценки кадровой ситуации. Анализ обе-

спеченности прикрепленного к медицинской организации населения врачами «лечебной группы» в соответствии с нормативными требованиями выявил недостаток одних и избыток других специалистов (табл. 1).

Согласно действующему нормативу, амбулаторный приём в поликлинике должны вести 243 врача, однако штатным расписанием предусмотрено лишь 192 должности для специалистов «лечебной группы». Следовательно, недоста-

Таблица 1

**Соответствие штатных врачебных должностей нормативным требованиям, утверждённым Порядками оказания медицинской помощи («лечебная группа»)**

Специалист	Норматив на 10 000 насел. / на числен. прикрепл. насел.	По штатному расписанию			Фактически занято		
		Утверждено врачебных должностей	Число врачей на 10 000 населения	Соответствие нормативу	Число работающих врачей	Число врачей на 10 000 населения	Обеспеченность в соответствии с нормативом
<b>Отсутствие дефицита врачебных кадров</b>							
Эндокринолог	0,5 / 5,75	14	1,22	Выше	14	1,22	+ 144%
Офтальмолог	0,6 / 6,75	7	0,61	Выше	7	0,61	+1,6%
Невролог	0,5 / 5,75	8	0,7	Выше	6	0,52	+ 4%
<b>Некатастрофический дефицит врачебных кадров</b>							
Аллерголог	0,1 / 1,15	1	0,09	Ниже	1	0,09	- 10%
Кардиолог	0,5 / 5,75	5	0,44	Ниже	5	0,44	- 12%
Гастроэнтеролог	0,2 / 2,25	2	0,17	Ниже	2	0,17	- 15%
Инфекционист	0,2 / 2,25	2	0,17	Ниже	2	0,17	- 15%
Участковый терапевт	5,9 / 53,75	57	6,2	Выше	40	4,3	- 25,7%
Оториноларинголог	0,5 / 5,75	5	0,44	Ниже	4	0,35	- 30%
<b>Катастрофический дефицит врачебных кадров</b>							
Врач общей практики	8,3 / 19	21	9,1	Выше	12	5,2	- 37,4%
Педиатр-участковый	12,5 / 17	16	11,7	Ниже	10	7,3	- 41,6%
Хирург	0,65 / 7,5	7	0,61	Ниже	4	0,35	- 46,2%
Акушер-гинеколог	4,5 / 28,25	21	3,3	Ниже	14	2,2	- 51,1%
Психотерапевт	0,4 / 4,5	2	0,17	Ниже	2	0,17	- 57,5%
Уролог	0,5 / 5,7	4	0,35	Ниже	2,25	0,2	- 60%
Ревматолог	0,3 / 3,5	1	0,09	Ниже	1	0,09	- 70%
Онколог	0,4 / 4,5	1	0,09	Ниже	1	0,09	- 77,5%
Стоматолог	5 / 63,9	18	1,57	Ниже	11	0,96	-80,8%

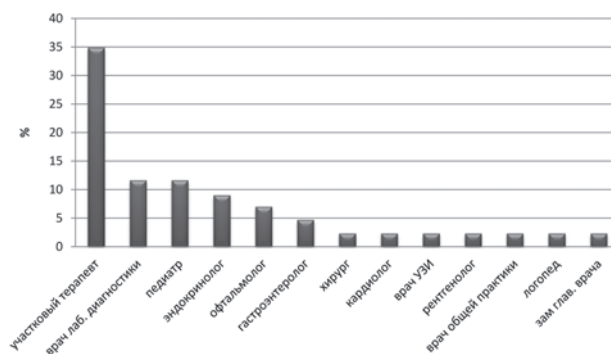
Примечание: Численность акушеров-гинекологов рассчитана на 10000 женщин, педиатров – на 10000 детей в возрасте 0–17 лет.

точное количество введённых в штатное расписание должностей для специалистов «лечебной группы» свидетельствует о необходимости принятия административно-управленческих решений, повышающих доступность первичной медико-санитарной помощи для прикрепленного к поликлинике населения. В частности, действующее штатное расписание не в полной мере отвечает нормативным требованиям по количеству введённых врачебных должностей акушеров-гинекологов, педиатров, урологов, оториноларингологов, кардиологов, ревматологов, онкологов, стоматологов и психотерапевтов в пересчёте на 10 тыс. населения. Напротив, штатная численность введённых врачебных должностей участковых терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов, офтальмологов и неврологов в пересчёте на 10 тыс. населения превышает целевые значения, рекомендованные соответствующими Порядками оказания медицинской помощи. Особое внимание привлекает значительное число введённых в штатное расписание должностей врачей-эндокринологов (соответственно: 14 штатных единиц вместо 5,75), что обусловлено функционированием на базе поликлиники районного эндокринологического центра, принимающего пациентов с эндокринной патологией из 3-х близлежащих поликлиник.

Выявлена катастрофическая ситуация с обеспеченностью населения стоматологами, ревматологами, урологами, психотерапевтами и онкологами. Так, дефицит этих специалистов в пересчёте имеющихся физических лиц на 10 тыс. населения составляет 57,5–80,8%. Незначительный кадровый дефицит выявлен среди аллергологов, кардиологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, участковыми терапевтов и оториноларингологов, поскольку недостаток физических лиц, работающих по вышеуказанным специальностям, составляет 10–30%. Кадровый дефицит полностью отсутствует по таким специалистам, как эндокринологи, офтальмологи и неврологи, поскольку их фактическая численность даже превышает целевые нормативные показатели. Вместе с тем, обращает на себя внимание низкая обеспеченность населения врачами-стоматологами, работающими в государственном секторе здравоохранения (несоответствие нормативам на 80%), что обусловлено развитостью конкурентной среды.

Научно обоснованное решение проблемы кадрового обеспечения является важнейшим условием улучшения работы всей системы

здравоохранения. Анализ структуры врачебных увольнений показал, что чаще всего из поликлиники уходят участковые терапевты (34,9%), педиатры (11,6%) и врачи лабораторной диагностики (11,6%) (рис. 1). В 80% случаев уволившиеся специалисты являлись основными работниками поликлиники и в 20% – совместителями.



**Рис. 1.** Структура увольняемости из поликлиники в течение календарного года по профилю врачебной специальности (%).

За анализируемый период времени в поликлинике наблюдалась разнонаправленная тенденция восполнения врачебных ресурсов. Это обусловлено тем, что в 2012 году на работу трудоустроилось больше, чем прекратило трудовые отношения с работодателем, а в 2013 году, наоборот, число уволившихся врачей превысило количество вновь принятых на работу специалистов. Так, по данным отдела кадров, в 2012 году из поликлиники уволилось 30 врачей, что составило 15,4% от общей численности врачебного состава. В то время как вновь трудоустроилось 47 врачей, т.е. прирост составил 24,1%. Это способствовало восполнению уволившихся вновь трудоустроившимися специалистами. В 2013 году из поликлиники уже уволилось 40 врачей, что составило 20,5% от общей численности работающих врачей, а вновь трудоустроилось в поликлинику всего 37 врачей, т.е. фактически имела место убыль врачебных кадров (-1,5%). Данное обстоятельство не способствовало уменьшению имеющегося дефицита врачебного персонала за счёт вновь трудоустроившихся на работу врачей.

Особую тревогу вызывает тот факт, что более половины уволившихся врачей смогли проработать в поликлинике не более года, что свидетельствует о высокой текучести врачебных кадров. Данное обстоятельство вероятнее всего обусловлено наличием неблагоприятных профессиональных факторов, негативно влияющих

на условия труда врачей, имидж профессии и желание работать (рис. 2).

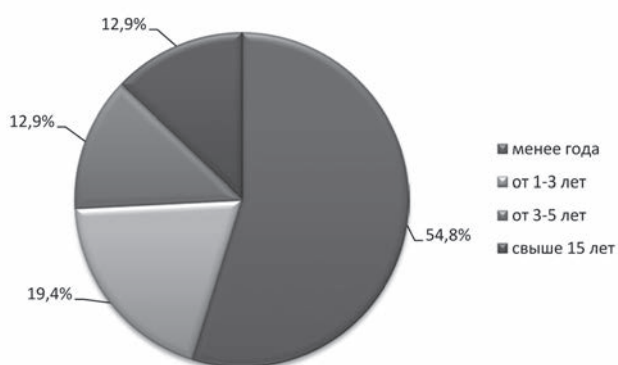


Рис. 2. Стаж работы в поликлинике уволившихся врачей

### Выводы

Организационно-штатная структура типичной городской поликлиники не в полной мере отвечает современным нормативно-правовым требованиям, определяющим необходимую численность врачей в расчёте на 10 тыс. амбулаторно обслуживаемого населения.

Население, прикреплённое к городской поликлинике для медицинского обслуживания, в недостаточной степени обеспечено врачами стоматологами, ревматологами, урологами, психотерапевтами и онкологами, так как их фактическая численность на 57,5–80,8% ниже действующего норматива в расчёте на 10 тыс. населения. Также существует дефицит врачей аллергологов, кардиологов, гастроэнтерологов, инфекционистов, участковых терапевтов и оториноларингологов, поскольку их фактическая численность в пересчёте на 10 тыс. населения на 10–30,8% ниже действующего норматива.

В группу риска увольнения из городской поликлиники входят участковые терапевты, участковые педиатры и врачи клинической лаборатории. У половины (54,8%) увольняющихся врачей стаж работы в поликлинике не превышает одного года, что свидетельствует о кадровой нестабильности в системе первичной медико-санитарной помощи.

### Литература

1. Авдеева, М.В. Актуальность совершенствования профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи / М.В. Авдеева, Ю.В. Лобзин, В.С. Лучкевич // Врач. – 2013. – № 11. – С. 83 – 85.

2. Михайлова, Е.В. Национальные проекты в решении проблемы обеспеченности регионов квалифицированными медицинскими кадрами // Вестник Ижевского государственного технического университета. – 2008. – № 3. – С. 74 – 76.

3. Голодец, О.Ю. Программа по оптимизации здравоохранения была выполнена / О.Ю. Голодец // Деловой журнал об индустрии здравоохранения «VADEMECUM». – Режим доступа: <http://vademec.ru/news/detail56823.html>

4. Bloomberg: Рейтинг стран мира по эффективности систем здравоохранения в 2014 году // Центр гуманитарных технологий. – Режим доступа: <http://gtmarket.ru/news/2014/09/22/6887>

5. Hall, T.L. Human Resources for Health A Worldwide Crisis. Global Health Education Consortium / T.L. Hall, N. Bores // Univ. of California at San Francisco, 2007. – Режим доступа: [http://www.cugh.org/sites/default/files/69\\_Human\\_Resources\\_for\\_Health\\_a\\_Worldwide\\_Crisis\\_FINAL.pdf](http://www.cugh.org/sites/default/files/69_Human_Resources_for_Health_a_Worldwide_Crisis_FINAL.pdf)

6. A Universal Truth: No health without a workforce. – World Health Organization, 2014. – Режим доступа: [http://www.who.int/workforcealliance/knowledge/resources/GHWA-a\\_universal\\_truth\\_report.pdf](http://www.who.int/workforcealliance/knowledge/resources/GHWA-a_universal_truth_report.pdf)

7. Счётная палата проверила оптимизацию в сфере здравоохранения, культуры, образования и социального обслуживания. – Режим доступа: [http://www.ach.gov.ru/press\\_center/news/21297](http://www.ach.gov.ru/press_center/news/21297)

8. Минздрав: дефицит врачей в России составляет 120000 человек // Деловой журнал об индустрии здравоохранения «VADEMECUM». – Режим доступа: <http://vademec.ru/news/detail24425.html>

9. Скворцова, В.И. Переизбыток врачей в РФ необходимо устранить / В.И. Скворцова // РИА новости. – Режим доступа: <http://ria.ru/society/20141222/1039658134.html>

10. Скворцова, В.И. Необходимо устранить кадровый дисбаланс среди врачей / В.И. Скворцова // Деловой журнал об индустрии здравоохранения «VADEMECUM». – Режим доступа: [http://vademec.ru/news/detail45880.html?sphrase\\_id=37162](http://vademec.ru/news/detail45880.html?sphrase_id=37162)

11. Хурцилава, О.Г. Общемировые и российские тенденции развития кадровой политики в сфере здравоохранения / О.Г. Хурцилава, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, В.Н. Филатов, И.Л. Самодова // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – № 2. – С. 133–142.

12. *Калашников, К.Н.* Ресурсное обеспечение российского здравоохранения: проблемы территориальной дифференциации / К.Н. Калашников // *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз.* – 2015. – Т. 37, № 1. – С. 72 – 87.

13. *Щепин, В.О.* К вопросу о кадровом обеспечении амбулаторно-поликлинических учреждений Российской Федерации / В.О. Щепин, О.В. Миргородская // *Российская академия медицинских наук. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья.* – 2012. – № 6. – С. 174 – 178.

14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №543н от 15 мая 2012 года «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению». – Режим доступа: <http://www.rg.ru/2012/12/24/medpomosch-site-dok.html>

15. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №1496н от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при стоматологических заболеваниях». – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7009-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-1496n-ot-7-dekabrya-2011-g>

16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>

17. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи» №366н от 16 апреля 2012 года. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW&n=130620&req=doc>

18. Закон Санкт-Петербурга «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» №715-134 от 24 декабря 2014 года. – Режим доступа: [http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/pril\\_\\_1\\_\\_k\\_z\\_\\_TPGG\\_2015.pdf](http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/pril__1__k_z__TPGG_2015.pdf)

19. Письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 декабря 2011 года №16-1/10/2-13164 «Методика расчёта потребности субъектов Российской Федерации в медицинских кадрах». – Режим доступа: <http://old.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/education/34>

*М.В. Авдеева*  
Тел. 8-911-728-73-21  
E-mail: [Lensk69@mail.ru](mailto:Lensk69@mail.ru)

**О.Г. Хурцилава, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, Д.Л. Логунов** Обеспеченность населения врачами первичного звена здравоохранения: факты, тенденции и прогнозы // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 3. – С. 66–72

## PROVIDING THE POPULATION WITH PRIMARY CARE PHYSICIANS: FACTS, TRENDS AND PROGNOSIS

*Hurtsilava O.G., Luchkevich V.S., Avdeeva M.V., Logunov D.L.*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

To ensure the availability of primary health care compliance with regulatory requirements, taking into account population density, and personnel stability are very important. Methods. According to the reporting form №30 analyzed accordance staffing table one of the polyclinic of St. Petersburg regulatory and target indicators, presented in the Orders of medical care. Analyzed frequency of layoffs of doctors from polyclinic throughout the year, taking into account the duration of the employment relationship. Results. The population living in the polyclinic area of health care, is extremely insufficient provided by dentists, rheumatologists, urologists, oncologists and psychotherapists, as their numbers on 57,5–80,8% below the regulatory and target indicators. Insignificant shortage of staff identified among allergist, cardiologists, gastroenterologists, infectious disease specialists, general practitioners and otolaryngologists precinct because the lack of individuals working in these fields, is 10–30%. There is no shortage of such specialists as endocrinologists, ophthalmologists and neurologists. Over the last year 20,5% of doctors quit from a polyclinic and the newly employed at 1,5% less than retired from work. Conclusion. The current staffing table does not fully meet the regulatory requirements on the number

of posts and the number of actually working doctors on 10 thousand of population. Another problem is the turnover of medical staff, which exacerbates the staffing imbalance.

**Key words:** personnel policy, staffing, health care workforce, health manpower shortage.

**Authors**

M.V. Avdeeva

Tel.: 8-911-728-73-21

E-mail: Lensk69@mail.ru

O.G. Hurtsilava, V.S. Luchkevich, M.V. Avdeeva, D.L. Logunov Providing the population with primary care physicians: facts, trends and prognosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 66–72.



## РУБЦЕВАНИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

*А.В. Печерский<sup>1</sup>, В.И. Печерский, Е.С. Шпилея<sup>1</sup>, А.Х. Газиев<sup>1</sup>, В.Ф. Семиглазов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия.

**Введение.** Рубец, как локальный очаг склероза, замещает раневой дефект или фокус некроза. К рубцеванию приводят различного вида травмы, включая операционные, а также целый ряд заболеваний. Рубцевание нередко завершается образованием стриктур и другими осложнениями.

**Материалы и методы.** Методология стимулирования регенерации для уменьшения интенсивности рубцевания повреждённых тканей показана на примере пациента со стриктурой уретры.

**Результаты.** Через 5 месяцев после эндоскопической уретротомии стриктуры бульбозного отдела уретры 3 мм и развившегося рецидива – стриктуры большей протяжённости – 5 мм была проведена повторная эндоскопическая уретротомия. Через 5 месяцев после проведения повторной эндоскопической уретротомии и начала комплексного лечения, направленного на стимулирование регенерации и предотвращение образования рубцовой ткани, по данным контрольной уретрографии была выявлена проходимость бульбозного отдела уретры.

**Заключение.** Комплексное стимулирование регенерации с учётом роли иммунной системы в данном процессе в сочетании с назначением ферментных препаратов, обладающих протеолитической активностью, может быть использовано для уменьшения выраженности склерозирования участков повреждения тканей.

**Ключевые слова:** рубцевание, регенерация, стволовые клетки, иммунная система, тестостерон.

### Введение

Рубец, как локальный очаг склероза, замещает раневой дефект или фокус некроза [1]. К рубцеванию приводят различного вида травмы, включая операционные, а также целый ряд заболеваний. Рубцевание нередко завершается образованием стриктур и другими осложнениями [2].

Цель исследования – создание методологии стимулирования регенерации для уменьшения выраженности склерозирования повреждённых тканей.

### Материалы и методы

Методология стимулирования регенерации для уменьшения выраженности склерозирования повреждённых тканей показана на примере лечения пациента со стриктурой уретры. Пациенту 35 лет по поводу стриктуры бульбозного отдела уретры была произведена пластика уретры с использованием буккального лоскута, после которой развился рецидив (Рис. 1). Через 9 месяцев после предыдущего оперативного лечения была произведена повторная операция – эндоскопическая уретротомия стриктуры протяжённостью 3 мм. В послеоперационном периоде был назначен препарат с протеолитической активностью – лонгидаза в форме ректальных свечей 3 000 МЕ, сначала по 1 свече через день

(10 свечей), потом по 1 свече через 2 дня (10 свечей). Несмотря на проведённое лечение, вновь развился рецидив с образованием стриктуры, протяжённость которой увеличилась до 5 мм (Рис. 2). Больному повторно была проведена эндоскопическая уретротомия стриктуры бульбозного отдела уретры протяжённостью 5 мм. Учитывая высокий риск рецидива заболевания, в послеоперационном периоде пациенту была назначена комплексная терапия: лонгидаза в форме ректальных свечей 3 000 МЕ, сначала по 1 свече через день (10 свечей), потом по 1 свече через 2 дня (10 свечей), метилурацил в таблетках 0,5 x 4 раза в день, 1 месяц; гиалуроновая кислота 1% - 5 мл в виде инстилляций уретры 2 раза в неделю, 3 месяца; стерильный масляный раствор вытяжки прополиса 5 мл в виде инстилляций уретры 2 раза в неделю, 3 месяца (инстилляции данных препаратов вводились в разные дни недели); витапрост, ректальные свечи, 1 свеча x 1 раз в день, 20 дней; глюкозамин максимум в таблетках 1 000 мг x 1 раз в день, 3 месяца; компливит 1 таблетка x 1 раз в день, 3 месяца. Инстилляции уретры проводились после мочеиспускания, перед инстилляцией наружное отверстие мочеиспускательного канала обрабатывалось антисептическим 0,05% водным раствором хлоргексидина. Раствор ле-

карственного препарата вводился в уретру на 5 минут, после инстилляций больному рекомендовалось не мочиться 1 час.

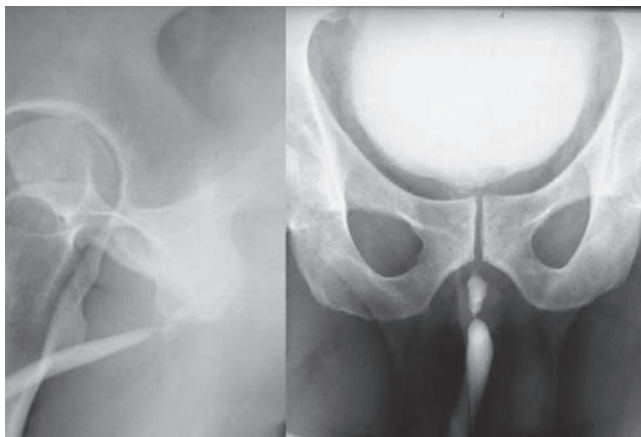


Рис. 1. Рецидив стриктуры бульбозного отдела уретры протяжённостью 3 мм после ранее проведённой буккальной пластики уретры.

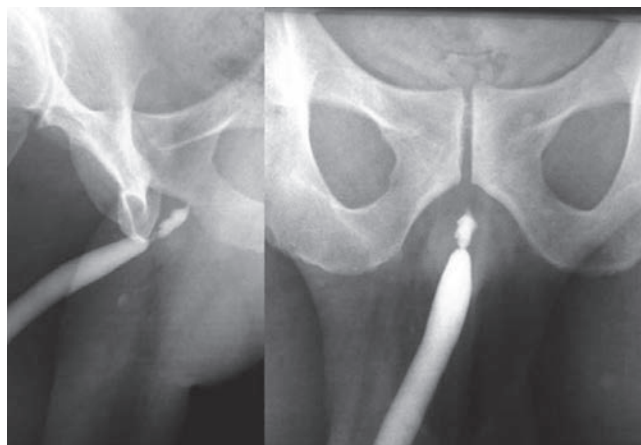


Рис. 2. Рецидив стриктуры бульбозного отдела уретры протяжённостью 5 мм после проведённой эндоскопической уретротомии и назначения препарата с протеолитической активностью в послеоперационном периоде.

#### Результаты и их обсуждение

Через 5 месяцев после проведения повторной эндоскопической уретротомии и начала комплексного лечения, направленного на стимулирование регенерации и предотвращение рубцевания по данным контрольной уретрографии бульбозный отдел уретры был проходим (Рис. 3).

При повреждении соотношение фибробластов и камбиальных клеток, поступающих на замену погибших клеток, определяет выраженность образования фиброзной ткани. При миграции достаточного числа стволовых клеток в камбиальные зоны и при адекватном замещении погибших клеток камбиальными клетками участок некроза (или апоптоза) может полно-

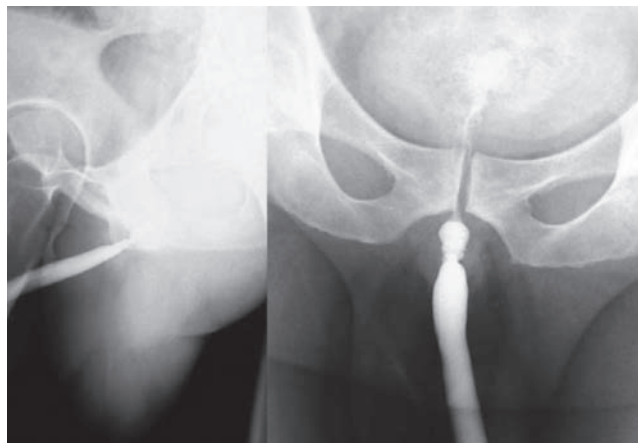


Рис. 3. Сохранение проходимости бульбозного отдела уретры через 5 месяцев после эндоскопической уретротомии стриктуры протяжённостью 5 мм и проведённого комплексного лечения, направленного на стимулирование регенерации и предотвращение рубцевания.

стью восстановиться без развития фиброзной ткани. Напротив, в условиях поступления недостаточного количества камбиальных клеток в места некроза (или апоптоза) и невозможности завершения регенерации данного участка ткани, возрастание уровней клеточных ростовых факторов, направленных на стимуляцию камбиальных клеток, становится причиной интенсивной пролиферации фибробластов. Фибробласты начинают преобладать над камбиальными клетками, поступающими в зону повреждения, приводя к образованию рубца [3].

При некрозе (апоптозе) клеток и развивающемся при этом воспалении макрофаги, а также окружающие эпителиальные и эндотелиальные клетки, клетки стромы кроветворных и лимфоидных органов образуют клеточные ростовые и колониестимулирующие факторы, интерлейкины [1, 4]. Клеточные ростовые факторы, действуя в различных комбинациях, избирательно стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц камбиальных зон [5]. Колониестимулирующие факторы вызывают пролиферацию плюрипотентных стволовых клеток [5] для их последующего поступления в камбиальные зоны или непосредственно в места гибели клеток [3]. Управление процессами дифференцировки осуществляет соответствующая часть программы развития, инициирующая в строгой последовательности местное образование клеточным окружением клеточных ростовых факторов, а также появление комплиментарных им рецепторов у клеток-предшественников [3]. Каждая клетка многоклеточного организма содержит

определённый набор поверхностных рецепторов, дающий ей возможность реагировать на соответствующий набор сигнальных молекул, а также связываться с другими клетками и внеклеточными матриксом. Данный набор рецепторов представляет «морфогенетический код», который определяет организацию клеток в тканях [5]. Строгая последовательность появления экспрессии рецепторов к клеточным ростовым факторам и, возможно, такая же строгая регламентация образования (аутокринно или паракринно) самих клеточных ростовых факторов на разных стадиях дифференцировки клеток подтверждает данный вывод. Примером может служить, представленное в монографии Roitt I. et al. (2000) [6] чередование экспрессии рецепторов к различным ростовым факторам при дифференцировке Т- и В-лимфоцитов. Инкреция клеточных ростовых факторов продолжается до полного восстановления повреждённой ткани или образования активированными ими фибробластами фиброзной ткани на месте повреждения. После замещения погибших старых клеток новыми клетками локальная продукция клеточных ростовых и колониестимулирующих факторов прекращается [3].

Интенсивное образование клеточных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию клеток эндотелия (сосудистого ростового фактора и других), обуславливает пролиферацию эндотелиоцитов и формирование новых сосудов (ангиогенез) в месте повреждения. В свою очередь эндотелий в условиях воспаления продуцирует основной фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста, усиливающие пролиферацию с образованием грануляционной ткани, а также образует IL-7, вызывающий экспрессию Vcl-2. Экспрессия Vcl-2, повышая устойчивость клеток к гибели по механизму апоптоза [4], защищает эндотелий, мигрирующие стволовые клетки и фибробласты от высокоактивных продуктов цитотоксических клеток и макрофагов в месте воспаления [3].

Фибробласты принимают участие в формировании специализированной архитектоники соединительной ткани, соответствующей её локальным функциям. За счёт деятельности фибробластов образуется межклеточный матрикс, содержащий коллаген I типа и III типа. Из этих типов коллагена состоит большинство видов соединительной ткани. По мере созревания соединительной ткани соотношение меняется в сторону I типа. Основу незрелых аргирофильных коллагеновых волокон составляет коллаген

III типа [7]. Соответственно, при увеличении уровней клеточных ростовых факторов и повышении стимуляции ими пролиферации фибробластов в образуемой соединительной ткани начинает преобладать коллаген III типа [3]. При длительном воздействии определённого стимула развивается десенситизация соответствующих ему рецепторов у клеток-мишеней [5]. Поэтому при нарушении регенерации следствием сопутствующего повышения в течение длительного времени уровней клеточных ростовых факторов, направленных на стимуляцию клеток камбиальных зон, становится десенситизация их рецепторов [3]. Так фибробласты, взятые у больных с синдромом Вернера (синдромом преждевременного старения, обусловленного нарушением регенерации), оказываются нечувствительны к фактору роста фибробластов и некоторым другим клеточным ростовым факторам [5].

Избыточная стимуляция фибробластов клеточными ростовыми факторами, повышение уровней высокоактивных продуктов цитотоксических клеток и макрофагов (TNF $\alpha$ , продуктов дыхательного взрыва), а также продуктов перекисления при развитии воспаления в месте повреждения вызывают дегенеративные изменения фибробластов в виде уменьшения их размеров и появления у них деформированных и гиперхромных ядер. Данные изменения приводят к нарушению структуры соединительной ткани и увеличению доли незрелых аргирофильных коллагеновых волокон III типа. Коллагеновые и эластические волокна приобретают более тонкий и разветвленный вид - наблюдается уменьшение толщины и увеличение количества их косых и косо-поперечных сечений [3]. Изменение структуры межклеточного матрикса негативно влияет на процессы регенерации – приводит к нарушению миграции клеток и межклеточной сигнализации [5].

Распад и замещение коллагена, других макромолекул внеклеточного матрикса в нормальных условиях происходит непрерывно. Коллагены расщепляются специфическими внеклеточными ферментами – коллагеназами [5]. Препараты с протеолитической активностью (лонгидаза, ферменкол и другие), дополняя естественные механизмы обновления соединительной ткани [8], проявляют аналогичную избирательную активность по отношению к разветвленным молекулам патологического коллагена с узловыми и вихревыми укладками волокон (характерных для келоидных и гипертрофических рубцов) и ме-

нее активны в отношении волокон коллагена нормальной соединительной ткани. Под действием препаратов с протеолитической активностью происходит редукция рубца вследствие лизиса избыточных патологически-изменённых волокон коллагена [9]. По этой причине для профилактики фиброобразования в месте уретротомии и рецидива стриктуры больному в состав комплексной терапии был включён препарат с протеолитической активностью - лонгидаза.

При повреждении ткани для её восстановления недостаточно прекращения действия повреждающего агента, лизиса некротизированных клеток и образовавшейся фиброзной ткани. Также недостаточно для восстановления участка ткани лизиса уже образовавшегося на месте повреждения склероза. В последнем случае назначение ферментов, обладающих протеолитическим действием, приведёт лишь к возобновлению паракринного образования клеточных ростовых факторов для репарации вновь появившегося дефекта. В условиях недостаточного поступления на место лизированного рубца молодых клеток из камбиальных зон из-за обеднения их клеточного состава или из-за повреждения межклеточного матрикса возобновившаяся паракринная продукция клеточных ростовых факторов приведёт лишь к стимуляции пролиферации фибробластов и к рецидиву образования рубца [3]. Неизменённый межклеточный матрикс является непременным условием завершения регенерации. Он необходим для миграции молодых клеток, его соединительная ткань обеспечивает направление дальнейшей дифференцировки этих клеток и межклеточную сигнализацию [5].

Существенно улучшить эффект регенерации, уменьшить выраженность рубцевания повреждённой ткани можно за счёт стимулирования регенерации. Одной из составляющих этого процесса является стимулирование образования плюрипотентных стволовых клеток.

Обновление клеток может происходить простым делением с образованием двух дочерних клеток того же типа или за счёт клеток-предшественников камбиальных зон. Камбиальные клетки при делении образуют потомство, часть которого продолжает дифференцировку, а часть остаётся низкодифференцированным [5]. При этом коммитированные клетки-предшественники и дифференцированные клетки, вступив на путь дифференцировки или завершив его, могут делиться ограниченное число раз [5] и не в состоянии обеспечить регенерацию ткани на протяжении всего онтогенеза [3]. Обновление тканей на

протяжении такого длительного периода невозможно без участия специализированной системы, ответственной за регенерацию. Составной частью этой системы являются плюрипотентные стволовые клетки, которые способны мигрировать и дифференцироваться во все типы соматических клеток и в линию половых клеток, а также обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма [3]. Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путём миграции клеток, представляет собой более сложный процесс по сравнению с делением и удержанием в эпителиальном слое новых клеток. Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путём миграции клеток, широко распространены в природе, включая различные этапы онтогенеза человека [5].

Плюрипотентные стволовые клетки являются отдельной ветвью дифференцировки эмбриональных клеток [5], обеспечивающей регенерацию всех тканей организма на протяжении онтогенеза [3]. Универсальность механизма регенерации, осуществляемого посредством плюрипотентных стволовых клеток, подтверждается постепенным замещением клеток всех тканей реципиента клетками донора после трансплантации стволовых клеток периферической крови с предварительно проведённым кондиционированием у гематологических больных [3].

Утверждение об универсальности механизма регенерации, осуществляемого посредством плюрипотентных стволовых клеток, подтверждается отдалёнными результатами локального лучевого воздействия, при котором, несмотря на атрофию камбиальных клеток, процент необратимых поздних лучевых повреждений относительно небольшой и не превышает 5% [10]. Предотвратить необратимые изменения данной зоны может только восстановление её камбиальных зон за счёт миграции клеток, способных к соответствующей дифференцировке (стволовых клеток) [3].

Принимая во внимание участие стволовых клеток в процессе регенерации, в комплексное лечение представленного пациента был включён метилурацил, как стимулятор лейкопоэза. Для этой цели можно было бы использовать препараты колониестимулирующих факторов или иммуномодуляторы, инициирующие образование колониестимулирующих факторов макрофагами и другими клетками (лекарственные средства, содержащие микробные липополисахариды: пирогенал, продигиозан и другие, а также аутогемотерапию, разновидностью которой

является применение банок), но метилурацил при своей эффективности обладает менее выраженными побочными эффектами. Поэтому предпочтение было отдано метилурацилу.

Учитывая, что в эксперименте диссоциированные клетки легче агрегируются с аналогичными клетками, плюрипотентные стволовые клетки в большей степени агрегируются с низкодифференцированными клетками-предшественниками камбиальных зон, пополняя их состав. Последующая дифференцировка клеток камбиальных зон способствует замене погибших клеток. Базальная мембрана, подстилающая эпителиальный слой, не препятствует миграции через неё макрофагов и стволовых клеток, пополняющих состав низкодифференцированных клеток камбиальных зон, которые в свою очередь обеспечивают замену погибших клеток. Клетки, сохраняющие связь с базальной мембраной, сохраняют контакт с подлежащей соединительной тканью, осуществляющей контроль над дифференцировкой эпителиальных клеток [5].

Направленность миграции стволовых клеток задаётся через образование у них в несколько этапов тканеспецифичных рецепторов. Первоначально происходит связывание антиген-представляющих клеток (макрофагов и других) с тканеспецифичными антигенами погибших клеток. Антиген-представляющие клетки доставляют тканеспецифичные антигены погибших клеток в лимфатические узлы или иные лимфоидные органы Т-хелперам [3, 4]. После анализа поступивших антигенов Т-хелперы используют антиген-представляющие клетки в качестве посредников (повышающих вероятность встречи между постоянно циркулирующими клетками) для активирования плюрипотентных стволовых клеток / Т-киллеров с образованием на их поверхности тканеспецифичных рецепторов, определяющих места их последующей миграции [3]. Презентация антигенов пораженных вирусами клеток или антигенов чужеродных тканей приводит к активации Т-киллеров [4], а презентация аутоантигенов погибших при повреждении или старых клеток – к активации плюрипотентных стволовых клеток с последующим их направлением на восстановление соответствующих тканей [3]. Т-хелперы прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между ними, а затем мигрируют в лимфатические сосуды, по которым поступают в лимфатические узлы. Данный путь повторяют Т-киллеры [5] и плюрипотентные стволовые клетки [3]. Ак-

тивирование Т-хелперами (Th1) Т-киллеров сопровождается паракринным и аутокринным образованием IL-2, инициирующим экспрессию Vcl-2 для предохранения активированных Т-киллеров от апоптоза [4]. Аналогичным образом после контакта с Т-хелперами через экспрессию Vcl-2 предотвращается развитие апоптоза у высокочувствительных к неблагоприятным условиям среды стволовых клеток, мигрирующих в область повреждения или гибели старых клеток и оказывающихся под воздействием образующихся при воспалении высокоактивных продуктов (активных форм азота и кислорода, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  и других) [3]. Дополнительно экспрессия Vcl-2 у коммитированных стволовых клеток вызывается IL-7, продуцируемым эндотелиальными клетками, между которыми мигрируют стволовые клетки. Участие Т-хелперов в процессе обновления тканей [3] определяет значительное преобладание аутоантигенов (99%) среди пептидов, представляемых Т-хелперам и анализируемых ими, а также существенное преобладание субпопуляции CD4 $^{+}$ -лимфоцитов (Т-хелперов) над CD8 $^{+}$ -лимфоцитами (Т-киллерами) в крови и в лимфе [4]. Соответственно управление процессами регенерации является ведущей (основной) функцией иммунной системы [3]. Участие антиген-представляющих клеток и Т-хелперов иммунной системы в формировании тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток для последующей регенерации тканей дополнительно подтверждается следующими примерами.

Блокирование остеокластов (макрофагов), как антиген-представляющих клеток, при применении бифосфонатов нарушает процесс представления антигенов погибших старых клеток костной ткани Т-хелперам для образования соответствующих тканеспецифичных рецепторов у стволовых и опухолевых клеток (повторяющих путь стволовых клеток при обновлении тканей) [3]. Соответственно эффект бифосфонатов достигается за счёт блокирования механизма миграции стволовых и опухолевых клеток при обновлении погибших старых клеток костной ткани. Нарушение естественного механизма обновления костной ткани с лизисом остеокластами погибших старых клеток при применении бифосфонатов сопровождается образованием секвестров, состоящих из нефагоцитированных конгломератов погибших старых остеокластов [3].

Избирательное поражение Т-хелперов при СПИДе препятствует образованию специфических рецепторов у плюрипотентных стволовых

клеток. Информация антиген-представляющих клеток, несущих тканеспецифичные антигены не считывается и не преобразуется в соответствующие рецепторы плюрипотентных стволовых клеток. В данных условиях большая часть плюрипотентных стволовых клеток, не имея тканеспецифичных рецепторов, остаётся невостребованной и в последующем погибает. У больных СПИДом нарушается процесс пополнения клеточного состава камбиальных зон, что вносит дополнительный негативный вклад в развитие истощения, деменции и опухолей [3].

Для стимуляции регенерации и профилактики склерозирования в месте повреждения могут использоваться препараты, содержащие хемоаттрактанты (привлекающие антиген-представляющие клетки – макрофаги) с ксеногенными антигенами, сходными с антигенами повреждённых тканей. Применение у человека препаратов, приготовленных из различных ксеногенных тканей, приводит при посредничестве антиген-представляющих клеток и Т-хелперов к формированию у плюрипотентных стволовых клеток комплементарных рецепторов к соответствующим тканевым антигенам, а затем к направленной миграции стволовых клеток в ткани, клетки которых содержат сходные тканеспецифичные антигены (способствуя регенерации данных тканей). Происходит перераспределение миграции стволовых клеток преимущественно к месту повреждения. [3]. Такие препараты не требуется применять локально в месте повреждения. К ним относится целый ряд препаратов, приготовленных из различных ксеногенных тканей (печени, предстательной железы, хряща, роговицы и других). Они стимулируют регенерацию тканей человека [11], имеющих общие с ними антигены (сформированные на общих этапах филогенеза). По аналогичной причине в опыте на крысах с перекрёстным кровообращением повреждение печени у одной из них приводит к стимуляции процессов регенерации печени у обоих животных [5].

Для обеспечения стимуляции регенерации уретры в месте уретротомии в состав комплексного лечения представленного пациента был включён витапрост, представляющий собой вытяжку не только из ксеногенных тканей предстательной железы, но и из тканей объединённого с последней простатического отдела уретры.

Для привлечения макрофагов и других антиген-представляющих клеток локально могут применяться хемоаттрактанты, не имеющие общих антигенов с повреждённой тканью. При-

влечённые ими макрофаги, оказываясь в месте повреждения, фагоцитируют погибшие клетки, а затем представляют их антигены Т-хелперам, которые в свою очередь формируют соответствующие им тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток, участвующих в регенерации повреждённого участка ткани. В качестве такого хемоаттрактанта больному местно назначался в виде инстилляций уретры масляный раствор вытяжки прополиса. Прополис состоит из собранных и ферментированных пчёлами древесных масел. Древесные и минеральные масла широко применяются в медицине для достижения противовоспалительного и регенеративного эффекта. Так дёготь и ихтиол входят в состав одноимённых мазей, используемых в дерматологии в качестве «разрешающих» при различных гнойно-воспалительных процессах. Дёготь является одним из основных компонентов известной мази Вишневского. В отличие от дегтярной и ихтиоловой мазей, масляные вытяжки прополиса, обладая сопоставимым эффектом, имеют приятный аромат и допускаются к внутрисполостному введению. Соответственно для местной стимуляции регенерации у наблюдавшегося пациента предпочтение было отдано препарату прополиса.

Привлечённые хемоаттрактантами (древесными, минеральными маслами и другими) макрофаги не только выполняют функции антиген-представляющих клеток, но и лизируют своими гидролитическими ферментами детрит на месте повреждения, а также образовавшуюся патологически-изменённую соединительную ткань. Действие гидролитических ферментов макрофагов не только отличается избирательностью по отношению к изменённой соединительной ткани, но и по своей выраженности может превосходить эффект фармакологических препаратов, обладающих протеолитической активностью. Подтверждением данного вывода является способность остеокластов (образующихся из моноцитов и являющихся разновидностью макрофагов) разрушать костный матрикс при обновлении костной ткани [5]. Макрофаги зоны перифокального воспаления, выделяя гидролитические ферменты, лизируют окружающие ткани (разрушают эндотелий, базальные мембраны, фибронектин, коллаген, эластин, костный матрикс и другие структуры), освобождая место для молодых клеток, а при их недостаточном поступлении - для фибробластов [4]. Аналогичной способностью обладают макрофаги, располагающиеся по периферии

злокачественной опухоли, которые своими гидролитическими ферментами способны лизировать практически любые ткани, освобождая пространство для клеток растущей злокачественной опухоли [3].

Улучшению условий миграции стволовых клеток по межклеточному пространству и тем самым стимуляции регенерации может способствовать назначение гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота представляет одну из групп гикозамингликанов. Притягивая воду, и тем самым, вызывая набухание межклеточного матрикса, гиалуроновая кислота создаёт условия для миграции клеток и регенерации [5]. С данной целью больному были назначены инстилляции уретры раствором гиалуроновой кислоты. Дополнительно с аналогичной целью наблюдавшемуся больному был назначен внутрь глюкозамин. Избирательность действия препаратов с протеолитической активностью, направленной преимущественно на лизис патологически изменённой соединительной ткани, позволяет их применять совместно с препаратами глюкозамина и гиалуроновой кислоты, способствующих улучшению условий миграции стволовых клеток по межклеточному матриксу к месту повреждения.

Ca<sup>++</sup> и Mg<sup>++</sup> принимают участие в дифференцировке клеток и в пространственной организации тканей, влияют на механизмы межклеточной адгезии [5]. Тем самым они создают условия для регенерации повреждённых тканей. По этой причине пациенту был назначен комплексный препарат минералов и витаминов – компливит.

Для восстановления повреждённых тканей требуется постоянное пополнение клеток камбиальных зон необходимым количеством стволовых клеток, которые трансформируются в камбиальные клетки, а затем в дифференцированные клетки (взамен погибших) под влиянием клеточного окружения. Негативное влияние на процесс регенерации оказывают целый ряд факторов.

Поступление в область повреждения необходимого количества стволовых клеток обеспечивается адекватной васкуляризацией повреждённого участка ткани [3]. Напротив, нарушение кровоснабжения и микроциркуляции (например, при избыточном натяжении тканей в области хирургического шва) приводит к гибели ещё большего числа клеток в месте повреждения от развивающейся ишемии и одновременно с этим к уменьшению поступления в данную область стволовых и камбиальных клеток. Следствием усугубления диспропорции между клетками-предшественниками и фибробластами в пользу

фибробластов является интенсивное рубцевание данного участка тканей и развитие связанных с этим осложнений.

После 35-40 лет численности пула плюрипотентных стволовых клеток и клеточного состава, пополняемых ими камбиальных зон, сокращается [12], что делает невозможным замещение погибших старых клеток адекватным количеством низкодифференцированных клеток-предшественников или мигрировавших напрямую стволовых клеток [3]. Численность пула плюрипотентных стволовых клеток после 35 лет сокращается на 1% в год, приводя к системным изменениям [3]. По этой причине у людей старше 35-40 лет склероз в большинстве тканей и органов развивается с интенсивностью равной скорости сокращения численности пула плюрипотентных стволовых клеток – на 1% в год [3, 13]. Образование клеточных ростовых факторов происходит обратно пропорционально плотности клеточной популяции [5]. По этой причине в ответ на гибель старых клеток и недостаточное их восполнение молодыми клетками повышается продукция эпителиальными и эндотелиальными клетками, макрофагами клеточных ростовых факторов (для стимуляции пролиферации низкодифференцированных клеток камбиальных зон) и колониестимулирующих факторов (для стимуляции пролиферации плюрипотентных стволовых клеток) [3]. Несмотря на развитие данных компенсаторных реакций у людей после 35-40 лет пул плюрипотентных стволовых клеток и клеточный состав камбиальных зон продолжают сокращаться, всё меньше справляясь с заменой погибших старых клеток. Закономерно с увеличением возраста продукция клеточных ростовых факторов, направленных на стимуляцию пролиферации и увеличение численности клеток камбиальных зон, нарастает. Избыточная, нарастающая пропорционально возрасту, митогенная стимуляция, наблюдаемая во всех тканях у людей старше 35-40 лет, приводит к активизации фибробластов и образованию ими фиброзной ткани [3]. Соответственно у людей старше 40 лет интенсивность склерозирования в месте повреждения тканей повышается. Для обратного развития патологических процессов, связанных с нарушением регенерации, у лиц старше 40 лет требуется восстановление численности пула плюрипотентных стволовых клеток [3]. Для этого может быть использована стимуляция стволовых клеток фармакологическими препаратами (например, метилурацилом) или транс-

фузия моноклеарной фракции периферической крови, заготовленной от молодых доноров 18-23 лет одних с реципиентом групп крови и полом, содержащей плюрипотентные стволовые клетки (патент РФ № 2350340) [3, 14].

Возрастная инволюция тимуса сопровождается снижением его массы, а также замещением эпителиального компартмента соединительной тканью и производными фибробластов - адипоцитами. После 50-60 лет отмечается снижение количества Т-хелперов в крови, негативно влияющее на формирование тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток, необходимых для процесса регенерации. Несмотря на это на протяжении всей жизни человека в тимус продолжают поступать стволовые клетки, и из тимуса продолжают мигрировать зрелые Т-клетки [4].

К склерозированию тканей может привести длительно протекающий хронический воспалительный процесс. Продолжительное действие факторов альтерации, вызванная ими гибель большого числа клеток, ответное образование клеточных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию не только камбиальных клеток, но и фибробластов, а также блокирование развития апоптоза фибробластов через экспрессию Bcl-2 [3] становятся основными патогенетическими факторами развития фиброзной ткани при хроническом воспалительном процессе.

Снижение продукции половых гормонов после 35-40 лет также вызывает ряд негативных последствий. Снижение образования тестостерона у мужчин после 40 лет приводит к появлению так называемого частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM). Возрастное снижение продукции тестостерона и, в значительной степени инициируемое им развитие метаболического синдрома (Х – синдрома), оказывает существенное влияние на факторы внеклеточной среды, регулирующие клеточное старение [15, 16]. Так у клеток нормальных мышечных эмбрионов (способных в соответствующих условиях делиться без признаков старения) при добавлении сыворотки крови пожилой особи развивается апоптоз [5]. Одними из ведущих индукторов апоптоза являются глюкокортикоиды и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [4], уровни которых повышаются при PADAM [15, 16].

Половые гормоны необходимы для деления и дифференцировки клеток, имеющих комплементарные им рецепторы. При возрастном снижении продукции половых гормонов развивается атрофия тканей, состоящих из таких клеток, с обеднением клеточного состава их камбиальных зон и

нарушением замещения в них гибнущих старых клеток. Для восполнения недостаточности митогенного действия тестостерона, на эндокринном, паракринном и аутокринном уровнях формируется комплекс компенсаторно-приспособительных реакций [10, 15, 17]. Данные компенсаторные реакции направлены на стимулирование пролиферативной активности. Они включают усиление инкреции клеточных ростовых факторов (bFGF, IGF-I, EGF и других), повышение ароматазной и 5 $\alpha$ -редуктазной активности, увеличение образования эндокринных активаторов деления (соматотропного гормона, инсулина, витамина D) и других факторов [15]. Повышение митогенной активности (направленной на поддержание деления и дифференцировки клеток, несущих рецепторы половых гормонов) на фоне обеднения камбиальных зон приводит к стимуляции пролиферации фибробластов и к образованию ими фиброзной ткани в месте повреждения [18]. Соответственно после 40 лет у мужчин и женщин развитие склероза повреждённых тканей превалирует над регенерацией. Поэтому пациентам после 40 лет при различных повреждениях тканей для уменьшения выраженности рубцевания целесообразно дополнительное назначение гормон-заместительной терапии (андроген-заместительной у мужчин и тиболон-заместительной у женщин), а также терапии, направленной на восстановление численности пула стволовых клеток [14, 19].

Следствием проведённой после повторной эндоскопической уретротомии комплексной терапии, основанной на вышеизложенных принципах, стало предотвращение неизбежного в подобных случаях рецидива стриктуры уретры и сохранение проходимости уретры в области операции (Рис. 3).

#### Заключение

Комплексное стимулирование регенерации с учётом роли иммунной системы в данном процессе в сочетании с назначением ферментных препаратов, обладающих протеолитической активностью, может быть использовано для уменьшения выраженности склерозирования участков повреждения тканей.

#### Литература

1. Струков А.И. Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. - М.: Медицина, 1993. - 688 с.
2. МакЛетчи Г.Р. Оксфордский справочник по клинической хирургии / Г.Р. МакЛетчи. - М.: Медицина, 1999. - 1136 с.



3. Печерский А.В. Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток / А.В. Печерский, В.И. Печерский, М.В. Асеев, А.В. Дробленков, В.Ф. Семиглазов // Цитология. – 2008. – Т.50 – № 6. – С. 511–520.
4. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
5. Alberts B. Molecular biology of the cell / B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D.Watson. – Moscow: Mir, 1994. – Т. 1. – 517 p., Т. 2. – 539 p., Т. 3. – 504 p.
6. Roitt I. Immunology / I. Roitt, J. Brostoff, D. Male. – Moscow: Mir, 2000. – 582 p.
7. Серов В.В. Воспаление / В.В. Серов, В.С. Пауков. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
8. Печерский А.В. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, В.И. Мазуров, А.И. Карпищенко, В.И. Печерский, Н.Н. Зыбина, Н.И. Давыдова, В.Ю. Кравцов, С.Н. Прошин, М.Г. Скоробогатых, О.Б. Лоран // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 12–19.
9. Турковский И.И. Сравнительная оценка глубины гидролиза коллагена и гиалуроновой кислоты в системе *in vitro* препаратами коллагеназы и гиалуронидазы / И.И. Турковский, Б.А. Парамонов, С.Ф. Антонов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 146. – №7. – С. 8990.
10. Васильев Ю. М. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток / Ю.М. Васильев // Сорос, образовательный журнал. – 1997. – № 4. – С. 17-22.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2002. – Т. 2. – 608 с.
12. Тепляшин А.С. Характеристика мезенхимальных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани / А.С. Тепляшин, С.В. Коржикова, С.З. Шарифуллина, Н.И. Чупикова, М.С. Ростовская, И.П. Савченкова // Цитология. – 2005. – Т. 47 – № 2. – С. 130–135.
13. Тареева И.Е. Нефрология / И.Е. Тареева. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 496 с.
14. Печерский А.В. Применение клеточных технологий для восстановления процесса регенерации у людей старших возрастных групп / А.В. Печерский, В.И. Печерский, А.Б. Смолянинов, В.Н. Вильянинов, Ш.Ф. Адылов, В.Ф. Семиглазов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 52–62.
15. Печерский А.В. Изменение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхиэктомии / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, О.Б. Лоран, В.И. Мазуров, В.Ф. Карпищенко, В.Ф. Никифоров, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина, Н.И. Давыдова, М.Г. Скоробогатых // TERRA MEDICA nova, специальный выпуск «Лабораторная диагностика». – 2003. – № 2. – С. 26–30.
16. Печерский А.В. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, В.И. Мазуров, А.И. Карпищенко, В.И. Печерский, Н.Н. Зыбина, Н.И. Давыдова, В.Ю. Кравцов, С.Н. Прошин, М.Г. Скоробогатых, О.Б. Лоран // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 12–19.
17. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 200 с.
18. Печерский А.В. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) / А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.И. Горелов, А.И. Новиков, В.И. Печерский, Н.Н. Симонов, А.В. Гуляев, И.А. Самусенко, М.С. Вонский, А.Г. Миттенберг, О.Б. Лоран // Цитология. – 2005. – Т. 47 – № 4. – С. 311–317.
19. Печерский А.В. К вопросу о диагностике и лечении частичного возрастного андрогенного дефицита / А.В. Печерский // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – Т.2. – № 4. – С. 30-37.

*А.В. Печерский*

*Тел.: +7-921-931-42-98*

*e-mail: a\_pechersky@mail.ru*

**А.В. Печерский, В.И. Печерский, Е.С. Шпилея, А.Х. Газиев, В.Ф. Семиглазов** Рубцевание и регенерация // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 73–82.

**CICATRIZATION AND REGENERATION**

*A.V. Pechersky<sup>1</sup>, V.I. Pechersky, E.S. Shpilnyaya<sup>1</sup>, A.H. Gaziev<sup>1</sup>, V.F. Semiglazov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Petrov Scientific-Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia.

**Introduction.** The cicatrix as the local site of a sclerosis, replaces wound defect or focus of a necrosis. Lead to cicatrization various type of a trauma, including operational, and also some of diseases. Cicatrization quite often leads to stricture and other complications.

**Materials and methods.** The methodology of stimulation of regeneration for reduction of intensity of cicatrization of the damaged tissues is shown on the example of the patient from a stricture urethra.

**Results.** In 5 months after an endoscopic urethrotomy of a stricture of bulbous part of urethra of 3 mm and the developed recurrence – the stricture of bigger length – 5 mm the repeated endoscopic urethrotomy was carried out. In 5 months after carrying out a repeated endoscopic urethrotomy and the beginning of the complex treatment directed on stimulation of regeneration and prevention of formation of cicatricial tissue according to a control urethrography the bulbous part of urethra was passable.

**Conclusion.** Complex stimulation of regeneration taking into account a role of immune system in this process, on an equal basis with purpose of proteolytic ferment preparations, can be used for reduction of expressiveness of sclerosis of the damaged tissues.

**Key words:** cicatrization, regeneration, stem cells, immune system, testosterone.

**Authors**

A.V. Pechersky

Tel.: +7-921-931-42-98

e-mail: a\_pechersky@mail.ru

A.V. Pechersky, V.I. Pechersky, E.S. Shpilnyaya, A.H. Gaziev, V.F. Semiglazov Cicatrization and regeneration // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P. 73–82.

## ПЕЧЕНОЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ (ЛЕКЦИЯ)

*Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Харитонов А.Г., Барановский А.Ю.*

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в понимании этиологии и патогенеза аутоиммунных заболеваний печени, остается еще множество нерешенных вопросов. Актуальной проблемой современной медицины являются нарушения костного обмена у данной категории больных. Поздняя диагностика этих осложнений, часто на стадии тяжелого остеопороза с развитием инвалидизирующих переломов, определяет отсутствие своевременного начала терапии, потерю трудоспособности и сложность социальной реабилитации больных, ухудшая прогноз выживаемости.

**Ключевые слова:** первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунные заболевания печени, остеопороз, холестаза, печеночная остеодистрофия.

### Введение

Понятие «печеночная остеодистрофия» объединяет в себе различные изменения костного обмена, возникающие у пациентов с хроническими заболеваниями печени – остеопениею, остеопороз и остеомалацию.

Остеопения и остеопороз характеризуются снижением костной массы и нарушением ее микроархитектоники, приводящим к увеличению риска переломов от минимальной травмы и даже без таковой [1]. Ранее остеопороз ассоциировали преимущественно с менопаузой и снижением уровня эстрогенов, но сегодня данное состояние связывают с широким спектром патологических процессов – от мальабсорбции кальция до нарушения работы костных клеток. Печень участвует в большинстве обменных процессов, и одной из вторичных причин развития остеопороза являются заболевания этого органа [2].

Остеомалация, характеризующаяся деминерализацией костного вещества без выраженных изменений костных белков, очень редко наблюдается при хронических заболеваниях печени [3]. Однако остеопения и остеопороз являются частыми осложнениями хронических прогрессирующих заболеваний печени, ухудшая качество жизни пациентов и оказывая влияние на долгосрочный прогноз [4].

### Распространенность нарушений костного обмена при патологии печени

В настоящее время более 200 миллионов человек во всем мире страдают остеопорозом. Известно, что средняя распространенность этого заболевания и переломов позвоночника у женщин старше 50 лет в Европе составляет 30% и 12% соответственно

[2], а в Российской Федерации (единичные исследования) – 30,5–33% и 7–16% соответственно [5].

Вместе с тем неизвестна точная распространенность печеночной остеодистрофии, так как по данным различных исследований она наблюдается у 20–60% пациентов с заболеваниями печени. Происхождение ее многофакторное и выраженность нарушений костного обмена варьирует в зависимости от этиологии и прогрессирования заболевания печени [6].

По данным G. Lopez-Larramona и соавт. (2011), при хронических вирусных гепатитах нарушения костного обмена выявляются в 20% случаев, а на стадии цирроза печени – у 55% пациентов [6]. Показана связь потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 30% пациентов, страдающих гемохроматозом (в том числе с развитием гипогонадизма) [7]. В то же время алкогольная болезнь печени не ассоциируется с печеночной остеодистрофией и независимым фактором риска остеопороза в данном случае выступает алкоголизм, а тяжесть нарушений костного обмена у мужчин не связана с наличием цирротической стадии и гипогонадизма [8].

Однако ряд авторов связывает развитие остеопороза при циррозе печени с тяжестью заболевания, оцененного по системе Child-Pugh [9].

Наибольшее количество работ посвящено изучению печеночной остеодистрофии при аутоиммунных холестатических заболеваниях печени (первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ)). Но данные литературы во многом противоречивы, и риск развития нарушений минеральной плотности костной ткани для пациентов этой группы остается не ясным (табл. 1).

**Частота выявления нарушений костного обмена и идентификация их факторов риска при хронических холестатических заболеваниях печени**

Источник	Нозологическая форма, стадия	Количество обследованных	Частота выявления остеопении / остеопороза	Выявленные патогенетические механизмы / факторы риска	Опровергнутые потенциальные факторы риска
Mounach с соавт. [10], 2008	ПБЦ	33	Остеопороз 51,5% Переломы позвоночника 9%	Низкий ИМТ Менопауза Длительность течения ПБЦ Дефицит витамина Д Высокий уровень паратгормона	–
Guichelaare с соавт. [11], 2006	ПБЦ (в том числе в стадии цирроза)	156	Остеопения 33,1% Остеопороз 43,7% Переломы 22,4%	Низкий ИМТ Мышечная атрофия Пожилой возраст	Уровень витамина Д
	ПСХ (в том числе в стадии цирроза)	204	Остеопения 42,4% Остеопороз 32,5% Переломы 15,7%	Менопаузальный статус Высокий уровень ЩФ Низкий уровень альбумина	Пол
Menon с соавт. [12], 2001	ПБЦ (ранние и поздние стадии ПБЦ)	176	Остеопороз 20%	Пожилой возраст Стадии ПБЦ Гипербилирубинемия Низкий ИМТ Переломы в анамнезе	–
Gua abens с соавт. [13], 2005	ПБЦ	142	Остеопороз 32,4%	Пожилой возраст Низкий ИМТ Длительность течения и стадия ПБЦ	Менопауза
Angulo с соавт. [14], 2011	ПСХ	237	Остеопороз 15%	Пожилой возраст Низкий ИМТ Сочетание с ВЗК и длительность течения ВЗК	Прием ГКС (по поводу ВЗК)
Campbell с соавт. [15], 2005	ПСХ	30	Остеопения 30% Остеопороз 3%	–	Тяжесть цирроза печени (модель MELD и модель выживаемости для ПСХ Mayo) Прием ГКС (по поводу ВЗК)
Angulo с соавт. [16], 1998	ПСХ	81	Остеопороз 17%	Сочетание с ВЗК и длительность течения ВЗК	Отсутствие терапии препаратами кальция ДЗ и УДХК

**Примечание:** \* – пациенты с терминальной стадией заболевания в ожидании трансплантации печени; ПБЦ – первичный билиарный цирроз; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ИМТ – индекс массы тела; ЩФ – щелочная фосфатаза; УДХК – урсодезоксихолиевая кислота.

В большинстве наблюдений остеопороз при ПБЦ выявляется у 20–30% пациентов (40–44% в терминальной стадии), а переломы позвоночника – у 3–22% пациентов (также зависит от стадии заболевания) [17, 18, 11, 13]. В крупном когортном исследовании британских ученых (2005) показано двукратное увеличение риска костных переломов любой локализации у пациентов с ПБЦ в сравнении с контрольной группой [19].

По мнению некоторых авторов, риск развития остеопороза при ПБЦ главным образом коррелирует с возрастом, длительностью и стадией заболевания, индексом массы тела, но не с полом или наличием менопаузы [12, 13, 20, 21]. В то же время другие исследователи считают, что выраженность дефицита МПКТ при ПБЦ не отличается от женщин, сопоставимых по возрасту и наличию менопаузы [3].

Долгое время считалось, что при ПСХ остеопения менее выражена, чем при ПБЦ, так как эти пациенты преимущественно мужчины молодого возраста. Но дальнейшие исследования показали, что в сравнении с ожидаемой плотностью кости для их возраста и пола они имеют такую же остеодистрофию, как и пациенты с ПБЦ. Средняя распространенность остеопороза при ПСХ варьирует от 8,6% до 32% в зависимости от тяжести заболевания, а доля пациентов с костными переломами составляет 15% в терминальной стадии болезни [11, 14, 15, 16]. По мнению Р. Angulo и соавт. (1998), пациенты с ПСХ имеют независимые факторы прогрессирования нарушений МПКТ – холестаза, стадия цирроза печени и терапия глюкокортикостероидами (ГКС) при сочетании с воспалительными заболеваниями кишечника [16]. По другим данным, не имеется связи между остеопенией и тяжестью поражения печени при ПСХ [15].

Анализ, проведенный Клиникой Майо, показал снижение остеопороза (с 57% в период 1985–1989 гг. до 34% в течение 1990–1995 гг. и до 26% за 1996–2000 гг.), что, вероятно, связано с улучшением питания данной категории больных и снижением использования системных ГКС [11].

В доступной нам литературе данных о распространенности нарушений костного обмена при аутоиммунном гепатите (АИГ) нами не обнаружено, имеются лишь описания отдельных клинических случаев. Естественное течение АИГ характеризуется быстрым прогрессированием заболевания до цирротической стадии, а также в лечении данной патологии использу-

ются глюкокортикостероиды, что само по себе создает благоприятные условия для развития остеодистрофии.

### **Патофизиология нарушений костного обмена при хронических заболеваниях печени**

Пик костной массы у человека наблюдается к 30 годам, а примерно с 40 лет независимо от пола начинается ее снижение. Пик костной массы определяется генетическими и гормональными факторами, особенностями питания и физической активностью в этом возрасте. В период постменопаузы у женщин скорость потери МПКТ возрастает.

Потеря костной массы происходит в результате ускорения метаболизма костной ткани и / или дисбаланса в процессах ремоделирования кости. Последнее может быть обусловлено снижением остеогенеза, повышением костной резорбцией или комбинацией этих процессов [6].

По некоторым данным, при хронических заболеваниях печени наблюдается повышенная резорбция кости даже у пациентов, не имеющих остеопороза. Другие исследования, наоборот, указывают на снижение процессов костеобразования у данной категории больных [22]. Наибольший интерес представляет работа М. М. Guichelaar и соавт. (2002) по оценке гистоморфометрических параметров кости у 50 пациентов с ПБЦ и ПСХ перед трансплантацией печени. Было показано снижение остеосинтеза за счет нарушения функции остеобластов как у мужчин, так и у женщин, и значительное усиление костной резорбции за счет активации остеокластов, особенно у женщин. По мнению авторов, длительность холестаза или других сопутствующих факторов является более значимым в развитии печеночной остеодистрофии, нежели тяжесть самой болезни с учетом уровня сывороточного билирубина [23].

В последние годы внимание исследователей приковано к оценке костного обмена неинвазивными методами исследования. Биохимические маркеры костного метаболизма можно разделить на две группы: маркеры резорбции и маркеры остеосинтеза. Но на сегодняшний день не существует единого мнения относительно использования этих показателей в клинической практике в качестве предикторов риска костных переломов при хронических заболеваниях печени в связи с немногочисленными и противоречивыми данными литературы.

К маркерам резорбции относят различные продукты деградации коллагена 1 типа, наиболее изучаемый из них  $\beta$ -кросслапс или  $\beta$ -изомер С-телопептида коллагена 1 типа (s-СТХ). В нескольких исследованиях были описаны повышенные уровни  $\beta$ -кросслапса у пациентов с циррозом печени (в том числе с ПБЦ) [24]. По мнению других авторов, повышенные значения  $\beta$ -кросслапса в сыворотке крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени отражают не столько состояние костного обмена, сколько ускоренный метаболизм коллагена и тяжесть печеночного фиброза [25]. Кроме того, показана тесная прямая связь между уровнями билирубина и  $\beta$ -кросслапса в сыворотке крови [24, 25].

К сывороточным маркерам остеосинтеза относят остеокальцин – основной неколлагеновый белок, и костную щелочную фосфатазу (КЩФ), отражающие активность остеобластов. У пациентов с хроническим холестазом (в том числе при аутоиммунных заболеваниях печени) в сыворотке крови отмечаются более низкие уровни остеокальцина в сравнении с популяцией [9, 26], что расценивается авторами как снижение процессов костеобразования. Так, М. М. Guichelaar и соавт. (2002) выявили отрицательную корреляцию остеокальцина с МПКТ и положительную с костными переломами при ПБЦ и ПСХ, в то же время уровень остеокальцина не коррелировал с данными гистоморфометрии кости [23]. По наблюдениям других авторов, уровни КЩФ и остеокальцина при хронических заболеваниях печени не коррелируют между собой, а последний не отличается от такового в популяции [20, 24].

К основным факторам риска развития остеопороза и костных переломов у пациентов с хроническими заболеваниями печени относят: низкий индекс массы тела ( $<19\text{кг}/\text{м}^2$ ), отягощенную наследственность (переломы бедренной кости у матери до 60 лет), гипогонадизм и ранняя менопауза ( $<45$  лет), малоподвижный образ жизни, чрезмерное потребление алкоголя и длительная терапия системными ГКС в дозе  $\geq 5\text{мг}/\text{сут}$  более 3 месяцев [27].

Выделяют ряд специфических печеночных факторов, способствующих возникновению остеодистрофии.

*Нарушение обмена кальция и витамина Д.* Известно, что при прогрессировании поражения печени до стадии цирроза отмечается нарастание дефицита витамина Д [28], что, вероятнее всего, связано с замедлением процессов его 25-гидроксилирования в ткани печени, а

также связыванием витамина Д и его метаболитов желчными кислотами. Холестатическая стеаторея обуславливает синдром мальабсорбции кальция и витамина Д с последующим развитием гипокальциемии и повышением секреции паратгормона, который имеет ингибирующее действие на зрелые остеобласты. Активный метаболит витамина Д – кальцитриол – оказывает влияние на дифференциацию остеобластов, модулируя экспрессию на них генов, отвечающих за синтез коллагена 1 типа и остеокальцина [1]. Тем не менее, у пациентов с хроническим холестазом была продемонстрирована незначимая корреляция между остеопенией и снижением уровня витамина Д [21].

*Генетические факторы.* У пациентов с ПБЦ наиболее часто выявляют определенные полиморфизмы генов рецепторов к витамину Д (Vsm1 ВВ-генотип) и  $\alpha$ -эстрогеновых рецепторов (PvuII и XbaI Pp). Однако не найдено никакой корреляции между наличием данных полиморфизмов и выраженностью потери костной массы (в том числе и наличием переломов) [29]. Более того, в исследовании Nishiguchi S. с соавт. [2011] показано, что тяжелый дефицит витамина Д чаще развивается при алкогольном циррозе, нежели при поздней стадии ПБЦ [30].

*Гипербилирубинемия.* In vitro было показано ингибирующее действие билирубина на пролиферацию остеобластов. Вероятно, именно это прямое отрицательное воздействие билирубина на остеобласты частично объясняет связь между тяжестью заболевания печени и степенью остеопороза [10]. В то же время результаты исследований противоречивы: по мнению некоторых авторов, выраженность желтухи у пациентов с ПБЦ и ПСХ коррелирует с потерей МПКТ [12], по мнению других – данная корреляция незначительна [31].

*Дефицит витамина К.* Витамин К является важным кофактором, участвующим в синтезе остеобластами остеокальцина – основного неколлагенового белка костного метаболизма. Дефицит данного витамина способствует развитию остеопении у пациентов с ПБЦ [32] и дополнительное его введение увеличивает концентрацию основного неколлагенового белка кости остеокальцина во внеклеточном матриксе остеобластов, замедляет дифференцирование остеокластов и вызывает их апоптоз, таким образом помогая предотвратить дальнейшую потерю костной массы [33].

*Цитокины и факторы роста.* В печени синтезируются многочисленные факторы роста и

цитокины, часть из которых также оказывает влияние на остеобласты — инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), семейство интерлейкина-6. Но в нескольких исследованиях у пациентов с циррозом различной этиологии не выявлено связи между уровнем провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, 8 и фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) и остеопенией [34].

Система лиганд рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ B/остеопротегерин (RANKL / OPG). Система RANKL/OPG регулирует костный обмен. Остеопротегерин является фактором, который ингибирует активность остеокластов, в то время как лиганд RANKL активирует их, тем самым усиливая процессы резорбции. В нескольких исследованиях было показано более высокое соотношение OPG/RANKL у пациентов с хроническими заболеваниями печени (в том числе ПБЦ) в сравнении с контрольной группой, что объясняется усиленным расходом лиганда и компенсаторным повышением синтеза остеопротегерина с целью предотвращения потери костной массы [35].

*Гипогонадизм.* У женщин с циррозом печени в постменопаузе наблюдаются низкие уровни эстрадиола, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона при нормальном уровне тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны [36]. В то же время известно, что на поздних стадиях цирроза печени отмечается повышение уровня эстрогенов за счет замедления метаболизма в печени и значительного повышения преобразования тестостерона и андростендиона в эстрон и эстрадиол в периферических тканях. Возможно, это наряду с нормальным уровнем тестостерона у мужчин оказывает протективное действие в отношении потери костной массы [34].

*Лекарственная терапия.* Глюкокортикостероидная (ГКС) терапия, используемая при аутоиммунном гепатите (АИГ) и иногда при хронических холестатических заболеваниях печени, несомненно, ускоряет потерю костной массы, хотя трудно оценить вклад данного фактора в связи с прямым влиянием патологии печени как таковой на костный обмен [37, 6]. Стероиды оказывают непосредственное влияние на костные клетки, усиливая активность остеокластов за счет увеличения синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6 и снижения дифференциации, вербовки и продолжительности жизни остеобластов [1]. Наиболее быстрая потеря костной массы происходит в первый год регулярного приема ГКС (до 3–5 %

МПКТ), а в последующие года приема ГКС — на 0,5–1 % в год и развивается в поясничных позвонках и в шейке бедра в одинаковой степени. При этом увеличение риска переломов наблюдается уже в первые 3 месяца приема ГКС [38].

В результате крупного британского исследования [39], в котором участвовали 250 тыс. человек, принимающих ГКС, был показан дозозависимый эффект развития ГКС-индуцированных переломов: при приеме преднизолона или его эквивалентов более чем 7,5 мг ежедневно относительный риск переломов позвоночника составил 5,2, в то время как доза от 5 до 7,5 мг/день ассоциировалась с более низким риском (относительный риск — 2,6). В то же время риск ГКС-переломов в зависимости от показателей МПКТ не определен.

Также сообщалось о неблагоприятном эффекте на кишечную абсорбцию витамина Д холестирамина, часто используемого у пациентов с хроническим холестазом [40].

### **Профилактика и лечение гепатогенного остеопороза**

Основной целью профилактики и лечения печеночной остеодистрофии является предотвращение инвалидизирующих костных переломов.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала электронный инструмент FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) для индивидуальной оценки 10-летней вероятности перелома в соответствии с наличием факторов риска с данными МПКТ шейки бедра или без них [41]. Национальный фонд остеопороза (NOF, 2013) рекомендует начинать антиостеопоретическую терапию у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, если 10-летний абсолютный риск основных остеопоретических переломов (шейка бедра, позвонок, плечо или запястье) превышает 20 % или 10-летняя вероятность перелома шейки бедра составляет 3 % и более [42]. Однако этот метод разработан для общей популяции и не учитывает нюансов развития печеночной остеодистрофии.

В настоящее время имеется ограниченное число проведенных рандомизированных исследований, посвященных профилактике и терапии гепатогенного остеопороза. Большинство из них проведено у пациентов с ПБЦ [43, 44, 45].

К общим мерам профилактики печеночной остеодистрофии относят изменения образа жизни и характера питания, направленные на коррекцию уже имеющихся факторов риска, таких

как употребление алкоголя, курение, малоподвижный образ жизни, недостаточное употребление кальция с пищей [6, 46].

Согласно данным большинства исследований, не получено никаких доказательств о влиянии препаратов кальция и витамина Д<sub>3</sub> на снижение риска костных переломов у пациентов с хроническим холестазом [28, 43]. Тем не менее, при выявлении дефицита витамина Д у взрослых NOF, (2013) рекомендует терапию препаратами витамина Д<sub>2</sub> или Д<sub>3</sub> в дозе 6000 МЕ/сут в течение 8–12 недель до нормализации сывороточного уровня 25(ОН)Д с последующим переходом на поддерживающую дозу [42]. В то же время ведущие гепатологические ассоциации (Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD)) рекомендуют постоянный прием препаратов кальция (1000–1500 мг/сут) и витамина Д<sub>3</sub> (400–1000 МЕ/сут) у всех пациентов с хроническим холестазом [46, 47].

Лекарственная терапия печеночной остеодистрофии должна быть направлена на снижение резорбции костной ткани и увеличение остеосинтеза.

Торможение резорбтивной активности остеокластов. Наиболее часто в лечении остеопороза используются бифосфонаты, снижающие процессы ремоделирования кости и, следовательно, потерю костной массы. Показано, что использование препаратов этой группы предотвращает развитие типичных остеопоретических переломов у женщин в постменопаузе [48]. По некоторым данным, использование бифосфонатов при холестатических заболеваниях печени показало улучшение МПКТ и уменьшение частоты переломов [43], при этом наиболее доказанной является эффективность алендроната [44]. Именно бифосфонаты являются препаратами выбора для лечения ГКС-индуцированного остеопороза – более эффективными оказались алендронат, ризендронат и золендроновая кислота [38].

Для женщин с хроническим холестазом в постменопаузе EASL рекомендует заместительную гормональную терапию [46]. Но с учетом опубликованных ранее данных о повышенном риске рака молочной железы и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и при длительной заместительной гормональной терапии использование данной группы препаратов лишь с целью лечения остеопороза должно рассматриваться в качестве терапии второй линии [42]. Потребность в коррекции

гипогонадизма у мужчин с хроническими заболеваниями печени остается спорной в связи с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [46].

Известно, что терапия селективными модуляторами рецепторов эстрогена снижает риск костных переломов при постменопаузальном остеопорозе. По данным С. Levy и соавт. (2005 г.), терапия ралоксифеном в течение года у пациенток с ПБЦ привела к значительному увеличению МПКТ поясничных позвонков, в то время как улучшения в шейке бедренной кости не наблюдалось [49].

Так же в литературе имеются немногочисленные и противоречивые данные об эффективности кальцитонина при печеночной остеодистрофии [50].

Перспективным представляется использование моноклональных антител к RANKL (Деносумаб), одобренных для лечения остеопороза в постменопаузе с высоким риском переломов [42], но изучение его эффективности при печеночной остеодистрофии не проводилось.

Стимуляция процессов остеосинтеза. Известно, что небольшие дозы паратгормона стимулируют остеосинтез, способствуя значительному приросту МПКТ [1], но исследования по его эффективности у пациентов с заболеваниями печени также отсутствуют. Тем не менее, использование паратгормона представляется обоснованным с точки зрения патофизиологии при ГКС-индуцированном остеопорозе – он замедляет ускоренные при данной патологии процессы апоптоза остеобластов и остеоцитов, приводя к увеличению образования костной ткани и сохранению ее прочности соответственно [38]. По данным крупного американского исследования, проведенного на 428 больных, длительно принимающих ГКС, использование рекомбинантного человеческого паратгормона (терапата) в течение 18 месяцев оказалось достоверно эффективнее терапии алендронатом [51].

В последние годы в литературе значительное место отводится обсуждению применения стронция ранелата в терапии остеопороза [42], однако эффективность его также не была изучена при патологии печени. Следует отметить, что в 2010 г. был описан случай развития стронций ранелат-индуцированного DRESS-синдрома в сочетании с аутоиммунным гепатитом, хотя авторы не исключают возможность развития последнего в результате сочетанной терапии стронций ранелатом и антикоагулянтом аценокумаролом [52]. Имеются ограниченные дан-



ные об эффективности использования фторида натрия у пациентов с ПБЦ [45].

Таким образом, сегодня мы можем говорить лишь об общих направлениях терапии печеночной остеодистрофии, большинство из которых требуют дальнейшего изучения у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени. В то же время одним из эффективных методов профилактики развития нарушений костного обмена у данной группы пациентов представляется замедление прогрессирования основного заболевания, в том числе снижение интенсивности холестаза.

Сегодня общепризнанным препаратом для лечения большинства хронических холестатических заболеваний печени является урсодезоксихолевая кислота (УДХК), использование которой при холестазе обосновано патогенетически – являясь конкурентом токсичных желчных кислот, УДХК уменьшает оказываемое ими повреждение на холангиоциты [53].

По данным единичных исследований, терапия УДХК не влияет на скорость потери костной массы при ПБЦ и ПСХ [16, 18]. Однако в работе британских ученых показано, что УДХК повышает всасывание кальция и уровень сывороточного остеокальцина у пациентов с ПБЦ [54]. В то же время, по мнению российских исследователей, терапия УДХК у пациентов с желчнокаменной болезнью уменьшает дефицит витамина Д [55]. Кроме того, *in vitro* было показано положительное влияние УДХК на дифференцировку остеобластов и минерализацию костной ткани, повышение выживаемости остеобластов путем нивелирования вредного воздействия билирубина и токсичных желчных кислот [56].

Таким образом, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в понимании этиологии и патогенеза печеночной остеодистрофии, остается еще множество нерешенных вопросов. Поздняя диагностика нарушений костного метаболизма, часто на стадии тяжелого остеопороза с развитием инвалидизирующих переломов, определяет необходимость их раннего выявления и своевременного начала терапии.

### Литература

1. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей.— М.: Издатель Мокеев, 2000.— 196 с.
2. O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J. et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study // *J Bone Miner Res.* – 1996. – №11. – P. 1010-1018.

3. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – № 4. – P.306-311.

4. Nakchbandi I.A., van der Merwe S.W. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – № 6. – P. 660–670.

5. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И., Мылов Н. М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // *Вестник травматологии и ортопедии им Н. Н. Приорова.* – 1997. – №3. – С. 20–27.

6. Lopez-Larramona G., Lucendo A., Gonzalez-Castillo S. et al. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease // *World J Hepatol.* – 2011. – Vol. 3 – №12. – P. 300 – 307.

7. Sinigaglia L., Fargion S., Fracanzani A.L. et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload // *J Rheumatol.* – 1997. – №.24. – P. 1809–1813.

8. Malik P., Gasser R.W., Kemmler G. et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2009. – №33. – P. 375–381.

9. Goral V., Simsek M., Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis // *World J Gastroenterol.* – 2010. – №16. – P.1639–1643.

10. Janes C.H., Dickson E.R., Okazaki R. et al. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice // *J Clin Invest.* – 1995. – Vol. 95. – № 6. – P. 2581–2586.

11. Guichlear M.M., Kendall R., Malinchoc M. et al. Bone mineral density before and after OLT: long term follow-up and predictive factors // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12. – №9. – P.195–200.

12. Menon K.V., Angulo P., Weston S. et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression // *J Hepatol.* – 2001. – Vol. 35. – P. 316–323.

13. Guanabens N., Pares A., Ros I. et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol 42(4). – P. 573-577.

14. Angulo P., Gradison G.A., Fong D.G. et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P.180-188.

15. Campbell M.S., Lichtenstein G.R., Rhim A.D. et al. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25(2). – P. 311-316.
16. Angulo P., Therneau T.M., Jorgensen A. et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression // *J Hepatol.* – 1998. – Vol. 29. – P. 729–735.
17. Mounach A., Ouzzif Z., Wariaghli G. et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study // *J Bone Miner Metab.* – 2008. – Vol. 2. – P. 379–384.
18. Lindor K.D., Janes C.H., Crippin J.S. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 389–392.
19. Solaymani-Dodaran M., Card T.R., Aithal G.P. et al. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 1752-1757.
20. Uretmaen S., Gol M., Cimrin D. et al. Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2005. – Vol.123 (1). – P.67-71.
21. Hay J.E. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation // *J Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 856–865.
22. Crosbie O.M., Freaney R., McKenna M.J. et al. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease // *Calcif Tissue Int.* – 1999. – Vol. 64. – P. 295–300.
23. Guichelaar M.M., Malinchoc M., Sibonga J. et al. Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36. – P. 895–903.
24. Пронченко И.А., Ермакова И.П., Мойсюк Я.Г. и др. Костный обмен и минеральная плотность костной ткани поясничных позвонков у женщин с первичным билиарным циррозом до и после ортотопической трансплантации печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2013. – Том XV. – №1. – С. 21-30.
25. Guanabens N., Pares A., Alvarez L. et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis // *J. Bone Miner. Res.* – 1998. – Vol. 13 (4). – P. 731–738.
26. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Биохимические маркеры костного метаболизма при аутоиммунных заболеваниях печени // *Проблемы медицины в современных условиях. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции.* – 2014. – С. 66-69.
27. Collier J.D., Ninkovic M., Compston J.E. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease // *Gut.* – 2002. – Vol. 50. – Suppl 1. – P. i1–i9.
28. Crawford B.A., Labio E.D., Strasser S.I. et al. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 3. – P. 689–699.
29. Pares A., Guanabens N. and Rodes J. Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in PBC // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 17(3). – P. 311-315.
30. Malham M., Jorgensen S.P., Ott P. et al. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than aetiology // *World J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17(7). – P. 922-925.
31. Smith D.L., Shire N.J., Watts N.B. et al. Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease // *J Clin Densitom.* – 2006. – Vol. 9. – P. 105–113.
32. Nishiguchi S., Shimoi S., Kurooka H. et al. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis // *J Hepatol.* – 2001. – Vol. 35. – P. 543–545.
33. Iwamoto J., Takeda T. and Sato Y. Effects of vitamin K2 on osteoporosis // *Curr Pharm Des.* – 2004. – Vol. 10(21). – P. 2557-2576.
34. Soylu A.R., Tuglu C., Arikan E et al. The Role of Serum Cytokines in the Pathogenesis of Hepatic Osteodystrophy in Male Cirrhotic Patients // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2012. – Article ID 425079. – P. 6.
35. Gonzalez-Calvin J.L., Mundi J.L., Casado-Caballero F.J. et al. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 4844– 4850.
36. Bell H., Raknerud N., Falch J.A. et al. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis // *Eur J Endocrinol.* – 1995. – Vol.132. – P. 444-449.
37. Prince M., Christensen E., Gluud C. Glucocorticosteroids for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005:CD003778.

38. M. Mazzantini, O. Di Munno. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2013 update // *Reumatismo*. – 2014. – Vol. 66 (1). – P. 144-152.
39. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenham L. et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses // *Rheumatol. Phys. Med.* – 2000. – Vol. 39. – P. 1383–1389.
40. Gasser R.W. Cholestasis and metabolic bone disease - a clinical review // *Wien Med Wochenschr.* – 2008. – Vol. 158. – P. 553–557.
41. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK // *Osteoporos Int.* – 2008. – Vol.19. – P. 1395-1408.
42. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Washington, DC: National Osteoporosis Foundation. – 2013.
43. Pares A., Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment // *Clin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 407–424.
44. Zein C.O., Jorgensen R.A., Clarke B. et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 762–771.
45. Guanabens N., Pares A., del Rio L. et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis // *J Hepatol.* – 1992. – Vol.15. – P. 345–349.
46. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology*. – 2009. – Vol. 51. – P. 237–267.
47. Lindor K. D., Gershwin M.E., Poupon R. et al. Primary Biliary Cirrhosis // *Hepatology*. – 2009. – V. 50(1). – P.291–308.
48. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *Am J Med.* – 2009. – Vol.122. – P. S14–21.
49. Levy C., Harnois D.M., Angulo P. et al. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25. – P. 117–121.
50. Hay J.E., Malinchoc M., Dickson E.R. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *J Hepatol.* – 2001/– Vol. 34(2). – 292-298.
51. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N Engl J Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2028-2039.
52. Kinyó Á., Belso N., Nagy N. et al. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome with persistent autoimmune hepatitis // *Acta Derm Venereol.* – 2011. – Vol. 91. – P. 205–206.
53. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Семенов Н.В. и др. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // *Лечащий Врач*. – 2012. – №7 – С. 43.
54. Verma A., Maxwell J.D., Ang L. et al. Ursodeoxycholic acid enhances fractional calcium absorption in primary biliary cirrhosis // *Osteoporos Int.* – 2002. – Vol.13(8). – P. 677-682.
55. Ильченко А.А., Коричева Е.С., Дроздов В.Н. Эффективность урсотерапии при желчно-каменной болезни, сопровождающейся дефицитом витамина D и нарушением минеральной плотности костной ткани // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2011. – N 1. – С.20-24.
56. Dubreuil M., Ruiz-Gaspà S., Guañabens N. et al. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralizes the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33(7). – P.1029-1038.

*М.К. Прашнова*

*Тел. раб. :+7(812)235-10-93, моб.: +7(921)555-69-79*

*E-mail: prashnova@mail.ru*

**М.К. Прашнова, К. Л. Райхельсон, А.Г.Харитонов, А.Ю. Барановский** Печеночная остеодистрофия при аутоиммунных заболеваниях печени (лекция) // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2015. – Том 7, № 3. – С.83–92.

HEPATIC OSTEODYSTROPHY IN AUTOIMMUNE LIVER DISEASES

*Prashnova M., Raikhelson K., Kharitonov A., Baranovskiy A.*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

**Keywords:** primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune liver disease, osteoporosis, cholestasis, hepatic osteodystrophy.

**Authors**

M. Prashnova

Tel:+7(812)235-10-93, mob.: +7(921)555-69-79

E-mail: prashnova@mail.ru

M. Prashnova, K. Raikhelson, A. Kharitonov, A. Baranovskiy Hepatic osteodystrophy in autoimmune liver diseases // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 83–92.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНОЙ ЛЕВОСТОРОННЕЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

*Земляной В.П., Сигуа Б.В., Никифоренко А.В., Котков П.А.*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова. Санкт-Петербург.

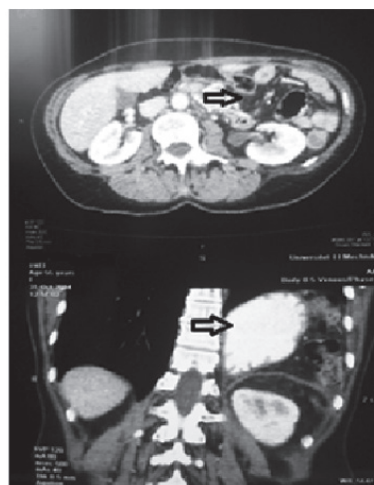
Посттравматические диафрагмальные грыжи чаще всего развиваются как следствие открытой или закрытой травмы груди и живота, торакоабдоминальных ранений и ятрогенных повреждений. Приведено клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения пациентки с крупной посттравматической диафрагмальной грыжей, развившейся после лапароскопической спленэктомии, сопровождавшейся техническими особенностями. Вмешательства при объемных посттравматических диафрагмальных грыжах относятся к сложным реконструктивным операциям и требуют применения аллопластических материалов для адекватной коррекции.

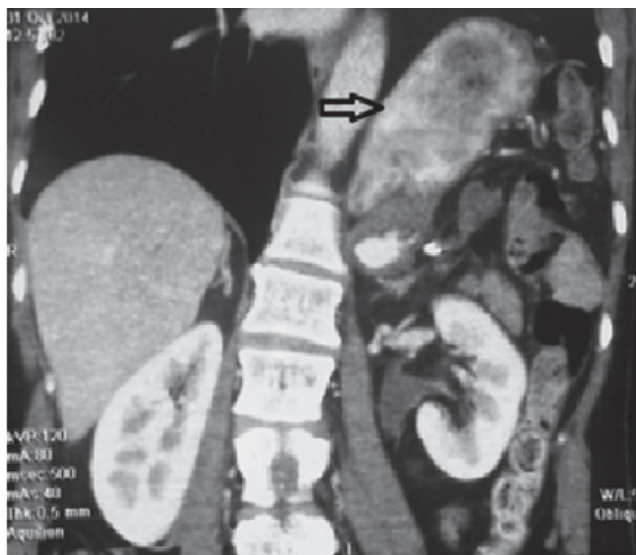
**Ключевые слова:** посттравматическая диафрагмальная грыжа, лапароскопия.

Этиологическими факторами развития посттравматической диафрагмальной грыжи являются открытая или закрытая травма груди и живота, торакоабдоминальные ранения и ятрогенные повреждения [1, 2, 3, 4]. В абсолютном большинстве случаев посттравматическая диафрагмальная грыжа лишена грыжевого мешка, на основании чего был предложен термин «ложная грыжа» [5, 6, 7]. Наиболее часто дислокация органов брюшной полости в плевральную происходит как следствие недиагностированных разрывов диафрагмы, или неэффективной первичной пластики [8, 9, 10]. Приводим клиническое наблюдение успешной диагностики и лечения пациентки с крупной посттравматической диафрагмальной грыжей, развившейся после лапароскопической спленэктомии, сопровождавшейся техническими особенностями.

Пациентка Е., 55 лет, поступила в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова СЗГМУ им. И.И Мечникова 20.01.2015 г. с диагнозом: посттравматическая диафрагмальная грыжа. Из анамнеза известно, что 03.07.2014 г. пациентке выполнялось лапароскопическое удаление селезенки с гигантской нагноившейся кистой. В ходе оперативного вмешательства на этапе рассечения селезеночно-диафрагмальной связки выявлен дефект диафрагмы диаметром 3 мм. Последний клипирован, и оперативное вмешательство завершено лапароскопическим путем. Послеоперационный период протекал гладко и на 10-е сутки пациентка была выписана из стационара. В октябре 2014 г., через 5 месяцев после оперативного вмешательства, стала отмечать периодические эпизоды сердцебиения и одышки, чаще возникавшие после физической нагрузки. К середине ноября 2014 г. отме-

тила ухудшение состояния, что проявлялось в виде общей слабости, приступов сердцебиения после незначительной физической нагрузки. В связи с этим обследовалась, наряду с клиническим минимумом была выполнена ФЭГДС (17.10.2014 г.), по результатам которой отмечено, что антральный отдел круто загнут кверху, образуя острый угол с телом желудка. В связи с этим выполнено рентгеноскопическое исследование желудка (27.10.2014 г.), во время которого отмечено высокое расположение желудка, а также его деформация в виде расширения и перегиба верхних отделов книзу до уровня привратника. Учитывая неясную рентгеноскопическую картину, пациентке выполнена компьютерная томография органов грудной и брюшной полостей (31.10.2014 г.), по данным которой определяется прерывистость купола левой половины диафрагмы с перемещением желудка, селезеночного изгиба ободочной кишки и хвоста поджелудочной железы в левую плевральную полость (рис. 1).

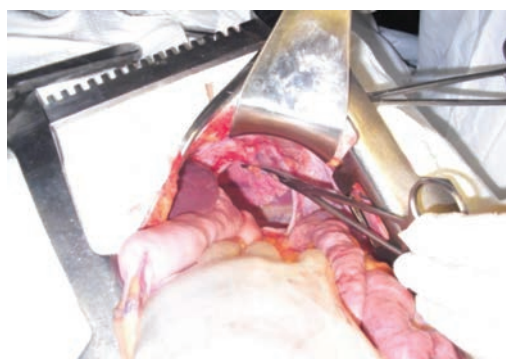




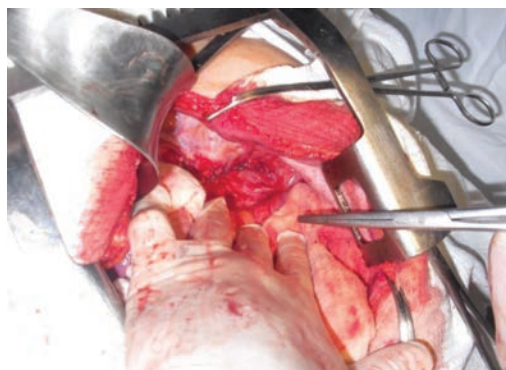
**Рис.1.** КТ-картина органов грудной и брюшной полостей пациентки Е. Контуры левого купола диафрагмы не прослеживаются, видны желудок и петли кишечника в левой плевральной полости (указано стрелкой)

На момент госпитализации в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова СЗГМУ им. И.И. Мечникова состояние пациентки средней степени тяжести; физическая нагрузка, превышающая уровень повседневной, вызывает появление клинической симптоматики в виде одышки, сердцебиения, головокружения. Над нижними отделами левого легкого дыхание значительно ослаблено, отчетливо выслушиваются кишечные шумы. В остальном объективный статус без особенностей. Пациентка дообследована в условиях стационара и после предоперационной подготовки 05.02.2015 г. проведено оперативное лечение. Во время оперативного вмешательства, после верхне-средне-срединной лапаротомии, выявлен дефект левого купола диафрагмы 12\*10 см с дислокацией селезеночного изгиба ободочной кишки и дна желудка вместе с хвостом поджелудочной железы в левую плевральную полость (рис. 2). Грыжевой мешок отсутствует. Упомянутые органы низведены в брюшную полость, дефект в диафрагме ушит однорядным узловым швом материалом из композиции полипропилена и полиэтилена SurgiproII (пр. Covidien) (рис. 3). Левая плевральная полость дренирована в V межреберье по передней подмышечной линии. Выполнена пластика левого купола диафрагмы сетчатым эндопротезом Parietex™ Optimized Composite из мультифиламентного полиэстера с коллагеновым покрытием 15,0\*15,0 см. (пр. Covidien). Данный протез выбран из-за оптимального соотношения свойств: мягкостью и эластич-

ностью по сравнению с полипропиленовыми протезами, высокой скорости прорастания с парietальной стороны и наличия рассасывающегося антиадгезивного покрытия из ателлоколлагена 1 типа с висцеральной стороны. Протез фиксирован отдельными узловыми швами (рис. 4). Послеоперационный диагноз — крупная левосторонняя посттравматическая диафрагмальная грыжа с дислокацией дна желудка, хвоста поджелудочной железы и селезеночного изгиба ободочной кишки в левую плевральную полость. Послеоперационный период протекал гладко, при контрольных рентгенографиях грудной клетки, выполненных на 1-е и 7-е сутки, патологических изменений не выявлено. На 8-е сутки пациентка выписана на амбулаторное лечение под наблюдение хирурга.



**Рис. 2.** Виден крупный дефект в левом куполе диафрагмы



**Рис. 3.** Дефект ушит однорядным швом



**Рис. 4.** Фиксация сетки

В большинстве случаев травматические разрывы диафрагмы являются urgentной хирургической патологией, требующей неотложного оперативного вмешательства, направленного на восстановление топографо-анатомических взаимоотношений полостных структур и коррекцию сопутствующих повреждений [1, 2]. Как правило, дислокация значительных объемов органов брюшной полости в плевральную приводит к ателектазу соответствующего легкого и смещению органов средостения, что ведет к острым кардиореспираторным расстройствам, вплоть до развития шокового состояния.

В приведенном клиническом наблюдении дислокация анатомических структур носила проградентный характер, и с параллельным формированием грыжи происходила постепенная адаптация организма к новым топографическим взаимоотношениям. Как следствие, кардиореспираторные расстройства также развивались постепенно и носили характер субкомпенсированных, несмотря на значительное смещение органов брюшной полости в левую плевральную. Вмешательства при объемных посттравматических диафрагмальных грыжах относятся к сложным реконструктивным операциям и требуют применения аллопластических материалов для адекватной коррекции.

### Литература

1. *Кубачев, К.Г.* Ранения и разрывы диафрагмы при открытых и закрытых повреждениях груди и живота / К.Г. Кубачев, А.Е. Борисов, А.В. Кукушкин и др. // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2010. – Т. 15. № 1. – С. 90–95.

2. *Алиев, С.А.* Диагностика и хирургическое лечение разрывов диафрагмы / С.А. Алиев, С.Ф. Рафиев, Б.М. Зейналов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2010. – № 10. – С. 22–28.

3. *Сотниченко, Б.А.* Диагностика и хирургическая тактика при разрывах диафрагмы / Б.А. Сотниченко, А.В. Васильченков, В.И. Макаров и др. // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2007. – № 3. – С. 32–35.

4. *Тоидзе, В.В.* Хирургическое лечение гигантских параэзофагеальных и посттравматических диафрагмальных грыж / В.В. Тоидзе, В.А. Кащенко, В.П. Акимов и др. // *Клиническая больница.* – 2012. – № 4 (3). – С. 80–85.

5. *Shreck, G.I.* Delayed presentation of traumatic rupture of the diaphragm / G.I. Shreck, T.W. Tolson // *J. Okla. Med. Assoc.* – 2003. – V. 96. – P. 181–183.

6. *Stagnitti, F.* Traumatic lesions of the diaphragm / F. Stagnitti, F. Priore, F. Corona et al. // *G. Chir.* – 2004. – №8 – 9. – P. 276–282.

7. *Mihos, P.* Traumatic rupture of the diaphragm: experience with 65 patients / P. Mihos, R. Potaris, J. Gakidis et al. // *Injury.* – 2003. – Vol. 34. – P. 169–172.

8. *Калинин, О.Б.* Использование полипропиленовой сетки при травматических разрывах диафрагмы / О.Б. Калинин, Б.А. Сотниченко, Е.В. Дикусар и др. // *Медицинский вестник МВД.* – 2009. – Т. XLII. № 5. – С. 15–18.

9. *Абакумов, М.М.* Диагностика и лечение разрывов диафрагмы / М.М. Абакумов, И.В. Ермолова, А.Н. Погодина и др. // *Хирургия.* – 2000. – №7. – С. 28–33.

*Б.В. Сигуа*

*Тел.: 8-911-197-93-43*

*E-mail: r.sigua@gmail.com*

**В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, А.В. Никифорова, П.А. Котков** Особенности диагностики и протезирования крупной левосторонней посттравматической диафрагмальной грыжи (клинический случай) // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 3. – С.93–96.

## FEATURES OF DIAGNOSTICS AND PLASTY OF LARGE LEFT-SIDED POSTTRAUMATIC DIAPHRAGMATIC HERNIA

*Zemlyanoy V.P., Sigua B.V., Nikiforenko A.V., Kotkov P.A.*

*Mechnikov North-West State Medical University. St. Petersburg*

Post-traumatic diaphragmatic hernia often develop as a result of an open or closed chest and abdomen injury, thoracoabdominal and iatrogenic. A clinical observation of successful diagnosis and treatment of patient with major post-traumatic diaphragmatic hernia, developed after laparoscopic sple-

nectomy, accompanied by technical features, is exemplified. Operative treatment of large post-traumatic diaphragmatic hernia is a complex reconstructive operation and requires the use of alloplastic materials for adequate correction.

**Keywords:** post-traumatic diaphragmatic hernia, laparoscopy.

**Authors**

T.M. Alekseeva

Tel.: +79111395559

E-mail: atmspb@mail.ru

V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, A.V. Nikiforenko, P.A. Kotkov Features of diagnostics and plasty of large left-sided posttraumatic diaphragmatic hernia // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 93–96.



**ПОСТИНФАРКТНЫЙ РАЗРЫВ СЕРДЦА***Ковальчук Е.Ю., Рысев А.В.*

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

Постинфарктные разрывы сердца по-прежнему остаются малоизученным явлением в кардиологии. Об этом свидетельствует, в частности, огромный разброс в оценке их частоты – от 0 до 30–35 %. Во многих исследованиях 30-дневной летальности среди больных с острым инфарктом миокарда такая причина смерти, как разрыв сердца, просто отсутствует. Возможно, это связано с тем, что манифестация постинфарктного разрыва сердца и кардиогенного шока во многом схожи. Между тем, немногочисленные исследования, выполненные с привлечением патологоанатомов, свидетельствуют о том, что реальная доля разрывов сердца как причины 30-дневной летальности больных с острым инфарктом миокарда значительно выше и составляет от 20 до 36 %.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, постинфарктный разрыв, предикторы.

Несмотря на серьезные успехи, достигнутые в последние 40–50 лет в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, уровень инвалидизации и летальности по-прежнему остаются очень высокими. Одной из ведущей сердечно-сосудистой патологией, по мнению большинства исследователей, является крайнее проявление ишемической болезни сердца – инфаркт миокарда и его осложнения, в частности, постинфарктный разрыв сердца [1, 2, 3, 4, 5].

В 1975 и 1987 гг. были предложены первые клинические классификации постинфарктных разрывов сердца. Согласно классификации А.Е. Becker, J.P. van Mantgem [6], основанной на 50 клинических наблюдениях, выделяются следующие варианты разрывов: тип I – резкий прорыв в ткани миокарда в первые 24 часа после инфаркта; тип II – эрозия миокарда в области инфаркта с последующим разрывом; тип III – «скрытый разрыв» (имеет место, когда величина разрыва невелика, и в полость перикарда поступают незначительные количества крови; может продолжаться в течение нескольких часов или даже суток). Разрывы II и III типа происходят, как правило, между 2 и 10 сутками после инфаркта. T. Shozawa et al. [7] предложили выделять три типа: тип прорыва; геморрагический тип рассечения; тип истончения с последующим разрывом. Обе эти классификации учитывают только наружные разрывы, или разрывы свободной стенки миокарда. Международный классификатор болезней (1999) содержит следующие варианты разрывов сердца: наружные (с гемоперикардом – код 123.0 по МКБ-Х, без гемоперикарда – код 1 23.3 по МКБ-Х); внутреннее (дефект межжелудочковой перегород-

ки – код I 23.2 по МКБ-Х, разрыв сухожильной хорды – код I 23.4 по МКБ-Х, разрыв папиллярной мышцы – код 1 23.5 по МКБ-Х).

Полностью исключить вероятность развития осложнений острого инфаркта миокарда на современном этапе развития медицины невозможно. Кардиогенный шок, механические осложнения (прежде всего – разрыв сердца) и осложнения ятрогенного генеза – главные причины смерти в больнице среди острых больных инфарктом миокарда [3,8,9,10]. Подавляющее большинство постинфарктных разрывов сердца происходит в первые две недели и в подавляющем же большинстве случаев их исход фатален. Чаще всего – в 80–95 % случаев – развивается разрыв свободной стенки левого желудочка [11]. Наиболее распространенной формой является внезапный разрыв с обширным кровоизлиянием в перикард [12, 13], и благоприятный исход возможен лишь при применении агрессивной диагностической и хирургической тактики [3]. Как правило, каждый такой случай становится предметом разбора в научной статье [14,15,16]. Между тем, при библиографическом поиске мы не обнаружили ни одного современного национального или хотя бы многоцентрового исследования частоты постинфарктных разрывов сердца и летальности. Это обусловлено двумя основными причинами: во-первых, прижизненная диагностика разрыва миокарда затруднена ввиду отсутствия четких диагностических критериев и алгоритма диагностики и, во-вторых, патологоанатомические исследования производятся не в каждом случае смерти пациента с острым инфарктом миокарда. В нашей стране, по данным В.И. Харченко с соавт. [17], патологоанатомические исследования выполняются не более, чем в 60 % случаев. Большой интерес представляет исследо-

вание, выполненное F. Shamshad et al. [18]. Авторы проанализировали 589 случаев смерти пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка, в первые 30 дней. В 45 случаях (7,6 %) смерть наступила вследствие разрыва сердца. Из них в 33 случаях разрыв сердца был подтвержден патолого-анатомическим исследованием, в 8 – при эхокардиографии в 2 – прямой визуализацией при хирургическом вмешательстве, и еще в 2 – установлен на основании зарегистрированного при перикардиоцентезе гемоперикарда. Патолого-анатомическое исследование было выполнено в лишь в 138 случаях из 589 (23,4 %), и доля разрывов сердца как причины смерти составила при этом 24,0 %. В статье G. Fornago et al. [19] приведены данные о патолого-анатомическом исследовании 154 пациентов, скончавшихся в ранние сроки после острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Разрыв сердца стал причиной смерти у 56 больных (36,5 %). Эти данные позволяют полагать, что реальная летальность от разрыва сердца остается неустановленной.

Выделяя группы пациентов, в наибольшей степени предрасположенных к постинфарктному разрыву сердца, специалисты оценивают степень зависимости риска развития этого осложнения от самых различных факторов. В самом общем виде их можно распределить на несколько блоков: конституциональные факторы (пол, возраст, наследственность); бихевиористические факторы (питание, курение, злоупотребление алкоголем и пр.); институциональные факторы (социально-экономический статус, уровень образования); факторы, обусловленные коморбидностью; ятрогенные. Деление это достаточно условно, поскольку один и тот же фактор может быть отнесен к двум, а иногда и трем группам факторов. На основании проведенного нами библиографического поиска мы выделили ряд показателей, которые могли бы войти в перечень предикторов постинфарктного разрыва сердца: женский пол; возраст старше 75 лет; отсутствие острого инфаркта миокарда в анамнезе; хронические неинфекционные заболевания в анамнезе; несоблюдение постельного режима после появления первых признаков заболевания; поздние сроки госпитализации; поздние сроки выполнения тромболитической терапии (более 12 часов от появления первых признаков заболевания); стойкая, неконтролируемая артериальная гипертензия; рецидивирующий болевой синдром; ЧСС более 90 уд/мин; ЧДД более 20 в минуту; передняя локализация

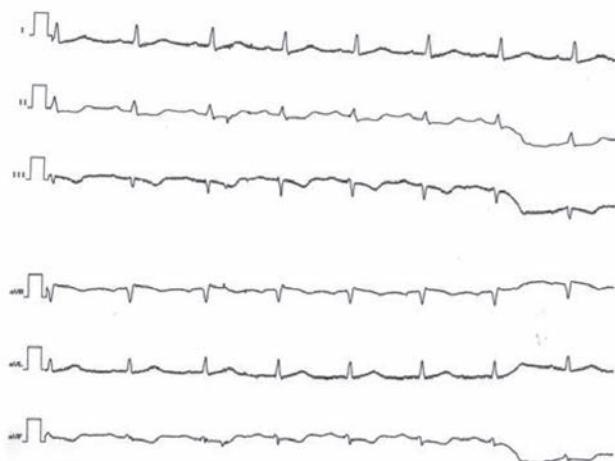
инфаркта; Q-положительный инфаркт; наличие M-комплекса на ЭКГ; элевация сегмента ST более 2 мм; острая сердечная недостаточность II и выше класса по KILLIP; повышенный уровень C-реактивного белка; уровень лейкоцитов выше  $12 \times 10^9/\text{л}$ ; снижения клиренс креатинина. Таким образом, на сегодняшний день, мы имеем множество неспецифических предполагаемых предикторов постинфарктного разрыва миокарда, но не имеем четких алгоритмов ранней диагностики столь грозного осложнения инфаркта миокарда. Необходимо более детальное изучение всех выше приведенных предикторов для выявления наиболее информативных, на основе которых разработать алгоритм ранней диагностики постинфарктного разрыва сердца.

В качестве иллюстрации приводим выписку из истории болезни и протокола патолого-анатомического исследования пациентки И., 69 лет, история болезни № 21341. Поступила в отделение кардиологической реанимации ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе 10.08.2011 года в диагнозом:

ИБС: острый Q-позитивный инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST в области передней стенке, перегородке, верхушке, боковой стенки от 10.08.2011 года. Гипертоническая болезнь 3 степени, 3 стадии, риск ССО 4. Осложнения: KILLIP III.

Пациентка доставлена машиной скорой помощи, на лежачей каталке, спустя 3 часа 30 минут от момента развития симптомов заболевания. Объективно: пациентка с избыточной массой тела (ИМТ=34), в сознании, состояние тяжелое, положение – ортопное, АД – 175/100 мм рт.ст, пульс – 102 уд./мин., частота дыхания – 28 в минуту. ЭКГ: синусовая тахикардия 102 в минуту, элевация сегмента ST более 5 мм в отведениях с V1 по V4. Патологический зубец Q в отведениях с V1–V2 (рис. 1–2).

Анамнестические данные: артериальная гипертензия (стаж около 7 лет) по поводу которой нерегулярно принимала: тромбоАСС 100 мг в сутки, бета-адреноблокаторы в дозе 50 мг в сутки, иАПФ в дозе 10 мг в сутки. На фоне перечисленной терапии уровень АД составлял 150–160 и 90 мм рт. ст. Сахарный диабет 2 типа, компенсация диетой. Хронический пиелонефрит – специфического лечения не получила. Диффузно-узловой зоб – эутириоз, заместительную гормональную терапию не получала. В карточке отмечено наличие хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии, принимала эпизодически петлевые диуретики (фуросемид). Другие хронические заболевания



**Рис. 1.** Стандартные и усиленные отведения от конечностей: синусовая тахикардия 102 в минуту. Депрессия сегмента ST во II, III, AVF отведениях. Инверсия зубца «Т» III, AVF



**Рис. 2.** Грудные отведения: синусовая тахикардия 102 в минуту. Элевация сегмента ST более 5 мм в отведениях с V1 по V4. Патологический зубец Q в отведениях с V1–V2. Острая стадия инфаркта миокарда

отрицает. ИБС, ИМ, стенокардию – отрицает. Уровень холестерина не знает.

На догоспитальном этапе пациентка получила следующую терапию: промедол 1% – 1мл внутривенно, гепарин 10 000 Ед внутривенно, аспирин 500 мг., внутривенная инфузия нитроглицерина, фуросемид 60 мг внутривенно. Тромболитическая терапия не проводилась (доставлена не специализированной бригадой).

В стационаре проводилось дальнейшее лечение согласно стандартам оказания помощи пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным острой сердечной недостаточностью. Тромболитическая терапия не проводилась. Инвазивная стратегия не применялась ввиду отсутствия технических возможно-

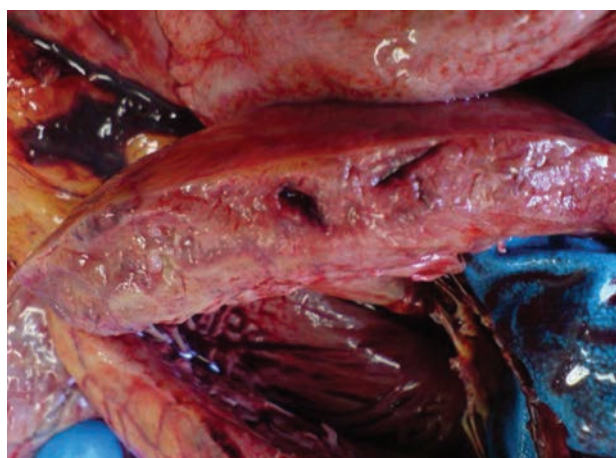
стей в институте на тот период. По лабораторным данным, у пациентки отмечался лейкоцитоз –  $9,2 \times 10^9/\text{л}$  без сдвига лейкоцитарной формулы влево, тропонин Т- 0,7 нг/л, СРБ при поступлении – 27 мг/л, через 6 часов – 78 мг/л, через 12 часов – 96 мг/л, фибриноген – 4,2 г/л, СОЭ – 29 мм/час. По данным Эхо КГ – фракция выброса 40 % по Симпсону, гипокинезия переднеперегородочного сегмента с захватом верхушки.

Течение острого периода инфаркта миокарда осложнилось острой сердечной недостаточностью в виде отека легких, рецидивирующим болевым синдромом, требующим повторных введений наркотических анальгетиков. На 2 сутки у пациентки вновь развились выраженный ангинозный приступ с последующим развитием остановки кровообращения, реанимационные мероприятия без эффекта (на протяжении 30 минут).

На патолого-анатомическом исследовании: разрыв передней стенки левого желудочка с тампонадой перикарда. Диаметр разрыва – 1,8 мм (рис. 3).



**А**



**Б**

**Рис. 3. А.** Постинфарктный разрыв миокарда свободной стенки ЛЖ.

**Б.** Ход постинфарктного разрыва миокарда на срезе свободной гипертрофированной стенке ЛЖ

Помимо этого, у пациентки выявлен хронический пиелонефрит, нефросклероз, стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, сахарный диабет, диффузно-узловой зоб, хроническая обструктивная болезнь легких, что говорит о наличии тяжелого коморбидного фона.

Ретроспективный анализ истории болезни данной пациентки показывает наличие большого числа возможных предикторов (согласно литературным данным) постинфарктного разрыва сердца, но отсутствия четких критериев и алгоритмов диагностики данного осложнения не позволило выделить данную пациентку в группу высокого риска разрыва и попытаться предотвратить развития осложнения доступными на сегодняшний день мерами. Диагноз наружного разрыва миокарда установлен на патолого-анатомической секции. При наличии алгоритма ранней диагностики разрыва миокарда возможно выделение пациентов высокого риска развития данного осложнения и тем самым целенаправленно профилактировать его развитие, что в конечном итоге приведет к снижению летальности пациентов с инфарктом миокарда.

### Литература

1. *Белавина, Н.И.* Клинико-инструментальные предикторы угрожающего разрыва сердца у больных острым инфарктом миокарда: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 125 с.
2. *Зелтынь-Абрамов, Е.М.* Влияние тромболитической терапии на риск развития наружного разрыва сердца при инфаркте миокарда / Е.М. Зелтынь-Абрамов, Л.В. Беляев, А.Э. Радзевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 6, приложение 1. – С. 124.
3. *Figueras, J.* Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute ST-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period / J. Figueras, O. Alcalde, J.A. Barrabés et al. // *Circ.* – 2008. – Vol. 118, N 25. – P. 2783–2789.
4. *Fornaro, G.* Death after ST-elevation myocardial infarction in patients treated with fibrinolytic therapy, angioplasty, or conventional therapy. A post-mortem study to verify cardiac rupture as a cause of death / G. Fornaro, M. Lazzeri, A. Giacalone et al. // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* – 2008. – Vol. 9, N 6. – P. 408–420.
5. *Honda, S.* Changing incidence of cardiac rupture and its determinants in patients with acute myocardial infarction: Results from 5,964 patients database over 35 years / S. Honda; Y. Asaumi; M. Fujino et al. // *Amer. Coll. Cardiol.* – 2013. – Art. 61(10\_S).
6. *Becker, A.E.* Cardiac tamponade. A study of 50 hearts / A.E. Becker, J.P. van Mantgem // *Eur. J. Cardiol.* - 1975. – Vol. 3, N 4. – P. 349–358.
7. *Shozawa, T.* Classification of cardiac rupture complicated in myocardial infarction. Pathological study of 32 cases / T. Shozawa, H. Masuda, M. Sageshima et al. // *Acta Pathol. Jpn.* - 1987. – Vol. 37, N 6. – P. 871–886.
8. *Зелтынь-Абрамов, Е.М.* Тромболитическая терапия и разрывы сердца в остром периоде инфаркта миокарда: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 225 с.
9. *Song, L.* Cause of in-hospital death among acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in Beijing / L. Song, Y. J. Yang, S. Z. Lü et al. // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2012. – Vol. 40, N 7. – P. 554–559.
10. *Qian, G.* Risk of cardiac rupture after acute myocardial infarction is related to a risk of hemorrhage / G. Qian, H. B. Liu, J. W. Wang et al. // *J. Zhejiang Univ. Sci B.* – 2013. – Vol. 14, N 8. – P. 736–742.
11. *Копица, Н.П.* Механические осложнения острого инфаркта миокарда / Н.П. Копица, А.Н. Аболмасов, Е.И. Литвин, В.В. Сакал // *Український кардіологічний журн.* – 2013. – N 1. – С. 108–113.
12. *Eren, E.* Surgical treatment of post-infarction left ventricular pseudoaneurysm: a two-decade experience / E. Eren, N. Bozbuga, M. E. Toker et al. // *Texas Heart Inst. J.* – 2007. – Vol. 34, N 1. – P. 47–51.
13. *Shiyovich, A.* Contained Left Ventricular Free Wall Rupture following Myocardial Infarction / A. Shiyovich, L. Neshor // *Case Reports Crit. Care.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 467810. – 4 p. – <http://dx.doi.org/10.1155/2012/467810>.
14. *Shiozaki, A.A.* Left ventricular free-wall rupture after acute myocardial infarction imaged by cardiovascular magnetic resonance / A.A. Shiozaki, R.A. de Faria Filho, L.A. Oliveira Dallon et al. // *J. Cardiovasc. Magn. Resonance.* – 2007. – Vol. 9. – P. 719–721.
15. *Ekim, H.* Repair of ventricle free wall rupture after acute myocardial infarction: a case report / H. Ekim, M. Tuncer, H. Basel // *Cases J.* – 2009. – N 2. – P. 9099.
16. *Lee, H.M.* Surgical treatment of post-infarction left ventricular free wall rupture: three cases review / H.M. Lee, Y.T. Lee, W.S. Kim et al. // *Korean J Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 46, N 5. – P. 357–361.

17. Харченко В.И. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации: (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме) / В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин и др. // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 2. – С. 5–15.

18. Shamshad F. Fatal myocardial rupture after acute myocardial infarction complicated by

heart failure, left ventricular dysfunction, or both: the VALsartan In Acute myocardial iNfarction Trial (VALIANT) / F. Shamshad, S. Kenchaiah, P.V. Finn et al. // Amer. Heart J. – 2010. – Vol. 160, N 1. – P. 145–151.

19. Fornaro, G. Death after ST-elevation myocardial infarction in patients treated with fibrinolytic therapy, angioplasty, or conventional therapy. A post-mortem study to verify cardiac rupture as a cause of death / G. Fornaro, M. Lazzero, A. Giacalone et al. // G. Ital. Cardiol. (Rome). – 2008. – Vol. 9, N 6. – P. 408–420.

*Е.Ю. Ковальчук*

Тел.: +79112477313

E-mail: Kovalchuk-card@yandex.ru

**Е.Ю. Ковальчук, А.В. Рысев** Постинфарктный разрыв сердца // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 97–101.

## POST-INFARCTION CARDIAC RUPTURE

*Kovalchuk E., Rysev A.*

St.-Petersburg Scientific Research Institute for Emergency Care named I.I. Dzhanlidze,  
Saint-Peterburg, Russia

The field of post-infarction myocardial ruptures is still a nearly blind spot of cardiology; there are many facts about it which are ambiguous and simply too vague. For example, the dispersion in frequency rate is quite self-explanatory: from 0 to 30 or even 35 per cent. A number of clinical studies concerning the 30 days mortality due to acute myocardial infarctions just ignores myocardial ruptures as being the cause of death. This probably comes from a certain confusion as the post-infarction myocardial ruptures and the cardiogenic shock have almost similar manifestations. However pathologists participating in those not so numerous clinical studies concerning the 30 days mortality due to acute MIs presume that the real frequency rate of myocardial ruptures is much higher and stands at 20 to 36 per cent among all cases.

**Key words:** myocardial infarction, postmyocardial rupture, predictors.

### Authors

E. Kovalchuk

Tel.: +79112477313

E-mail: Kovalchuk-card@yandex.ru

E. Kovalchuk, A. Rysev Post-infarction cardiac rupture // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 97–101.

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ***Косачев В.Д., Лобзин С.В., Алексеева Т.М., Крейс О.А.*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Обследованы 927 больных миастенией. На основании длительного катамнестического наблюдения проведён анализ клинико-неврологического развития и течения различных форм миастении. Систематизация и оценка полученных результатов позволили выявить наиболее значимые (присущие только миастении) и часто встречаемые диагностические критерии: патологическая мышечная утомляемость (92,3%), формула двигательных нарушений (91,9%), прозериновая проба (77,5%), генерализация мышечной утомляемости (76,3%), «мерцание» и «миграция» симптомов (71,1%), сохранность движений глаз книзу при ограничении движений в других направлениях (68,3%), сочетание птоза с лагофталмом с одной стороны (50,1%). Разработана схема клинической диагностики, с помощью которой становится возможным уже при первом (догоспитальном) осмотре больного поставить диагноз миастении или заподозрить данное заболевание.

**Ключевые слова:** миастения, критерии и схема диагностики.

**Введение**

Миастения – тяжелое нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главным клиническим проявлением которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1-4].

В генезе данного заболевания большое значение имеют аутоиммунные нарушения – образование аутоантител к никотиновым холинорецепторам концевых пластинок мышечных волокон, в результате чего нарушается нейротрансмиссия на уровне нервно-мышечного синапса [5-9].

Миастения – нередкое, недостаточно изученное, трудно диагностируемое и тяжелое заболевание. Сложности распознавания миастении возникают, в основном, в начальных стадиях развития заболевания, когда имеются единичные симптомы болезни или атипичное течение [10–15].

Часто отмечается ошибочная или поздняя диагностика миастении, несмотря на простоту клинических проявлений данного заболевания и общедоступность диагностических тестов, подтверждающих этот диагноз. Наши данные свидетельствуют о том, что при первичном обращении больных в медицинские учреждения правильно диагноз был поставлен лишь в 30,0–33,0% случаев [10,11,13]. Большая часть больных в первые месяцы или годы от начала заболевания лечилась с другими диагнозами, а, следовательно, длительное время не получала адекватного лечения [3,11,12.]. Причиной, вероятно, является отсутствие чётких знаний патогномичных симптомов манифестации данного заболевания врачами (терапевтами, офтальмологами, отоларингологами), к которым неред-

ко в начале развития миастении обращаются пациенты за медицинской помощью. Не всегда и неврологи достаточно хорошо знают клинические критерии ранней диагностики миастении, что также приводит к ошибочной диагностике. Кроме того, ошибки диагностики иногда связаны со сходством миастении на ранних этапах её развития с другими заболеваниями нервной системы и мышц [7,10,16].

Прогноз миастении, в отношении как жизни, так и выздоровления, если не проводится своевременно патогенетическая терапия, весьма неблагоприятен.

**Цель исследования:** выявить основные клинические признаки миастении, определить частоту их встречаемости, систематизировать и разработать схему диагностики заболевания при первичном (догоспитальном) осмотре больного.

**Материалы и методы**

Обследованы 927 больных миастенией с различными формами заболевания (генерализованная форма – 716 (77,3%) больных, глазная – 117 (12,6%), глоточно-лицевая – 94 (10,1%) в возрасте от 18 до 72 лет и длительностью заболевания от шести месяцев до 19 лет. У 73 (7,8%) из них миастения сочеталась с тимомой. Женщин было 622 (67,1%), мужчин 305 (32,9%), средний возраст пациентов составил 36,2 года. Из 927 больных миастенией 402 (43,3%) подверглись тимэктомии, остальным пациентам применяли медикаментозную патогенетическую терапию.

Проведён анализ клинико-неврологического развития и течения различных форм миастении

в зависимости от характера начальных симптомов, сроков (длительности) развития полной клинической картины заболевания и степени выраженности прозеринового пробы. Для выявления наиболее значимых клинико-неврологических критериев диагностики миастении проводилась систематизация и оценка полученных результатов на основании длительного ка-тамнестического наблюдения. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft®, Inc., USA).

### Результаты и их обсуждение

В основе клинической картины миастении лежат различной степени выраженности нарушения функции поперечно-полосатой мускулатуры, причем в процесс могут вовлекаться поперечно-полосатые мышцы различной локализации: краниального отдела, шеи, туловища, конечностей.

У обследованных нами больных картина начала заболевания и особенности его клинического течения были достаточно полиморфны. Выявлена высокая частота поражения краниальных мышц и значительная избирательность поражения скелетной мускулатуры, которая рассматривается как специфическая формула двигательных нарушений при миастении (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что глазодвигательные нарушения обнаруживались значительно чаще и связаны с поражением наружных мышц глаз. Чаще встречался птоз (двухсторонний асимметричный, реже – односторонний), который выявлен у 821 (88,6%) больного. Интенсивность его колебалась в течение дня, усиливаясь к вечеру. При фиксации взгляда (на уровне линии горизонта или несколько выше) птоз быстро нарастал, что указывало на патологическую мышечную утомляемость (патогномоничный симптом миастении). Длительная фиксация взгляда позволила выявить у 43 (4,6%) пациентов субклиническую патологическую слабость мышцы верхнего века – появление птоза, который до пробы не отмечался.

Кроме птоза, по результатам нашего наблюдения, у 670 (72,2%) больных миастенией отмечалась диплопия в вертикальной, горизонтальной или косой плоскости, которая вызывалась слабостью наружных мышц глаза и значительно усиливалась при нагрузке (зрительной или физической). Уменьшалась диплопия после отдыха и утром. Выраженность ограничения движений глазных яблок у больных миастенией была различной степени (от легкой до полной оф-

тальмоплегии). В более легких случаях (43,5%) диплопия была непостоянной и появлялась при утомлении мышц глаз. Следует отметить, что глазодвигательные нарушения при миастении не соответствовали нарушениям иннервации черепных нервов (III, IV и VI пары).

Таблица 1

### Частота поражения краниальных и скелетных мышц при миастении

Мышцы	Количество больных	%
<b>Краниальные мышцы (n=927)</b>		
Мышцы, поднимающие верхнее веко (птоз)	821	88,6
Глазодвигательные мышцы (диплопия)	670	72,2
Мимические мышцы (гипомимия)	789	85,1
Жевательные мышцы	772	83,3
Бульбарная группа мышц (дисфагия, гнусавость)	747	80,6
Мышцы языка и губ (дизартрия)	761	82,1
<b>Скелетные мышцы (n=716) (формула двигательных нарушений)</b>		
Передняя группа мышц шеи	652	91,1
Задняя группа мышц шеи	268	37,4
Мышцы проксимальных отделов рук	683	95,3
Сгибатели и разгибатели предплечья	207	28,9
Разгибатели кисти	598	83,5
Сгибатели кисти	170	23,7
Сгибатели и наружные ротаторы бедер	627	87,6
Мышцы дистальных отделов ног	184	25,7

Следующим симптомом миастении при поражении мышц краниального отдела была слабость и патологическая утомляемость мимической мускулатуры, которая выявлена у 789 (85,1%) больных. Миастенические симптомы в основном равномерно распространялись на все мышцы лица, но несколько чаще и в большей степени поражались круговые мышцы глаз, слабость которых усиливалась при общей или локальной

физической нагрузке. Кроме того, в большей степени нарушалась функция круговой мышцы рта и мышц, оттягивающих углы рта кнаружи (m. riziogius); сила мышцы поднимающей верхнюю губу оставалась достаточной. У таких больных отмечалась неестественная улыбка, формировался патогномичный симптом «рычания», который отмечен у 629 (67,9%) наших больных. Лицо больных миастенией, как правило, было гипомимично и маловыразительно.

Слабость жевательных мышц отмечалась у 772 (83,3%) наших больных миастенией, но степень её выраженности была различной: от незначительной утомляемости при жевании, что практически не нарушало приём пищи, до постоянного паралича, когда акт жевания становился практически невозможным.

Важным клиническим синдромом при миастении являлся парез или паралич бульбарной группы мышц, который проявлялся расстройством глотания в результате нарушения функции преимущественно мышц глотки. У 747 (80,6%) наших больных расстройство глотания было выявлено в разной степени: от легкого «поперхивания» во время приема пищи до полной невозможности проглатывать даже слюну. Следует отметить, что данный синдром значительно чаще других миастенических симптомов являлся прозеринорезистентным, а следовательно, и хуже купировался антихолинэстеразными препаратами.

Нарушение речи наблюдалось также достаточно часто и было выявлено у 761 (82,1%) больного и выражалось дисфонией, вплоть до афонии (из-за слабости мышц гортани), гнусавостью (за счет слабости мышц мягкого неба) и дизартрией (за счет затруднения движений языком и губами).

Наряду с мышцами краниального отдела в большинстве случаев при миастении нарушалась функция мышц шеи, туловища и конечностей в результате генерализации миастенического процесса.

Патологическая слабость скелетных мышц выявлялась в результате детального исследования исходной силы во всех мышечных группах и после физической нагрузки (повторных сокращений). Кроме общей генерализации миастенического процесса в скелетной мускулатуре, при миастении отмечалась некоторая избирательность мышечной слабости, которая характерна и наиболее постоянна. Наличие такой особенности позволяет говорить о формуле двигательных нарушений при данном заболе-

вании. Следует отметить, что избирательность мышечной слабости более отчетливо проявлялась в скелетных мышцах, чем в краниальных.

Для оценки клинико-неврологической диагностической значимости формулы двигательных нарушений нами проведён анализ избирательности поражения скелетных мышц у 716 больных с генерализованной формой миастении (табл.1). Из таблицы следует, что у 652 (91,1%) больных было выявлено поражение передней группы мышц шеи, значительно реже – у 268 (37,4%) пациентов страдала задняя группа мышц шеи.

В проксимальных отделах верхних конечностей у 683 (95,3%) больных преимущественно поражались зубчатые, дельтовидные, грудные и подостные мышцы, что затрудняло или ограничивало подъем рук до и выше горизонтали, их приведение вперед (к медиальной линии) и ротации кнаружи. Мышечная сила сгибателей и разгибателей предплечья чаще оставалась интактной и лишь у 207 (28,9%) пациентов снижалась незначительно. В дистальных отделах рук у 598 (83,5%) больных преимущественно поражались разгибатели кисти и пальцев, а также абдукторы и аддукторы пальцев, часто неравномерно. В большей степени страдала ульнарная группа (обычно 4 и 5 палец). Значительно реже и в меньшей степени выявлена слабость в сгибателях дистальных отделов рук – у 170 (23,7%) больных.

В нижних конечностях у 627 (87,6%) больных поражалась в большей степени проксимальная группа мышц – сгибатели и наружные ротаторы бедер. Сила мышц бедра часто оставалась сохранной, а снижение силы сгибателей голени было менее выражено и отмечалось у 506 (70,7%) больных. Двигательные нарушения в дистальных отделах ног встречались относительно редко, лишь у 184 (25,7%) больных преимущественно с тяжёлой формой миастении, чаще в экстензорах стоп.

Мышцы туловища поражались у 548 (76,5%) больных, чаще равномерно и с умеренной степенью выраженности. Однако при тяжёлой генерализованной форме миастении у 78 (10,9%) больных патологический процесс распространялся на межреберные мышцы, что приводило к затруднению дыхания в виде ощущения «нехватки воздуха».

Наши исследования показали, что формула двигательных нарушений отчетливо регистрировалась у 658 (91,9%) больных, которая является патогномичным симптомом миастении.

Кроме того, мы провели анализ и определили ряд наиболее часто встречаемых патогномич-



ных диагностически значимых симптомов, присутствующих только миастении и выявили их частоту встречаемости (табл. 2).

Таблица 2

**Частота встречаемости наиболее значимых для диагностики симптомов миастении**

Симптомы	Количество больных (n=927)	%
Патологическая мышечная утомляемость	856	92,3
Положительная прозериновая проба	719	77,5
Генерализация патологической мышечной утомляемости	707	76,3
Наличие глазодвигательных и бульбарных нарушений при отсутствии проводниковых симптомов	667	71,9
«Мерцание» и «миграция» симптомов	659	71,1
Сохранность движений глаз книзу при ограничении движений в других направлениях	633	68,3
Слабость m. riziogius при достаточном подъеме верхней губы (синдром «рычания»)	629	67,9
Сочетание птоза с лагофталмом с одной стороны	465	50,1

При оценке подробных анамнестических сведений мы обращали внимание на «мерцание» или «миграцию» симптомов, что является характерным диагностическим признаком миастении, особенно на ранних стадиях её развития. Так, например, изменчивость локализации птоза верхнего века (появление птоза на одной стороне, его исчезновение и появление затем на другой стороне), изменяющиеся варианты глазодвигательных нарушений или замена их бульбарной симптоматикой исключают какой-либо очаговый процесс в центральной нервной системе и ориентируют на наличие патологии синаптической передачи. Такая вариабельность симптомов была выявлена у 659 (71,1%) наших больных.

Проведён анализ еще несколько основных диагностических признаков и специальных приемов исследования, облегчающих клиниче-

ское распознавание миастении.

Первый из них – четкая диссоциация между обычно выраженными глазодвигательными и бульбарными нарушениями (что напоминает органическое поражение ствола головного мозга) и отсутствие каких-либо проводниковых расстройств. Данная диссоциация симптомов отчетливо отмечалась у 667 (71,9%) больных.

Второй диагностический признак, который был выявлен у 465 (50,1%) больных – своеобразное и нелогичное (с позиции локализации органического процесса) сочетание симптомов. Например, сочетание птоза верхнего века с одной стороны с выраженным лагофталмом на той же стороне (согласно рутинным схемам топической диагностики такие феномены возникают при поражениях разных уровней ствола).

В качестве примера можно назвать и частую сохранность движений глаз книзу при ограничении или невозможности их движений в других направлениях, что противоречит классическим представлениям о симптоматике органического стабильного поражения глазодвигательных нервов и их ядер, что было зарегистрировано у 633 (68,3%) больных. Все эти феномены позволяют уже при первом обследовании больного отвергнуть предположения об органическом поражении нервной системы и заподозрить возможность заболевания нервно-мышечной системы.

Следующим шагом в клинической диагностике миастении является специальный целенаправленный прием, который в результате повторных активных движений позволяет регистрировать нарастание патологической утомляемости мышц, приводящей к парезам или параличам и восстановление их до исходного состояния после отдыха. Данный патогномичный симптом миастении выявлен у 856 (92,3%) наших больных. У 707 (76,3%) пациентов зарегистрирован также патогномичный, присущий только миастении, феномен «генерализации мышечного утомления». Особенность его заключается в том, что при утомлении одних групп мышц возникает или нарастает слабость в других мышечных группах, которые не подвергались прямой нагрузке. Одним из наиболее частых проявлений этого феномена является «окуло-пальпебральный симптом», описанный В.С. Лобзиным: при повторных движениях глаз по горизонтали появляется или нарастает птоз верхних век.

При клиническом обследовании больных существенным диагностическим критерием является прозериновая проба, которая основана на выявлении патологической мышечной утом-

ляемости. Пациентам вводили п/к 2,0 мл 0,05% раствора прозерина. Оценивали силу мышц по пятибалльной системе до введения прозерина и через 30–40 минут. При наличии миастении отмечался полный или частичный регресс миастенических симптомов. Результаты оценивались в зависимости от редукции симптомов: резко положительная проба – исчезновение всех миастенических симптомов, положительная прозериновая проба – регресс большинства миастенических симптомов, слабоположительная – все симптомы сохраняются, но степень их выраженности заметно уменьшается, сомнительная проба – незначительный регресс миастенических симптомов. Диагностически значимыми критериями являются три первых варианта прозериновой пробы, которые были выявлены у 719 (77,5%) наших больных.

На основании полученных результатов исследования с целью оптимизации клинической диагностики миастении нами проведён анализ частоты встречаемости наиболее значимых симптомов заболевания. Результаты исследования показали, что наиболее частыми и патогномичными симптомами миастении являются патологическая мышечная утомляемость (92,3%) и специфическая формула двигательных расстройств (91,9%), которая выявлена у больных с генерализованной формой миастении.

Как уже было сказано, миастеническая формула двигательных нарушений определяется избирательностью поражения отдельных мышечных групп и степенью выраженности их слабости. Так, например, у наших больных с генерализованной формой заболевания наиболее часто поражались следующие мышечные группы: мышцы проксимальных отделов рук (95,3%), передняя группа мышц шеи (91,1%), разгибатели кисти и пальцев, абдукторы и аддукторы пальцев (83,5%), сгибатели и наружные ротаторы бёдер (87,6%).

Значительно реже в патологический процесс вовлекались мышцы дистальных отделов ног (25,7%), сгибателей кистей (23,7%), сгибателей и разгибателей предплечий (28,9%) и задней группы мышц шеи (37,4%). Следует также отметить, что в данной группе мышц тяжесть патологической мышечной утомляемости была представлена лишь лёгкой или средней степенью.

Второй по частоте группой клинических признаков миастении является положительная прозериновая проба (77,5%), генерализация патологической мышечной слабости на мышцы,

не участвующие в физической нагрузке (76,3%), диссоциация между выраженными глазодвигательными и бульбарными нарушениями и отсутствие проводниковых симптомов (71,9%), «мерцание» симптомов – их неустойчивость в течение дня, недели (71,1%), снижение силы сгибателей голени (70,7%). Несколько реже встречается такой патогномичный симптом, как сочетание птоза с лагофталмом с одной стороны (50,1%).

На основании полученных результатов клинико-неврологического исследования больных миастенией и длительного катамнестического наблюдения разработана схема клинической (догоспитальной) диагностики миастении, которая предусматривает выявление наиболее часто встречаемых патогномичных клинических симптомов миастении, включая результаты прозериновой пробы (рис. 1).



Рис. 1. Схема диагностики миастении на догоспитальном этапе

## Заключение

Представленные особенности клинических проявлений миастении, частота и сочетание патогномичных симптомов заболевания, наличие патологической мышечной утомляемости и избирательности поражения отдельных групп мышц (миастеническая формула двигательных нарушений) позволили разработать схему клинической диагностики, использование которой дает возможность уже при первом (догоспитальном) осмотре больного поставить диагноз миастении или заподозрить данное заболевание.

## Литература

1. Агафонов, Б.В., Котов С.В., Сидорова О. П. Миастения и врождённые миастенические синдромы. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 224 с.

2. *Гаджиев, С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л.* Диагностика и хирургическое лечение миастении. – Л.: Медицина, 1971. – 255 с.
3. *Кузин, М.И., Гехт Б.М.* Миастения. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.
4. *Септ, Е.К., Ланцова В.Б.* Миастения. – М.: Невромед, 2008. – 112 с.
5. *Баранов, В.В.* Оптимизация диагностики и лечения миастении (клинико-иммунол. исслед.): Автореф. дис....канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 24 с.
6. *Гехт, Б.М., Ланцова В.Б., Септ Е.К.* Роль аутоантител к АХР в патогенезе миастении // Неврологический журнал. – 2003. – Т.8, Приложение №1. – С. 35–37.
7. *Косачев, В.Д.* Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: автореф. дис....д-ра. мед. наук. – СПб., 2007. – 44 с.
8. *Косачев, В.Д.* Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: автореф. дис....д-ра. мед. наук. – СПб., 2007. – 44 с.
9. *Drachman D.V.* Myasthenia gravis // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330, N 25. – P.1797–1810.
10. *Pourmand, R.* Myasthenia gravis // Dis. Mon. – 1997. – Vol.43, N 2. – P. 65–109.
11. *Жулев, Н.М., Лобзин В.С., Дементьева Л.Н.* Миастения у детей и подростков. – СПб.: СПбМАПО, 1999. – 210 с.
12. *Косачев, В.Д., Беляков Н.А., Жулев Н.М. и др.* Миастения (диагностика и лечение): учебное пособие / под ред. Н.М. Жулева. – СПб.: МАПО, 2006 – 84с.
13. *Пономарёва, Е.Н.* Миастения. – Минск: Мет, 2002.– 176 с.
14. Миастения: диагностика и лечение / под ред. С.В. Лобзина.– СПб.: СпецЛит, 2015.– 160 с.
15. *Септ, Е.К., Ланцова В.Б.* Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиологические механизмы. – М.: Теллер, 2002. – 65 с.
16. *Алексеева, Т.М., Скоромец А.А. Сайкова Л.А. и др.* Социально значимые заболевания в неврологии: состояние проблемы // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11– Выпуск 4. –2011.– с. 48–62.
17. *Санадзе, А. Г.* Миастения и миастенические синдромы: руководство для врачей. – М.: Литера, 2012. – 256 с.

*Т.М. Алексеева*  
Тел.: +79111395559  
E-mail: atmspb@mail.ru

**В.Д. Косачев, С.В. Лобзин, Т.М. Алексеева, О.А. Крейс** Клинико-неврологические критерии диагностики миастении // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С. 102–107.

## CLINICAL AND NEUROLOGICAL CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MYASTHENIA GRAVIS

*Kosachev V.D., Lobzin S.V., Alekseeva T.M., Kreis O.A.*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

927 patients suffering from myasthenia gravis have been examined. A long-term follow-up analysis of the various forms of myasthenia in its clinical and neurological development has been conducted. Systematization and evaluation of the results have revealed major and frequent diagnostics criteria appropriate of myasthenia gravis. There are fatigable muscular weakness (92,3%), formula motor disturbances (91,9%), test with neostigmine (77,5%), generalized muscular weakness (76,3%), "flutter" and «migration» of the symptoms (71,1%), preservation of eye movements downward while it restricts in other directions (68,3%), combination ptosis and lagophthalmos on one side (50,1%). A diagram of clinical diagnostic, which help us to review a patient diagnosis of myasthenia gravis or suspect this exact disease has been developed.

**Key words:** myasthenia gravis, criteria and diagram of diagnostics

**Authors**  
Т.М. Alekseeva  
Tel.: +79111395559  
E-mail: atmspb@mail.ru

V.D.Kosachev, S.V. Lobzin, T.M. Alekseeva, O.A. Kreis Clinical and neurological criteria for the diagnosis of myasthenia gravis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 102–107.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ***Синицына Ю.В.<sup>1</sup>, Котова С.М.<sup>1</sup>, Точилов В.А.<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Проведено обследование 125 женщин с первичным гипотиреозом на предмет наличия депрессии и степени ее выраженности, а также дана оценка динамики показателей на фоне заместительной терапии левотироксином. Процент лиц без депрессии до лечения оказался минимальным. Более выраженная депрессия была выявлена в группе манифестного гипотиреоза у женщин среднего возраста. Отмечена прямая зависимость между уровнем ТТГ и показателями депрессии. На фоне лечения происходило улучшение показателей, однако симптомы депрессии устранялись не у всех пациентов.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, манифестный гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, депрессия, шкала Гамильтона для оценки депрессии, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны.

**Введение**

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность гипотиреоза в популяции составляет от 0,2 до 9,5%. Гипотиреоз у мужчин встречается в 4–10 раз реже, чем у женщин. Частота субклинического гипотиреоза достигает 10% у женщин и 3% у мужчин. С возрастом частота встречаемости гипотиреоза возрастает и может достигать 12–20% у женщин старших возрастных групп [1, 2, 3].

Приведенные данные позволяют считать гипотиреоз одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Более чем в 95% случаев гипотиреоз является первичным. Чаще всего причиной первичного гипотиреоза служит аутоиммунный тиреоидит Хашимото (АИТ) [1, 4].

Одним из самых частых симптомов гипотиреоза являются нарушения в эмоциональной сфере. Несмотря на то, что связь между гипотиреозом и депрессией установлена давно, четкие представления о выраженности депрессии при гипотиреозе до сих пор отсутствуют. Даже при выраженных нарушениях тиреоидной функции депрессия встречается не всегда. Литературные данные о различии выраженности депрессии при субклиническом и манифестном гипотиреозе противоречивы [4, 5, 6, 7, 8].

Также спорным остается вопрос влияния заместительной терапии левотироксином на психоэмоциональный статус. По данным одних авторов, на фоне заместительной терапии по достижении лабораторной компенсации гипотиреоза симптомы депрессии исчезают полностью менее, чем у 50% пациентов, однако выраженность их снижается, другие авторы отмечают не

только отсутствие клинического улучшения, но и, напротив, увеличение частоты депрессии, что, возможно, связано с наличием коморбидных депрессивных расстройств [9, 10, 11].

**Цель исследования:** изучить распространенность и степень выраженности депрессии у пациентов с гипотиреозом в зависимости от возраста и уровня тиреоидных гормонов, а также динамику показателей на фоне заместительной терапии.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 125 женщин с диагнозом «АИТ, первичный гипотиреоз» с некомпенсированным гипотиреозом (ТТГ (тиреотропный гормон)  $>4,0$  мЕд/л). Гипотиреоз считался манифестным при низком уровне Т4св (свободного тироксина)  $<12,0$  пмоль/л, субклиническим – при нормальном значении Т4св.

Возраст исследуемых составил 18–59 лет. Критериями исключения служило наличие тяжелых хронических соматических, психических заболеваний и заболеваний щитовидной железы, сопровождавшихся синдромом тиреотоксикоза, в анамнезе, беременность, лактация.

Дизайн исследования соответствовал простому проспективному исследованию. В зависимости от диагноза были сформированы 2 группы (рис. 1).

I группа – манифестного гипотиреоза (МГ) – включала 71 пациентку,

II группа – субклинического гипотиреоза (СГ) – включала 54 пациентки. Средний уровень ТТГ составил в I группе  $10,0 \pm 6,2$  мЕд/мл, во II группе –  $6,4 \pm 1,4$  мЕд/мл; Т4св в I группе –  $10,1 \pm 1,1$  пмоль/л, во II группе –  $14,5 \pm 1,8$  пмоль/л.

В зависимости от возраста обе группы были разделены на 2 подгруппы:

А – 18–44 года (лица молодого возраста),

В – 45–59 лет (лица среднего возраста).

Все исследуемые получали заместительную монотерапию препаратами левотироксина. Обследование проводилось дважды: на старте и через 2 месяца после достижения компенсации гипотиреоза (в соответствии с принятым в настоящее время референсным диапазоном ТТГ 0,4 – 4,0 мЕд/мл).



Рис. 1. Пациенты с первичным гипотиреозом (n=125)

Для проведения гормонального обследования у пациенток в утренние часы (с 8.30 до 10.00) производился забор крови из кубитальной вены. Исследования ТТГ, Т4св, аТПО (антитела к тиреопероксидазе) производились на анализаторе «ELECSYS 2010» (ROCHE, Швейцария).

Для оценки психоэмоциональной сферы (выраженности депрессивного состояния) использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии, которая позволяет детально квалифицировать состояние и оценить его дальнейшую динамику. Сумма баллов по первым 17 пунктам шкалы Гамильтона соответствует: от 0 до 7 – отсутствию депрессии, от 7 до 16 – легкой депрессии, свыше 16 – умеренной депрессии. Максимально возможный общий балл составляет 52 и соответствует крайней степени тяжести депрессивного синдрома. Лечение считается эффективным при снижении суммы баллов на 50% и более.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003. Для описания массива данных производился расчет средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, 95% доверительных интервалов. Для оценки значимости различий данных в группах использовались двухвыборочный критерий Стьюдента (для несвязанных групп) и одновыборочный критерий Стьюдента (для связанных групп). Для изучения взаимосвязи между показателями применялся параметри-

ческий метод ранговой корреляции Пирсона. Оценку значимости различий частот проводили с помощью  $\chi^2$  Пирсона с точным критерием Фишера, коэффициента сопряженности. При статистической оценке данных ориентировались на уровень значений различий  $p < 0,05$ , принятый для большинства медико-биологических исследований.

## Результаты и их обсуждение

В группе манифестного гипотиреоза в IA подгруппе среднее значение по шкале депрессии Гамильтона составило  $15,3 \pm 5,6$  баллов, что статистически достоверно ниже данного показателя в IB подгруппе –  $18,6 \pm 5,4$  баллов ( $p < 0,05$ ). В IA подгруппе отсутствие депрессии было выявлено у 2 пациенток (6,3%), легкая депрессия – у 16 (50%), тяжелая – у 14 (43,8%).

В IIB подгруппе отсутствие депрессии было зарегистрировано у 2 обследуемых (5,1%), легкая депрессия – у 9 (23,1%), тяжелая – у 28 (71,8%).

Проведенный анализ показал значимое влияние возрастного фактора на выраженность депрессии у пациентов с МГ. Так, доля пациентов, у которых отмечена тяжелая депрессия, была в 1,6 раза больше среди лиц старшей возрастной группы, по сравнению с младшей (71,8% и 43,8%,  $p = 0,018$ ). Напротив, легкая депрессия была более характерна для группы лиц 18–44 лет, по сравнению с группой более старшего возраста (50% и 23,1%,  $p = 0,020$ ). Доля пациентов без признаков депрессии была минимальной в каждой из возрастных групп.

У пациенток с субклиническим гипотиреозом в подгруппе лиц молодого возраста средний балл по шкале Гамильтона был равен  $10,1 \pm 3,5$ , в подгруппе среднего возраста –  $11,1 \pm 6,5$ . Соответственно, статистически значимых различий выявлено не было. Распределение по степени тяжести депрессии произошло следующим образом: во IIA подгруппе 3 пациентки (11,1%) не продемонстрировали признаков депрессии, у 22 (81,5%) была установлена легкая депрессия, у 2 (7,4%) – тяжелая. Во IIB подгруппе депрессия отсутствовала у 10 человек (37%), легкая депрессия наблюдалась также у 10 человек (37%), среднетяжелая – у 7 (25,9%).

Таким образом, распределение больных СГ по степени тяжести депрессии имело значимо выраженные возрастные особенности. Среди лиц младшей возрастной категории подавляющее большинство составили больные с тяжелой депрессией (81,5%), их доля была в 2,2 раза боль-

ше, чем в старшей группе (37,0%,  $p = 0,0011$ ). В старшей возрастной группе наблюдалось более равномерное распределение по степени тяжести: в равных долях представлены пациенты с отсутствием депрессии и с легкой депрессией (по 37%), у четверти больных (25,6%) диагностирована депрессия тяжелой степени, что в 3,5 раза больше, чем у пациентов 18–44 лет.

При сравнении подгрупп лиц одинакового возраста, но с разными диагнозами (IA и IA, IB и IB) было выявлено значимое различие частоты встречаемости того или иного депрессивного состояния в подгруппах лиц среднего возраста: при СГ достоверно чаще выявлялось отсутствие депрессии и достоверно реже – депрессия тяжелой степени ( $\chi^2 = 16,34$ ;  $p = 0,00028$ ;  $C = 0,63$ ). У лиц молодого возраста отмечались следующие особенности. Как при субклиническом, так и при манифестном гипотиреозе пациенты страдали депрессией одинаково часто, но при МГ среднетяжелая депрессия наблюдалась значительно чаще (в 5,9 раза,  $p = 0,0018$ ), чем при СГ. Соответственно, при субклиническом гипотиреозе легкая депрессия наблюдалась в 1,63 раза чаще, чем при манифестном ( $p = 0,012$ ).

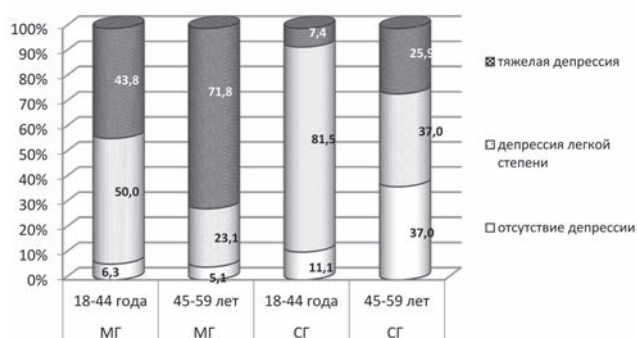


Рис. 2. Выраженность депрессии по шкале Гамильтона у больных МГ и СГ разных возрастных групп до лечения

Анализ взаимосвязи уровня ТТГ и депрессии в баллах показал, что как при субклиническом, так и при манифестном гипотиреозе существует достоверная умеренная прямая корреляционная связь ( $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ). Однако при  $ТТГ>14,0$  мЕд/мл корреляция оказывается слабой. Также умеренная обратная корреляционная связь была установлена между уровнем Т4св и

При анализе показателей депрессии после нормализации ТТГ было отмечено достоверное снижение среднего балла по шкале депрессии Гамильтона во всех 4 группах ( $p<0,01$ ). При этом, статистически значимых различий в зависимости от возраста установлено не было, но были обнаружены значимые различия между диагнозами: показатели в группе манифестного гипотиреоза были выше, чем субклинического ( $p<0,05$ ).

Что касается степени тяжести депрессивного состояния, на фоне лечения лишь у 2 пациентов с МГ была выявлена тяжелая депрессия (1 в группе лиц молодого возраста и 1 – среднего). В IA подгруппе 10 пациенток (31,3%) не предъявляли жалоб депрессивного характера, у 21 женщины (65,6%) была выявлена депрессия легкой степени. В IB подгруппе у 6 обследуемых (15,4%) регистрировалась норма, у 32 (82,1%) – легкая депрессия. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между данными подгруппами, можно отметить, что процент лиц молодого возраста без депрессии был в 2 раза выше, чем среднего.

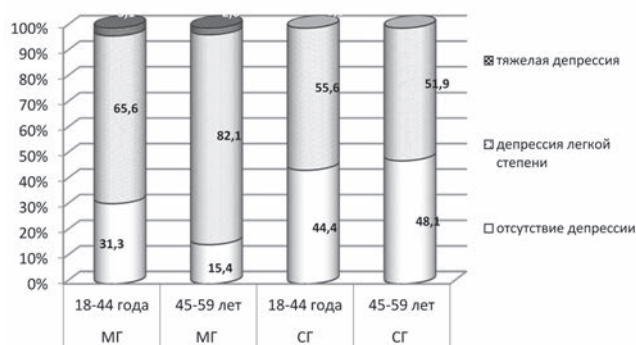
В группе субклинического гипотиреоза отсутствовали пациенты со среднетяжелой депрессией. Распределение норма – легкая депрессия в обеих подгруппах было практически равным: 12 (44,4%) – 15 (55,6%) в IA подгруппе

Таблица 2

### Динамика показателей ТТГ и депрессии на фоне лечения левотироксином

Группа	M±δ			
	ТТГ, мЕд/мл		Шкала депрессии Гамильтона, баллы	
	до	после	до	после
IA (n=32)	7,3±2,8	2,3±1,2	15,3±5,6	9,2±3,7
IB (n=39)	12,3±7,2	2,1±0,9	18,6±5,4	10,7±3,7
IIA (n=27)	5,9±1,4	2,3±1,0	10,1±3,5	7,2±2,6
IIIB (n=27)	6,4±1,4	1,9±1,0	11,1±6,5	7,6±3,7

пе и 13 (48,1%) – 14 (51,9%) в ПВ. Значимых различий в степени выраженности депрессии в подгруппах лиц молодого возраста отмечено не было. В подгруппах лиц среднего возраста отмечалось преобладание депрессии легкой степени при МГ (в 1,6 раза чаще, чем при субклиническом,  $p = 0,0038$ ) и отсутствия депрессии при субклиническом (в 3,1 раза чаще, чем при манифестном,  $p = 0,087$ ).



**Рис. 4.** Выраженность депрессии по шкале Гамильтона у больных МГ и СГ разных возрастных групп после лечения

Таким образом, на фоне заместительной терапии, большинство пациентов демонстрировало положительную динамику в изменении эмоционального статуса по шкале депрессии. В группе манифестного гипотиреоза у лиц молодого возраста улучшение показателей депрессии отмечалось у 81,2% женщин, при этом у 40,6% – больше 50%, у лиц среднего возраста улучшение показателей более, чем на 50% выявлялось у 27% женщин. В группе субклинического гипотиреоза в А подгруппе у 75,2% было отмечено улучшение, у 25% - более, чем в 2 раза, в В подгруппе – у 85,4% – улучшение, у 31,7% – более, чем на 50%.

### Заключение

Проанализированные материалы позволяют сделать вывод, что большинство пациентов с гипотиреозом страдают депрессией. Выраженность депрессии находится в сильной зависимости от возраста у лиц с манифестным гипотиреозом (у лиц среднего возраста депрессия выражена сильнее и чаще встречается умеренная депрессия). Также отмечается прямая взаимосвязь между уровнем ТТГ и показателями депрессии. Однако при  $\text{ТТГ} > 14,0$  мЕд/мл эта связь становится менее значимой. После нормализации ТТГ, как правило, отмечается улучшение показателей психоэмоциональной сферы, однако более, чем

у половины пациентов, депрессивные жалобы устраняются не полностью. Чаще они представлены. Возрастные различия сохраняются в группе манифестного гипотиреоза и после достижения компенсации, а в группе субклинического гипотиреоза происходит «выравнивание» частот между возрастными группами.

### Литература

1. Петунина, Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 216 с.
2. Сарвилина, И.В., Макляков Ю.С., Шин Е.Ф. Субклинический гипотиреоз в практике семейного врача: от эпидемиологии к доказательной фармакотерапии // Российский семейный врач. – 2005. – № 3. – С. 34–42.
3. Canaris, G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 526–534.
4. Фадеев, В.В. Диагностика и лечение гипотиреоза // РМЖ. – 2004. – Т. 12. – № 9. – С. 569–572.
5. Demet, M., Ozmen B., Devenci A. et al. Depression and anxiety hypothyroidism // West Ind. Med. J. – 2003. – V. 52. – N3. – P. 233–237.
6. Hage, M.P., Azar S.T. The link between thyroid function and depression // Journal of Thyroid Research. – Vol. 2012. – P. 1–8.
7. Калинин, А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях – Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. // М.: ООО «Медицинское информационное агенство». – 2009. – 488 с.
8. Михайлова, Е.Б. Клинические и терапевтические особенности психических нарушений при субклинической форме гипотиреоза // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87. – № 5. – С. 349–354.
9. Подзолков, А.В., Фадеев В.В. Высоко- и низконормальный уровень ТТГ: клиническая картина, психоэмоциональная сфера и качество жизни пациентов с гипотиреозом // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – № 6. – С. 58–68.
10. Monzani, F., Caraccio N, Kozkow M. et al. Effect of Levothyroxine Replacement on Lipid Profile and Intima-Media Thickness in Subclinical Hypothyroidism: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89. – No 5. – P. 2099–2106.
11. Шпрых, В.В., Нефедова Е.В., Курильская Т.Е., Рунович А.А., Пивоваров Ю.И.

Влияние заместительной гормональной терапии левотироксином на состояние когнитивных функций и психоэмоциональные нарушения у больных первичным гипотиреозом // Сибирский медицинский журнал.— 2008.— № 3.— С. 56–60.

---

*Ю.В. Синицына*  
Тел.: +7(904)645-99-37  
E-mail: *yuliasinitsina@yandex.ru*

**Синицына Ю.В., Котова С.М., Точиллов В.А.** Распространенность депрессии при гипотиреозе // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2015. — Том 7, № 3. — С. 108–112.

## PREVALENCE OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM

*Sinitsina Y.V.<sup>1</sup>, Kotova S.M.<sup>1</sup>, Tochilov V.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Northwest State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Examination of 125 women with primary hypothyroidism was conducted to specify a prevalence of a depression and its severity and also to reveal change of indicators under therapy of levothyroxine. The percent of persons without depression before treatment was the least. More expressed depression was revealed in the group of a manifest hypothyroidism at women of middle age. Direct dependence between the TSH level and indicators of a depression is noted. Against treatment there was an improvement of indicators, however symptoms of a depression were eliminated not at all patients.

**Keywords:** the autoimmune thyroiditis, a manifest hypothyroidism, a subclinical hypothyroidism, a depression, a scale of Hamilton for a depression assessment, a thyroid stimulating hormone, thyroid hormones.

### Authors

*Y.V. Sinitsina*  
Tel.: +7(904)645-99-37  
E-mail: *yuliasinitsina@yandex.ru*

**Sinitsina Y.V., Kotova S.M., Tochilov V.A.** Prevalence of depression in patients with hypothyroidism // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 108–112.



## ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ВРАЖДЕБНОСТИ И АГРЕССИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

*Соловьева С.Л., Ружинских А.Г.*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия  
Городской кожно-венерологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

В работе изложены современные представления о взаимосвязи между негативными эмоциями и тяжестью течения псориаза. Исследуется связь между такими негативными переживаниями, как враждебность, агрессивность и тяжесть течения хронического дерматоза; рассматриваются различные варианты агрессивного поведения и их связь с враждебностью. Сформулированы рекомендации, позволяющие повысить качество оказания медицинской помощи в стационаре для больных псориазом с враждебным, агрессивным поведением.

**Ключевые слова:** враждебность, агрессивность, агрессивное поведение, биопсихосоциальная модель болезни, псориаз, индекс охвата и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index), психосоциальные факторы.

### Введение

В настоящее время большое значение придается изучению механизмов влияния клинических и психосоциальных факторов на формирование и течение псориаза. Считается общепризнанным, что псориаз является аутоиммунным, генетически детерминированным заболеванием многофакторной природы, характеризующимся поражением кожи и патологическими изменениями в различных органах и системах [1, 2, 3]. При этом многими исследователями отмечается неоднозначная роль психосоциальных факторов в его формировании и развитии. По мнению авторов, в ряде случаев манифестация заболевания происходит в результате воздействия на человека психосоциальных факторов, которые лишь в тесной связи с основными факторами патогенеза провоцируют появление хронического дерматоза на коже [4, 5, 6]. Наличие негативных переживаний у больных псориазом также оказывает влияние на его течение. Отмечается, что такие клинические проявления кожного процесса, как тяжесть течения псориаза, обширность поражения кожи, выраженность субъективных симптомов, а также нарушение социального функционирования непосредственно связаны с психоэмоциональным фоном и могут формировать нозогенные реакции у больных псориазом. В ряде случаев речь идет о формировании вторичной невротической симптоматики [7]. С другой стороны, столкновение с психогенными стрессовыми факторами при взаимодействии с другими людьми, сопровождаемое негативными пережи-

ваниями, может стать фактором манифестации хронического дерматоза [5, 8].

Среди различных психосоциальных факторов особое место занимает враждебность и агрессивность. Угроза потери внешней привлекательности по типу убежденности в непоправимом уродстве или несоответствия в воображении образа «идеальной» внешности и существующего косметического изъяна, избегающее поведение, сенситивные реакции сопровождающиеся формированием агрессивного поведения, суицидных мыслей, враждебным отношением к окружающим, связывает иммунные и психологические механизмы, способствует формированию рецидивирующих патологических кругов [6, 9, 10, 11]. Фиксация больных на кожном процессе и его влиянии на социальное взаимодействие, сопровождаемая такими негативными эмоциями, как враждебность и агрессивность, в дальнейшем может способствовать уменьшению количества социальных контактов, а также снижению качества жизни. [8] Это, в свою очередь, будет оказывать влияние на длительность протекания кожного процесса, его тяжесть и частоту обострений.

В связи с преобладанием коморбидной психопатологической и патопсихологической симптоматики для врачей-дерматологов такие больные, как правило, становятся «трудными» для курации. Агрессивность, недоверие, враждебность больных, их неуверенность в том, что врач может им помочь, снижает качество взаимодействия между врачом и пациентом, что в свою очередь может привести к снижению ка-

чества оказания специализированной помощи в стационаре.

Таким образом, исследование взаимосвязей между клиническими параметрами и такими негативными эмоциями, как тревожность, разочарование, безнадежность, раздражительность, гнев у больных псориазом, представляется важным и актуальным. Данный подход соответствует современной парадигме биопсихосоциальной концепции болезни и обеспечит создание дифференцированных адресных программ в системе комплексной терапии больных псориазом.

**Цель исследования:** анализ связей негативного психоэмоционального состояния (враждебность и агрессивность) и тяжести течения псориаза у больных.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе дерматологических отделений Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения Городской кожно-венерологический диспансер. Обследовано было 95 человек в возрасте от 18 до 71 года, из них 37 (38,9%) женщин и 58 (61,1%) мужчин; средний возраст группы составлял от 41 до 50 лет  $\pm 1,84$ . После предварительного клинического собеседования для выявления проблем психологического спектра, таких как враждебность, агрессивность, пациентам было предложено заполнить следующие методики: Опросник выраженности психопатологической симптоматики SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised) [12]; Опросник для измерения уровня личностной агрессивности *Б. Баса, Р. Дарки* в адаптации Л.Г. Почебут [13]. Тяжесть течения псориаза оценивалась по индексу охвата и тяжести псориаза PASI [14].

Из исследования исключались больные с психическими расстройствами, сопутствующим органическим заболеванием центральной нервной системы, злоупотреблением психоактивными веществами (наркотики, алкоголь), тяжелыми соматическими заболеваниями.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ SPSS-17.0 с использованием описательной статистики (меры центральной тенденции, меры изменчивости), корреляционного анализа с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

### Результаты и их обсуждение

В разных исследованиях все чаще отмечается участие в патогенезе соматических заболе-

ваний таких негативных психоэмоциональных состояний, как враждебность и агрессивность. Так, враждебность рядом отечественных и зарубежных исследователей определяется как совокупность негативных отношений к актуально воспринимаемым объектам [15, 16, 17, 18]. Она рассматривается в рамках внутриличностных представлений индивидуумом картины мира. Являясь отношением или установкой к объектам окружающей действительности, враждебность формируется в процессе ее взаимодействия с этими объектами, а затем задает пристрастность в восприятии новых стимулов. В ряде случаев враждебное отношение к окружающим, помимо негативных мыслей и чувств, может проявлять себя в качестве агрессивного поведения. Поскольку враждебность как установка и агрессивность как склонность к агрессивному поведению по отношению к окружающим являются двумя отдельными феноменологическими единицами, то они могут проявлять себя или в виде поведенческих реакций, или в качестве особенностей личности, а их сочетание утяжеляет общий негативный фон.

Агрессивное поведение занимает особое место в поступках соматических больных. Проявляя себя в виде демонстрации превосходства или применения силы с целью причинения вреда или нанесения ущерба, оно также характеризуется направленностью — как на окружающих (гетероагрессия) так и на собственную личность (аутоагрессия) [13]. Снижение качества взаимодействия между врачом и агрессивным пациентом, недоверие, переживание больным косметического дефекта с формированием суицидных мыслей, вторичные невротические наслоения будут усиливать общий негативный фон и способствовать утяжелению течения кожного процесса [5, 10, 11].

Для определения степени тяжести заболевания в имеющейся выборке больных с целью дальнейшего анализа связей между негативными эмоциями и тяжестью кожного процесса использовалась клиническая методика индекс охвата и тяжести псориаза (PASI). Так, среднее значение индекса PASI в данной группе  $-21,44 \pm 15,08$ , что соответствует средней степени тяжести псориаза у больных данной группы. При исследовании враждебности был получен показатель  $-0,42 \pm 0,4$ , что соответствует верхней границе нормы по России ( $N=0,60$ ). Была обнаружена положительная корреляционная связь между индексом охвата и тяжести псориаза (PASI) и враждебностью ( $p \leq 0,05$ ). Таким обра-

зом, с повышением тяжести протекания кожного процесса происходит рост уровня враждебности, что может приводить к его проявлению на клиническом уровне. Таким образом, чем выше тяжесть течения псориаза, тем выраженнее негативный эмоциональный фон у больных. В дальнейшем при наличии психосоматического варианта течения заболевания враждебное отношение к окружающим может способствовать формированию в клинической картине длительного, торпидного течения. Это может объяснить образование в некоторых случаях патологических «порочных» кругов обострения заболевания. Также были выявлены сильные положительные корреляционные взаимосвязи между шкалами враждебность — вербальная агрессия ( $p \leq 0,01$ ), враждебность — предметная агрессия ( $p \leq 0,01$ ), враждебность — общая агрессия ( $p \leq 0,01$ ) и значимые корреляционные взаимосвязи между шкалами враждебность — эмоциональная агрессия ( $p \leq 0,05$ ) и враждебность — самоагрессия ( $p \leq 0,05$ ).

По результатам исследования, сочетанное проявление враждебных установок к окружению с вербальной, предметной и общей агрессией является наиболее вероятным у больных псориазом. Это находит свое отражение в таких поведенческих реакциях, как словесные оскорбления, «колкости», в попытках уязвить, обидеть собеседника. Также имеются попытки переноса агрессии на окружающие предметы, что в целом сопровождается снижением степени социальной адаптации. Имеющаяся у больных связь между враждебностью и эмоциональной агрессией, самоагрессией проявляется в виде отчуждения, недоброжелательности к окружающим, подозрительностью, аутоагрессивным поведением, которое может сопровождаться как и невротическими экскорациями (компульсивным самоповреждением кожи, расчесыванием), так и формированием суицидных мыслей.

Таким образом, повышение уровня враждебности сопровождается ростом агрессии у больных, что оказывает негативное влияние на отношения между больным и лечащим врачом, родственниками, другими пациентами, и способствует формированию условий для психогенного обострения заболевания.

Исследование уровня личностной агрессивности показало, что для больных псориазом наиболее характерны вербальная агрессия ( $4,01 \pm 1,7$ ) и самоагрессия ( $3,43 \pm 1,53$ ) (рис. 1).

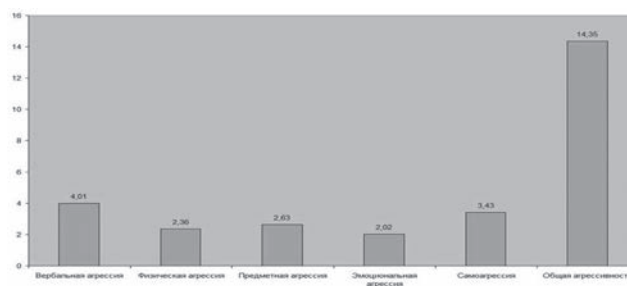


Рис. 1 Виды агрессивного поведения

Наряду с тем, что данные показатели находятся на среднем уровне, а остальные типы агрессивного поведения — на низком уровне, для больных наиболее характерно выражение агрессии вербально, в словах, по отношению к другому человеку, отсутствие мира и согласия с самим собой, беззащитность в агрессивной среде, аутоагрессивное поведение. Другие варианты агрессивного поведения, такие как «смещение» своей агрессии на окружающие предметы, эмоциональное отчуждение, неприязнь, подозрительность к окружающим людям, у данной группы больных встречаются реже.

Таким образом, в соответствии с целью исследования у больных с псориазом была выявлена взаимосвязь между тяжестью протекания кожного процесса и враждебностью. При утяжелении течения псориаза у больных могут наблюдаться клинические проявления враждебности, которые в ряде случаев могут сопровождаться агрессивным поведением как по отношению к окружающим, так и по отношению к собственной личности. Формирование негативного психоэмоционального фона способствует самоизоляции больного, ухудшает сотрудничество между врачом и пациентом, влияет на тяжесть протекания кожного процесса и в целом снижает качество оказания специализированной помощи. Существующая кожная симптоматика и спровоцированные ею негативные переживания сами по себе обладают психотравмирующим действием. Запуская прогредиентное торпидное течение заболевания с образованием волн обострения «внутри» рецидива, враждебность и агрессивность участвуют в формировании так называемого патологического «порочного» круга в течении хронического дерматоза.

### Заключение

Полученные результаты позволяют прогнозировать негативные последствия при специализированной дерматотропной терапии (частые рецидивы, тяжесть, торпидность тече-

ния дерматоза, формирование патологических «порочных» кругов) у больных псориазом, а также в целом, в социальном плане, для дальнейшей профилактики/реабилитации больных во время ремиссии заболевания. Возможность коррекции негативного психоэмоционального фона, сопровождающегося враждебностью, агрессивностью, посредством психокоррекции и психотерапии позволит улучшить качество оказания медицинской специализированной помощи, повысить уровень взаимодействия между врачом и пациентом, а в дальнейшем будет способствовать повышению качества социальной адаптации таких больных. Внедрение фокусных психокоррекционных мероприятий, направленных на снижение уровня негативных переживаний у больных с позиций биопсихосоциальной модели болезни человека, будет способствовать укреплению психологических ресурсов личности и повышению качества жизни больных псориазом.

### Литература

1. Молочков В. А., Бадокин В. В., Альбанова В. И. и др. Псориаз и псориатический артрит. Москва: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия, 2007. 300 с.
2. Родионов А. Н. Кожные и венерические заболевания: Полное руководство для врачей. СПб.: Наука и техника, 2012. 1200 с.
3. Терлецкий О. В., Разнатовский К. И., Григорьев Г. И. Псориаз: Руководство по диагностике и терапии разных форм псориаза и псориатического артрита. СПб., 2014. 486 с.
4. Довжанский С. И., Пинсон И. Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2006. № 1. С. 14–19.
5. Дороженко И. Ю. Психические расстройства, коморбидные хроническим дерматозам // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2009. №3. С. 18–25.
6. Panconesi E., Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology: the psychobiologic pattern of psychosomatics // Dermatologic Clinics. 1996. Vol. 14. Iss. 3. P. 399–422.
7. Карвасарский Б. Д. Клиническая психология. СПб: Питер, 2014. С. 896.
8. Новицкая Н. Н. Влияние псориаза на качество жизни больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2009. С. 22.
9. Дороженко И. Ю. Психодерматология (психосоматические аспекты хронических дерматозов). Обзор литературы. Часть 1 // Психические расстройства в общей медицине. 2008. № 1. С. 41–47.
10. Дороженко И. Ю. Психотропные средства в психосоматике (на модели психодерматологии) // Психические расстройства в общей медицине. 2011. № 1. С. 46–51.
11. Gupta M., Gupta A. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis // British Journal of Dermatology. 1998. Vol. 139. P. 846–850.
12. Абабков В. А., Исурина Г. Л., Кайдановская Е. В. и др. Разработка методики интерперсональной психотерапии для лечения невротических расстройств и оценка ее эффективности: Методические рекомендации. СПб.: Изд-во СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2004. С. 50.
13. Почебут Л. Г., Чикер В. А. Организационная социальная психология: Учебное пособие. СПб., 2002. 298 с.
14. Адашкевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Медицинская книга, 2004. 165 с.
15. Ениколопов С. Н. Психология враждебности в медицине и психиатрии // Терапия психических расстройств. 2007. № 1. С. 18–22.
16. Киселева М. Г. Личностные черты и риск возникновения сердечно-сосудистой патологии [Электронный ресурс] // Теория и практика общественного развития. 2012. № 3. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://teoria-practica.ru>, свободный.
17. Кузнецова С. О., Абрамова А. А. Враждебность и психическое здоровье [Электронный ресурс] // Психология и право. 2011. № 2. — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://psyjournals.ru/psyandlaw>, свободный.
18. Соловьева С. Л. Критерии нормы в клинической психологии [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России. 2014. № 3 (26). — Электрон. дан. — Режим доступа: <http://mrj.ru>, свободный.

*А.Г. Ружинских*

*Тел.: +7-921-924-20-31,*

*E-mail: rigel@rambler.ru*

**С. Л. Соловьева, А. Г. Ружинских** Взаимосвязи клинических и социально-психологических характеристик враждебности и агрессивности у больных псориазом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2015. — Том 7, № 3. — С. 113–117.

THE RELATIONSHIP OF CLINICAL AND SOCIO-PSYCHOLOGICAL  
CHARACTERISTICS OF HOSTILITY AND AGGRESSION IN PATIENTS  
WITH PSORIASIS

*Solovjeva S.L., Ruzhinskikh A.G.*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia  
State Budgetary Institution of Health, Hospital of Dermatology and Venereology, Saint-Petersburg, Russia

The article presents the current idea of the relationship between negative emotions and severity of psoriasis. It concludes investigations of the relationship between such negative feelings as hostility, aggressiveness and severity of chronic dermatosis; consideration of various variants of aggressive behavior and their relation to hostility. The article gives recommendations for enhancing the quality of care in hospitals for patients with psoriasis with a hostile, aggressive behavior.

**Keywords:** hostility, aggressiveness, aggressive behavior, biopsychosocial model of disease, psoriasis, PASI, psychosocial factors.

**Authors**

A.G. Ruzhinskikh  
Tel.: +7-921-924-20-31,  
E-mail: rigel@rambler.ru

S.L. Solovjeva, A.G. Ruzhinskikh The relationship of clinical and socio-psychological characteristics of hostility and aggression in patients with psoriasis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 113–117.

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)

*М.А. Беляева<sup>1</sup>, С.А. Бобров<sup>1</sup>, С.В. Латин<sup>2</sup>*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

Литературный обзор посвящён проблеме репродуктивных потерь, связанных с нарушениями иммунных механизмов, обеспечивающих прогрессирование беременности. Повышение экспрессии цитокинов Т-хелперов 1-го типа лежит в основе иммунной этиологии репродуктивных потерь. Снижение активности Т-регуляторных лимфоцитов приводит к развитию привычного невынашивания беременности. Представлены важнейшие механизмы цитокиновой регуляции прогрессирования беременности. Рассмотрены основные аутоиммунные состояния, ведущие к гибели плода: антифосфолипидный синдром, повышение активности натуральных киллеров, совместимость супругов по системе HLA, наличие антинуклеарных, антигистоновых, антиспермальных антител и антител к хорионическому гонадотропину человека. Представлены современные патогенетически обоснованные методы медикаментозной коррекции иммунологических механизмов привычного невынашивания беременности.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности иммунологической этиологии, антифосфолипидный синдром.

### Введение

Среди важнейших проблем практического акушерства одно из ведущих мест занимает невынашивание беременности. Несмотря на многочисленные и высокоэффективные методы диагностики и лечения, разработанные в последние годы, частота данной патологии составляет 20% и не имеет тенденции к снижению [1]. Согласно определению ВОЗ, привычным невынашиванием беременности (ПНБ) принято считать наличие в анамнезе у женщины трёх и более самопроизвольных аборт подряд в сроке до 22 недель. При ПНБ частота аномального кариотипа эмбриона намного ниже, чем при спорадическом невынашивании. Установлено, что после двух самопроизвольных абортов частота прерывания последующей беременности составляет 20–25%, а после трех – 30–45% [2].

Невынашивание беременности может иметь характер спорадического прерывания беременности, что рассматривают как проявление естественного отбора с высокой частотой (до 60%) аномального кариотипа эмбриона. В отличие от спорадического, привычная потеря беременности (бездетный брак) сопровождается 3-5% супружеских пар и имеет важное социальное и демографическое значение.

Потери беременностей можно классифицировать в зависимости от времени наступления прерывания беременности: пре-имплантация,

пери-имплантация и пост-имплантация. Клинически, привычные преимплантационные потери проявляются бесплодием неясной этиологии, периимплантационные потери – «биохимической» беременностью, и постимплантационные потери – ПНБ [3].

Основные причины ПНБ представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Основные причины привычного невынашивания беременности (Сидельникова В. М.) [1]

Основные причины привычного невынашивания беременности	Частота %
Генные и хромосомные нарушения	5
Пороки развития матки	7
Истмико-цервикальная недостаточность	5
Аномалия кровоснабжения матки	8
Эндокринные факторы	15
Инфекционные факторы	10
Иммунологические факторы	50

Достоверной причиной ПНБ являются хромосомные нарушения. Повторные выкидыши, как правило, происходят на одной и той же стадии беременности. Хромосомные наруше-

ния могут приводить к нарушению беременности уже с момента гестации, хотя чаще всего выкидыши происходят на сроках до 11 недель беременности. Прерывание беременности вследствие анатомических аномалий могут происходить как в первом, так и во втором триместрах беременности. Выкидыши, обусловленные избытком или недостатком тех или иных гормонов, чаще всего происходят до 10 недель беременности, в то время как аутоиммунные процессы нарушают течение беременности, как правило, после 10 недель [4]. Другие факторы могут приводить к прерыванию беременности в любом триместре. В 50% случаев ПНБ этиология остаётся неизвестной, однако многие авторы указывают на значимую роль неадекватного ответа иммунной системы организма женщины на беременность [4]. Причиной репродуктивных потерь в этом случае считают нарушения иммунных механизмов, обеспечивающих нормальное оплодотворение, имплантацию, плацентацию, инвазию трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности [5].

#### **Иммунологические механизмы формирования привычного невынашивания беременности**

Выделяют аутоиммунные и аллоиммунные причины ПНБ. При аутоиммунных механизмах ПНБ иммунный ответ матери направлен против собственных тканей. При аллоиммунных реакциях иммунный ответ направлен против тканей плода. К наиболее часто встречающимся аутоиммунным нарушениям относят наличие в сыворотке крови антифосфолипидных, анти-тиреоидных, антинуклеарных антител, антител к хорионическому гонадотропину человека, двуспиральной ДНК. К аллоиммунным нарушениям относят наличие у супругов повышенного (более трёх) числа общих антигенов главного комплекса гистосовместимости, низкую концентрацию блокирующих факторов и повышенное содержание клеток натуральных киллеров (НК). Кроме того, при аллоиммунных нарушениях в эндометрии и сыворотке крови матери, выявляются эмбриотоксические антитела [6, 7].

Учитывая распространённость и актуальность данной проблемы, международными экспертами введено новое понятие – Привычное Невынашивание Беременности Иммунологической Этиологии (Recurrent Spontaneous Abortion of Immunological Origin-RSAI). Предполагают, что одной из причин RSAI являются нарушения баланса провоспалительных цитоки-

нов [8]. После открытия в 1980 году различных популяций Т-клеток, толерантность материнского организма к аллогенности плода объясняли соотношением Т-хелперов первого и второго типов (Тх-1 и Тх-2). Как известно, Тх-1 тип ответа характеризуется продукцией провоспалительных цитокинов: интерферона – гамма (ИФН- $\gamma$ ), интерферона – альфа (ИФН- $\alpha$ ), фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 и преимущественно клеточными реакциями иммунитета. Тх-2 тип ответа характеризуется продукцией противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-10, трансформирующего фактора роста – бета (ТРФ- $\beta$ ) и индукцией гуморального иммунного ответа. Предполагают, что при нормальном течении беременности преобладает Тх-2 тип иммунного ответа, тогда как переход от преимущественно гуморального (Тх-2) к преимущественно клеточному иммунному ответу (Тх-1) ведет к преждевременному прерыванию беременности. Определено, что у женщин с RSAI лимфоциты периферической крови продуцируют значительно более высокие соотношения Тх-1 и Тх-2, ИФН- $\gamma$  / ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  / ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  / ИЛ-10 в CD4 Т-хелперах 1-го типа по сравнению с контрольной группой. Значительное повышение экспрессии цитокинов Т-хелперов 1-го типа в этих активированных клетках может лежать в основе иммунной этиологии репродуктивных потерь [9].

В последние годы особая роль в обеспечении выживания плода в материнском организме отдаётся Т-регуляторным лимфоцитам (Т-рег), которые вносят особый вклад в поддержание иммунологической толерантности к плодово-плацентарному комплексу на протяжении беременности. Т-рег подавляют активность Т-хелперов как 1, так и 2 типа против аллоантигенов плода. Число циркулирующих в крови Т-рег увеличивается в ранние сроки беременности, достигает максимума во втором триместре и снижается после родов до исходного уровня, характерного для небеременных женщин. В случае самопроизвольного аборта содержание Т-рег в децидуальной оболочке и периферической крови снижается до уровня, наблюдаемого у небеременных женщин. Т-рег относят к одному из 4 основных классов Т-хелперов, который, вместе с Т-хелперами 1, 2, 17 типа, отличается от других классов своей ролью в обеспечении иммунологической толерантности организма [10,11,12]. Известно, что Т-рег осуществляют иммунорегуляцию за счет продукции важнейших иммунорегуляторных цито-

кинов, таких как TRФ-β и ИЛ-10 [13]. Установлено, что TRФ-β может трансформировать Т-х в Т-рег *in vitro*. Снижение экспрессии TRФ-β на поверхности Т-рег приводит к активации иммунной системы материнского организма против плодово-плацентарного комплекса и нарушает процессы имплантации, плацентации, инвазии трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности [14].

Обе популяции Т-рег (естественные и индуцированные Т-рег) экспрессируют на своей поверхности транскрипционный фактор forkhead box transcription factor (Foxp3). Foxp3 контролирует развитие и дифференцировку Т-рег. Индукция Foxp3 гена в нормальных наивных Т-клетках преобразует их в Т-рег-подобные клетки, осуществляющие свои супрессивные функции как *in vivo*, так и *in vitro*. Снижение уровня Foxp3 в эндометрии приводит к снижению дифференцировки Т-рег, что нарушает имплантацию плодного яйца [15].

В течение беременности большинство материнских лимфоцитов, находящихся в полости матки, являются натуральными киллерами (НК-клетками). Материнские НК-клетки взаимодействуют с клетками трофобласта плода, которые экспрессируют антигены тканевой совместимости HLA-G и HLA-C аллели от обоих родителей. Иммуноглобулиноподобные рецепторы клеток-киллеров (КИР-рецепторы) являются молекулами, находящимися на поверхности НК-клеток и регулируют их функцию. КИР-рецепторы, взаимодействуют с HLA-C лигандами клеток трофобласта, что блокирует клеточную цитотоксичность против клеток трофобласта. Специфические комбинации материнского КИР генотипа и фенотипов отцовских HLA-C генотипов широко распространены у женщин с ПНБ. Многие исследования свидетельствуют о том, что у женщин с имплантационными потерями НК-клетки экспрессируют более низкие уровни КИР-рецепторов, чем в контрольной группе. Обратная регуляция этих ингибиторных рецепторов может определять их неспособность распознавать соответствующие HLA-лиганды и, как результат, повышать цитотоксичность НК-клеток против клеток трофобласта [16].

Общепризнанным аутоиммунным состоянием, ведущим к гибели эмбриона/плода, в настоящее время является антифосфолипидный синдром (АФС). По данным различных авторов, частота АФС в популяции достигает 5%, а среди пациенток с ПНБ составляет 27–42%. Без патогенетической терапии гибель плода происходит

у 85–90% женщин, имеющих антифосфолипидные антитела (АФА) [3]. Установлено, что молекулы фосфолипидов являются нормальными компонентами клеточных мембран. АФА обнаруживаются при многих патологических состояниях и способны повреждать клетки эндотелия и мембрану тромбоцитов, ингибировать синтез простагландинов и нарушать активацию протеина С. Результатом их синтеза является повышение адгезии тромбоцитов и относительное увеличение уровня тромбоксана, что в целом повышает частоту тромбозов в сосудах маточно-плацентарного комплекса и приводит к потере беременности или к внутриутробной задержке развития плода [3].

В то время как роль АФА в патофизиологии ПНБ хорошо доказана, значимость АФА при бесплодии является спорной, особенно у женщин после искусственного оплодотворения и переноса эмбриона. Главный эффект АФА, способствующий снижению имплантации – влияние на эмбрион в стадии преимплантации. Преимплантационные эмбрионы под влиянием АФА не имплантируются, даже если они были перенесены в матку, не подвергнувшись влиянию АФА. Женщины с повышенными АФА после ЭКО и переноса эмбриона имеют большую частоту морфологически аномальных преимплантационных эмбрионов, чем женщины с нормальным уровнем АФА. Таким образом, АФА имеют 3 точки патологического воздействия: эндотелиальные клетки, клетки трофобласта и преимплантационные эмбрионы. Прямой токсический эффект на преимплантационный эмбрион приводит к имплантационным потерям после ЭКО и переноса эмбриона.

К другим иммунологическим причинам ПНБ относятся: совместимость супругов по системе HLA и связь ныне известных антигенов системы HLA с нарушением репродуктивной функции; наличие антинуклеарных и антигистоновых антител, наличие антиспермальных антител, наличие антител к хориотоническому гонадотропину (ХГЧ) [17].

#### **Медикаментозная коррекция иммунологических механизмов привычного невынашивания беременности**

Лечение ПНБ имеет патогенетические подходы. Терапия АФА включает назначение низких доз аспирина и введение гепарина в течение всей беременности, который не проходит через плаценту из-за большой молекулярной массы. Предпочтение должно отдаваться низкомолекуляр-



ным гепаринам. Другими подходами к лечению АФС являются плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулинов. Плазмаферез в настоящий момент не рассматривается как эффективный метод лечения ПНБ, поскольку целый ряд исследований показал отсутствие эффекта в тех случаях, когда он применялся изолированно. Использование внутривенных иммуноглобулинов доказало свою эффективность в отношении аутоиммунных заболеваний [3].

Недавно было показано, что внутривенное введение иммуноглобулина человека (Intravenous immunoglobulin, IV Ig) повышает уровень рождаемости у женщин с неудачными попытками ЭКО. Кроме того выявлено, что помимо повышения АФА, повышение циркулирующих НК-клеток, а также повышение НК-цитотоксичности являются предикторами удачной беременности после лечения IVIg. Подавление активности НК-клеток при помощи IVIg ранее была продемонстрирована как *in vitro*, так и *in vivo*. Механизмы, с помощью которых IVIg повышает уровень живорождения, включают: снижение киллерной активности НК-клеток, повышение активности Т-супрессоров, подавление продукции аутоантител В-клетками, воздействие на Fc рецепторы, включая связывание комплемента Fc компонентом IgG [18].

В состав комплексного лечения ПНБ некоторые авторы рекомендуют включать интралипид – препарат растительного и животного происхождения, содержащий полиненасыщенные жирные кислоты и фосфолипиды. Результаты ряда исследований установили, что интралипид может модулировать иммунную функцию, включая супрессию НК-цитотоксичности и выработку провоспалительных цитокинов. Интралипид показал эквивалентную IVIg эффективность в подавлении НК-цитотоксичности как *in vivo*, так и *in vitro*. Частота наступления беременности на цикл лечения интралипидом у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе и повышением НК клеточной активности составила 52%. Из тех, кто забеременел, частота самопроизвольных абортс составила 9%, живорождения/прогрессирующей беременности – 91%.

При сравнении исходов беременностей у женщин с анамнезом репродуктивных потерь и повышенной НК цитотоксичностью, получавших лечение интралипидом, с исходами у женщин, получавших IV Ig, значимых различий выявлено не было. Общая частота живорожде-

ния/прогрессирования беременности на цикл лечения составляла 61% для женщин, получавших интралипид и 56% для беременных, получавших IVIg [19].

Согласно данным последних лет, важную роль в предупреждении самопроизвольных абортс и поддержании беременности на ранних сроках играет прогестерон и его воздействие на рецепторы прогестерона в эндометрии. На ранних сроках гестации прогестерон, продуцируемый желтым телом, играет роль в подготовке эндометрия к имплантации, а позднее в поддержании роста и развития эмбриона. В связи с этим, препараты прогестерона широко используются в терапии невынашивания беременности. На сегодняшний день активно изучается роль прогестерона в терапии невынашивания беременности во втором и третьем триместрах беременности. Прогестерон оказывает влияние не только на миометрий и амниотическую мембрану, но и на состояние шейки матки, контролируя её созревание. Существует мнение, что применение препаратов прогестерона и его аналогов является одним из перспективных методов сохранения беременности у женщин, имеющих как гормональные, так и иммунологические проблемы невынашивания [20]. Результаты международного исследования по предотвращению невынашивания беременности (PROMIS- Prevention of Miscarriage Study, 2005) доказали, что применение перорального дидрогестерона на ранних сроках беременности улучшает исходы беременности у женщин с ПНБ [21]. Эти данные подтверждаются результатами других исследований, доказавших более высокую эффективность препаратов дидрогестерона, по сравнению с препаратами микронизированного прогестерона, у женщин с доказанной клинически и с помощью УЗИ ретрохориальной гематомой [22].

### Заключение

Таким образом, в заключении следует отметить, что проблема репродуктивных потерь остаётся до конца нерешенной, несмотря на внедрение современных методов её диагностики и лечения. Развитие молекулярной иммунологии и трансплантационной биологии в области акушерства и гинекологии способствует формированию новых взглядов на эту проблему. В арсенале средств иммунотерапии ПНБ в будущем могут быть факторы роста цитокинов, антицитокиновые антитела, растворимые рецепторы цитокинов и антилимфоцитарные антитела. Во многом

реализация такого лечения зависит от выявления и изучения инициализирующих антигенов, запускающих каскад иммунных реакций, приводящих к прерыванию беременности.

### Литература

1. *Сидельникова, В. М.* Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 24–27.
2. Акушерство и гинекология: привычное невынашивание беременности. Клинические рекомендации. /Под редакцией В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 540с.
3. *Carolyn, B.C.* Does the immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births/ B. C. Carolyn, B. Coulam, B. Acacio// American journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol. 37. – P. 296–303.
4. *Vojnosanit, P.* Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions. / D.R. Janosević, V. Lilić, A.T. Pavlović [et al.]// American journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol.68. – P. 41–45.
5. *Sasaki, Y.* Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion. / M. Sakai, S. Miyazaki, S. Higuma [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2004. – Vol. 10. – P. 347–353.
6. *Leber, A.* Regulatory T-cells and their role in pregnancy. /A. Leber, A. Teles, C. Zenclussen.// American journal of reproductive immunology. – 2010. – Vol. 63. – P. 445–459.
7. *Annacker, O.* On the ontogeny and physiology of regulatory T cells / O. Annacker, R. Pimenta-Araujo, O. Burlen-Defra noux // Immunol. Rev. – 2001. – Vol. 182. – P. 5–17.
8. *Kenneth, D.* Immune Etiology of Recurrent Pregnancy Loss and Its Diagnosis. //American Journal of Reproductive Immunology. – 2011. – Vol. 66. – P. 319–325.
9. *Winger, E.E.* Elevated preconception CD56+16+ and/or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF / J.L. Reed, [et al.]// Am. J. Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 66. – P. 394–403.
10. *Annacker, O.* On the ontogeny and physiology of regulatory T cells / O. Annacker, R. Pimenta-Araujo, O. Burlen-Defra noux // Immunol. Rev. – 2001. – Vol. 182. – P. 5–17.
11. *Fontenot, J.D.* Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny. / J.D. Fontenot [et al.] // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 7. – P. 901–906.
12. *Fontenot, J.D.* Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells / J.D. Fontenot, M.A. Gavin, A.Y. Rudensky // Nat. Immunol. – 2003. – Vol. 4. – P.330–336.
13. *Бацкалевич, Н.А.* Оценка иммунитета в обосновании иммунотропной терапии энтеровирусных менингитов / Н.А. Бацкалевич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – №3. – С. 20–24.
14. *Hirahara, K.* The majority of human peripheral blood CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells bear functional skinhoming receptors/ K. Hirahara [et al.] // Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 488–4494.
15. *Sasaki, Y.* Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion / Y. Sasaki [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 10. – P. 347–353.
16. *Wang, S.* Recurrent miscarriage is associated with a decline of decidual natural killer cells expressing killer cell immunoglobulin-like receptors specific for human leukocyte antigen C / S. Wang [et al.] // J. Obstet Gynaecol Res. – 2014. – Vol. 40. – P. 1288–1295.
17. *Caulam, C.B.* Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer/ C.B. Caulam, R.G. Roussev // J. Assist. Reprod. Genet. – 2003. – Vol. 20. – P. 58–62.
18. *Clarc, D.A.* Is intravenous immunoglobulins efficacious in early pregnancy failure. A critical review and meta-analysis of patients who fail in vitro fertilization and embryo transfer / D.A. Clarc, C.B. Coulam, R.B. Strickler // J. Assist. Reprod. Genet. – 2006. – Vol. 23. – P. 1–13.
19. *Shreeve, N.* Intralipid therapy for recurrent implantation failure: new hope or false dawn? / N. Shreeve, K. Sadek // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 93. – P. 38–40.
20. *Межевитинова, Е.А.* Прогестагены в контрацепции / Е.А.Межевитинова// Гинекология. – 2001. – №2. – С.20–23.
21. *Walch, K.* Oral dydrogesterone treatment during the first trimester of pregnancy: the prevention of miscarriage study (PROMIS). A double-blind, prospectively randomized, placebo-controlled, parallel group trial / K. Walch [et al.] // Fetal Neonatal Med. – 2005. – Vol. 18. – P. 265–269.
22. *Пелинеску-Ончул, Д.* Применение дидпрогестерона в лечении субхорионической гематомы // Гинекология. – 2008. – №2. – Том 10. – С. 63–67.

---

*М.А. Беляева*

*Тел.: 8-952-352-22-55*

*E-mail: sharbon1988@mail.ru*

**М.А. Беляева, С.А. Бобров, С.В. Лапин** Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 3. – С.118–123.

## **CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INTERACTIONS IN THE RECURRENT MISCARRIAGE AND THEIR CORRECTION METHODS**

*M. A. Belyaeva<sup>1</sup>, S.A. Bobrov<sup>1</sup>, S.V. Lapin<sup>2</sup>*

North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov,  
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

The review is devoted to the problem of reproductive losses associated with impairment of the immune mechanisms which ensure the normal pregnancy progression. Increased expression of cytokines by T-helper type 1 cells underlies the immune etiology of reproductive losses. Decrease in regulatory T-cells activity leads to the development of recurrent spontaneous abortion. The most important mechanisms of pregnancy progression cytokine regulation are presented. The main autoimmune conditions leading to fetal death are: antiphospholipid syndrome, increased activity of natural killer cells, compatibility in the HLA system, the presence of antinuclear, antigonadotropin, sperm antibodies and Human chorionic gonadotropin antibodies. The modern methods of pathogenetic therapy of recurrent spontaneous abortion are reviewed.

**Key words:** Recurrent Spontaneous Abortion of Immunological Origin, antiphospholipid syndrome.

### **Authors**

M. A. Belyaeva

Tel.: 8-952-352-22-55

E-mail: sharbon1988@mail.ru

M. A. Belyaeva, S.A. Bobrov, S.V. Lapin Clinical and immunological interactions in the recurrent miscarriage and their correction methods // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 3 – P.118–123.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц вверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписуночные подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. По усмотрению редколлегии статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.