

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 • № 4 • 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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.
Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98 E-mail: vestnik@szgmu.ru
Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в сети Интернет (www.elibrary.ru), szgmu.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

- О.Г. Хурицлава, М.В. Авдеева, В.В. Ващенко, В.С. Лучкевич, Д.Л. Логунов*
ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ НОРМАТИВНО-ЦЕЛЕВЫХ ИНДИКАТОРОВ ДЛЯ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ПОТРЕБНОСТИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВО ВРАЧАХ-СПЕЦИАЛИСТАХ 7
- В.И. Мазуров, С.В. Столов, И.Б. Беляева, Е.А. Трофимов*
УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА..... 13
- А.Я. Фисун, В.В. Уйба, О.Г. Хурицлава, А.Н. Бельских, М.А. Волох, Н.Е. Мантурова, Г.Г. Хубулава, С.Н. Турченко, А.Ф. Лесняков, А.Е. Скворцов, А.С. Самойлов, С.Э. Восканян, К.К. Губарев, В.Л. Виноградов*
АЛГОРИТМ ВЫПОЛНЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ СЛОЖНОГО КОМПЛЕКСА ТКАНЕЙ ЛИЦА. ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ 24
- А.К. Иорданишвили, К.А. Овчинников, Л.Н. Солдатова, А.А. Сериков, В.В. Самсонов*
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА И ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ..... 31
- А. В. Сотников, М. В. Мельников, Р. В. Эльмаджи, Г. Н. Горбунов*
К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ МЕДИАСТИНИТА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 38
- В.В. Елисеев, Т.В. Кулишова*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИИ ХОДЬБЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ФОРМЕ СПАСТИЧЕСКОЙ ДИПЛЕГИИ 43
- Р.Ю. Селиверстов, М.И. Зарайский, А.А. Сазанов, Е.Е. Зуева, С.В. Лобзин, А.Ф. Гурчин, Н.В. Стерликова, К.П. Гайдаенко, М.Б. Волов, О.И. Тимонина, Н.В. Толстых*
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОРНК-21 В МОНИТОРИНГЕ РОСТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ..... 47
- Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина, Н.В. Ворохобина, К. Григорян, А.А. Лисицын, Е.В. Обьедкова*
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКОВ РАЗЛИЧНЫМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ 52

ОБЗОР

- Л.М. Мяскина, В.М. Тришин, А.В. Филлин*
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЖОГОВЫХ РУБЦОВЫХ СУЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА И ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДИК ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕГО ПРОХОДИМОСТИ (ОБЗОР)..... 58
- С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, Д.Г. Лисовец, А.М. Сарана, Е.А. Юркина, А.К. Юркин, С.В. Макаренко, Н.А. Кленкова, А.Ю. Анисенкова, А.А. Сахаровская, О.С. Готов, А.С. Готов, А.Г. Максимов*
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 66

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Е.Л. Думов, М. Nöcker-Ribaupierre, Н.В. Андрущенко, А.С. Иова*
МУЗЫКОТЕРАПИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ: УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ 76

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- В.Н. Филатов, И.И. Хайруллин, Ф.Н. Кадыров*
ПРОЦЕССНЫЙ ПОДХОД В УПРАВЛЕНИИ МНОГОПРОФИЛЬНЫМ СТАЦИОНАРОМ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ 84

<i>И.М. Барсукова</i> РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА КЛЮЧЕВЫХ ИНДИКАТОРОВ РАБОТЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	94
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>С.В. Лобзин, В.И. Головкин, М.В. Фоминцева, Е.А. Юркина, И.И. Кула</i> ВАРИАНТ ГЕРПЕС-АССОЦИИРОВАННОЙ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ С СИНДРОМОМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА	101
<i>И.Ю. Лукьянова, Т. П. Мишина, Р. А. Моисеева</i> ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И МИОКАРДИТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	105
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	112

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

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

THE PROBLEMATIC ISSUES OF USING MODERN NORMATIVE INDICATORS FOR AN OBJECTIVE ASSESSMENT OF NEEDS PRIMARY HEALTH CARE IN THE SPECIALIST 12

V.I. Mazurov, S.V. Stolov, I.B. Belyaeva, E.A. Trofimov

THE PARTICIPATION OF IMMUNE AND INFLAMMATORY MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS..... 22

A.Y. Fisun, V.V. Ujba, O.G. Khurtsilava, A.N. Belskih, M.A. Volokh, N.E. Manturova, G.G. Khubulava, S.N. Turchenjuk, A.F. Lesnyakov, A.E. Skvortsov, A.S. Samoilo, S.Je. Voskanjan, K.K. Gubarev, V.L. Vinogradov

AN ALGORITHM FOR THE FACIAL COMPOSITE TISSUE ALLOGRAFT TRANSPLANTATION. THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE 30

A.K. Iordanishvili, K.A. Ovchinnikov, L.N. Soldatova, A.A. Serikov, V.V. Samsonov

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF EFFECTIVE TREATMENT OF DISEASES OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AND MASTICATORY MUSCLES IN DENTAL PRACTICE..... 37

A.V. Sotnikov, V.M. Melnikov, R.V. Almadi, G.N. Gorbunov

AN APPROACH FOR MEDIASTITIS PREVENTION IN PATIENTS FOLLOWING CARDIAC SURGERY 42

V.V. Eliseev, T.V. Kulishova

EFFICIENCY OF GAIT FUNCTION CORRECTION AT PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY IN THE FORM OF SPASTIC DIPLEGIA 46

R.Yu. Seliverstov, M.I. Zarayskiy, A.A. Sazanov, E.E. Zueva, S.V. Lobzyn, A.F. Gurchin, N.V. Sterlikova, K.P. Gaidaenko, M.B. Volov, O.I. Tymonin, N.V. Tolstyh

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MICRORNA-21 EXPRESSION IN MONITORING OF TUMOR PROGRESSION WITH CEREBRAL GLIOMAS 51

L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina, N.V. Vorokhobina, K. Grigoryan, A.A. Lisitsin, E.V. Obedkova

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ADRENOCORTICAL INCIDENTALOMAS WITH DIFFERENT LABORATORY TECHNOLOGIES 57

REVIEW

L.M. Myaukina, V.M. Trishin, A.V. Filin

BURN STRICTURE OF THE ESOPHAGUS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND THE POSSIBILITY OF ENDOSCOPIC TREATMENT..... 65

S.G. Sherbak, T.A. Kamiliva, D.G. Lisovetch, A.M. Sarana, E.A. Jurina, A.K. Jurkin, S.V. Makarenko, N.A. Klenkova, A.J. Anisenkova, A.A. Saharovskaia, O.S. Glotov A.S. Glotov, A.G. Maximov

GENETIC POLYMORPHISM OF HAEMOSTASIS..... 75

HEALTH CARE

E.L. Dumov, M. Nöcker-Ribaupierre, N.V. Andrushchenko, A.S. Iova

MUSIC THERAPY OF PREMATURE NEONATES: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS 83

PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

V.N. Filatov, I.I. Khayrullin, F.N. Kadyrov

THE PROCESS APPROACH IN THE MANAGEMENT OF A MULTI-HOSPITAL, AS A TOOL IMPROVE ITS EFFICIENCY 93

I.M. Barsukova

RATING ASSESSMENT OF KEY INDICATORS OF WORK
OF THE EMERGENCY MEDICAL SERVICE..... 100

CASE REPORT

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, M.V. Fomintseva, E.A. Yurkina, I.I. Kula

VARIANT OF HERPES-ASSOCIATED DEMYELINATION
WITH MULTIPLE SCLEROSIS SYNDROME 104

I.Yu. Loukianova, T. P. Mishina, R.A. Moiseeva

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS: ACUTE CORONARY SYNDROME
AND MYOCARDITIS (CLINICAL OBSERVATION) 111

INSTRUCTION TO AUTOR..... 112

ПРОБЛЕМНЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ НОРМАТИВНО-ЦЕЛЕВЫХ ИНДИКАТОРОВ ДЛЯ ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ПОТРЕБНОСТИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВО ВРАЧАХ-СПЕЦИАЛИСТАХ

О.Г. Хурицлава¹, М.В. Авдеева¹, В.В. Ващенко², В.С. Лучкевич¹, Д.Л. Логунов¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты определения потребности типичной городской поликлиники во врачебных кадрах в соответствии с рекомендованными нормами нагрузки на врачебные должности. Показано, что существующая федеральная методика обладает рядом недостатков, так как не учитывает различия в единицах измерения объёма амбулаторной медицинской помощи, которая может исчисляться не только однократными посещениями, но и законченными случаями лечения заболевания. В частности, согласно расчётным данным, сделанным по федеральной методике, в городской поликлинике следовало бы сократить 55 штатных врачебных должностей из-за их переизбытка. Однако в действительности для поликлиники характерен не профицит, а дефицит врачебных кадров. Данное разногласие объясняется тем, что из общего числа состоявшихся за год посещений 55,3% составили законченные случаи лечения заболеваний в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи. Потому на современном этапе развития кадрового планирования крайне актуально усовершенствование федеральной методики расчёта потребности медицинских организаций во врачебных кадрах за счёт разработки поправочных коэффициентов, корректирующих статистические данные об общем числе посещений за год.

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

Введение

Недоступность медицинских услуг признана ведущим фактором роста социальных рисков [1]. Одним из критериев оценки доступности медицинской помощи является анализ обеспеченности населения медицинскими кадрами [2, 3, 4]. В настоящее время основу планирования обеспеченности населения врачами, работающими в первичном звене здравоохранения, составляют программно-целевые нормативы программы государственных гарантий, методических рекомендаций Минздрава России и Порядков оказания медицинской помощи [5, 6, 7, 8]. Однако, несмотря на наличие сформированной для решения кадровых вопросов нормативно-правовой базы, большинство руководителей медицинских организаций не обладают достаточным уровнем знаний о принципах расчётов численности должностей по объёму работы, а также о правилах и порядке составления штатных расписаний. Определённую путаницу в решение вопросов кадрового планирования вносят противоречия нормативно-правовых документов, принятых в последние годы на федеральном уровне. В основном это касается нарушения формата пред-

ставления нормативов по труду; неправильности представления номенклатуры учреждений здравоохранения, отдельных специальностей и должностей, перечня профилей отделений; несогласованности величин нормативов по труду в разных одновременно действующих документах и др. [9]. Для своевременной идентификации потенциальных социально-демографических рисков, обусловленных кадровыми проблемами в здравоохранении, крайне актуально сопоставление фактической обращаемости населения за первичной медико-санитарной помощью с функциональными возможностями, заложенными в действующее штатное расписание поликлиник.

Цель исследования: на примере типичной поликлиники Санкт-Петербурга оценить приемлемость федеральной методики расчёта потребности в медицинских кадрах для определения оптимального числа врачей амбулаторного приёма и обосновать приоритетные направления её совершенствования.

Материалы и методы

Определялась потребность типичной городской поликлиники Санкт-Петербурга во

врачебных кадрах. Основой для расчёта необходимого количества специалистов являлись объёмы медицинской помощи, утверждённые территориальной программой государственных гарантий оказания медицинской помощи Санкт-Петербурга на основе адаптации по возрастным показателям Федеральной программы государственных гарантий с учётом региональных особенностей и уровня заболеваемости населения [10, 11]. Учёт фактических обращений в поликлинику за первичной медико-санитарной помощью осуществлялся на основе формы №025-1/у «Талон пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях». Для определения необходимого числа врачей-специалистов использовались данные о функциях врачебных должностей (число врачебных посещений в год к врачу-специалисту), полученные из рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации и адаптированные к региональным условиям и особенностям Санкт-Петербурга. Учитывая высокую плотность постоянного населения Санкт-Петербурга (3714,88 чел. на 1 км²) в сравнении с плотностью населения Российской Федерации (8,4 чел. на 1 км²), для координации нагрузки на врачебную должность был применён поправочный коэффициент 1,2 [11].

Необходимое число врачебных посещений за год определялось по формуле:

$$\text{ЧВп}_1 = \text{НО}_1 \times \text{Ч},$$

где ЧВп_1 – число врачебных посещений за год по заданной специальности; НО – регионально-территориальный норматив объёмов в посещениях на 1000 жителей, Ч – численность обслуживаемого поликлиникой населения (в тыс. человек).

Затем определялось необходимое число врачебных должностей по заданной специальности:

$$\text{ЧВд}_1 = \frac{\text{ЧП}_1}{\text{НВД}_1},$$

где ЧВд_1 – число врачей амбулаторного приёма; ЧП_1 – общее число посещений (обращений) в год; НВД – нагрузка на врачебную должность (посещений в год).

На основании полученных данных проводилось сопоставление фактической обеспеченности населения, прикрепленного для медицинского обслуживания к выбранной городской поликлинике, врачами основных специальностей и анализ отклонений нормативного числа врачей от фактического его значения (дефицит/профицит врачей) по основным специальностям.

Результаты и их обсуждение

Согласно объёмам, предусмотренным Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, в среднем на 1 жителя Санкт-Петербурга должно приходиться 2,95 амбулаторных посещений в год по поводу заболевания и 3,68 – с профилактической целью. Однако в действительности объёмы амбулаторной медицинской помощи могут исчисляться не только числом абсолютных однократных визитов к специалистам поликлиник, но и количеством законченных случаев лечения по итогам нескольких визитов в поликлинику. Таким образом, в рамках 1 законченного случая лечения заболевания вправе состояться сразу несколько визитов к различным профильным специалистам. Однако из-за отсутствия чётко выработанной тактики нормирования объёмов амбулаторных посещений по законченному случаю лечения заболеваний возникает проблема подсчёта абсолютного числа визитов к специалистам поликлиники в расчёте на 1 прикрепленного к ней жителя. Так, в Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи прописано, что законченный случай предусматривает не менее 2-х обращений в поликлинику, в то время как в действительности их может оказаться гораздо больше.

На примере выбранной для анализа типичной городской поликлиники подвергнута анализу кратность абсолютных и относительных посещений в зависимости от цели обращения к специалистам и использования стандартов оказания медицинской помощи. Анализ структуры посещений показал, что общее число состоявшихся за год посещений в расчёте на 1 прикрепленного жителя несколько ниже нормативно-целевых показателей, установленных Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (табл. 1). Согласно расчётным данным, при численности прикрепленного к поликлинике населения ~ 127 990 человек общее число посещений должно было составить не менее 848 573 за год:

$$\text{ЧВп} = 6,63 \times 127\,990 = 848\,573,$$

в то время как по факту за год состоялось всего лишь 652 167 посещений, из которых одну часть обращений (291 633) можно отнести к категории однократных (абсолютных), а другую часть (360 534) к разряду комплексных (относительных). Таким образом, в структуре

посещений основную долю составили так называемые «обращения по законченному случаю» (55,3%), базирующиеся на соблюдении стандартов оказания медицинской помощи и предусматривающие несколько явок в поликлинику для завершения всего комплекса необходимых диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Поэтому, учитывая, что из общего числа визитов более половины составили комплексные посещения по законченным случаям лечения заболеваний, становится очевидным, что подсчёт абсолютного годового числа посещений крайне проблематичен. Например, если учесть, что Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи предусмотрено не менее 2-х посещений в рамках законченного случая, то приблизительное число фактических явок к врачам поликлиники составит ~ 1 012 701:

$$\text{ЧВп} = 291\,633 + 360\,534 \times 2 = 1\,012\,701.$$

Следовательно, если при планировании ориентироваться на последнюю цифру, то получается, что поликлиника перевыполнила годовой план посещений. Таким образом, разночтения в получаемых цифрах свидетельствуют о необходимости совершенствования принципов планирования годовых объёмов амбулаторно-поликлинической помощи в рамках Территориальной программы оказания бесплатной медицинской помощи с учётом реальных врачебных нагрузок.

Для более отчётливого понимания глубины сложившейся проблемы кадрового планирования нами была проанализирована годовая посещаемость к отдельным врачам-специалистам в совокупности с выполнением планово-целевых объёмов оказания амбулаторной медицинской помощи и подсчётом потребности поликлиники во врачах-специалистах по методике Минздрава России (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительный анализ фактической потребности прикрепленного к поликлинике населения в первичной медико-санитарной помощи с запланированными объёмами (2014 год)

Планируемые показатели объёмов медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях	Целевой норматив Федеральной программы госгарантий	Целевой норматив Территориальной программы госгарантий	Фактическое число общих обращений в поликлинику за год
Общее число амбулаторных посещений на 1 жителя в год	4,9	6,63	5,1
Общее число амбулаторных посещений по поводу заболевания на 1 жителя в год	2,2	2,95	4,5
Общее число амбулаторных посещений с профилактической целью на 1 жителя в год	2,7	3,68	0,6

Таблица 2

Анализ расчётной потребности во врачах-специалистах для поликлиники по методике Минздрава России (2014 г.)

Специальность	Рекомендованная годовая нагрузка на врачебную должность	Фактическое число посещений в год	Расчётная потребность в должностях	Фактическое число должностей в штате	Отклонение от расчётной потребности в должностях
Переизбыток штатной численности специалистов согласно расчётам по методике Минздрава России					
Участковый терапевт	5604	192239	34,5	59,0	↑ на 24,5
Врач общей практики	5604	54139	9,75	21,0	↑ на 11,25
Гинеколог	6338	75677	12,0	21,0	↑ на 9,0
Кардиолог	5364	7314	1,5	5,0	↑ на 3,5

Специальность	Рекомендованная годовая нагрузка на врачебную должность	Фактическое число посещений в год	Расчётная потребность в должностях	Фактическое число должностей в штате	Отклонение от расчётной потребности в должностях
Невролог	5520	27097	5,0	8,0	↑ на 3,0
Хирург	5880	22520	4,0	7,0	↑ на 3,0
Физиотерапевт	5604	13130	2,5	5,0	↑ на 2,5
Уролог	5053	12741	2,5	4,0	↑ на 1,5
Психотерапевт	4133	3649	1,0	2,0	↑ на 1,0
Офтальмолог	5844	37624	6,5	7,0	↑ на 0,5
Ревматолог	4666	2162	0,5	1,0	↑ на 0,5
Гастроэнтеролог	5175	8032	1,5	2,0	↑ на 0,5
Аллерголог	4140	2300	0,5	1,0	↑ на 0,5
Онколог	4500	3071	0,75	1,0	↑ на 0,25
Оптимальная штатная численность специалистов согласно расчётам по методике Минздрава России					
Инфекционист	4127	7728	2,0	2,0	соответствие
Оториноларинголог	5892	28900	5,0	5,0	соответствие
Недостаток штатной численности специалистов согласно расчётам по методике Минздрава России					
Педиатр	3840	77239	20,0	16,0	↓ на 4,0
Эндокринолог	4642	76605	16,5	14,0	↓ на 2,5
ИТОГО:		652 167	126,0	181,0	↑ на 55,0 должностей

Как видно из представленных в таблице данных, количество введённых в действующее штатное расписание врачебных должностей полностью соответствует расчётной годовой нагрузке на 1 занимаемую должность только для оториноларингологов и инфекционистов. На основе выполненных расчётов также можно заключить, что в течение года такие профильные специалисты, как педиатры и эндокринологи работали крайне интенсивно, что привело к превышению фактической нагрузки на 1 занимаемую должность над расчётной. Поэтому имеющегося количества врачебных должностей, которые введены главным врачом в штатное расписание явно недостаточно для того, чтобы полностью удовлетворить реальные потребности прикрепленного населения, в том числе детей и эндокринологических больных. Совсем иначе ситуация обстоит с другими специалистами. Например, ориентируясь на методические рекомендации Минздрава, следовало бы существенно сократить численность работающих специалистов (на 55 врачебных должностей), причём в основном за счёт участковых врачей (на 24,5 должностей) и врачей общей практики (на 11,25 должностей). Однако именно участ-

ковая служба является главным локомотивом, обеспечивающим функционирование всей государственной системы первичной медико-санитарной помощи.

В более раннем исследовании, основанном на сравнительном анализе штатного расписания вышеуказанной поликлиники с Порядками оказания медицинской помощи, нами был выявлен не профицит, а дефицит врачебных кадров на уровне врачей «лечебной группы» в пересчёте на 10 тыс. населения [12]. При этом расчётные данные о потребности поликлиники во врачебных кадрах, полученные в настоящем исследовании с помощью методики Минздрава, явно не согласуются с предыдущими показателями, рассчитанными по профильным Порядкам оказания медицинской помощи. Данные несовпадения объяснимы тем, что федеральная методика расчёта основывается на учёте лишь абсолютного числа однократных посещений и не учитывает множественный характер посещений, лежащий в основе законченных случаев лечения заболеваний (до 4–5 посещений к различным специалистам от начала до завершения лечения 1 страхового случая). Таким образом, в настоящее время объективная оценка кадровой

ситуации на уровне первичного звена здравоохранения с использованием методики Минздрава возможна лишь при условии учёта однократных посещений, а не законченных случаев лечения заболеваний. Однако в условиях перехода на стандарты оказания медицинской помощи, способствующего стандартизации здравоохранения и повышению качества медицинской помощи, крайне важно усовершенствовать действующую методику за счёт разработки способа более достоверного количественного учёта не только однократных, но и целого ряда посещений в рамках законченного случая лечения заболевания. Следует отметить, что о некоторых недостатках недавно апробированных новых методик расчёта потребности в медицинских кадрах в своих публикациях упоминают и другие авторитетные специалисты в области планирования здравоохранения [9], что свидетельствует об актуальности более детальной проработки проблемы кадрового обеспечения.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о необходимости продолжения целенаправленной работы органов управления здравоохранением в области кадрового менеджмента, поскольку применяемая в настоящее время в нашей стране методика определения потребности в медицинском персонале обладает определёнными недостатками.

2. Применение федеральной методики, базирующейся на нормировании годовой нагрузки врачебной должности, способствует искажению реальной кадровой ситуации на уровне первичного звена здравоохранения от дефицита к профициту врачей «лечебной группы». Данный факт подтверждается цифрами, получаемыми в результате определения потребности во врачах в соответствии с профильными Порядками оказания медицинской помощи.

3. В условиях высокой потребности государства в улучшении качества медицинской помощи и стандартизации здравоохранения крайне актуально усовершенствовать действующую методику за счёт повышения достоверности статистического учёта серийных обращений, оцениваемых как законченный случай лечения заболевания. Для этого целесообразно разработать поправочные коэффициенты, корректирующие данные об объёмах амбулаторной медицинской помощи с учётом региональных особенностей использования стандартов оказания медицинской помощи.

Литература

1. Диагностика социальных рисков и прогнозирование угроз и социальных последствий: Методические рекомендации Российского государственного социального университета. – М., 2010.

2. *Медик, В.А.* Общественное здоровье и здравоохранение / В.А. Медик, В.К. Юрьев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 608 с.

3. 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.

4. *Авдеева, М.В.* Состояние, проблемы и перспективы развития организационно-функциональной системы первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний Санкт-Петербурга / М.В. Авдеева, Ю.В. Лобзин, В.С. Лучкевич // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – Т.33. – №5. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru>.

5. 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».

6. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 года №932 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов».

7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 года №543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению».

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 июня 2014 года №322 «О методике расчёта потребности во врачебных кадрах».

9. *Шутова, В.М.* Штатное расписание медицинской организации / под ред. академика РАН Хабриева Р.Х. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 190 с.

10. 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».

11. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 марта 2014 года №16-0/10/2-1796 «Методические рекомендации по расчёту потребности субъектов Российской Федерации в медицинских кадрах на 2014 год».

12. Хурцилава, О.Г. Обеспеченность населения врачами первичного звена здравоохранения: факты, тенденции и прогнозы / О.Г. Хурцилава, В.С. Лучкевич, М.В. Авдеева, Д.Л. Логунов // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – №3. – С. 66–72.

М.В. Авдеева

Тел. 8-911-728-73-21

E-mail: Lensk69@mail.ru

О.Г. Хурцилава, М.В. Авдеева, В.В. Вашенков, В.С. Лучкевич, Д.Л. Логунов Проблемные аспекты использования современных нормативно-целевых индикаторов для объективной оценки потребности первичного звена здравоохранения во врачах-специалистах // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 7–12.

THE PROBLEMATIC ISSUES OF USING MODERN NORMATIVE INDICATORS FOR AN OBJECTIVE ASSESSMENT OF NEEDS PRIMARY HEALTH CARE IN THE SPECIALIST

O.G. Hurtsilava¹, M.V. Avdeeva¹, V.V. Vaschenkov², V.S. Luchkevich¹, D.L. Logunov¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Medical Information and Analytical Center, St. Petersburg, Russia

The article presents the results of determining the needs of a typical urban polyclinic in medical personnel in accordance with the recommended load standards 1 medical post. Show that the existing federal method has a number of drawbacks, since it ignores the differences in measuring units of the volume of medical care that can be calculated not only with a single visit, but finished case of treatment of the disease. In particular, according to the calculated data, made under the federal method, in an urban polyclinic should be cut 55 full-time medical posts because of their overabundance. However, in reality, for polyclinic is typical not surplus, but a deficit of medical personnel. This disagreement is due to the fact that 55,3% of the total number of visits took place during the year amounted to finished cases of treatment of the disease in accordance with the current standards of medical care. Therefore, at the present stage of development of human resources planning it is extremely important improvement of the federal method of calculating the needs of medical institutions in medical personnel due to the development of the correction coefficients, corrective statistics on the total number of visits for the year.

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

Authors

M.V. Avdeeva

Тел.: 8-911-728-73-21

E-mail: Lensk69@mail.ru

Hurtsilava O.G., M.V. Avdeeva, V.V. Vaschenkov, V.S. Luchkevich, D.L. Logunov The problematic issues of using modern normative indicators for an objective assessment of needs primary health care in the specialist // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 7–12.

УЧАСТИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.И. Мазуров, С.В. Столов, И.Б. Беляева, Е.А. Трофимов

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

Исследовано содержание ряда провоспалительных цитокинов в крови и сосудистой стенке у больных различными вариантами течения ИБС. Установлено, что в развитии коронарного атеросклероза участвуют иммунновоспалительные механизмы. В крови больных повышено содержание провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α). Развитие острой коронарной недостаточности сопровождается дополнительным повышением уровней данных цитокинов. Принадлежность цитокиновой активности коронарному атеросклерозу подтверждена при изучении содержания мРНК цитокинов в сосудистой стенке. При этом в зоне атероматоза (аорте) синтезируется преимущественно мРНК IL-2, в то время как в зоне липоматоза (лучевой артерии) формируется неспецифическая иммунореактивность с выработкой мРНК IL-1 и IL-6.

Показано, что у больных ревматоидным артритом поражение коронарного русла протекает более агрессивно по сравнению с лицами без аутоиммунного заболевания. Хронический воспалительный процесс у больных с аутоиммунной патологией может служить «ложем» для ускоренного развития ИБС.

Общие иммунновоспалительные механизмы, участвующие в патогенезе ИБС и ревматоидного артрита, позволяют проводить определённые параллели между атеросклеротическим процессом и аутоиммунной патологией.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, ревматоидный артрит, цитокины (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF β 1).

Введение

Коронарный атеросклероз и связанные с ним осложнения занимает лидирующее положение в структуре смертности населения индустриально развитых стран. Несмотря на определённые успехи в лечении осложнённых форм ИБС, меры по снижению заболеваемости в целом разработаны недостаточно. В значительной степени это связано с тем, что до конца не ясны механизмы развития атеросклероза [1, 2, 3]. Общепринятая в настоящее время «липопротеиновая» концепция атероматоза не лишена недостатков, так как она не объясняет дискретности процесса, появления быстро прогрессирующих форм заболевания и не отвечает на вопрос: «Почему накопление в сосудистой стенке липопротеинов лишь в части случаев приводит к формированию атеросклеротических бляшек?». Традиционные факторы риска – артериальная гипертензия, дислипотеинемия, гипергликемия и др. выявляются далеко не у всех больных ИБС. В этой связи последние годы наряду с «метаболической» концепцией атерогенеза, все более активно обсуждается роль воспаления в патогенезе заболевания. Основанием к тому послужили обнаруживаемые в крови больных ИБС – наиболее часто встречающейся формы

атеросклероза – маркеры воспаления: белки «острой» фазы (С-реактивный протеин, фибриноген, сывороточный амилоид А и др.), провоспалительные цитокины и хемокины, а также наличие в очагах атеросклеротического поражения макрофагов и лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам сосудистой стенки [4, 5, 6]. Участие мононуклеаров в воспалительном повреждении интимы при атеросклерозе подтверждается гиперэкспрессией ими CD25, CD45RA, CD95, генов цитокинов, адгезивных и костимулирующих молекул [7, 8,]. Кроме того, в крови больных ИБС выявляются антитела к липопротеинам, титр которых нередко коррелирует с тяжестью течения заболевания [9, 10, 11, 12, 13]. Всё это позволяет ряду исследователей проводить определённые параллели между атеросклерозом и аутоиммунными заболеваниями [14, 15, 16, 17]. Иницирующим фактором воспаления при атеросклерозе чаще называют модифицированные липопротеины, в избытке накапливающиеся в стенке артерии и способные приобретать свойства аутоантигенов. Эту роль могут выполнять также белки теплового шока, микроорганизмы, фосфолипиды и др. антигены, агрегированные на эндотелии или входящие в состав сосудистой стенки [18, 19, 20].

Для уточнения роли иммунной системы в патогенезе коронарного атеросклероза нами изучены некоторые показатели активности иммунокомпетентных клеток у больных с различными вариантами ИБС, а также изучены особенности течения данной патологии у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

Обследованы 176 пациентов, из которых 102 больных со стабильной стенокардией (СтС); 34 человека с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 40 человек без ИБС (контрольная группа), сопоставимых по возрасту. Для оценки особенностей течения ИБС у больных с аутоиммунной патологией в исследование были включены 304 пациента с ревматоидным артритом (РА).

Иммунологическое обследование включало повторные исследования содержания цитокинов IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-а и растворимого рецептора IL-2 (rIL-2) в сыворотке крови, а также TGFb1 в аорте иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Amersham», Англия. Кроме того, изучалось содержание мРНК IL-1 β , IL-2, IL-6 (QIAGEN, Германия) в сосудистой стенке методом «обратной» полимеразной цепной реакции (Reverta, Москва) с рандомизированными олигопраймами, что позволяло использовать полученную cDNA как единую мишень для последующих амплификаций. mRNA выделялась с помощью набора RNeasy Mini Kit фирмы «QIAGEN» (Германия). ПЦР с cDNA цитокиновых генов проводилась в разных пробирках по стандартной двухпраймерной схеме в один раунд. Амплификационная программа состояла из 35 циклов.

Фенотипические характеристики лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD11/18, CD25, CD95 и HLA-DR) оценивались в лимфоцитотоксическом тесте с моноклональными антителами («МедБиоСервис», Москва).

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД)) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация). Изменение диаметра плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой на ультразвуковой системе «Acuson 128 P10» (США). Изменения диаметра сосудов на изображениях на 60-й секунде после реактивной гиперемии и после приёма нитроглицерина оценивали

в процентном отношении к исходной величине. Адекватной реакцией считали вазодилатацию от 10% и выше от исходного значения диаметра сосуда, меньшее её значение или вазоконстрикцию считали патологическими.

Определение циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов проводилось методом J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева (2001). Исследование показателей функции эндотелия проводилось трижды: до операции реваскуляризации миокарда (1-е обследование), после аортокоронарного шунтирования (2-е обследование) и через 6 месяцев (3-е обследование).

Для оценки резерва коронарного кровотока пациентам СтС и контрольной группы проводилась проба с физической нагрузкой на вертикальном велоэргометре (фирма «Siemens») или тредмил-тест по методике непрерывно возрастающей нагрузки. Наряду с этим 64 больным СтС была выполнена многопроекционная коронарная ангиография на аппарате фирмы «Siemens».

Пациенты получали комплексное лечение, включающее нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин, статины, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента.

Для статистических расчетов использовалась программа «Statgraphics».

Результаты и их обсуждение

При изучении состояния клеточного звена иммунной системы у больных СтС и ОИМ (исследование проводилось в течение первых суток после госпитализации в стационар) оказалось, что содержание клеток, несущих основные маркеры дифференцировки и активационные молекулы CD3, CD4, CD8, CD56, CD11/18, CD20, CD25, CD18, CD25, CD95 и HLA II – существенно не отличалось от показателей контрольной группы. Однако и у больных СтС и ОИМ отмечено увеличение доли CD95+ клеток, что указывает на повышение содержания активированных форм лимфоцитов при данной патологии (табл. 1).

Известно, что цитокиновая активность крови является интегративным показателем практически любого воспалительного процесса. Изучение содержания цитокинов в крови у больных СтС и ОИМ показало достоверное повышение уровней большинства из них в обеих группах, по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 1

Экспрессия активационных маркеров лимфоцитами у больных различными вариантами ИБС

Показатель, %	CD18	CD25	CD95	HLA-DR
Больные СтС, (n=20)	25,1±5,6	21,2±6,5	23,4±6,6*	23,6±7,4
Больные ОИМ, (n=12)	27,7±4,6	33,8±9,2	37,3±2,4*	33,4±6,1
Здоровые лица, (n=20)	38,8±2,7	24,1±1,6	11,8±1,6	25,3±1,3

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

Таблица 2

Содержание в крови IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- α у больных стабильной стенокардией и инфарктом миокарда

Цитокин, пг/мл	Больные СтС, (n=40)	Больные ОИМ, (n=34)	Здоровые лица, (n=20)
IL-1 β	0,45±0,08*	0,88±0,12*	0,14±0,1
IL-2	9,1±1,6*	0,8±0,40*	0
IL-6	2,5±0,34	24,0±5,39*	1,63±0,7
IL-8	94,2±27,6*	41,5±20,6*	3,3±0,90
TNF- α	0,23±0,06	3,72±1,20*	0,3±0,15

* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

У больных СтС наблюдалось достоверное увеличение содержания IL-1 β , IL-2 и IL-8. Нарастанию тяжести течения стенокардии в зависимости от функционального класса (ФК) соответствовало повышение уровня TNF- α : при I-II ФК его содержание было 0,17±0,07 пг/мл, а при III-IV ФК многократно выше – 1,15±0,49 пг/мл, ($p < 0,05$).

При оценке содержания цитокинов в зависимости от степени коронарной обструкции было выявлено, что по мере её нарастания повышаются уровни IL-6 и TNF- α . Однако содержание IL-2 снижается по мере прогрессирования коронаросклероза (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов в крови больных стенокардией в зависимости от объёма поражения коронарных артерий (КА)

Цитокин, пг/мл	Минимально измененные КА, (n=10)	Многосудистый характер поражения КА, (n=25)
IL-1 β	0,31±0,12	0,44±0,15
IL-2	15,1±1,9	7,53±2,52 *
IL-6	1,86±0,36	3,24±0,54 *
IL-8	68,77±27,22	130,11±49,54
TNF- α	0,22±0,16	0,87±0,25*

* – достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Анализ содержания цитокинов в зависимости от наличия сердечной недостаточности выявил повышение уровней TNF- α и IL-1 β по мере увеличения тяжести декомпенсации. Содержание TNF- α при I ФК ХСН составило 0,42±0,17 пг/мл, при III ФК ХСН – 0,94±0,2 пг/мл, ($p < 0,05$). Уровень IL-1 β у больных с I ФК ХСН составил 0,16±0,09 пг/мл, а при III ФК ХСН – 0,61±0,11 пг/мл, ($p < 0,05$).

Проводимое на протяжении 14 дней лечение больных СтС базисными антиангинальными препаратами существенно не отразилось на содержании в крови IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- α .

У больных ОИМ отмечалось более значимое повышение всего спектра изучаемых цитокинов в сравнении с больными СтС и контрольной группой. При этом значения IL-6 и TNF- α превысили уровни больных СтС многократно (24,04±5,4 против 3,43±0,5 пг/мл для IL-6 и 3,72±1,2 против 0,45±0,18 пг/мл для TNF- α). Вместе с тем, содержание IL-2 у больных ОИМ было существенно ниже, чем у пациентов со СтС (0,8±0,40 и 5,52±1,83 пг/мл, соответственно). Динамическое наблюдение в течение 14 дней показало, что уровни исследуемых цитокинов сохранялись существенно повышенными, несмотря на стабилизацию клинического состояния и проводимую терапию.

Известно, что выработка цитокинов зависит от большого числа различных факторов и патологических состояний. Для оценки принадлежности цитокиновой активности крови коронарному атеросклерозу мы изучили выработку цитокинов непосредственно в сосудистой стенке. С этой целью было изучено содержание мРНК IL-1 β , IL-2 и IL-6 в аорте, лучевой артерии и подкожной вене голени.

Анализ содержания цитокинов в стенке сосудов подтвердил участие иммуновоспалительных механизмов в атерогенезе. Согласно полученным данным, сосудистая стенка аорты и периферической артерии у больных ИБС содержит мРНК изучаемых цитокинов. Для примера на фотографии приведена электрофореграмма амплификационного продукта полученного при исследовании экспрессии мРНК IL-2. На нём видны различные уровни экспрессии РНК, в том числе и гетерогенная ядерная РНК (рис. 1).

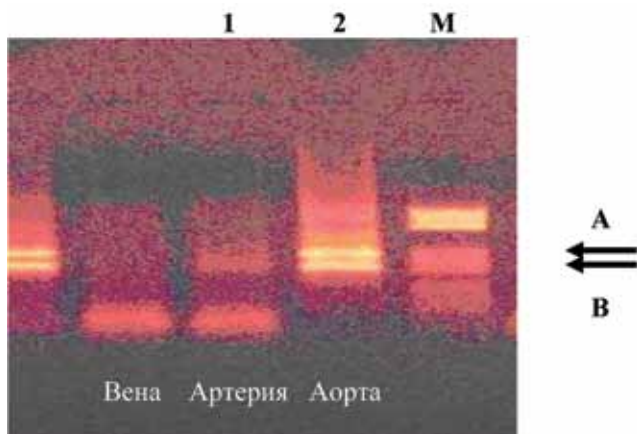


Рис. 1. Электрофореграмма амплификационного продукта IL-2

А – сигнал с гетерогенно-ядерной РНК,
В – сигнал с мРНК.

1. Низкая экспрессия мРНК, нет экспрессии г-яРНК.
 2. Высокая экспрессия мРНК и гяРНК.
- М. Маркер весов

Содержание интерлейкинов в сосудах различалось (табл. 4). В аорте определялся преимущественно IL-2 (10 образцов из 12 (83,3%)), в то время как в лучевой артерии тех же больных он обнаруживался лишь в одном случае (8,3%).

В лучевой артерии основными выявляемыми цитокинами были IL-1 β и IL-6 (по 5 образцов из 8 (62,5%)), в то время как в аорте эти цитокины определялись лишь у одного из 8 (12,5%) обследованных больных ИБС.

В венозной стенке в небольшом проценте случаев регистрировалась мРНК IL-1 β и IL-6 (соответственно, 25 и 33%); причём титр данных цитокинов был существенно меньше, чем в артерии. Ни в одном случае мРНК IL-2 в вене не выявлялось.

Исследованиями, выполненными ранее, было установлено, что в зоне развития воспалительного процесса вырабатываются также и противовоспалительные цитокины (IL-10, IL-13, TGF β 1), которые ограничивают эффекты воспалительных цитокинов [21, 22, 23, 24]. Нами проведена оценка синтеза TGF β 1, обладающего наибольшим им-

муносупрессивным действием. Его содержание в биоптатах аорты и лучевой артерии больных ИБС оказалось высоким и было сопоставимо с содержанием данного цитокина в крови этих больных. В качестве примера можно привести данные по содержанию TGF β 1 в биоптате аорты (рис. 2).

Таблица 4

Содержание мРНК IL-1 β , IL-2 и IL-6 в аорте, лучевой артерии и подкожной вене голени у больных стабильной стенокардией

Исследуемый материал	IL-1 β	IL-2	IL-6
Аорта, (% выявл.) (n=12)	2 (16,7%) #	10 (83,3%)##	1 (8,3%) ##
Артерия, (% выявл.) (n=12)	8 (66,7%) *	1(8,3%)	9 (75,0%) *
Вена, (% выявл.) (n=12)	3 (25%)	0 **	4 (33%)

– достоверность между аортой и артерией (# - p<0,05 ## - p<0,01);

* – достоверность между артерией и веной (p<0,05);

** – достоверность между веной и аортой (p<0,001).

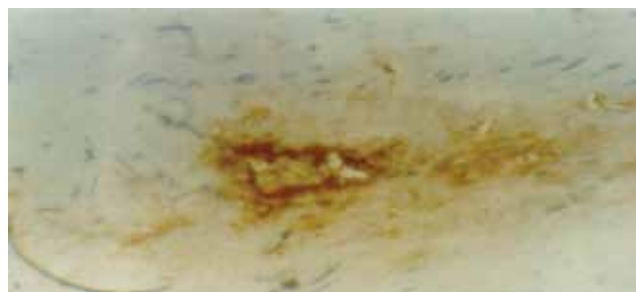


Рис. 2. TGF β 1 экспрессирован в тканях артерии в виде гранул

На фотографии визуализируется диффузно-неравномерное распределение TGF β 1 с максимальной его экспрессией на эндотелии, в участках фиброзирования и неоангиогенеза.

Развитие иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке может приводить к изменению функциональной активности эндотелия. Одним из объективных показателей дисфункции эндотелия является количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов (ЦЭ), которое, по данным различных авторов, возрастает пропорционально степени повреждения сосудистого русла. Нами установлено, что у пациентов с ИБС содержание ЦЭ выше, чем у здоровых лиц

($5,91 \pm 0,16$ кл/100 мкл и $3,3 \pm 0,25$ кл/100 мкл, соответственно; $p=0,00000019$).

Следующим этапом работы была оценка течения коронарного атеросклероза при аутоиммунной патологии. Нами установлены особенности ИБС у больных ревматоидным артритом (РА), возраст которых составил, в среднем, $55,3 \pm 0,6$ года, длительность заболевания – $9,2 \pm 0,5$ лет. Первая степень активности РА была у 60 больных (20%), вторая – у 139 пациентов (46%), а третья – у 105 обследованных (34%). Контрольную группу составили 25 больных остеоартрозом (ОА) с сопутствующей ИБС, сопоставимых с группой больных РА по полу, возрасту и функциональным классам стенокардии. ИБС была выявлена у 56 больных РА.

При оценке показателей липидного спектра не выявлено различий между группой больных РА и ОА по уровню ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, а также апоА1 и апоВ, однако уровень общего холестерина (ХС), отношение ХС/ЛПВП и коэффициент атерогенности были достоверно ниже у больных РА с ИБС, чем у больных ОА с ИБС. Данные результаты подтверждают предположение ряда исследователей о том, что нарушение липидного спектра не является ведущим фактором в развитии и прогрессировании атеросклероза у больных РА. В частности, E.Hurt-Camejo, (2001); A.McEntegart, (2001); M.Wong, (2002) полагают, что иммуновоспалительный процесс вносит более значимый вклад в формирование атеросклеротического процесса у данной категории больных, чем нарушения липидного спектра.

Наиболее важной особенностью течения ИБС у больных РА оказалось существенно большая, по сравнению с группой больных ОА и ИБС, продолжительность ишемии миокарда в течение суток. Она превышала показатели больных ОА с ИБС более, чем в два раза ($p<0,01$), и достигала, в среднем, $49,8 \pm 10,8$ минут. При этом продолжительность БИМ у больных РА составляла $46,3 \pm 10,7$ минут, а у пациентов с ОА она оказалась в 3 раза меньше ($p<0,0005$) (табл. 5). Существенным, с нашей точки зрения, оказалось и то, что амплитуда депрессии сегмента ST была также более выражена в группе больных РА с ИБС, по сравнению с ОА и ИБС ($p<0,05$).

У больных РА и ИБС с увеличением продолжительности заболевания также нарастала и длительность ишемии ($r=0,46$; $p<0,05$), при этом более выраженные ишемические изменения отмечались у больных РА с ИБС с длительностью РА более 5 лет ($p<0,05$).

Таблица 5

Ишемия миокарда в течение суток у больных РА с ИБС и больных ОА с ИБС

Показатель ишемии	РА и ИБС (n=37)	ОА и ИБС (n=35)
Продолжительность ишемии, мин	$49,8 \pm 10,8^{**}$	$21,3 \pm 6,4$
Суммарный индекс ишемии, мкВ*мин	$10464 \pm 2502^*$	5386 ± 2003
Максимальная амплитуда ST, мкВ	177 ± 14	150 ± 10
Продолжительность БИМ, мин	$46,3 \pm 10,7^{**}$	$14,1 \pm 4,7$
Продолжительность болевой ишемии, мин	$3,5 \pm 1,9^{**}$	$7,3 \pm 2,1$

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

В группе обследованных с системными проявлениями РА и сопутствующей ИБС регистрировалось большее количество эпизодов ишемии, в том числе количество эпизодов БИМ, а также более выраженная депрессия сегмента ST и больший суммарный индекс ишемии по сравнению с пациентами с преимущественно суставной формой заболевания ($p<0,05$).

Хронический аутоиммунный процесс, лежащий в основе РА, в той или иной степени приводит к нарушению эндотелиальной функции, которая является предиктором неблагоприятного течения как ИБС, так и артериальной гипертонии. В группе больных РА эндотелийзависимая вазодилатация оказалась значительно ниже, чем у больных с ОА и здоровыми лицами ($p<0,05$). При этом у 8 больных РА наблюдалась парадоксальная реакция в виде вазоконстрикции.

Объективным признаком функционального поражения эндотелия служит увеличение содержания в крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). Их содержание увеличивалось параллельно повышению активности РА (рис. 3).

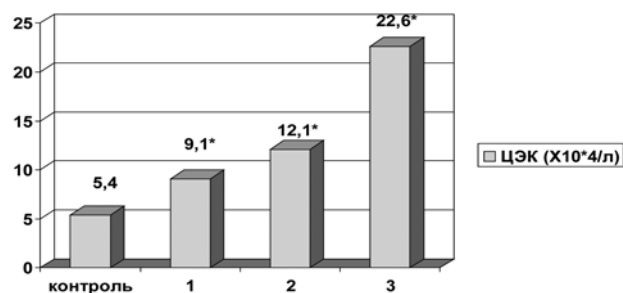


Рис. 3. Содержание в крови ЦЭК в зависимости от активности РА

При этом у больных РА, сочетающегося с ИБС, также отмечено повышение содержания ЦЭЖ по сравнению с РА без ИБС, ИБС без РА и здоровыми лицами ($16,3 \times 10^4/\text{л}$; $12,2 \times 10^4/\text{л}$; $7,8 \times 10^4/\text{л}$; $5,4 \times 10^4/\text{л}$, соответственно ($p < 0,05$))

Таким образом, инструментальные и лабораторные показатели подтверждают предположение о более тяжёлом течении ИБС у больных РА.

Результаты исследования подтверждают участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза. При этом нарушения регуляции иммунной системы у больных ИБС связаны, в большей степени, с изменением продукции цитокинов, а в меньшей – с функциональной активностью лимфоцитов. Из всего перечня сигнальных молекул (CD3, CD4, CD8, CD16, CD11/18, CD19, CD25, CD95 и HLA II) у больных СтС и ОИМ выявлено повышение экспрессии лишь CD95. По-видимому, степень иммунного воспаления в сосудистой стенке у больных ИБС недостаточна для активации всего пула циркулирующих лимфоидных клеток, как это бывает, например, при системных аутоиммунных заболеваниях. Вместе с тем, увеличение в крови больных ИБС доли клеток, несущих маркер апоптоза, отражает, по нашему мнению, реакцию иммунокомпетентных клеток на воспалительный процесс, развивающийся в сосудистой стенке. Это воспаление служит фактором активации мононуклеаров и гиперэкспрессии ими CD95.

Существенно более важные данные о роли воспаления в развитии атеросклероза получены при исследовании цитокиновой активности крови. Повышенное содержание провоспалительных цитокинов выявлено нами не только при быстро прогрессирующих вариантах ИБС, но и стабильном течении заболевания. Выработку этих цитокинов могут осуществлять активированные мононуклеары, инфильтрирующие поражённые артерии, а также структурные элементы самой сосудистой стенки [25, 26, 27]. Основным фактором, определяющим продукцию цитокинов у больных ИБС, по мнению большинства авторов, занимающихся проблемой атеросклероза, является развитие в коронарном русле хронического воспаления, подобного гиперчувствительности замедленного типа. Основными участниками такого воспаления являются макрофаги и лимфоциты [14, 19, 28, 29]. Индукторами воспаления могут быть окисленные липопротеины, способные выполнять роль аутоантигенов. При этом сенсibilизация

ими мононуклеаров может происходить как непосредственно в участках атероматоза, так и регионарных лимфатических узлах [12, 30].

Отражением развивающегося в сосудистом русле воспалительного процесса служит повышение выработки цитокинов. Проведенное нами исследование выявило многократное повышение уровней IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 и TNF- α в крови у больных СтС относительно показателей группы здоровых лиц. Осложнённое течение коронарного атеросклероза (многососудистое поражение, стенозирующие формы, хроническая сердечная недостаточность) сопровождалось дальнейшим увеличением содержания IL-6 и TNF- α . При этом клиническая стабилизация ИБС (оценка уровней цитокинов проводилась на 14-й и 30-й день от начала лечения) не сопровождалась улучшением иммунологических показателей. По-видимому, стандартная антиангинальная терапия, стабилизируя гемодинамику, не оказывает существенного влияния на активность иммуновоспалительного процесса в сосудистой стенке. Возможно, это объясняет рецидивы коронарных атак у пациентов, не получающих препараты с доказанным противовоспалительным действием (ингибиторы ГМГ-КоА – статины, ингибиторы АПФ).

Развитие ОИМ характеризуется дальнейшим нарастанием цитокиновой активности. При этом содержание IL-6 и TNF- α на порядок превышают таковые у больных СтС. Особую значимость приобретает факт повышения у больных коронарным атеросклерозом уровня IL-2. Известно, что IL-2 является ключевым цитокином формирования клеточного звена иммунитета [31, 32]. Выявленное повышение продукции данного цитокина у больных ИБС является следствием развития в сосудистой стенке адаптивного (специфического) иммунного ответа, который во многом определяет течение данного заболевания.

Ещё одним маркером сосудистого воспаления может служить С-реактивный протеин (СРБ), содержание которого повышается в крови больных атеросклерозом. По мнению большинства исследователей, повышение ряда острофазовых белков (СРБ, сывороточного амилоида А) признано независимым фактором неблагоприятного течения ИБС [4, 16, 33, 34]. Среди наблюдаемых нами пациентов со стабильным течением ИБС значимое повышение уровня СРБ (более 6 мг/л) выявлено в 12% случаев, несмотря на то, что продукция IL-1 β и IL-6 – основных индукторов выработки «острофазовых» белков – находилась

на высоком уровне. Таким образом, содержание СРБ в крови больных стенокардией не отражает в полной мере события, происходящие в сосудистой стенке при этом заболевании. Цитокины, по-видимому, являются более значимыми маркерами при оценке прогноза больных ИБС.

Данные о содержании мРНК цитокинов в сосудистой стенке еще более подтверждают значимость иммуновоспалительных механизмов в атерогенезе. Обнаружение мРНК цитокинов в стенке аорты и артерий подтверждают неслучайный характер повышения цитокинов в крови у больных ИБС. Все исследованные биоптаты сосудистой стенки содержали мРНК изучаемых цитокинов, однако выявлялись количественные и качественные различия в их содержании. В аорте определялась преимущественно мРНК IL-2, в то время как в лучевой артерии – IL-1 β и IL-6. В венозной стенке выявлялись в низком титре мРНК IL-1 β , IL-6 и отсутствовал IL-2.

Обнаруженные различия в содержании мРНК IL-1 β , IL-2 и IL-6 в биоптатах свидетельствуют о принципиальном отличии в характере воспаления, протекающего в аорте и лучевой артерии. Изменения, происходящие в аорте (в зоне формирования атеросклеротических бляшек), отражают развитие в ней адаптивного иммунного ответа клеточного типа, о чём свидетельствует повышение содержания мРНК IL-2, тогда как в зонах с относительно благоприятным течением процесса (в лучевой артерии), где идут процессы липоидоза, развивается неспецифическое воспаление, опосредуемое макрофагальным звеном иммунной системы, основными цитокинами которого являются IL-1 β , IL-6, а также TNF- α . Принимая во внимание этот факт, можно сделать вывод о том, что патогенетические механизмы атеросклеротического повреждения в различных сосудистых бассейнах могут существенно отличаться: в зонах развития специфического иммунного ответа, в реализации которого участвуют активированные лимфоциты, развиваются типичные структурные элементы атеросклероза – бляшки. В сосудах, где процесс ограничивается формированием липидных пятен и признаки структурного повреждения не формируются, основными участниками выступают моноцитарно-макрофагальные клетки, вырабатывающие IL-1 β , IL-6, а также другие провоспалительные цитокины.

Выработка в стенке артерий функционально неоднородных цитокинов («ранних» и специализированных на специфический иммунитет) отражает не только различную степень вовлечения

сосудов в атерогенез, но и фазность заболевания. В дебюте коронарного атеросклероза основными участниками сосудистого воспаления становятся макрофаги, трансформирующиеся в пенистые клетки и синтезирующие провоспалительные интерлейкины. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, в зоны атеросклеротического повреждения мигрируют лимфоциты, определяющие развитие адаптивного иммунитета. При этом гуморальная составляющая атерогенеза имеет существенно меньшее значение; она представлена, главным образом, антителами к МЛП, титр которых может нарастать по мере прогрессирования заболевания [9, 10].

Другая важная составляющая любого иммунного ответа представлена противовоспалительными цитокинами (IL-10, IL-13 и TGF β), функциональная активность которых заключается в ограничении эффектов Th1-ассоциированных интерлейкинов. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в значительной степени определяет исход заболевания [8, 9, 35]. Известно, что TGF β 1, в норме присутствующий в сосудистой стенке, принимает самое непосредственное участие в патогенезе атеросклероза. Этот цитокин снижает чувствительность артерии к действию воспалительных факторов. В то же время повышение продукции TGF β 1 интенсифицирует пролиферацию соединительнотканых элементов сосудистой стенки, тем самым способствуя дальнейшему её склерозированию [21, 23]. Наше исследование выявило повышение продукции TGF β 1 в сосудистой стенке, особенно интенсивное в очагах атерогенеза. Повышение выработки TGF β 1 в сосудистой стенке больных ИБС является дополнительным аргументом иммуновоспалительной концепции атерогенеза.

Изучение особенностей течения ИБС при ревматической патологии (больные с ревматоидным артритом и остеоартрозом) показало, что системный воспалительный процесс в рамках данной патологии приводит к ускоренному развитию коронарного атеросклероза. Это проявляется в утяжелении течения ИБС, а также нарушении функциональной активности эндотелия. Полученные в исследовании данные выявили ряд особенностей течения ИБС у больных РА, к которым относятся редкая манифестация стенокардии, высокая частота встречаемости безболевой ишемии миокарда и желудочковых аритмий, а также влияние длительности и наличия системных проявлений РА на течение ИБС. Ведущие факторы риска сердечно-сосудистых

заболеваний (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и др.) имеют меньшее значение в формировании и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РА, чем у больных остеоартрозом.

Причины, по которым развитие атеросклероза при аутоиммунной патологии носит прогрессирующий характер, продолжают уточняться. Наряду с развитием в сосудистом русле нестабильных атеросклеротических бляшек, в генезе сосудистых катастроф (инфаркта миокарда или инсульта) у больных РА могут лежать нарушения системы свёртывания и реологии крови. Индукция атеротромбоза у больных ревматическими заболеваниями может быть связана с:

- эндотелиальной дисфункцией;
- повышением уровней ряда цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α и др.);
- продукцией реактантов «острой» фазы воспаления (СРБ, фибриногена, сывороточного амилоида А и др.);
- активацией тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза;
- синтезом антифосфолипидных антител.

Перечисленные механизмы и факторы, наслаиваясь на имеющиеся, вызывают дополнительное повреждение сосудистого русла, внося вклад в прогрессирование атеросклероза.

Участвующие в генезе обоих заболеваний механизмы, в том числе по нарушению цитокиновой регуляции, достаточно близки (табл. 6). Общие элементы патогенеза обоих заболеваний могут объяснять распространённость сосудистой патологии у больных РА.

Таблица 6

Факторы, участвующие в патогенезе ИБС и РА

Показатель	Атеросклероз	РА
Активация Т-лимфоцитов	+	+
Th1/Th2	+	+
Цитокины: IL-1a, IL-6, TNF- α	+	+
Экспрессия металлопротеиназ	+	+
Растворимые рецепторы IL-2	+	+
Молекулы адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E и P-селектины)	+	+
Острофазовые белки (СРБ, амилоид А)	+	++
Неоангиогенез	+	+

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют считать, что иммуноопосредованному воспалению принадлежит важное место в патогенезе коронарного атеросклероза. Лимфоцитарная инфильтрация интимы, продукция IL-2, экспрессия эндотелием HLA-DR и «поздних» молекул клеточной адгезии указывают на развитие в сосудистой стенке хронического асептического воспаления той или иной степени выраженности, протекающего по типу гиперчувствительности замедленного типа [2, 13, 14, 15]. Подключение иммуноопосредованного воспаления является, по нашему мнению, определяющим фактором при трансформации липоидоза в атероматоз.

В исследовании подтверждены данные литературы о значимой роли ревматических заболеваний (в частности РА) в развитии сердечно-сосудистой патологии. По сути, они являются факторами риска развития коронарного атеросклероза и связанного с ним осложнениями. В основе этого лежат общие патогенетические механизмы РЗ и атеросклероза, к которым относятся иммуноопосредованное воспаление, протекающее преимущественно по Th1-типу, эндотелиальная дисфункция, а также нарушения различных звеньев свёртывающей системы крови. Ведение пациентов с ревматическими заболеваниями должно строиться с учётом прогрессирующего развития коронарного атеросклероза и быть направленным на профилактику сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. Повышенная продукция цитокинов при различных вариантах течения ИБС свидетельствует об участии иммуновоспалительных механизмов в формировании данного заболевания.

2. В аорте у больных ИБС преобладает выработка мРНК IL-2, что указывает на развитие в ней специфического иммунного ответа по клеточному типу. В лучевой артерии вырабатываются преимущественно провоспалительные цитокины (IL-1 β и IL-6), участвующие в поддержании неспецифического воспаления.

3. Низкая иммунологическая активность в венозной стенке может быть фактором, ограничивающим развитие атеросклероза в сосудах венозного типа.

4. У больных ИБС наблюдается нарушение функционального состояния эндотелия, характеризующееся уменьшением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и уве-

личением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов. После аортокоронарного шунтирования у больных ИБС наблюдается частичное восстановление эндотелиальной функции.

5. Течение ревматических заболеваний характеризуется повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии. Ведение пациентов с ревматическими заболеваниями должно строиться с учётом профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. *Карпов П.С., Дудко В.А.* Атеросклероз. – Томск: STT, 1998. – 656 с.

2. *Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.* Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis // *Nature*. 2011;473:317–325.

3. *Demuth K., Myara I., Moatti N.* Biology of the endothelial cell and atherogenesis. [Review] // *Annales de Biologie Clinique*. – 1995. – 53(4). – P. 171-91.

4. *Wensley F., Gao P., Burgess S., et al.* Association between C reactive protein and coronary heart disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data // *BMJ*. 2011;342:d548.

5. *Ait-Oufella H., Taleb S., Mallat Z., Tedgui A.* Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:969–979.

6. *Moore K.J., Tabas I.* Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // *Cell*. 2011;145:341–355

7. *Watanabe T., Shimokama T., Haraoka S., Kishikawa H.* T lymphocytes in atherosclerotic lesions // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1995. – Vol. 748. – P. 40-55.

8. *Frostegard J., Ulfgren A.K., Nyberg P. et al.* Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 145. – P. 33-43.

9. *Bekkering S., Quintin J., Joosten L. A.B., van der Meer Jos W.M., et al.* Oxidized Low-Density Lipoprotein Induces Long-Term Proinflammatory Cytokine Production and Foam Cell Formation via Epigenetic Reprogramming of Monocytes // *Significance Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:8 1731-1738, published online before print June 5 2014, doi:10.1161/ATVBAHA.114.303887

10. *Shoenfeld Y., Sherer Y., George J., Harats D.* Autoantibodies associated with atherosclerosis // *Ann. Med.* – 2000. – Vol. 32, Suppl., № 1. – P. 37-40.

11. *Craig W.Y.* Autoantibodies against oxidized low density lipoprotein: a review of clinical findings and assay methodology. [Review]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 1995. – 9(1). – P. 70-4.

12. *Stemme S., Faber B., Holm J. et al.* T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1995. – Vol. 92, № 9. – P. 3893-7.

13. *Климов А.Н.* Аутоиммунная теория патогенеза и концепция модифицированных липопротеидов // *Вест. АМН СССР*. – 1990. – № 11. – С. 30-36.

14. *Нагорнев В.А.* Атерогенез и иммунное воспаление // *Архив патологии*. – 1995. – № 3. – С. 6-14.

15. *Hansson G.K.* Immune mechanisms in atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 1876-1890.

16. *Ross R.* Atherosclerosis is an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-121.

17. *Hansson G.K., Hermansson A.* The immune system in atherosclerosis // *Nat Immunol*. 2011;12:204–212.

18. *Introna M., Mantovani A.* Early activation signals in endothelial cells: stimulation by cytokines // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 423-428.

19. *van der Wal A.C., Becker A.E.* Immune and inflammatory responses in human atherosclerotic plaque // *Schultheiss H., Schwimmbeck P. eds.* The role of immune mechanisms in cardiovascular disease. Berlin. – 1997. – P. 205-213.

20. *Bekkering S., Joosten L.A., Meer J.W., Netea M.G., et al.* Trained innate immunity and atherosclerosis // *Curr Opin Lipidol*. 2013;24:487–92

21. *Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H.* Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta (1) // *Mol. Genet. Metab.* – 2000. – Vol. 71(1-2). – P. 418-35.

22. *Zernecke A., Weber C.* Chemokines in Atherosclerosis: Proceedings Resumed // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:4 742-750, published online before print January 16 2014, doi:10.1161/ATVBAHA.113.301655

23. *Tedgui A., Mallat Z.* Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol Rev*. 2006;86:515–581.

24. *Tashiro H., Shimokawa H., Yamamoto K., Momohara M.* Altered plasma levels of cytokines in patients with ischemic heart disease // *Coron. Artery Dis.* – 1997. – Vol. 8, № 3-4. – P. 143-7.

25. *Тепляков А.И.*, Кручинский Н.Г., Прищепова Е.В. и др. Роль молекул клеточной адгезии и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 1999. – Т. 5., № 3. – С. 11-15.
26. *Parissis J.*, Venetsanou K., Ziras N. Abnormal cytokine expression during the course of acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol.19, Abstr., Suppl. – P. 508.
27. *Swirski FK.* Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure // *Science*. 2013;339:161–166.
28. *de Jager S.C.*, Bot I., Kraaijeveld A.O., Korpelaar S.J., et al. Leukocyte-specific CCL3 deficiency inhibits atherosclerotic lesion development by affecting neutrophil accumulation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:e75–e83
29. *Kishikawa H.*, Shimokama T., Watanabe T. Localization of T lymphocytes and macrophages expressing IL-1, IL-2 receptor, IL-6 and TNF in human aortic intima: role of cell-mediated immunity in human atherogenesis // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.* – 1993. – Vol. 423. – P. 433–442.
30. *McManus DD.*, Beaulieu LM, Mick E, Tanriverdi K, et al. Relationship among circulating inflammatory proteins, platelet gene expression, and cardiovascular risk // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2666–2673.
31. *Nabata T.*, Fukuo K., Kitano S. et al. IL-2 modulates the responsiveness to angiotensin II in cultured vascular smooth muscle cells // *Atherosclerosis*. 1997. Vol. 133(1). P.23-30.
32. *Szekanecz Z.*, Shah M.R., Pearce W.H. Human atherosclerotic abdominal aortic aneurysms produce IL-6 and IFN-gamma but not IL-2 and IL-4: possible role for IL-6 and IFN-gamma in vascular inflammation // *Agents Actions*. – 1994. – Vol. 42(3-4). – P. 159-162.
33. *Danesh J.*, Collins R., Appleby P., Peto R et al. Fibrinogen, C-reactive protein, albumin or white cell count: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 1477-1482.
34. *Ridker PM.*, Howard CP, Walter V, Everett B, Group CPI. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial // *Circulation*. 2012; 126:2739–2748.
35. *Niu W.*, Liu Y., Qi Y., Wu Z., et al. Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach // *Int J Cardiol*. 2012;157:243–252.

С.В. Столов

Тел.: 8(812) 273-93-98

E-mail: *Sergey.stolov@szgmu.ru*

В.И. Мазуров, С.В. Столов, И.Б. Беляева, Е.А. Трофимов Участие иммунновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 13–23

THE PARTICIPATION OF IMMUNE AND INFLAMMATORY MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

V.I. Mazurov, S.V. Stolov, I.B. Belyaeva, E.A. Trofimov

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

It was revealed that in development of a coronary atherosclerosis, participate the immune-mediated mechanisms. In blood of patients with coronary atherosclerosis the maintenance of the basic classes cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α) were increased. Development of acute coronary insufficiency is accompanied by additional increase of levels of the data cytokines. The accessory of the cytokine activity to a coronary atherosclerosis was confirmed at studying the maintenance mRNA cytokines in a vascular wall. Thus in a zone atheromatous (aorta) it was synthesized mainly mRNA IL-2, while in a zone lipomatosis (a beam radial artery) it is formed nonspecific immune reaction with development of the mRNA IL-1 and IL-6.

For patients with rheumatoid arthritis typically more active defeat of a coronary arteries, in comparison with healthy persons. Chronic immune-mediated process in frameworks of the autoimmune pathology can serve a trigger for accelerated development ischemic heart disease.

The General immune-inflammatory mechanisms which participate in pathogenesis of the ischemic heart disease and rheumatoid arthritis, allow to spend the certain parallels between atherosclerotic process and autoimmune pathology.

Key words: coronary atherosclerosis, rheumatoid arthritis, cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF-a, TGFb1).

Authors

S.V. Stolov

Тел.: 8(812)273-93-98

E-mail: Sergey.stolov@szgmu.ru

V.I. Mazurov, S.V. Stolov, I.B. Belyaeva, E.A. Trofimov The participation of immune and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 13–23.

АЛГОРИТМ ВЫПОЛНЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ СЛОЖНОГО КОМПЛЕКСА ТКАНЕЙ ЛИЦА. ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ

А.Я. Фисун², В.В. Уйба⁵, О.Г. Хурицлава¹, А.Н. Бельских³, М.А. Волох¹, Н.Е. Мантурова⁶, Г.Г. Хубулава³, С.Н. Турченко¹, А.Ф. Лесняков¹, А.Е. Скворцов³, А.С. Самойлов⁵, С.Э. Восканян⁵, К.К. Губарев⁵, В.Л. Виноградов⁵

¹ Кафедра пластической и реконструктивной хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

² Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации

³ ВМедА имени С.М. Кирова

⁴ Кафедра и клиника хирургии (усовершенствования врачей) ВМедА им. С.М. Кирова

⁵ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Буназяна ФМБА России

⁶ Кафедра пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий РГМУ

В статье представлен российский опыт выполнения аллотрансплантации сложного комплекса тканей лица. Рассмотрен алгоритм взаимодействия государственных учреждений МЗ и МО РФ. Изложены основные моменты подготовки и проведения операции с последующей иммуносупрессивной терапией.

Ключевые слова: аллотрансплантация, комплекс тканей лица, реконструкция, травма, иммуносупрессивная терапия.

Введение

Лицо – это формируемый множеством тканей комплекс органов, выполняющий как целое социальную функцию. Основной задачей реконструктивной хирургии лица является социальная и трудовая реадаптация человека. Невозможность решения этой задачи методами реконструктивно-восстановительной хирургии с использованием аутологичных тканей (Devauchelle B., 2010), значительные достижения последних лет в области трансплантологии (пересадка композитных комплексов тканей) (Siemionow M., 2010) и иммунологии привели к развитию нового направления – аллотрансплантации лица. Первая успешная частичная аллотрансплантация лица была выполнена J. Dubernard в г. Амьен (Франция) в 2005 г. (Dubernard J.M., 2007).

В настоящее время мировой опыт насчитывает 32 операции, включающие как полные пересадки лица, так и аллотрансплантации сложных комплексов его тканей, одна из которых проведена авторами в России.

Материалы и методы исследования

Больной Е., 19 лет, поступил на стационарное лечение по поводу электроожога 17% поверхности тела III–IV степени головы, шеи, правой верхней и нижних конечностей от 09.08.2012 г. Травма получена при исполнении обязанностей военной службы. Срок многоэтапного лечения в клиниках ВМедА им. С.М. Кирова составил более трех лет. Результат его, однако, не позво-

лил достичь социальной адаптации и устранить грубое нарушение самоидентификации, возникшее у пациента после травмы лица и явившееся причиной суицидальных попыток. С учетом исчерпанного запаса возможностей пластической реконструктивной хирургии, Ученым советом ВМедА имени С.М. Кирова было принято решение о выполнении больному Е. в условиях ВМедА им. С.М. Кирова аллотрансплантации сложного комплекса тканей лица (АТСКТЛ).

Правовой основой такого решения послужили ст. 16 ФЗ «О статусе военнослужащих», ч. 1, ст. 47 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», Приказ Минздравсоцразвития РФ № 357 и РАМН № 40 от 25.05.2007 (в ред. от 24.05.2011) и дополнительные разрешительные документы Министерства здравоохранения РФ.

Общими и целевыми показаниями для выполнения вмешательства явились мотивация пациента, стабилизация отдаленного результата травмы и полное осознание последствий травмы пациентом, сохранность эмоционально-волевых и интеллектуально-мнестических свойств его личности, возраст, ограничение аутопластики (посттравматические изменения мягких тканей правой кисти, предплечья, плеча, лопаточной области, правого и левого бедер, правой голени, крестца, комбинированная деформация I, II, III пальцев обеих стоп), обширная площадь дефекта лица (около 65%), практически тотальный дефект носа и наружной стенки лобных пазух, дефект мягких тканей лба, рубцовая деформация век, правой половины лица и шеи (рис.1).



Рис. 1. Пациент Е., вид через 2 года после травмы

Важно отметить, что после лечения функциональные расстройства поврежденной правой половины лица были выражены в незначительной степени.

Основной и наиболее сложной целью реконструкции оставалась центральная зона лица.

Этапы формирования алгоритма

Аллотрансплантация тканей лица требует специфически организованного, систематического и мультидисциплинарного подхода.

Для оказания высокоспециализированной хирургической помощи военнослужащему, пострадавшему при несении воинских обязанностей, был сформирован алгоритм взаимодействия государственных учреждений Министерства обороны РФ, Министерства здравоохранения РФ и Федерального медико-биологического агентства. В систему входили следующие подразделения: кафедра пластической и реконструктивной хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, кафедры и клиники ВМедА им. С.М. Кирова, хирургическое отделение координации донорства органов и тканей Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедра пластической и реконструктивной хирургии, косметологии и клеточных технологий РГМУ. Упрощенный алгоритм взаимодействия представлен на схеме (рис. 2).



Рис. 2 Алгоритм взаимодействия государственных учреждений Министерства обороны Российской Федерации, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального медико-биологического агентства

Мультидисциплинарная команда хирургов

Основная задача команды специалистов – работа как единое целое. Для выполнения социально значимой задачи члены команды должны отбросить личные амбиции, делегировать полномочия безусловному лидеру, жертвуя дискуссией в пользу слаженности действий, максимально сконцентрироваться на выполнении работы, быть стрессоустойчивыми и быстро реагировать при возникновении внештатных ситуаций. Соблюдение этих принципов позволило нашей мультидисциплинарной команде 14 мая 2015 года успешно выполнить АТСКТЛ больному Е.

В операции были задействованы три бригады хирургов (табл. 1).

Таблица 1

Состав операционных бригад

ХИРУРГИЧЕСКИЕ БРИГАДЫ		
Выполнение эксплантации	Подготовка реципиента	Выполнение АТСКТЛ
Волох М.А. Губарев К.К.	Калакуцкий Н.В. Сухарев А.Е.	Волох М.А. Хубулава Г.Г.
Изготовление посмертной маски		Ерофеев А.А. Калакуцкий Н.В.
Лесняков А.Ф. Романова Е.С.		Кравчук В.Н. Кикория Н.Г. Китачев К.В. Скворцов А.Е.
АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ		
Кусай А.С.	Поваренков А.С.	Поваренков А.С. (Консультант по вопросам анестезиологии и реанимации профессор Лебединский К.М.)

ЭТАП 1. Эксплантация комплекса тканей лица

Последовательный алгоритм эксплантации донорского лица был предварительно многократно отработан в анатомическом театре на фиксированном и нефиксированном трупном материале (36 наблюдений).

Эксплантация комплекса тканей лица была выполнена в ФГБУЗ МСЧ № 125 ФМБА России, расположенной в г. Курчатове Курской области, после получения информированного согласия родственников донора.

Информация о доноре: мужчина 51 года, смерть мозга наступила вследствие тяжелой черепно-мозговой травмы.

Аллотрансплантат (АТ) формировался по типу «full face» (англ. Лицо целиком) модели (рис.3). Такой подход позволил максимально адаптировать полученный комплекс тканей к реципиенту и сохранить сосудистую систему трансплантата для выполнения адекватной перфузии.



Рис. 3. Этап выделения «full face» модели аллотрансплантата

После полного отделения АТ произвели удаление слизистой этмоидального синуса и наружной стенки лобных пазух, выполнили канюлирование наружной сонной артерии с последующим консервированием охлажденным до 2°С раствором НТК Кустодиол (рис. 4). Эффективность перфузии определяли по изменению цвета трансплантата и оттоку раствора через венозную систему. Длительность эксплантации составила 7 ч 15 мин.



Рис. 4. Консервирование аллотрансплантата

Согласно принципам гуманного отношения к телу умершего, дефект тканей лица у донора был закрыт посмертной маской. Первым и наиболее важным этапом процесса изготовления посмертной маски являлось создание негатив-

ного альгинатного слепка, максимально точно передающего характерные детали поверхности лица донора. Процедуру снятия формы с лица донора проводили с использованием альгинатной массы «HIDROGUM Soft». Сразу после нанесения альгинатной массы, для придания каркасной прочности и исключения нежелательной деформации формы в процессе заливки, фиксировали ее поверхность с помощью наложения гипсовой повязки бинтами, предварительно смоченными в теплой воде. Далее выдерживали время экспозиции до полного высыхания поверхности гипса (рис. 5). Следующим этапом процесса изготовления маски являлось выполнение отливки силиконовой маски – позитива. С этой целью применяли жидкую силиконовую резину с платиновым катализатором для сокращения сроков затвердевания. Предварительное добавление к силиконовой резине специального красящего пигмента телесного цвета помогло добиться максимального цветового сходства будущей маски с кожным покровом донора.



Рис. 5. Этапы изготовления посмертной маски

На завершающем этапе процесса изготовления маски осуществили очищение готовой силиконовой модели лица от артефактов, фиксировали брови и ресницы с нанесением предварительного макияжа (рис. 6). Время изготовления маски составило более 8 часов.



Рис. 6. Завершающий этап изготовления посмертной маски:

- 1 – вид после выполнения эксплантации и патологоанатомических исследований.
- 2 – вид после фиксации посмертной маски и нанесения предварительного макияжа

ЭТАП 2. Подготовка реципиента

Подготовка реципиентного ложа состояла из удаления гранулирующих тканей полости фронтальных синусов, иссечения измененных тканей в области верхней и средней зоны лица в пределах дефекта, выделения *v. jugularis externa* и *a. carotis externa* справа и слева.

ЭТАП 3. Выполнение аллотрансплантации сложного комплекса тканей лица

В ходе данного хирургического этапа можно выделить следующие задачи: моделирование АТ, включение АТ в сосудистое русло, костно-пластическую адаптацию тканей в системе донор-реципиент.

С учетом всех характеристик системы донор-реципиент, смоделированный АТ включал: наружную стенку лобных пазух, мягкие ткани лба, нос с прилегающими тканями средней зоны лица (рис. 7, 8). Основные сосуды: *a. facialis* и *v. facialis* справа и слева, резервный сосудистый пучок: *a. temporalis superficialis* и *v. temporalis superficialis* справа.

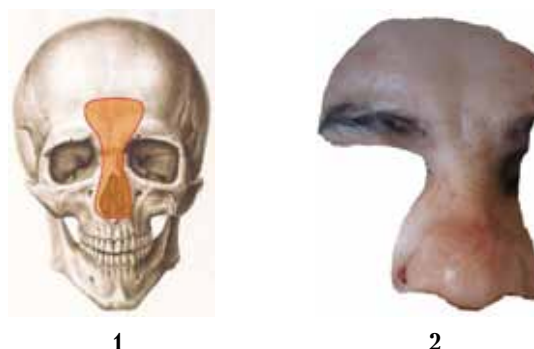


Рис. 7. Границы АТ после предварительной модификации:
1 – границы костного компонента.
2 – границы мягкотканного компонента



Рис. 8. Этап моделирования аллотрансплантата

Включение АТ в кровоток выполнено посредством анастомозирования «конец в бок» а. carotis externa реципиента с а. facialis донора и v. jugularis externa реципиента с v. facialis донора справа и слева (рис. 9). Стандартными методами была проверена состоятельность анастомозов, получен достаточный капиллярный ответ от донорских тканей, в том числе и на дистальном уровне.



Рис. 9. Вид анастомозированных сосудов в области шеи

Костно-пластический этап включал тампонаду лобных пазух свободным мышечным аутографтом (рис. 10), анатомическое позиционирование костных и мягкотканых структур АТ и их фиксацию к реципиентному ложу (рис. 11).



Рис. 10. Тампонирование лобных пазух



Рис. 11. Окончательный вид после моделирования аллотрансплантата

В ходе операции реципиенту выполнена аллотрансплантация «сигнального» лучевого лоскута в области нижней трети левого предплечья, с целью последующего получения биоматериала для выполнения этапных биопсий (рис. 12).



Рис. 12. «Сигнальный» лучевой лоскут. Вид на 7 сутки

Иммуносупрессивный протокол

Протокол иммуносупрессивной терапии был разделен на начальный и поддерживающий периоды. Подготовка реципиента начиналась с индукции путем инъекции моноклональных антилимфоцитарных антител. В качестве индукционной иммуносупрессии использовались моноклональные антилимфоцитарные антитела (Симулект (Basiliximab)) в дозировке 20 мг в/в капельно, в операционной, перед запуском трансплантата в кровоток. Второе введение Симулекта осуществлялось на четвертые сутки после операции. Интраоперационно перед реперфузией вводился Метилпреднизолон (Солу-Медрол) внутривенно, капельно, в дозе 10 мг/кг. Повторное введение осуществлялось на 2-е сутки в дозе 250 мг/сут, затем на 3-е и 4-е сутки по 125 мг/сут, внутривенно, капельно. Протокол индукционной иммуносупрессии также включал мофетилмикофенолаты (ММФ) (Майфортик) в дозе 360 мг per os, однократно за один час до оперативного вмешательства. Последующая поддерживающая иммуносупрессивная терапия была представлена трёхкомпонентным протоколом (табл. 2). Для контроля эффективности моноклональных антилимфоцитарных антител проводилось определение суточной дозы CD3 + Т-лимфоцитов (иммунограмма). В соответствии с принятым протоколом контрольная биопсия кожного сигнального лоскута предплечья осуществлялась на 3, 7, 14, 21 и 30 сутки.

Таблица 2
Протокол иммуносупрессивной терапии

ММФ (Myfortic)
360 мг per os, однократно, перед операцией;
720 мг per os, 2 раза в сутки;
Контроль концентрации препаратов ММФ в сыворотке крови не выполнялся.
Циклоспорин А (Сандиммун (Неорал))
6 мг/кг/сутки, per os, в 2 приема в сутки.
Контроль концентрации в сыворотке крови 2 раза в неделю.
Целевая концентрация 1–30 день – 200–300 нг/мл.
После 30 дней 180–200 нг/мл.
Антагонист рецепторов интерлейкина-2 (Симулект (Basiliximab))
Интраоперационно – 20 мг в/в, капельно, в течение 20 мин;
На 4 сутки – 20 мг в/в, капельно.
Метилпреднизолон (Солу-Медрол)
Интраоперационно (до запуска в кровяной ток трансплантата) 500 мг в/в капельно.
На 2-е сутки – 250 мг в/в, капельно;
На 3-е сутки – 125 мг в/в, капельно;
На 4-е сутки – 125 мг в/в, капельно
Метилпреднизолон (Метипред)
С 5-х суток – 30 мг per os, в сутки.
10-20-е сутки – 20 мг per os, в сутки
20-30-е сутки – 16 мг/день.
Противовирусная терапия
Вальцит – 900 мг/день;
Мониторинг ЦМВ вiremии
Профилактика пневмоцистной пневмонии
Бисептол (Ко-тримоксазол) 480 мг 2 раза в сутки

Ведение послеоперационного периода

После АТСКТЛ наблюдались следующие осложнения: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острый респираторный дистресс-синдром, постгеморрагическая железодефицитная анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения средней степени тяжести, синдром системной воспалительной реакции, ложная аневризма лицевой артерии справа. Проводилась стандартная инфузионно-трансфузионная (в том числе 29 доз эритроци-

тов по индивидуальному подбору – у пациента АВ (IV) группа крови, Rh (–)), респираторная и антибактериальная терапия, дополненная по мере необходимости гемодиализацией, позволившей разрешить неизбежную после 16-часового вмешательства перегрузку жидкостью. Анальгоседация проводилась с помощью дексметомидина, что позволило при стабильной гемодинамике обеспечить требуемый уровень сна и обезболевания. Перфузия аллотрансплантата оценивалась с помощью транскутанного анализа газов крови (монитор Tina TCM4).

Реабилитация пациента

В настоящее время больной проходит курс психологической реабилитации. Повысился его жизненный тонус. Начал планировать свое будущее. Высказывает пожелание о поступлении в ВУЗ.

Выводы

1. Опыт комбинированной аллотрансплантации сложного комплекса тканей лица показывает, что ее выполнение может быть не только достойной альтернативой стандартным реконструктивным методикам, но в некоторых клинических ситуациях единственным выбором.

2. Проведенное вмешательство наглядно продемонстрировало, что аллотрансплантация сложного комплекса тканей лица является мультидисциплинарной клинической и научной задачей наивысшего уровня сложности, решение которой позволяет врачебному коллективу на равных интегрироваться в международное научное и образовательное пространство в разделах пластической хирургии и трансплантологии.

3. Полученный результат еще раз подчеркивает социальное значение пластической хирургии и трансплантации органов и тканей.

Литература:

1. Волох, М.А. Результаты экспериментальной комбинированной гемифациальной трансплантации // М.А. Волох, О.Г. Хурцилава, Н.Г. Губочкин, Н.Г. Кикория, Г.Р. Ишбулатова, А.Ф. Лесняков // Вестник СЗГМУ. – 2014. – С. 7–12.
2. Devauchelle, B. Microsurgical reconstruction of the face: Some outstanding indications // Proceedings of the 7th Congress of Polish Society of Oral and Craniofacial Surgery. – 2010. – P. 14–15.
3. Siemionow, M. First U.S. near-total human face transplantation – a paradigm shift for massive

facial injuries // M. Siemionow, F. Papay, R. Djo-
han // *Plast. Reconstr Surg.* – 2010. – Vol. 125. –
P. 111–122.

4. *Dubernard, J.M.* Outcomes 18 months af-
ter the first human partial face transplantation //
J.M. Dubernard, B. Lengele // N Engl JMed. –
2007. – Vol. 357. – P. 2451–2460.

М.А. Волох

Тел.: +7 (921) 903-73-55

E-mail: *marivolokh@mail.ru*

**А.Я. Фисун, В.В. Уйба, О.Г. Хурцилава, А.Н. Бельских, М.А. Волох, Н.Е. Мантурова, Г.Г. Хубулава, С.Н. Турчен-
нюк, А.Ф. Лесняков, А.Е. Скворцов, А.С. Самойлов, С.Э. Восканян, К.К. Губарев, В.Л. Виноградов** Алгоритм выпол-
нения аллотрансплантации сложного комплекса тканей лица. первый российский опыт // *Вестник Северо-Запад-
ного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2015. – Том 7, № 4. – С. 24–30.

AN ALGORITHM FOR THE FACIAL COMPOSITE TISSUE ALLOGRAFT TRANSPLANTATION. THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE

*A.Y. Fisun*², *V.V. Ujba*⁵, *O.G. Khurtsilava*¹, *A.N. Belskih*³, *M.A. Volokh*¹, *N.E. Manturova*⁶, *G.G. Khubulava*³,
*S.N. Turchenjuk*¹, *A.F. Lesnyakov*¹, *A.E. Skvortsov*³, *A.S. Samojlov*⁵, *S.Je. Voskanjan*⁵, *K.K. Gubarev*⁵,
*V.L. Vinogradov*⁵

The article presents the first Russian experience in a facial composite tissue allograft transplanta-
tion. An algorithm for the interaction of government agencies such as the Ministry of Healthcare and
the *The Ministry of Defence* of the *Russian Federation* was being reviewed. The basic aspects of the
preparation and conduct of the operation, followed by immunosuppressive therapy were being pre-
sented.

Keywords: allotransplantation, facial tissue allograft, reconstruction, trauma, immunosuppressive
therapy.

Authors

M.A. Volokh

Тел.: +7 (921) 903-73-55

E-mail: *marivolokh@mail.ru*

**A.Y. Fisun, V.V. Ujba, O.G. Khurtsilava, A.N. Belskih, M.A. Volokh, N.E. Manturova, G.G. Khubulava, S.N. Turchenjuk,
A.F. Lesnyakov, A.E. Skvortsov, A.S. Samojlov, S.Je. Voskanjan, K.K. Gubarev, V.L. Vinogradov** An algorithm for the facial
composite tissue allograft transplantation. The first Russian experience // *Herald of the Northwestern State Medical
University named after I.I. Mechnikov.* – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 24–30.

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА И ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.К. Иорданишвили^{1,2}, К.А. Овчинников¹, Л.Н. Солдатова^{2,3}, А.А. Сериков², В.В. Самсонов^{3,4}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

⁴ 3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, Москва, Россия

В статье приведены результаты стоматологического обследования 1000 человек (370 мужчин и 630 женщин) в возрасте от 40 до 89 лет, которые были разделены на три группы: среднего возраста – от 40 до 59 лет; пожилого возраста – от 60 до 74 лет; старческого возраста – от 75 до 89 лет. У них проведена оценка распространенности заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц, изучена симптоматика и интенсивность течения этих заболеваний. На основании полученных клинических данных усовершенствованы методы оценки степени тяжести течения и эффективности лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц, методика регистрации звуковых феноменов при патологии височно-нижнечелюстного сустава, а также разработаны методики выявления групп риска среди взрослых людей в отношении изучаемой патологии.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, жевательные мышцы, индексная оценка патологии, миоэлектрометрия, ортопантомография, морфологический индекс височно-нижнечелюстного сустава, оценка эффективности лечения, обследование стоматологического больного.

Введение

В стоматологические лечебно-профилактические учреждения часто обращаются пациенты, предъявляющие ряд жалоб, многие из которых связаны с морфологическими и функциональными изменениями в жевательном аппарате, нарушениями кинематики нижней челюсти, послужившими причинами различных заболеваний височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и жевательных мышц [1, 2, 3]. В этиологии и патогенезе заболеваний ВНЧС и жевательных мышц могут иметь значение нарушения артикуляции и окклюзии, патологические процессы и заболевания других органов и тканей жевательного аппарата, психоэмоциональные расстройства, эндокринные, обменные и инфекционные заболевания и травмы (микротравмы, ушибы, переломы нижней челюсти и др.) [4, 5]. При этом необходимо отметить взаимную обусловленность перечисленных этиопатогенетических факторов [2, 6, 7]. В то же время до сих пор отсутствует единый медико-экономический стандарт при оказании амбулаторно-поликлинической помощи пациентам с заболеваниями

ВНЧС и жевательных мышц, что часто приводит к возникновению обоснованных жалоб и претензий пациентов [8]. Таким образом, вопросы оптимизации диагностики и лечения заболеваний ВНЧС и жевательных мышц являются актуальными для стоматологической практики.

Цель настоящего клинического исследования: усовершенствование методов диагностики, клинической оценки степени тяжести течения и эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у взрослых пациентов.

Материал и методы

Изучена распространенность и симптоматика заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у взрослых пациентов, а также их динамика у 1000 человек (370 мужчин и 630 женщин) в возрасте от 40 до 89 лет, которых были разделены на 3 группы: среднего возраста – от 40 до 59 лет; пожилого возраста – от 60 до 74 лет; старческого возраста – от 75 до 89 лет (табл. 1).

Количество и возраст людей, подвергнутых стоматологическому обследованию

Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст		Всего
мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
95	118	200	392	75	120	1000
213		592		195		1000

Выявление и изучение динамики течения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц осуществляли на основании жалоб, анамнеза, объективных данных, клинического обследования с применением клинического индекса дисфункции, аускультации. Для функциональной оценки органов и тканей жевательного аппарата была использована методика мионометрии. Рентгенологическое обследование проводили для уточнения полученных клинических данных и оценки состояния органов и тканей жевательного аппарата и височно-нижнечелюстного сустава. Для этого применяли ортопантомографию.

Полученный в результате исследований цифровой материал был обработан с помощью специализированного пакета программ для статистического анализа «Statistika for Windows v. 6.0».

Результаты и их обсуждение

Для установления степени тяжести течения заболеваний ВНЧС у людей различных возрастных групп была использована методика М. Helkimo [9, 10], которая учитывает в балльном выражении ряд симптомов патологии ВНЧС и жевательных мышц (табл. 2).

Установлено, что с возрастом патология ВНЧС не только встречается чаще, но и протекает тяжелее. В частности, при анализе степени тяжести течения патологии ВНЧС по методике М. Helkimo анализируется такой симптом, как мышечная боль. Клиническое обследование показало, что алгия при патологии ВНЧС отличается от алгии при парафункциях жевательных мышц, так как при заболеваниях ВНЧС в процесс вовлекаются периартикулярные ткани. Поэтому при изучении болевого синдрома дифференцировали боли, обусловленные измене-

Таблица 2

Степень выраженности патологии височно-нижнечелюстного сустава у обследованных людей различных возрастных групп по методике М. Helkimo (1974), n (%)

Степень тяжести патологии ВНЧС	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	муж (n=95)	жен (n=118)	муж (n=200)	жен (n=392)	муж (n=75)	жен (n=120)
Здоровые (нет дисфункции)	47 (49,5%)	46 (39,0%)	66 (33,0%)*	83 (21,0%)**	4 (5,3%)**	20 (16,7%)**
Дисфункция легкой степени тяжести	32 (33,7%)	47 (39,8%)	52 (26,0%)	114 (29,1%)*	18 (24,0%)	22 (18,3%)**
Дисфункция средней степени тяжести	12 (12,6%)	18 (15,3%)	65 (32,5%)**	140 (35,7%)**	39 (52,0%)**	54 (45,0%)**
Тяжелая степень дисфункции	4 (4,2%)	7 (5,9%)	17 (8,5%)	55 (14,0%)*	14 (18,6%)*	24 (20,0%)*

Примечание: * p<0,01; **p <0,001 (по сравнению с показателем у больных среднего возраста, отдельно для мужчин и женщин).

ниями в ВНЧС от миалгии жевательных мышц. В связи с этим методика М. Nelkimo потребовала совершенствования, так как она не предусматривает дифференциальной диагностики симптомов при патологии ВНЧС и жевательных мышц.

Анализ клинической картины парафункций жевательных мышц у людей различных возрастных групп позволил определить частоту встречаемости различных форм этой патологии (табл. 3).

Так, в среднем возрасте парафункции жевательных мышц в виде сжатия зубов и скрежетания зубами встречались чаще у мужчин (27,4%), чем у женщин (10,2%). В пожилом и старческом возрасте парафункции жевательных мышц в виде беспищевое жевания, которое сочеталось с постукиванием зубов, достоверно чаще ($p < 0,9$) встречались у женщин (21,9% и 40,1%, соответственно), чем у мужчин (17% и 29,3%).

Парафункции во всех возрастных группах людей часто сочетались с патологией ВНЧС. Однако некоторые пациенты сами обращали внимание на наличие у них парафункций жевательных мышц: в среднем возрасте у 2,1% мужчин и у 2,5% женщин; в пожилом возрасте у 2,5% мужчин и у 4,1% женщин; в старческом возрасте у 6,7% мужчин и у 5% женщин.

В диагностике парафункций жевательных мышц важную роль играет осмотр зубных рядов и пародонта. В зависимости от группы зубов, на которые у пациентов приходилась наибольшая жевательная нагрузка при их сжатии и скрежетании, можно было определить патологическую стираемость твердых тканей зубов, которая была локализованной или генерализованной. Повышенную стираемость зубов, при сохранности коронковых частей зубов, считали компенсированной. Однако при этой форме повышенная стираемость зубов иногда сочеталась с гиперестезией эмали и дентина.

При отсутствии у пациентов повышенной стираемости твердых тканей зубов и при наличии парафункций жевательных мышц диагностировали различные варианты травматической артикуляции и хронический генерализованный пародонтит. Было отмечено, что у людей пожилого и старческого возраста частота парафункций зависела от межальвеолярного расстояния. При снижении межальвеолярного расстояния на 4 мм и более парафункции жевательных мышц у взрослых людей встречались чаще.

Таким образом, установлено, что пациенты пожилого и старческого возраста чаще страдают дисфункцией ВНЧС и парафункциями жевательных мышц, чем пациенты средних возрастных групп. Эти заболевания у них протекают тяжелее, что необходимо учитывать при проведении диагностических и стоматологических реабилитационных мероприятий.

Для оптимизации диагностики, определения степени тяжести течения патологии ВНЧС и жевательных мышц, а также оценки эффективности их лечения у взрослых людей различных возрастных групп при стоматологической реабилитации был предложен ряд инноваций. Известно, что предрасполагающим фактором в возникновении болевой дисфункции ВНЧС и её рецидивирования являются анатомические предпосылки в строении самого сустава [3]. При неблагоприятных индивидуальных особенностях анатомического строения, а именно при значительном несоответствии размеров формы суставной ямки и суставной головки, уплощенной суставной ямки, малых размерах суставной головки ВНЧС менее толерантен к жевательным нагрузкам и подвержен возникновению дисфункции [11].

Нами была предложена методика оценки толерантности ВНЧС к жевательным нагрузкам на основе анатомических взаимоотношений

Таблица 3

Частота встречаемости парафункций у обследованных пациентов различных возрастных групп, (n%)

Нозологическая форма	Средний возраст		Пожилой возраст		Старческий возраст	
	Мужчины (n=95)	Женщины (n=118)	Мужчины (n=200)	Женщины (n=392)	Мужчины (n=75)	Женщины (n=120)
Парафункции	2 (2,1%)	3 (2,5%)	5 (2,5%)	16 (4,1%)	5 (6,7%)	6 (5%)
Парафункция + дисфункция	3 (3,2%)	3 (2,5%)	6 (3%)	22 (5,6%)	7 (9,3%)	10 (8,3%)
Всего	5 (5,3%)	6 (5,1%)	11 (5,5%)	38 (9,6%)	12 (16%)	16 (13,3%)

элементов сустава (суставной ямки и суставной головки), которая учитывает соотношение линейного размера суставной головки к линейному размеру суставной ямки ВНЧС и позволяет рассчитать морфометрический индекс ВНЧС [12]. Для этого пациенту выполняется ортопантомограмма с сомкнутыми зубными рядами. Линейные размеры суставной головки и суставной ямки ВНЧС определяются путем их измерения между крайними точками на ортопантомограмме с помощью линейки (рис. 1).

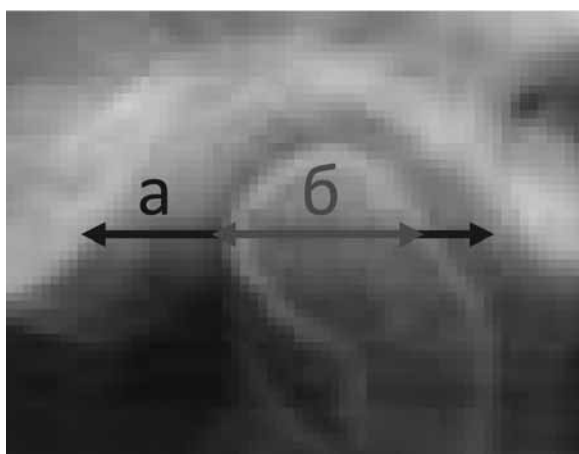


Рис. 1. Определение морфометрического индекса ВНЧС с помощью ортопантомограммы: а) – измерение линейного размера суставной ямки; б) – измерение линейного размера головки нижней челюсти

После определения указанных размеров в миллиметрах осуществляют расчет соотношения ширины суставной головки ВНЧС к ширине суставной ямки ВНЧС, получая цифровое значение индекса. При оптимальном анатомическом строении ВНЧС показатель соотношения ширины суставной головки к ширине суставной ямки ВНЧС составляет 0,7-0,8. Отклонение значения этого показателя за указанные пределы свидетельствуют о том, что у пациента имеется анатомическое несоответствие размеров суставных поверхностей ВНЧС. При таком анатомическом строении ВНЧС возрастает риск возникновения функциональной патологии ВНЧС [11].

С целью улучшения диагностики звуковых феноменов в области ВНЧС и объективизации эффективности проводимого лечения людей с заболеваниями ВНЧС была разработана конструкция электронного фонендоскопа – стетоскопа (Патент РФ на полезную модель № 75927 от 10.09.2008), в котором в качестве преобразователя был использован пьезоэлектрический акселерометр – датчик ускорений (рис. 2).



Рис. 2. Общий вид электронного фонендоскопа-стетоскопа

Этот прибор обладает высокой помехозащищенностью, позволяет детектировать звуковые сигналы малых амплитуд, усиливать их и осуществлять частотную селекцию, что обеспечивает диагностику заболеваний ВНЧС по выявлению звуковых феноменов. Подключение электронного фонендоскопа-стетоскопа к компьютеру позволяет обеспечить долговременную запись звуковых сигналов (рис. 3, 4), а также исследовать их в динамике лечебного процесса заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии. Применение электронного фонендоскопа-стетоскопа при обследовании пациентов с различными заболеваниями ВНЧС позволило объективизировать звуковые феномены со стороны ВНЧС до и после проведенного комплексного лечения с использованием стоматологической реабилитации.

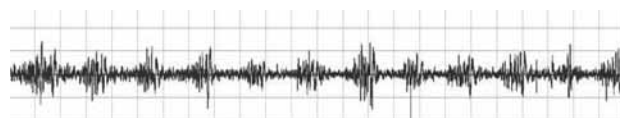


Рис. 3. Фонограмма «здорового» ВНЧС



Рис. 4. Фонограмма пациента с дисфункцией ВНЧС

Согласно результатам проведенного исследования, не у всех пациентов имеется сочетание патологии ВНЧС и парафункций жевательных мышц. Вместе с тем, в индексе дисфункции М. Helkimo учитывается не только состояние ВНЧС, но и жевательных мышц, что затрудняет дифференциальную диагностику. В этой связи нами была усовершенствована индексная оценка заболеваний ВНЧС и жевательных мышц.

Так, на основании анализа симптоматики заболеваний ВНЧС был предложен индексный способ оценки степени тяжести дисфункции ВНЧС, который учитывает следующие симптомы и их оценку в баллах.

Открытие рта: свободное – 0; ограниченное – 1; затрудненное – 5.

Наличие девиации нижней челюсти при открывании и закрывании рта: опускание нижней челюсти по средней линии или незначительное ее боковое смещение до 2 мм – 0; девиация нижней челюсти более 2 мм – 1; девиация нижней челюсти и (или) кратковременное блокирование движений в ВНЧС – 5.

Наличие звуковых феноменов в области ВНЧС при движении нижней челюсти: отсутствие звуковых феноменов или шум трения суставных поверхностей – 0; звуковые феномены (крепитация, хруст, шелканье) определяемые с использованием фонендоскопа – 1, звуковые феномены (крепитация, хруст, шелканье) определяемые без использования фонендоскопа – 5.

Суставная боль в состоянии физиологического покоя нижней челюсти: боль при пальпации ВНЧС отсутствует – 0; сустав болезненный при пальпации снаружи (справа и /или слева) – 1; сустав болезненный при пальпации (справа и /или слева) через переднюю стенку наружного слухового прохода – 5.

Болевой синдром при движении нижней челюсти: отсутствует – 0; при максимальном открывании рта или еде – 1; в покое, при движениях нижней челюсти и (или) разговоре – 5.

Для установления степени выраженности клинического течения парафункций жевательных мышц, по аналогии с диагностикой дисфункции ВНЧС, был предложен «индекс парафункции». Расчет данного индекса основан на бальной оценке клинических симптомов заболевания, который проводят следующим образом.

Жалобы пациента: отсутствие жалоб – 0; утомляемость жевательных мышц при разговоре – 1; сжатие зубов, беспитиевое жевание, скрежетание зубами – 5.

Оценка состояния жевательных мышц: отсутствие гипертрофии и гипертонуса – 0; гипертрофия или гипертонус жевательных мышц с одной стороны – 1; гипертрофия или гипертонус жевательных мышц с обеих сторон – 5.

Мышечная боль: жевательные мышцы при пальпации безболезненны – 0; от 1 до 3 мышц болезненны при пальпации – 1; 4 и более мышц болезненны при пальпации – 5.

Патология органов и тканей жевательного аппарата: отсутствует – 0; генерализованный пародонтит или патологическая стираемость твердых тканей зубов легкой степени тяжести – 1; генерализованный пародонтит или патологическая стираемость твердых тканей зубов средне-тяжелой степени тяжести – 5;

Тонус «покоя» собственно жевательных мышц (по данным мионометрии): до 45 г – 0; от 45 до 55 г – 1; 55 г и более – 5.

После регистрации симптоматики патологии ВНЧС или жевательных мышц осуществляют подсчет баллов в сумме и оценивают степень тяжести течения дисфункции ВНЧС или парафункции исходя из полученной суммы баллов: 0 – нет патологии; 1–4 балла – легкая степень тяжести патологии; 5–9 баллов – патология средней тяжести; 10–25 баллов – тяжелая дисфункция ВНЧС или парафункция жевательных мышц.

Для объективизации оценки результатов лечения был предложен способ, предусматривающий определение эффективности проведенной терапии при дисфункции ВНЧС или парафункции жевательных мышц с использованием следующей формулы:

$$\text{Эффективность (\%)} = 100 \times (A - B) : A,$$

где А – сумма баллов при клинической оценке тяжести дисфункции ВНЧС или парафункции жевательных мышц до начала терапевтических мероприятий; В – сумма баллов при клинической оценке тяжести дисфункции ВНЧС или парафункции жевательных мышц после проведенного лечения.

Используя метод мионометрии, можно определить не только показатели тонуса покоя и тонуса напряжения собственно жевательных мышц, но и оценивать реакцию собственно жевательных мышц на разобщение прикуса [13]. На основании этого положения нами была предложена методика выявления парафункций жевательных мышц (Патент РФ на изобретение № 2008114997 от 16.04.08 г.) с использованием мионометрии: пациенту измеряют тонус покоя и напряжения собственно жевательных мышц и регистрируют их. Затем пациенту изготавливают эластичную назубную каппу на нижнюю челюсть, которая заведомо обеспечивает запредельное разобщение прикуса (выше уровня относительного физиологического покоя нижней челюсти на 12–20 мм). Каппу устанавливают в полость рта пациента на 30–40 минут. Если после 30–40-минутного разобщения прикуса показатели тонуса покоя и напряжения

собственно жевательных мышц не меняются, то тест считается отрицательным (парафункции изучаемых мышц нет). Если пациент остро реагирует на разобщение прикуса в виде заметного повышения тонуса покоя и напряжения собственно жевательных мышц, что определяется на основании повышения этих показателей при повторной мионометрии на 15–50 г, то диагностируется повышенная «нецелесообразная» активность жевательных мышц (парафункция), что объективизировалось данными электромиографии.

Апробация предлагаемых способов диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний ВНЧС и жевательных мышц с использованием клинических индексов показала, что эти методы просты, информативны и могут использоваться при клинических и научных исследованиях, а также врачами-стоматологами в клинической практике [14].

Выводы

Использование электронного фонендоскопа-стетоскопа, индексных способов оценки степени тяжести дисфункции ВНЧС и парафункций жевательных мышц, а также предложенная балльная система оценки эффективности лечения указанной патологии у взрослых пациентов разных возрастных групп позволяют повысить качество работы врача-стоматолога по выявлению и определению тяжести течения указанной патологии в амбулаторно-поликлинических учреждениях, а также объективизировать определение степени выраженности клинической симптоматики и её динамики в процессе лечения патологии ВНЧС и жевательных мышц. Также это позволяет улучшить регистрацию диагностированной патологии ВНЧС и жевательных мышц в первичной медицинской документации пациента.

Предложенные способы выявления толерантности ВНЧС к жевательным нагрузкам по данным ортопантограммы и двухэтапная методика мионометрии собственно жевательных мышц, выполняемая до и спустя 30–40 минут после запредельного разобщения прикуса с помощью эластичной назубной каппы позволяют выявлять группы риска среди людей различного возраста, предрасположенных к возникновению дисфункции ВНЧС и парафункциям жевательных мышц.

Использование в стоматологической артрологии индексных способов клинической оценки степени тяжести течения дисфункции ВНЧС

и парафункций жевательных мышц, а также балльной системы оценки эффективности лечения указанной патологии позволит существенно улучшить результаты стоматологической реабилитации пациентов, страдающих заболеваниями ВНЧС и жевательных мышц.

Литература

1. *Гайворонский, И.В.* Височно-нижнечелюстной сустав: морфология и клиника дисфункции / И.В. Гайворонский, А.А. Сериков, А.К. Иорданишвили. – СПб.: Изд – во «Элмор», 2013. – 135 с.
2. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в амбулаторно-поликлинических учреждениях / А.К. Иорданишвили [и др.]. – СПб.: Нордмедиздат, 2012. – 112 с.
3. *Иорданишвили, А.К.* Стоматологическая артрология: учеб. пособие / А.К.Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2005. – 42 с.
4. *Дмитриева–Носова, В.Ф.* Рациональное использование препаратов системного действия в комплексной терапии стоматологических заболеваний / В.Ф. Дмитриева-Носова // Основы клинической стоматологии / Под ред. проф. А.К. Иорданишвили. – М.: Медицинская книга, 2010. – С.419–433.
5. *Иорданишвили, А.К.* Клиническая ортопедическая стоматология / А.К.Иорданишвили. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 248 с.
6. *Иорданишвили, А.К.* Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатов, Г.А. Рыжак. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 134 с.
7. Клинико-экспертные аспекты лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава в амбулаторных медицинских организациях / А.К. Иорданишвили [и др.] // Медицинская экспертиза и право. – 2012. – № 6. – С. 34–39.
8. *Костур, Б.К.* Возрастные показания к выбору комплекса методов исследования функции жевательного аппарата: метод. рекомендации / Б.К. Костур. – Л.: Медицина, 1978. – 32 с.
9. *Helkimo, M.* Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state / M.Helkimo // Swed. Dent. J. – 1977. – Vol. 67. – P. 101–121.
10. *Helkimo, M.* Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system / M.Helkimo // Temporomandibular Joint and Dysfunction / Ed. by G.A. Zarb, G.E. Carlsson. – Copenhagen: Munksgaard, 1979. – P. 175–192.

11. *Иорданишвили, А.К.* Лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей пожилого и старческого возраста: метод. рекомендации / А.К.Иорданишвили [и др.]. – СПб.: Нордмедиздат, 2012. – 16 с.

12. *Иорданишвили, А.К.* Прогнозирование, оценка степени тяжести течения и эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава: учеб. Пособие / А.К. Иор-

данишвили [и др.]. – СПб.: Нордмедиздат, 2012. – 30 с.

13. *Рубинов, И.С.* Физиологические основы стоматологии / И.С.Рубинов. – Л.: Медицина, 1970. – 333 с.

14. *Цимбалистов, А.В.* Стоматологическая реабилитация: ошибки и осложнения / А.В. Цимбалистов, И.В. Жданюк, А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 144 с.

А.К. Иорданишвили
E-mail: mdgrey@bk.ru

А.К. Иорданишвили, К.А. Овчинников, Л.Н. Солдатова, А.А. Сериков, В.В. Самсонов Оптимизация диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц в стоматологической практике // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 31–37.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF EFFECTIVE TREATMENT OF DISEASES OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AND MASTICATORY MUSCLES IN DENTAL PRACTICE

A.K. Iordanishvili^{1,2}, K.A. Ovchinnikov¹, L.N. Soldatova^{2,3}, A.A. Serikov², V.V. Samsonov^{3,4}

¹Mechnikov North-west medical university, Saint-Petersburg, Russia

²Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

⁴Central military clinical hospital of a name of A.A. Vishnevsky, Moscow, Russia

The results of dental examination 1000 people (370 men and 630 women) aged 40 to 89 years, who were divided into three groups: middle age - from 40 to 59 years; Seniors - from 60 to 74 years; senile - from 75 to 89 years. They have assessed the prevalence of diseases of the temporomandibular joint and masticatory muscles studied symptoms and the intensity of the flow of these diseases. Based on the clinical data improved methods for evaluating the degree of severity of the disease and the effectiveness of treatment of temporomandibular joint and masticatory muscles, methods of registration of sound phenomena in the pathology of the temporomandibular joint, and developed techniques to identify groups at risk among adults in relation to the studied pathology.

Keywords: temporomandibular joint, masticatory muscles, the index score pathology miotometry orthopantomography, morphological index of temporomandibular joint, assessment of treatment effectiveness, patient dental examination.

Authors

A.K. Iordanishvili
E-mail: mdgrey@bk.ru

A.K. Iordanishvili, K.A. Ovchinnikov, L.N. Soldatova, A.A. Serikov, V.V. Samsonov Optimization of diagnosis and assessment of effective treatment of diseases of the temporomandibular joint and masticatory muscles in dental practice // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 31–37.

К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ МЕДИАСТИНИТА У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

А.В. Сотников, М.В. Мельников, Р.В. Эльмаджи, Г.Н. Горбунов

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

Целью настоящей работы явилось снижение частоты развития послеоперационного медиастинита после кардиохирургических вмешательств. Представлен опыт хирургического лечения 429 пациентов, оперированных на сердце доступом из стернотомии. В контрольной группе (225 пациентов) антибиотикопрофилактика ограничивалась только периоперационным внутривенным назначением цефазолина, в исследуемой группе (204 больных) внутривенное назначение цефазолина сочеталось с местным орошением этим антибиотиком заградного пространства перед сведением грудины. В контрольной группе глубокая стерральная инфекция в виде переднего медиастинита развилась у 10 (4,4%) пациентов. У 4 больных это потребовало санационной рестернотомии. Летальных исходов вследствие медиастинита и сепсиса не наблюдалось. Нестабильность грудины в сроки наблюдения до 3 лет появилась у 3 пациентов (1,3%), что у одного (0,4%) потребовало реостеосинтеза грудины. В исследуемой группе глубокая стерральная инфекция не встретилась ни в одном наблюдении ($p < 0,01$). В сроки наблюдения до 2 лет нестабильность грудины и/или необходимость реостеосинтеза грудины в этой группе не наблюдались. Установлено, что сочетание системной и местной антибиотикопрофилактики цефазолином является простым и эффективным методом предупреждения глубокой стеральной инфекции у кардиохирургических больных и достоверно ($p < 0,01$) снижает вероятность развития переднего медиастинита.

Ключевые слова: медиастинит, глубокая стерральная инфекция, профилактика гнойных осложнений, кардиохирургия.

Введение

В современных условиях к глубокой стеральной инфекцией относят инфекции за пределы стернотомного доступа с вовлечением грудины и переднего средостения [1]. Нередко понятия глубокой стеральной инфекции и послеоперационного медиастинита отождествляют.

Частота глубокой стеральной инфекции и медиастинита после кардиохирургических вмешательств составляет от 0,77% до 3% [2, 3]. Неблагоприятные последствия глубокой стеральной инфекции для кардиохирургических пациентов хорошо известны: госпитальная и полугодовая летальность вследствие медиастинита увеличивается в 3 раза [4]. Существующие методы профилактики медиастинита после кардиохирургических операций не лишены ряда недостатков, что подчеркивает актуальность данной проблемы и определяет необходимость поиска эффективных и безопасных методов его предупреждения.

Цель исследования: уменьшить риск развития послеоперационного медиастинита и связанную с ним летальность после открытых операций на сердце за счет оптимизации комплекса профилактических мероприятий.

Материал и методы

В работе анализирован опыт хирургического лечения 429 пациентов, оперированных на сердце доступом из стернотомии одной бригадой хирургов в отделении сердечно-сосудистой хирургии № 2 СЗГМУ им. И. И. Мечникова в период с января 2010 по декабрь 2011 года и с сентября 2013 по июль 2015 года. Больные, оперированные на протяжении 2012 года, исключены из исследования в связи с изменением состава операционной бригады.

В зависимости от выполненного протокола интраоперационной антибиотикопрофилактики пациенты разделены на 2 группы. Контрольную группу составили 225 пациентов, оперированных в период с 2010 года по август 2013 года, когда антибиотикопрофилактика гнойно-септических осложнений ограничивалась лишь системным назначением цефазолина. С сентября 2013 года по настоящее время был изменен протокол антибиотикопрофилактики: системное назначение цефазолина сочеталось с его местным применением в виде орошения заградного пространства перед наложением проволочных швов на грудину. Эти пациенты составили исследуемую группу (204 наблюдений). Краткая характеристика больных и объ-

ем выполненных в обеих группах вмешательств представлен в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, контрольная и исследуемая группы больных были сравнимы по основным критериям. Более того, пациенты исследуемой группы были старше, а объем выполненных у них вмешательств был большим.

Основу протокола периоперационной антибиотикопрофилактики в обеих группах больных составило внутривенное введение за 30–40 минут до разреза 1,0 г цефазолина с добавлением той же дозы указанного препарата в первичный объем среды аппарата искусственного кровообращения; повторного внутривенного введения цефазолина, если стернотомная рана была открыта более 4 часов. В исследуемой группе дополнительно проводилось орошение загрудинного пространства перед наложением проволочных швов на грудину 1,0 г цефазолина, разведенного в 20,0 мл физиологического раствора хлорида натрия. Отдельными дренажами дренировалось загрудинное пространство и вскрытые плевральные полости. Грудина зашивалась 3-мя или 4-мя отдельными z-образными проволочными швами. Использовалась стальная проволока Ethicon CPXX толщиной 5 ед. После сведения грудины у больных исследуе-

мой группы подключение системы вакуумирования раны к дренажам задерживалось на 5–10 минут для осуществления местной экспозиции цефазолина. После обработки подкожной клетчатки хлоргексидином надгрудинные мягкие ткани ушивались послойно непрерывным швом Vicryl Plus 0/0. Кожа ушивалась непрерывным интрадермальным швом Monocryl Plus 4/0. В послеоперационном периоде при отсутствии признаков выраженной системной воспалительной реакции цефазолин вводился внутривенно в дозе 4,0 г/сутки в среднем на протяжении 3 суток в обеих группах больных. Таким образом, основное отличие исследуемой группы в плане периоперационной антибиотикопрофилактики заключалось в дополнительном орошении загрудинного пространства стандартной дозой цефазолина перед сведением грудины.

Обследование больных проводилось по стандартному протоколу, принятому в кардиохирургии с анализом данных клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования. Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методиками с использованием пакета программ Microsoft Office Access 2003 SP3 и Excel стандартный 2010.

Результаты и их обсуждение

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных и объем выполненных вмешательств

Характеристики	Группа больных		Уровень P
	Контрольная (n=225)	Исследуемая (n=204)	
Средний возраст	60,3±1,2	62,5±1,1	<0,05
Женщины	18,2%	21,1%	>0,05
Сахарный диабет	22,2%	22,0%	>0,95
Коронарное шунтирование (КШ) на работающем сердце	52 (23,1%)	50 (24,5%)	>0,05
Операции в условиях искусственного кровообращения:	173 (76,9%)	154 (75,5%)	>0,05
Изолированное КШ в условиях искусственного кровообращения	162 (72%)	121 (59,3%)	<0,01
Протезирование аортального клапана*	1 (0,4%)	13 (6,4%)	<0,001
Пластика митрального клапана*	1 (0,4%)	10 (4,9%)	<0,01
Пластика аневризмы левого желудочка*	5 (2,2%)	4 (2,0%)	>0,05
Протезирование митрального клапана*	3 (1,3%)	4 (2,0%)	>0,05
Пластика митрального клапана с пластикой аневризмы левого желудочка*	1 (0,4%)	2 (1,0%)	>0,05

* – в сочетании или без коронарного шунтирования .

Данные, характеризующие течение раннего и отдаленного послеоперационного периода приведены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в исследуемой группе частота гемотрансфузий достоверно увеличилась в полтора раза с учетом возросшего объема оперативных вмешательств, что является дополнительным фактором риска развития местной инфекции. При этом в контрольной группе глубокая стерильная инфекция после операции развилась у 10 (4,4%) пациентов, в 4 наблюдениях это потребовало санационной рестернотомии. При развитии медиастинита из раны у 6 пациентов высеивался *Staphylococcus spp*, у 2 – *Acinetobacter spp*, у 2 – посевы из раны были отрицательными. Лечение медиастинита занимало в среднем 3–4 недели. Летальных исходов вследствие медиастинита и сепсиса не наблюдалось. Нестабильность грудины в сроки наблюдения до 3 лет выявлена у 3 пациентов (1,3%), что у одного из них потребовало реостеосинтеза грудины.

В исследуемой группе мы не встретились с глубокой стерильной инфекцией. У одной пожилой пациентки с ожирением и инсулин-зависимым сахарным диабетом послеоперационный период осложнился инфекцией мягких тканей над грудиной, что потребовало только местного лечения. Расхождения краев грудины и её нестабильность в данном случае не отмечено. В сроки наблюдения до 2 лет нестабильность грудины у пациентов исследуемой группы не встречалась.

С учетом актуальности рассматриваемой проблемы предлагались различные способы предупреждения глубокой стерильной инфекции. В частности, для этих целей применялись гентамицин-содержащие губки [5], серебросодержащие повязки [6], вентиляция раны угле-

кислым газом [7], использование шовного материала с триклозаном [8], мазь с бацитрацином [9], тромбоцитарный гель [10]. Орошение раны антибиотиком ранее уже предлагалось исследователями из Японии [11], оно проводилось разведенным в шприце цефазолином и гентамицином. Метод показал высокую эффективность на более чем 2000 наблюдений. Многообразие предложенных способов лишней раз подчеркивает то, что проблема профилактики послеоперационной глубокой стерильной инфекции пока далека от окончательного решения.

В нашей стране наиболее эффективно показал себя комплекс мер, разработанных и внедренных в практику коллективом авторов под руководством П. Р. Фогта и Г. Г. Хубулава [12, 13]. Помимо технических аспектов проведения операции, направленных на снижение травматизации тканей, в качестве протокола стандартной антибиотикопрофилактики авторы предлагали: интраназальное применение мупироцина накануне вмешательства, интраоперационное внутривенное введение стандартной дозы антибиотика (название не приводится) до разреза и каждые 6 часов открытой раны, интраоперационное применение стерильной замазки на основе воска и ванкомицина, орошение грудины и подкожной клетчатки после остеосинтеза раствором гентамицина, интраназальное назначение в течение 4 дней после операции мупироцина без системного применения других антибиотиков. Внедрение такого системного подхода позволило авторам снизить частоту послеоперационной стерильной инфекции с 5,6% до 0%, что могло бы позволить считать проблему медиастинита у кардиохирургических больных решенной.

Однако при этом остается ряд вопросов. Как показывают данные литературы, широкое при-

Таблица 2

**Характеристика раннего послеоперационного периода
и данные наблюдения в отдаленные сроки**

Характеристики	Группа больных		Уровень Р
	Контрольная (n=225)	Исследуемая (n=204)	
Рестернотомии (кровотечение)	15 (6,7%)	17 (8,3%)	–
Частота гемотрансфузий	40 (17,8%)	65 (31,9%)	<0,001
Глубокая стерильная инфекция	10 (4,4%)	0	<0,01
Санация по поводу медиастинита	4 (1,8%)	0	<0,05
Нестабильность грудины в отдаленные сроки	3 (1,3%)	0	–
Реостеосинтез грудины в отдаленные сроки	1 (0,4%)	0	–

менение ванкомицина может приводить к появлению ванкомицин-устойчивых микроорганизмов. В частности, в США широкое применение ванкомицина привело к возникновению сначала ванкомицин-резистентных энтерококков [14], а через десять лет ванкомицин-резистентность была найдена уже у стафилококков [15]. В настоящее время очевидно, что ванкомицин теперь становится не столь эффективным против всех штаммов стафилококка, как 25 лет назад [16]. Таким образом, ванкомицин не может быть рекомендован в качестве антибиотика первой линии. Это нашло подтверждение в действующем руководстве американского Society of Thoracic Surgeons по периоперационной антибиотикопрофилактике в кардиохирургии [17]. Согласно этому руководству, β -лактамы рекомендованы как моноантибиотики выбора (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) при кардиохирургических операциях, за исключением групп пациентов с метициллин-устойчивым *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant staphylococcus aureus – MRSA). Дополнение -лактамоного антибиотика ванкомицином может быть оправдано только в следующих ситуациях: операция в учреждениях с высокой степенью обсемененности MRSA; операция у пациентов, подверженных колонизации патогенными микроорганизмами – госпитализация больного более 3 дней, пациенты уже получающие антибиотики, переведенные с других отделений пациенты; операция у пациента с имплантированным искусственным клапаном сердца или сосудистым протезом. При этом рекомендовано ограничение введения ванкомицина одной или двумя инъекциями.

Рутинное применение замазки грудины на основе ванкомицина, как предлагается в обсуждаемых рекомендациях [12, 13], может приводить к развитию госпитальных штаммов микроорганизмов: MRSA, ванкомицин-резистентных энтеро-, стафилококков, что создаст опасность в перспективе. Если же ванкомицин не применяется рутинно, то появление резистентности микроорганизмов к нему маловероятно, а возможная резистентность микрофлоры к цефазолину не приведет к значимым драматическим последствиям.

Приведенные данные показывают, что устоявшиеся бесспорных методов профилактики стерильной инфекции в настоящее время нет, а существующие методы не лишены ряда недостатков, поэтому мы решили выставить на обсуждение наш протокол и результаты.

Выводы

1. Сочетание системной и местной антибиотикопрофилактики цефазолином является простым и эффективным методом предупреждения глубокой стерильной инфекции у кардиохирургических больных.

2. Применение предлагаемого способа профилактики глубокой стерильной инфекции достоверно ($p < 0.01$) снижает вероятность развития переднего медиастинита и связанных с ним последствий.

Литература

1. *Mangram, A. J.* The hospital infection control practices advisory committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999 / Mangram A. J. [et al] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 1999. – Vol. 20. – P. 247–278

2. *Braxton, J.H.* 10-year follow-up of patients with and without mediastinitis / Braxton J. H. [et al] // Semin Thorac Cardiovasc Surg. – 2004. – Vol. 16. – P. 70–76.

3. *Ridderstolpe, L.* Superficial and deep sternal wound complications (incidence, risk factors, and mortality) / Ridderstolpe L. [et al] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2001. – Vol. 20. – P. 1168–1175.

4. *Tang, G.H.* Prevention and management of deep sternal wound infection / Tang G.H. [et al] // Semin Thorac Cardiovasc Surg. – 2004. – Vol. 16. – P. 62–69.

5. *Godbole, G.* Use of gentamicin-collagen sponges in closure of sternal wounds in cardiothoracic surgery to reduce wound infections / Godbole G. [et al] // Interact Cardiovasc Thorac Surg. – 2012. – Vol. 14. – P. 390–394.

6. *Huckfeldt, R.* A clinical trial to investigate the effect of silver nylon dressings on mediastinitis rates in postoperative cardiac sternotomy incisions / Huckfeldt R. [et al] // Ostomy Wound Manage. – 2008. – Vol. 54. – P. 36–41.

7. *Persson, M.* Wound ventilation with carbon dioxide: a simple method to prevent direct airborne contamination during cardiac surgery? / Persson M. [et al] // J Hosp Infect. – 2004. – Vol. 56. – P. 131–136.

8. *Fleck, T.* Triclosan-coated sutures for the reduction of sternal wound infections: economic considerations / Fleck T [et al] // Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 84. – P. 232–236.

9. *MacIver, R.H.* Topical application of bacitracin ointment is associated with decreased risk of mediastinitis after median sternotomy / MacIver R.H. [et al] // Heart Surg Forum. – 2006. – Vol. 9. – P. 750–753.

10. *Trowbridge, C. C.* Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery / Trowbridge C.C. [et al] // J Extra Corpor Technol. – 2005. – Vol. 37. – P. 381–386.
11. *Yoshii, S.* Prevention of surgical site infection by antibiotic spraying in the operative field during cardiac surgery / Yoshii S. [et al] // Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 49. – P. 279–281.
12. *Фогт, П. Р.* Элиминация стеральной инфекции в кардиохирургии. Методические рекомендации / Фогт П. Р. [и др]. - Санкт-Петербург, 2012. – 23 с.
13. *Хубулава, Г. Г.* Элиминация стеральной инфекции в кардиохирургии / Хубулава Г.Г. [и др] // Тезисы. «Инновационные технологии в лечении ран и раневых инфекций». Российско-финский проект. Международная Школа для врачей-хирургов. Модуль II. – Санкт-Петербург, 13–14 ноября 2014 года. – С. 83–84.
14. *Leclerq, R.* Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium* / Leclerq R. [et al] // New England J Medicine. – 1988. – Vol. 319. – P. 157–161.
15. *Hiramatsu, K.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility / Hiramatsu K. [et al] // J Antimicrob Chemother. – 1997. – Vol. 40. – P. 135–136.
16. *Sakoulas, G.* Relationship of minimal inhibitory concentration (MIC) and bacterial activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia / Sakoulas G. [et al] // J Clin Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 2398–2402.
17. *Engelman, R.* The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, Part II: antibiotic choice / Engelman R. [et al] // Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 83. – P. 1569–1576.

А.В. Сотников

Тел.: 8-931-305-04-33

E-mail.ru: *sotnikovartem1@rambler.ru*

А.В. Сотников, М.В. Мельников, Р.В. Эльмаджи, Г.Н. Горбунов К вопросу о профилактике медиастинита у кардиохирургических больных // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 38–42.

AN APPROACH FOR MEDIASTITIS PREVENTION IN PATIENTS FOLLOWING CARDIAC SURGERY

A.V. Sotnikov, V.M. Melnikov, R.V. Almadi, G.N. Gorbunov

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

The aim of this study was to reduce incidence of sternal deep wound infection (DWI) in patients following cardiac surgery. An experience of cardiac surgery by sternotomy access in 429 consecutive patients was presented. Perioperative intravenous injections of cefazolin were used in 225 patients (control group). Combination of perioperative intravenous injections with local retrosternal irrigation of cefazolin before sternum closure was used in 204 patients (study group). In control group sternal DWI occurred in 10 patients (4.4%), and in 4 patients a resternotomy sanitation required. There were no deaths in this group due to infection or sepsis. In follow-up period (3 years), instability of sternum occurred in 3 patients (1.3%), and in 1 (0.4%) sternum reosteosynthesis required. In studied group the sternal DWI did not occur ($p < 0.01$). Sternum instability and/or indications for sternum reosteosynthesis were not determined in follow-up period (2 years). It was concluded, that combination of intravenous and local usage of cefazolin in cardiac surgery patients is a simple and effective approach to prevent sternal DWI. Application of this method significantly ($p < 0.01$) reduces the incidence rate of mediastinitis.

Key words: mediastinitis, deep wound infection, prevention of contagious complications, cardiac surgery.

Authors

A.V. Sotnikov

Тел.: 8-931-305-04-33

E-mail.ru: *sotnikovartem1@rambler.ru*

A.V. Sotnikov, V.M. Melnikov, R.V. Almadi, G.N. Gorbunov An approach for mediastinitis prevention in patients following cardiac surgery // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 38–42.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИИ ХОДЬБЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ФОРМЕ СПАСТИЧЕСКОЙ ДИПЛЕГИИ

В.В. Елисеев, Т.В. Кулишова

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Под наблюдением находился 71 пациент со спастической диплегией в возрасте 3–16 лет. Пациенты разделены на 2 группы. Первую группу составили 38 детей, получавших комплекс лечения с применением функциональной программируемой электростимуляции на аппарате «АКорД», вторую – 33 ребенка, получавших комплекс лечения с применением электростимулятора «Миоритм-040». Электростимуляции у пациентов обеих групп подвергались ослабленные мышцы ног и спины. Обе группы пациентов получали парафиновые аппликации, ручной массаж, специализированный комплекс лечебной физической культуры, занятия в корригирующем костюме «Адели». До и после комплекса процедур исследовалась функция ходьбы по методике научно-исследовательского детского ортопедического института им. Г.И. Турнера. У наблюдаемых больных после применения реабилитационного комплекса с включением различных видов электростимуляции мышц отмечено улучшение параметров походки. Достоверно лучшие результаты получены при применении реабилитационного комплекса с включением функциональной программируемой электростимуляции мышц.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастическая диплегия, реабилитация, функциональная программируемая электростимуляция мышц.

Введение

Детский церебральный паралич занимает одно из ведущих мест в структуре детской инвалидности [1]. Среди детей с церебральным параличом много пациентов со спастической диплегией [2]. Реабилитация таких пациентов длительна и трудоемка [3,4]. Дети с такой патологией не могут полноценно ходить, испытывают скованность при движениях [5]. Поскольку возможности медицины в плане оказания специализированной помощи данным пациентам ограничены, актуален поиск и внедрение новых реабилитационных технологий [6, 7].

В настоящее время для реабилитации этих пациентов все шире используются методы электростимуляции мышц. Наряду с уже давно применяющейся и ставшей обыденной стимуляцией синусоидальными модулированными токами мышц [8], электростимуляцией сегментарных рефлексогенных зон [9] применяются различные виды многоканальной электростимуляции, в том числе совмещенной с тренажерами [10], в последнее время – функциональная программируемая электростимуляция мышц. Функциональная программируемая электростимуляция мышц представляет собой стимуляцию сокращения мышц слабым электрическим током при ходьбе пациента, имеется возможность синхронизации стимулов с сокращением мышц пациента, а также элементы биологической обратной связи.

Цель работы: оценить эффективность лечения детей со спастической диплегией с включением в реабилитационный комплекс функциональной программируемой электростимуляции мышц.

Задачи:

1. Оценить функцию ходьбы до и после применения реабилитационного комплекса с применением функциональной программируемой электростимуляции мышц на аппарате «АКорД».
2. Сравнить эффективность лечения с результатами реабилитационного комплекса с применением электростимуляции мышц на аппарате «Миоритм-040».

Материал и методы исследования

В исследовании принял участие 71 пациент в возрасте 3–16 лет (средний возраст $8,20 \pm 0,49$ лет) с диагнозом детский церебральный паралич, спастическая диплегия. Пациенты были разделены на 2 рандомизированные группы: в первой 38 детей, во второй – 33 пациента.

Обследование было проведено до и после курса лечения, оно включало оценку походки по методике научно-исследовательского детского ортопедического института им. Г.И. Турнера.

Обследование включало выявление следующих параметров: помощь сопровождающего

лица при ходьбе, хромота, наличие колебаний туловища во фронтальной и сагиттальной плоскостях при ходьбе, осанка, положение ног в коленном и тазобедренном суставах в фазу опоры, выраженность вальгусной установки бедра и различных патологических установок стопы и голени (эквинус, приведенная установка стопы).

Каждый из признаков оценивался в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 – легкая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 балла – выраженная патология. Баллы пациентов в каждой группе суммировались, а затем рассчитывался средний балл.

Пациенты 1 и 2 групп получали комплексное лечение с включением парафиновых аппликаций ног и паравертебрально, ношения корригирующих костюмов «Адели», ручного массажа ног и спины, специализированного комплекса лечебной физической культуры, а также электростимуляции мышц. Дети первой группы получали функциональную программируемую электростимуляцию передних большеберцовых, четырехглавых, ягодичных мышц и длинных разгибателей спины во время ходьбы по ровной поверхности на аппарате «АКорД», второй группы – пассивную электростимуляцию тех же мышц на аппарате «Миоритм-040». Длительность процедуры электростимуляции в обеих группах пациентов 15 минут, количество процедур – 10.

Статистическая обработка в группах пациентов проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2003 с помощью t-теста. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. До курса лечения у наблюдаемых пациентов в первой группе симптомы оценивались следующим образом: поддержка сопровождающих при ходьбе $1,53 \pm 0,16$ баллов, хромота $1,81 \pm 0,11$ баллов, раскачивание туловища при ходьбе во фронтальной $1,67 \pm 0,13$ баллов, раскачивание туловища при ходьбе в сагиттальной $1,64 \pm 0,11$ баллов, ходьба с согнутой спиной $1,67 \pm 0,12$ баллов, не разгибает колени в фазу опоры $1,54 \pm 0,10$ баллов, не разгибает тазобедренные суставы в фазу опоры $1,61 \pm 0,12$ баллов; варусная установка бедер $1,00 \pm 0,14$ баллов, эквинус $2,01 \pm 0,11$ баллов, приведенная установка стоп $1,21 \pm 0,16$ баллов. После проведенного курса лечения в первой группе пациенты на 64% ($p < 0,05$) смогли меньше пользоваться посторонней помощью при ходьбе, на 48% ($p < 0,05$) стали меньше хромать при ходьбе, на 43% ($p < 0,05$) и 41% ($p < 0,05$)

уменьшилась амплитуда колебаний во фронтальной и сагиттальной плоскости при ходьбе соответственно, на 38% ($p < 0,05$) стали меньше сгибать спину при ходьбе, на 44% ($p < 0,05$) улучшились движения в коленном и на 48% ($p < 0,05$) – в тазобедренном суставах; на 52% ($p < 0,05$) уменьшилась приведенная установка коленей, на 46% ($p < 0,05$) меньше пациенты стали ходить на цыпочках; на 47% ($p < 0,05$) уменьшилась выраженность приведенной внутрь установки стоп.

Во второй группе достоверно меньше произошло улучшение аналогичных показателей: на 18% ($p < 0,05$) пациенты смогли меньше пользоваться посторонней помощью при ходьбе, на 15% ($p < 0,05$) стали меньше хромать при ходьбе, на 18% ($p < 0,05$) и 17% ($p < 0,05$) уменьшилась амплитуда колебаний во фронтальной и сагиттальной плоскости при ходьбе соответственно, на 19% ($p < 0,05$) стали меньше сгибать спину при ходьбе, на 26% ($p < 0,05$) улучшились движения в коленном и на 20% ($p < 0,05$) – в тазобедренном суставах; на 29% ($p < 0,05$) уменьшилась приведенная установка коленей, на 27% ($p < 0,05$) меньше пациенты стали ходить на цыпочках; на 22% ($p < 0,05$) уменьшилась выраженность приведенной внутрь установки стоп (рис. 1).

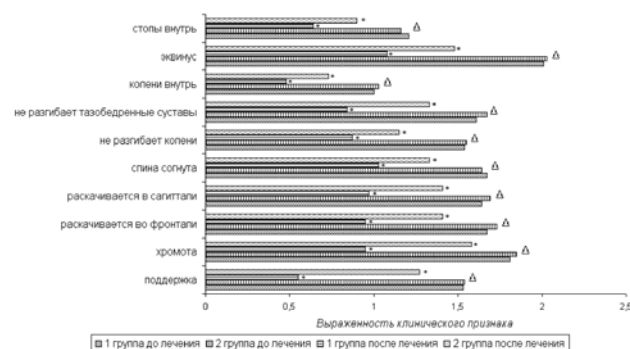


Рис. 1. Динамика параметров походки у пациентов в процессе лечения с включением различных видов электростимуляции

Примечание: Выраженность клинического признака: 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – значительная (тяжелая, выраженная). * достоверность различий внутри групп по симптомам ($p < 0,05$), Δ достоверность различий между группами после лечения ($p < 0,05$)

Таким образом, наиболее выраженные нарушения функции ходьбы у детей, страдающих спастической диплегией, – это хромота, согнутое вперед положение и раскачивания туловища при ходьбе во фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также эквинусная установка стоп. Под действием электростимуляции

укреплялись ослабленные мышцы ног и спины. Укрепление передних большеберцовых мышц способствовало уменьшению эквинусной установки стоп, четырехглавых и ягодичных мышц – увеличению подвижности в коленных и голеностопных суставах и более прямому положению ноги в фазу опоры. Повышение силы мышц спины способствовало выпрямлению туловища при ходьбе и уменьшению колебаний во фронтальной и сагиттальной плоскостях при ходьбе.

Лучшие результаты дает функциональная программируемая электростимуляция мышц по сравнению с пассивной электростимуляцией на аппарате «Миоритм-040», так как в первом случае происходит стимуляция мышц в фазу их естественного сокращения при ходьбе пациента, имеется возможность биологической обратной связи путем подачи звукового сигнала на каждый шаг ребенка, что позволяет поддерживать необходимый темп ходьбы и формировать правильный новый динамический стереотип у ребенка.

Выводы

1. Отмечено улучшение параметров походки после применения реабилитационного комплекса с включением различных видов электростимуляции мышц.
2. Достоверно лучшие результаты получены при применении реабилитационного комплекса с включением функциональной программируемой электростимуляции мышц.

Литература

1. *Козьявкин, В.И.* Изменение моторных функций у пациентов с церебральным параличом при применении системы интенсивной нейрофизиологической реабилитации / В.И. Козьявкин, Т.Б. Волошин, М.С. Гордиевич, О.А. Качмар // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.112. – № 7. – Вып. 2. – С. 14–17.
2. *Плотникова, А.Г.* Оценка пролонгированного эффекта антиспастической терапии у детей с детским церебральным параличом /

А.Г. Плотникова, П.И. Пилипенко // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9. – № 2. – С. 215–221.

3. *Хан, М.А.* Современные технологии медицинской реабилитации детей с детским церебральным параличом / М.А. Хан, О.Ф. Попова, Е.С. Попова // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 2. – С. 41–44.

4. *Кенис, В.М.* Лечение динамических эквино-плано-вальгусных деформаций стоп у детей с ДЦП // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т.4. – №1. – С. 35–40.

5. *Куренков, А.Л.* Спастичность при детском церебральном параличе: диагностика и стратегии лечения / А.Л. Куренков, Т.Т. Батышева, А.В. Виноградов, Е.К. Зюзьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 7. – Вып. 2. – С. 24–28.

6. *Стариков, С.М.* Нейромышечная активация – современный подход / С.М. Стариков // Вестник восстановительной медицины. – 2011. – № 4. – С. 22–26.

7. *AlAbdulwahab, S.S.* Electrical stimulation improves gait in children with spastic diplegic cerebral palsy / AlAbdulwahab S.S. // NeuroRehabilitation. – 2011. – Vol.29. – P.37-43.

8. Техника и методики физиотерапевтических процедур (справочник) / Под ред. В.М. Боголюбова. – М.: Издательство Медицина, 2006. – 408 с.

9. *Барбаева, С.Н.* Нейроадаптивная электростимуляция в комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом со спастической диплегией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51 / Барбаева Светлана Николаевна. – Барнаул, 2007. – 22 с.

10. *Радченко, Н.В.* Эффективность функциональной терапии в реабилитации больных детским церебральным параличом / Радченко Н.В. // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – №2. – С. 17.

В.В. Елисеев

E-mail: Evictory08@yandex.ru

В.В. Елисеев, Т.В. Кулишова Эффективность коррекции функции ходьбы у пациентов с детским церебральным параличом в форме спастической диплегии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 43–46.

EFFICIENCY OF GAIT FUNCTION CORRECTION AT PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY IN THE FORM OF SPASTIC DIPLEGIA*V.V. Eliseev, T.V. Kulishova*

Altay state medical university, Barnaul, Russia

Under our observation were 71 patients with a spastic diplegia in the age of 3–16 years. Patients are parted on 2 groups. The first group have made 38 children received a treatment complex with application of a functional programmed electrical stimulation on apparatus «ACorD», the second – 33 children received a complex of treatment with application of an electrostimulator «Miorithm-040». Electrical stimulations in both groups of patients were exposed the weakened muscles of legs and a back. Both groups of patients received paraffinic applications, manual massage, a specialized complex of medical physical training, employment in a corrective suit «Adeli». Before and after a complex of procedures function of walking by a technique of research children's orthopedic institute was investigated. At observable patients after application of a rehabilitational complex with including various kinds of a muscle electrical stimulation improvement of gait parameters is noted. Authentically best results are received at application of a rehabilitational complex with including a functional programmed electrical stimulation of muscles.

Keywords: cerebral palsy, spastic diplegia, rehabilitation, a functional programmed electrical stimulation of muscles.

Authors

V.V. Eliseev

E-mail: Evictory08@yandex.ru

V.V. Eliseev, T.V. Kulishova Efficiency of gait function correction at patients with cerebral palsy in the form of spastic diplegia // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 43–46.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОРНК-21 В МОНИТОРИНГЕ РОСТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ

Р.Ю. Селиверстов^{1,3}, М.И. Зарайский², А.А. Сазанов², Е.Е. Зуева², С.В. Лобзин³, А.Ф. Гурчин¹, Н.В. Стерликова¹, К.П. Гайдаенко¹, М.Б. Волов¹, О.И. Тимонина³, Н.В. Толстых

¹ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Раннее выявление прогрессии церебральных глиом представляет собой актуальную задачу. Установлено, что уровень экспрессии микроРНК-21 в крови высокоспецифичен в эволюции опухолевого процесса. Цель исследования состояла в изучении динамики показателей экспрессии микроРНК в крови и слюне больных церебральными глиомами с прогрессией опухолевого роста или без неё, что было верифицировано при ПЭТ-исследовании с ¹¹С-метионином. Установлено, что в подавляющем числе наблюдений отрицательная динамика опухолевого процесса совпадала с нарастанием метаболических изменений в остатке опухоли и высоко коррелировала с уровнем экспрессии микроРНК. Это позволяет рассматривать определение микроРНК как высокодостоверную скрининговую методику в мониторинге эволюции опухолевого процесса и эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: церебральная глиома, уровень экспрессии микроРНК-21, МРТ, ПЭТ с ¹¹С – метионином, мониторинг продолженного роста церебральных глиом.

Введение

Важнейшей клинической задачей у больных глиальными церебральными опухолями (ГЦО) является раннее выявление их продолженного роста и последующей малигнизации, так как это непосредственно определяет своевременную коррекцию комплексного лечения и тем самым способствует улучшению прогноза заболевания. Даже тотальное удаление этих опухолей не исключает неопластической инфильтрации мозга [1, 2, 3, 4]. Достоверность нейровизуализационной диагностики продолженного роста опухоли при магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением может быть снижена различными послеоперационными изменениями, лучевым некрозом, кровоизлияниями, воспалением и т.д. [5, 6, 7, 8]. При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) высокий уровень фиксации аминокислоты метионина, меченной углеродом-11 в опухолевой ткани, позволяет с большой степенью точности определить наличие неопластической прогрессии или же её регресса [9, 10]. Однако подобный метод контроля не всегда доступен, особенно для регулярного динамического наблюдения больных в ходе их комплексного лечения.

Известно, что мутационные повреждения структурных генов, а равно как и нарушения их регуляции, могут являться причиной развития и прогрессирования многих опухолевых забо-

леваний, включая ГЦО. Нередко эти процессы реализуются через эпигенетические механизмы, одним из которых является экспрессия различных типов РНК. Показано, что уровень экспрессии микроРНК-21 (последние представляют собой класс небольших некодирующих РНК, приблизительно 21–25 нуклеотидов в длину) в плазме крови и слюне пациентов является весьма специфичным критерием оценки динамики церебральных неопластических процессов [11, 12].

Цель исследования: изучение диагностической значимости динамики показателей экспрессии микроРНК-21 у больных церебральными глиомами без признаков прогрессии или с прогрессией опухолевого роста, верифицированного ПЭТ-исследованим с [¹¹С] метионином.

Материалы и методы

Основную группу составили 50 пациентов (20 мужчин и 30 женщин), в возрасте от 24 до 75 лет (средний возраст 49,5 лет) с диагностированными глиальными церебральными опухолями (ГЦО) или с подозрением на прогрессию опухоли в процессе комплексного лечения. Первые анамнестические указания на ГЦО у большинства пациентов отмечались в среднем за 4,3±1,2 мес. до госпитализации. Все испытуемые посту-

пили в клинику в ясном сознании. У 29,9% больных преобладала очаговая, а у 20,1% – общемозговая симптоматика. Индекс функциональной активности по шкале Карновского, составил $85 \pm 2,87$ баллов, а по шкале оценки когнитивных функций (MMSE) – $24 \pm 3,81$.

ПЭТ и МРТ-контроль осуществляли как с целью первичной диагностики ГЦО, так и в качестве мониторинга их комплексного лечения. Чаще опухоль была расположена в пределах лобной (36,3% наблюдений) и теменной долей головного мозга (28,4%), несколько реже в височной (24,6% наблюдений) и затылочной долях (4,7%), мультифокальный рост встречался в 2% случаев, а в 4% наблюдений опухоль располагалась в задней черепной ямке. Инвазия опухоли в подкорковые церебральные структуры отмечена в 10 (20%) случаях.

Всем больным основной группы было выполнено хирургическое вмешательство в рамках стандарта комплексного лечения ГЦО. Предоперационная подготовка у 60% больных включала глюкокортикостероидную (протвоотечную, мембраностабилизирующую) терапию. Согласно данным операционных протоколов, у 51,6% выполнено тотальное и субтотальное удаление ткани новообразования (не менее 75% объема опухолевой ткани), а у 34,4% – парциальное (не менее 50% объема опухоли). Стереотаксическая биопсия применена у 10% больных. Стереотаксическая биопсия и селективная криодеструкция – у 4%. В 2-х случаях наблюдали опухоли субтенториальной локализации, а в остальных 48 – супратенториальной. Согласно гистоструктуре (классификация ВОЗ 2007), церебральные опухоли распределились следующим образом: фибриллярная астроцитома (N=12), фибриллярно-протоплазматическая астроцитома (N=3), гемистоцитарная астроцитома (N=2), пилоцитарная астроцитома (N=1), анапластическая олигоастроцитома (N=6), анапластическая астроцитома (N=19), анапластическая нейрочитома (N=1), глиобластома (N=4), глиоматоз (N=1), анапластическая эпендимома (N=1). Всем больным в последующем периоде проводилась адьювантная (химио- и лучевая) терапия ГЦО.

Клинико-неврологический статус, данные ПЭТ и нейровизуализационных исследований, а также уровень экспрессии микроРНК-21 при ГЦО в процессе лечения заболевания изучены во всей основной группе больных ГЦО различной степени злокачественности на разных стадиях эволюции опухолевого процесса (прогрессия, стабилизация, ремиссия).

Группу контроля составили 50 человек, из них: 45 потенциально здоровых волонтеров и 5 нейрохирургических больных: с кавернозными ангиомой (N=1), коллоидной кистой III желудочка мозга (N=1), базальными менингиомами (N=2), менингиоматозом (N=1). Всем в контрольной группе проведено исследование уровня экспрессии микроРНК-21.

ПЭТ-исследования проведены на позитронно-эмиссионном томографе «Scanditronix PC 2048» (Швеция) с использованием радиофармпрепарата (РФП) L-[метил-11C]-метионин (11C-метионин). Полученные ПЭТ-изображения исследовались на наличие очага/очагов повышенного накопления 11C-метионина соответственно локализации опухоли.

Нейровизуализацию осуществляли с помощью прибора MRT Achieva 3T. В процессе работы использовались следующие основные принципы в оценке данных ПЭТ и МРТ в мониторинге комплексного лечения ГЦО: полный регресс опухоли – отсутствие очага высокого накопления 11C-метионина при исследовании через 6–12 мес. после начала комплексного лечения; частичный регресс опухоли – более, либо равное 25% уменьшение размера опухоли и/или снижение её метаболической активности в течение от 3 до 12 мес. после начала комплексного лечения; прогрессирование опухоли – более, либо 10% увеличение размера опухоли и/или увеличение её метаболической активности, уменьшение послеоперационной полости с возможным появлением новых очагов опухолевой пролиферации; стабилизация неопластического процесса – отсутствие изменений на ПЭТ и МРТ в течение от 3 до 12 месяцев после начала комплексного лечения.

Методика определения уровня экспрессии микроРНК-21 в нативном биоматериале заключалась в выделении тотальной РНК с помощью фенольного реактива (Trizagent-LS) и последующей её экстракцией хлороформом. Реакция обратной транскрипции для приготовления «копийной» ДНК проводилась по технологии «Stem Loop» отдельно для микроРНК-21 (праймер 5-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCG CACTGGATACGACTCAAC-3) и U6, которая рассматривалась как ген сравнения (праймер 5-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTC GCACTGGATACGACAAAAATATG-3).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводилась в присутствии интеркалирующего красителя SybrGreen для реализации протокола учета резуль-

татов в режиме реального времени. В качестве праймеров в ПЦР использовались – для микроРНК-21 (прямой 5- GCCCGCTAGCTTATCAGA CTGATG-3 и обратный 5-GTGCAGGGTCCGAGGT-3) и для U6 (прямой 5- GCGCGTCGTGAAGCGTTC-3 и обратный 5-GTGCAGGGTCCGAG GT-3). При расчётах использовалась полуколичественная оценка уровня экспрессии микроРНК-21 (в ОЕ) по протоколу 2- $\Delta\Delta C_t$ при лабораторном референте (0,09) [13].

Полученную в процессе исследования информацию обрабатывали с использованием компьютерной программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5). Массив исходных данных для 50 испытуемых содержал: клинические, генетические, нейровизуализационные характеристики и данные ПЭТ с 11С метионином. Оценку частотных и качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов, s_2 , поправки Йетса (для малых групп) и критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществляли по критериям Манна–Уитни, Вальда, медианного s_2 и модуля ANOVA. Доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывали с использованием точного метода Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$ [14].

Результаты и их обсуждение

У представителей контрольной группы экспрессия микроРНК-21 не превышала значения референта 0,09 ОЕ, причём даже в группе больных с опухолевыми церебральными поражениями (не глиального ряда). Так, в плазме волонтеров (45 человек) уровень микроРНК-21 был $0,047 \pm 0,021$, а в слюне – $0,030 \pm 0,003$. У пациентов с кавернозной ангиомой, коллоидной кистой III желудочка мозга, менингиомой и даже менингиоматозом микроРНК-21 в плазме был $0,055 \pm 0,041$, а в слюне – $0,05 \pm 0,039$.

В основной группе уровень экспрессии микроРНК-21 превосходил значения референта. В результате анализа статистической совокупности наблюдений, исходя из принципа максимальных «дискриминационных свойств», были отобраны, сгруппированы и сопоставлены количественные параметры экспрессии микроРНК-21. Статистически «возможный теоретический максимум» (ТМ) экспрессии микроРНК-21, наблюдавшейся в данном исследовании, составил: в плазме крови $3,56 \pm 1,141$, в слюне $2,45 \pm 0,838$. В результате, степени выраженности экспрессии микроРНК-21 получили

применяя традиционный «квартильный» подход. Распределение показателей микроРНК-21 по квартилям приведено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение показателей микроРНК-21 по квартилям

I квартиль: 0 – 25% ТМ I степень экспрессии	II квартиль: 25 – 50% ТМ II степень экспрессии	III квартиль: 50 – 75% ТМ III степень экспрессии	IV квартиль: 75 – 100% ТМ IV степень экспрессии
$0,057 \pm 0,33 - 0,32 \pm 0,2$ в плазме.	$0,32 \pm 0,2 - 1,45 \pm 1,18$ в плазме.	$1,45 \pm 1,18 - 1,79 \pm 1,67$ в плазме.	$1,79 \pm 1,67 - 3,56 \pm 2,65$ в плазме.
$0,037 \pm 0,53 - 0,1 \pm 0,14$ в слюне.	$0,1 \pm 0,14 - 1,28 \pm 0,77$ в слюне	$0,28 \pm 0,77 - 1,6 \pm 1,4$ в слюне	$1,6 \pm 1,4 - 2,45 \pm 1,73$ в слюне

Распределение значений экспрессии микроРНК-21 по квартилям высоко коррелировало со степенью злокачественности глиом: $r = +0,97$.

При степенях экспрессии микроРНК-21 от I до II, сопряжение с индексом Карновского и MMSE было невысоким: $r = +0,35$, в то время как при степени от III до IV достигало значительно уровня: $r = +0,89$.

Вышеописанные показатели микроРНК-21 также высоко коррелировали с данными нейровизуализации и ПЭТ с 11С метионином. Так, при убедительной ремиссии опухоли определялась экспрессия микроРНК-21 I степени; при стабилизации роста глиомы они соответствовали II–III степени ($r = +0,77$), а при её прогрессировании – IV ($r = +0,96$).

На рисунке 1 графически представлен уровень экспрессии микроРНК-21 в статистическом массиве.



Рис. 1. Распределение статистического массива по экспрессии микроРНК-21 в плазме крови и слюне в сравнении контрольной и основной групп ($p < 0,001$)

У 5 больных (10,0%) основной группы при нейровизуализационном МРТ-контроле с контрастным усилением были выявлены признаки перифокального отёка и накопления контраста в области ложа удаленной опухоли, что могло свидетельствовать о прогрессии новообразования. Однако при ПЭТ-исследовании с метионином (у этих же больных) продолженный рост глиомы был исключён. Это обстоятельство позволило верифицировать лучевое поражение головного мозга в качестве причины отрицательной динамики при МРТ-нейровизуализации.

Более чем у половины больных (55%) нарастание размеров опухоли сопровождалось увеличением индекса накопления метионина (ИН) при ПЭТ, что отражало рост метаболической активности ГЦО. Средний ИН при продолженном росте ГЦО составил $2,3 \pm 0,71$ и значимо отличался от ИН в группе больных со стабилизацией или регрессом ГЦО: $ИН = 1,48 \pm 0,46$ ($p < 0,05$). Сопряжённость степени экспрессии микроРНК-21 и ИН 11 С метионина при ПЭТ показана в таблице 2.

Таблица 2

Сопряжённость степени экспрессии микроРНК-21 и ИН 11 С метионина при ПЭТ ($r = +0,96$).

I степень экспрессии	II степень экспрессии	III степень экспрессии	IV степень экспрессии
ИН < 1,4	ИН = $1,48 \pm 0,46$	ИН = $2,3 \pm 0,71$	ИН = $2,62 \pm 0,24$

Заключение

Методика ПЭТ с метионином позволяет определить изменения в биологическом поведении опухоли, что делает возможным оптимизацию серийных исследований. При этом более чем у трети больных повышение метаболического статуса опухоли может опережать появление структурных признаков прогрессирования ГЦО по результатам МРТ. Это обосновывает объективные критерии для своевременной коррекции или инициации лечения до появления клинических проявлений заболевания.

Однако ПЭТ остается малодоступной для основной части нейроонкологических больных, поскольку высокая стоимость, определённая лучевая нагрузка, малое количество ПЭТ-центров в нашей стране ограничивают применение этого метода и заставляют тщательно определять показания к его применению. С этих позиций, новые возможности предоставляет исследование экспрессии

микроРНК-21. Проведенное сопоставление результатов МРТ, ПЭТ, а также эпигенетических исследований (микроРНК-21) демонстрирует возможности и перспективы развития последних в мониторинге эволюции ГЦО, эффективности проводимого комплексного лечения и, наконец, позволяет расширить оптимальный алгоритм диспансерного наблюдения больных.

Выводы

1. Динамическое наблюдение за больными с церебральными глиомами при помощи ПЭТ с [11С] метионином представляет собой надежный метод раннего обнаружения опухолевой прогрессии и качественного изменения её гистоструктуры ($r = +0,78$).

2. Развитие ГЦО сопровождается убедительным ростом экспрессии микроРНК-21, что отражает эпигенетические проявления генетических дисфункций.

3. Методика определения уровня экспрессии микроРНК-21 высокоспецифична для диагностики ГЦО в сравнении с прочими патологическими (включая онкологические) процессами центральной нервной системы ($p < 0,001$).

4. Уровень экспрессии микроРНК-21 у больных ГЦО высоко коррелирует с таким высокоточным методом, как ПЭТ-исследование с 11 С метионином ($r = +0,96$).

5. Доступность метода определения динамики микроРНК-21 в ходе наблюдения за больными ГЦО позволяет обосновать показания к проведению ПЭТ-исследования.

Литература

1. Зозуля, Ю.А. Глиомы головного мозга. — Киев, 2007. — 632 с.
2. Никифоров В.М., Мацко Д.Е. Опухоли головного мозга. — СПб, 2003, — 320 с.
3. Олюшин, В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных // Нейрохирургия. — 2005. — №4 — С.41-47.
4. Wen, P. Y. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group / P. Y. Wen, D. R. Macdonald, D. A. Reardon et al. // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 1963 – 1972.
5. Скворцова, Т.Ю., Бродская З.Л., Гурчин А.Ф. Диагностика ранних метаболических признаков прогрессии церебральной глиомы при помощи ПЭТ с 11С-метионином. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова, 2012. — Том IV, — № 1 — С. 41–47.
6. Brandsma, D. Pseudoprogression and pseudoreponse in the treatment of gliomas / D. Brandsma,

M. J. van den Bent // *Curr. Opin. Neurol.* — 2009. — Vol. 22. — P. 633–638.

7. *Greenberg, H. S.* Brain Tumors / H. S. Greenberg, W. F. Chandler, H. M. Sandler. - New-York.: Oxford University Press, 1999. — 324 p.

8. *Blandes, A. A.* Disease progression or pseudo-progression after concomitant radiochemotherapy treatment: pitfalls in neurooncology / A. A. Blandes., A. Tosoni, E. Spagnoli et al. // *Neuro-Oncology.* — 2008. — Vol. 10. — P. 361–367.

9. *Skvortsova, T.Yu., Brodskaya Z.L., Savintseva Zh.I.* PET using [¹¹C]methionine for differentiation of pseudoprogression from true glioma progression after combined treatment. // *Neuroradiology.*— Vol. 53. — Suppl.1, — September 2011, — P. 76.

10. *Nakajima, T.* Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography / T. Nakajima, T. Kumabe, M. Kanamori et al. // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* — 2009. — Vol. 49. — P. 394–401.

11. *Han, L.* MicroRNA-21 expression is regulated by beta-catenin/STAT3 pathway and promotes glioma cell invasion by direct targeting RECK/ X.Yue, X. Zhou, FM. Lan, G. You, W. Zhang, KL. Zhang, CZ. Zhang, JQ. Cheng, SZ. Yu, PY. Pu, T. Jiang, CS. Kang // *CNS Neurosci Ther.* — 2012. — Vol. 18. — P. 573–583.

12. *Quintavalle, C.* Effect of miR-21 and miR-30b/c on TRAIL-induced apoptosis in glioma cells/ E. Donnarumma, M. Iaboni, G. Roscigno, M. Garofalo, G. Romano, D. Fiore, P. De Marinis, CM. Croce, G. Condorelli // *Oncogene* — 2012. — Vol. 36. — P. 4001–4008.

13. *Ling, M.* Regulation of miRNA-21 by reactive oxygen species activated ERK/NF-kappaB in arsenite-induced cell transformation/ Y. Li, Y. Xu, Y. Pang, L. Shen, R. Jiang, Y. Zhao, X. Yang, J. Zhang, J. Zhou, X. Wang, Q. Liu // *Free Radic Biol Med* — 2012 — Vol. 52. — P.1508–1518.

14. *Бююль, А.* SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей / А. Бююль, П. Цефель. — СПб.: ДиаСофтЮП, 2002. — 608 с.

Р.Ю. Селиверстов

E-mail: ruseliv@mail.ru

Р.Ю. Селиверстов, М.И. Зарайский, А.А. Сазанов, Е.Е. Зуева, С.В. Лобзин, А.Ф. Гурчин, Н.В. Стерликова, К.П. Гайдаенко, М.Б. Волон, О.И. Тимонина, Н.В. Толстых Клиническое значение микроРНК-21 в мониторинге роста церебральных глиом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* — 2015. — Том 7, № 4. — С. 47–51.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MICRORNA-21 EXPRESSION IN MONITORING OF TUMOR PROGRESSION WITH CEREBRAL GLIOMAS

R.Yu. Seliverstov^{1,3}, M.I. Zarayskiy², A.A. Sazanov², E.E. Zueva², S.V. Lobzyn³, A.F. Gurchin¹, N.V. Sterlikova¹, K.P. Gaidaenko¹, M.B. Volov¹, O.I. Tymonina³, N.V. Tolstyh¹

¹ N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

The early verifying of cerebral's gliomas progression is an actual problem. It was found that the level of microRNA-21 expression is a highly specific in a tumor's evolutionary process. That the aim of the study was the assessment with level of microRNA-21 expression in blood and saliva of patients with cerebral glioma progression and patients without it which were verified by PET using [¹¹C] methionine. It was found that in majority of cases, the negative dynamics of cerebral neoplastic lesions coincided with an increase in metabolic changes in the residual glioma and highly correlated with the level of microRNA-21 expression. This allows us to consider a highly significant the level of microRNA-21 expression as a screening technique in monitoring the evolution of the tumor process and the effectiveness of the treatment.

Key words: cerebral glioma, level of microRNA-21 expression MRI, PET with ¹¹C – methionine, monitoring of cerebral's gliomas progression.

Authors

R.Yu. Seliverstov

E-mail: ruseliv@mail.ru

R.Yu. Seliverstov, M.I. Zarayskiy, A.A. Sazanov, E.E. Zueva, S.V. Lobzyn, A.F. Gurchin, N.V. Sterlikova, K.P. Gaidaenko, M.B. Volov, O.I. Tymonina, N.V. Tolstyh Clinical significance of microRNA-21 expression in monitoring of tumor progression with cerebral gliomas // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* — 2015. — Vol. 7, № 4 — P. 47–51.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНЦИДЕНТАЛОМ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ РАЗЛИЧНЫМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ

Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина, Н.В. Ворохобина, К. Григорян, А.А. Лисицын, Е.В. Обьедкова

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

В статье приведен анализ применения методов иммуноанализа, высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии в дифференциальной диагностике инциденталом коры надпочечников (ИКН). Получены критерии субклинических форм синдрома Иценко – Кушинга и первичного гиперальдостеронизма, гормонально-неактивных ИКН, ранних признаков злокачественности опухоли надпочечников.

Ключевые слова: инциденталома надпочечников, синдром Иценко – Кушинга, первичный гиперальдостеронизм, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия, стероидный профиль.

Введение

В связи с широким использованием визуализирующих методов диагностики у 4% обследуемых пациентов по поводу других заболеваний выявляются инциденталомы надпочечников (ИН), частота которых увеличивается с возрастом и наблюдается в 7% случаев у лиц старше 70 лет [1,2]. Согласно анализу NIH Consensus Conference от 2002 года – 65% ИН являются образованиями без гормональной активности, 15% случаев – это метастазы в надпочечники (других) онкологических заболеваний, в 5–10% случаев встречаются кортизол-продуцирующие образования надпочечников, 3–5% случаев составляют феохромоцитомы, 2–5% случаев приходится на альдостерон-продуцирующие аденомы (АПА) и в 2% случаев – это аденокортикальные раки (АКР) [3,4]. Несмотря на небольшое количество гормонально-активных ИН (23% случаев), качество жизни больных как с клинически выраженной симптоматикой гормональной активности, так и субклиническим течением заболевания снижается и может привести к летальному исходу. Задача эндокринолога состоит в том, чтобы не только выявить клинически выраженные формы гормонально-активных образований надпочечников, но и не пропустить скрытую гормональную активность ИН [3, 5].

Несмотря на большие диагностические возможности в верификации редких и трудно диагностируемых заболеваний надпочечников, остается ряд вопросов в оценке гормональной активности инциденталом коры надпочечников (ИКН), в диагностике субклинического синдрома Иценко – Кушинга (ССК), субклиническо-

го первичного гиперальдостеронизма (СПГА), гормонально-неактивной опухоли надпочечников (ГНОН) [3, 6, 7, 8]. Определение экскреции свободного кортизола с мочой (СКМ), свободного кортизола в слюне в 23 час (СКС), уровней кортизола (К) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови в динамике проведения пробы с дексаметазоном являются стандартными тестами, используемыми в диагностике синдрома Иценко – Кушинга (СИК) [9–13]. Специфичность и чувствительность перечисленных тестов составляет 85–95%. Ряд авторов рекомендуют определять экскрецию свободного кортизола (UFF) и кортизона (UFE) с мочой методами хроматографии, чтобы снизить аналитические ошибки и повысить чувствительность и специфичность диагностики СИК [14, 15].

Некоторые специалисты считают, что характер стероидного профиля мочи (СПМ) является наиболее значимым для диагностики рака коркового слоя надпочечников [16,17]. На основании результатов исследования СПМ у больных АКР с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС) было отмечено повышение экскреции с мочой метаболитов андрогенов, глюкокортикоидов и прегненов, тетрагидро-11-дезоксикортикостерона (ТНДОС) и тетрагидро-11-дезоксикортизола (ТНС) [16,17,18]. Исследование СПМ является перспективным направлением в диагностике злокачественного потенциала образований надпочечников. Представляется актуальным сочетание классических тестов с исследованием стероидных профилей для улучшения диагностики субклинических форм заболеваний коры надпочечников. Определение количественного

и качественного состава стероидов в биологических жидкостях методами хроматографии у больных с ИКН дает возможность осуществить раннюю диагностику патологического процесса в надпочечниках, выработать дифференциально-диагностические критерии при различных опухолях, заподозрить злокачественный процесс в них, что значительно облегчает задачу эндокринологов и хирургов в отношении тактики лечения этих больных [3, 7, 10, 11].

Материалы и методы исследования

Обследованы 105 пациентов с ИКН (39 мужчин и 66 женщин) в возрасте $52,7 \pm 2,0$ лет (с от 22 до 69 лет) с размерами опухоли $3,1 \pm 0,4$ см (меньше 4,5 см) и нативной плотностью меньше 20 НУ. 25 здоровых лиц (9 мужчин и 16 женщин) составили контрольную группу. Методами иммуноанализа определяли уровни АКТГ, кортизола в 9 час (Ку) и 21 час (Кв), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), 17-ОН-прогестерона, альдостерона (АЛД), ренина, АРП, метанефрин (МН) и норметанефрин (НМН) в крови и СКС в 23 час. Проводили пробы с дексаметазоном, с 1 мг (ПТД-1) и с 2 мг (ПТД-2), с физиологическим раствором (ПФР). Феохромоцитомы была исключена определением уровней МН и НМН в крови, значения которых были в пределах референсных показателей у здоровых лиц. Методом ГХМС исследовали СПМ. Всего идентифицировано более 60 стероидов. СПМ получены на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS – QP2010 ULTRA в ресурсном центре «Методы анализа состава веществ» СПб ГУ. Методом ВЭЖХ определяли уровни в крови кортизола (F), кортизона (E), 21-дезоксикортизола (21-DF), кортикостерона (B), 11-дегидрокортикостерона (A), 18-гидроксикортикостерона (18-ОНВ), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) и экскрецию с мочой UFF, UFE, 6 β -ОНФ и U18-ОНВ. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Результаты представлены в виде средних значений ($M \pm m$), сравнение которых осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

На основании классических тестов методами иммуноанализа ССК диагностирован у 24 пациентов, гормонально-неактивная опухоль коры надпочечников (ГНОКН) – у 64 пациентов (61%).

У больных ССК установлено увеличение Кв в крови, соотношения Кв/Ку, СКС до $12,9 \pm 1,3$ нмоль/л, $p < 0,01$ (> 10 нмоль/л) и уровня К в крови при ПТД-2, снижение уровней АКТГ и ДЭА-С в сравнении с группой здоровых лиц (табл.1). При проведении ПТД-1 у больных ССК уровень К в крови был больше 60 нмоль/л, при проведении ПД2 – больше 70 нмоль/л. При пограничных значениях ПТД-1 и/или ПТД-2, наличии менее 2 критериев ССК необходимы дополнительные критерии, которые были получены методами ВЭЖХ и ГХМС. Методом ВЭЖХ установлено увеличение уровней В и S в крови, экскреции с мочой UFF и UFE, соотношений В/А и UFF/UFE, снижение соотношения 6 β -ОНФ/UFF (табл. 2). При проведении ПТД-2 отмечено снижение менее 50% В в крови до $3,9 \pm 1,2$ нг/мл, UFF до $28,1 \pm 11,4$ мкг/24 ч, UFE до $37,4 \pm 9,5$ мкг/24 ч и 6 β -ОНФ до $95,3 \pm 35,4$ мкг/24 ч, которые были выше нижних референсных значений у здоровых лиц. При исследовании СПМ методом ГХМС у больных ССК отмечено повышение экскреции с мочой тетрагидрокортизола (ТНФ), алло-ТНФ, тетрагидрокортикостерона (ТНВ), алло-ТНВ, ТНС, гексагидрокортикостерона (539 ± 136 мкг/24 ч) и соотношения ТНВ/ТНА ($3,0 \pm 0,6$), снижение экскреции с мочой ДЕА (табл. 3).

У больных с «ГНОКН» уровни АКТГ, АЛД, Ку, Кв, ДЭА-С в крови, Ксл и К в крови при проведении ПТД-1 и ПТД-2 не отличались от здоровых (табл. 1). Свободный Ксл был меньше 8,0 нмоль/л. По данным ВЭЖХ, у больных с «ГНОКН» отмечено увеличение предшественников альдостерона (18-ОНВ и В) в крови, а также экскреции с мочой U18ОНВ (табл. 2). Кроме того, отмечено увеличение выше верхних референсных значений здоровых лиц уровней в крови S – у 13 чел., А – у 10 чел., DOC – у 5 чел. Предшественники альдостерона и кортизола были выше верхних референсных значений здоровых лиц у 47 человек, что указывало на повышение гормональной активности у больных с ИКН. У 13 пациентов с «ГНОКН» при проведении ПФР отмечено уменьшение уровня АЛД в крови меньше чем на 50% (65 ± 13 пг/мл), снижение ренина ($2,1 \pm 0,5$ пг/мл, $p < 0,01$) и АРП ($0,35 \pm 0,15$ нг/мл/час, $p < 0,01$), повышение соотношения альдостерон/ренин ($49,5 \pm 5,8$, $p < 0,01$) и предшественников альдостерона в крови – 18-ОНВ, В или DOC. Полученные данные могут свидетельствовать о субклинической форме ПГА. Таким образом, при сочетании методов иммуноанализа и ВЭЖХ ГНОКН были диагностированы у 16,2%.

Таблица 1

Состояние гипофизарно-адреналовой системы у больных с «гормонально-неактивной опухолью надпочечников» («ГНОКН»), субклиническим синдромом Иценко – Кушинга (ССК) по данным методов иммуноанализа

Показатель	«ГНОКН» n=64	ССК n=24	Здоровые n=25
АКТГ в 9 час, пг/мл	19,8±1,7	8,1 ±1,2**	29,5±2,3
Кортизол в 9 ч, нмоль/л	383±21	436±34	384±17
Кортизол в 21 ч, нмоль/л	162±22	209±23*	144±6,5
Кв/Ку	41,7±4,1	49,3±5,7*	37,5±1,8
Кортизол на пробе с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	35,2±3,4	110±24	45±5,3
Кортизол на пробе с 2 мг дексаметазона, нмоль/л	42,1±5,1	109±14**	39,6±2,1
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	6,8±0,6	12,9±1,3**	4,5±0,6
Альдостерон, пг/мл	78,6±15,8	92,9±15,1	59,3±4,8
Ангиотензин-1 (АРП)	0,85±0,36	0,81 ±0,55	1,2±0,5
Ренин, пг/мл	11,2±4,3	10,7±5,2	14,9±2,6
Соотношение альдостерон/ренин	8,2±2,5	8,7±3,6	5,6±1,9
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкг/мл	1,0±0,2	0,5±0,1*	1,6±1,0

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,0001 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц.

Таблица 2

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови и моче у больных субклиническим синдромом Иценко – Кушинга (ССК) и с «гормонально-неактивной опухолью коры надпочечников» («ГНОКН») по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии

Показатель	M±m		
	Здоровые n=25	ССК n=24	«ГНОКН» n=64
18-гидроокортикостерон, нг/мл	0,7±0,1	2,0±0,6	2,4± 0,4*
Кортизол, нг/мл	82,7±4,3	87,3±6,4	71,9±5,2
Кортизон, нг/мл	19,9±0,9	23,2±4,8	15,8±0,7
11-дегидроокортикостерон, нг/мл	1,8±0,2	1,7±0,4	6,2±4,5
Кортикостерон, нг/мл	2,5±0,1	6,1±1,5*	3,5±0,3*
11-дезоксикортикостерон, нг/мл	1,7±0,1	2,0±0,6	1,0±0,2
11-дезоксикортизол, нг/мл	1,3±0,1	5,0±1,6*	3,3±1,4
Кортизол/кортизон	4,3±0,2	5,5±0,7	4,7±0,3
Кортикостерон/11-Дегидроокортикостерон	1,6± 0,1	4,6±1,3*	1,9±0,3
6β-гидроокортизол мочи (6βОНФ), мкг/24 ч	141±16	178±41	205±36
18-гидроокортико-стерон мочи, мкг/24 ч	14,9±1,1	48±14	38±8*
Свободный кортизол мочи (UFF), мкг/24 ч	19,9±1,3	66±14**	63±22
Свободный кортизон мочи (UFE), мкг/24 ч	53,0±2,7	80±8*	72±6*
UFF/UFE	0,4±0,1	1,0±0,3**	0,9±0,3
6βОНФ/UFF	6,8±0,6	3,1±1,4**	7,6±1,5

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц.

Экскреция стероидов с мочой у больных субклиническим синдромом Иценко – Кушинга (ССК) и с «гормонально-неактивной опухолью коры надпочечников» («ГНОКН») по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Наименование стероидов	M±m, мкг/с		
	Норма n=25	ССК n=24	«ГНОКН» n=64
Андростерон(An)	1010±198	322±56**	673±105
Этиохоланолон(Et)	854±218	343±82*	569±96
Андростендиол-17 β	72±16	83±17	172±45
Дегидроэпиандростерон (DEA)	186±49	28±11**	399±176
17-гидроксипрегнанолон	99 45	164 77	186±17*
16-гидрокси- DEA	179±52	71±19*	599±64*
Прегнандиол	610±175	454±81	601±90
Прегнантриол(P3)	492±58	572±73	751±99
Анростентриол	292±75	252±71	401±104
11-оксо-прегнантриол(11-оксо-P3)	16,6±3,1	116± 46**	122±33**
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	29±17	121±14*	217±53*
Прегнендиол	230±65	502± 69	622±98
5-Прегнен, 3α,16α,20α-триол	140±41	146±23	211±41
Прегнентриол	248±44	180±23	311±55
Тетрагидрокортизон (TNE)	1620±342	2597±460	1906±173
Тетрагидрокортикостерон(ТНВ)	48±21	361±57*	178±34*
allo-тетрагидрокортикостерон	75±24	354±92*	171±33
Тетрагидрокортизол (ТНФ)	560±110	1188±252*	841±114
allo-ТНФ	630±134	1119±221*	775±104
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон	109± 23	141±52	69±16

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц.

При исследовании СПМ методом ГХМС у больных с «ГНОКН» установлено увеличение экскреции с мочой 17-ОН-прегнанолон, 11-оксо-прегнантриола (11-оксо-P3), THS и ТНВ (табл. 3). У 7 больных с ИКН с раковым потенциалом 2–3 балла по шкале L.M.Weiss методом ГХМС установлено увеличение экскреции с мочой THS (274±83 мкг/24ч, p=0,002), ТНВ (588±216 мкг/24ч, p=0,001), прегнендиола (1087±212 мкг/24ч, p=0,004), 3α,16,20-прегнентриола (391±75 мкг/24ч, p=0,04), детектированы стероиды, не обнаруженные у здоровых, 16-ОН-прегненолон (28,5±4,5 мкг/24ч) и 11-ОН-прегнентриол (44,5±35 мкг/24ч). Соотношения 3α16,20dP3/3β16,20dP3 (2,9±1,3) были меньше 4,0, а 3αdP3/3βdP3 (7,1±1,6) были меньше 9,0. Полученные методом ГХМС СПМ могут быть признаками злокачественности на

ранней стадии заболевания у больных с ИКН и раковым потенциалом 2–3 балла по шкале L.M.Weiss. При сочетании методов иммуноанализа, ВЭЖХ и ГХМС только у 9 пациентов (8,6%) с ИКН не установлено повышения глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и их метаболитов. Нами получены следующие лабораторные критерии ГНОКН: нормальные уровни кортизола, альдостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата и их предшественников в крови, экскреции с мочой UFF, UFE, U18-ОНВ, 6β-ОНФ, THS, ТНВ, DEA и их метаболитов, свободный кортизол в слюне меньше 9,0 нмоль/л, отсутствие стероидных маркеров злокачественности образования коры надпочечников.

В данной работе приведены результаты исследования стероидных профилей биологических

жидкостей методами ВЭЖХ и ГХМС у больных с ИКН. Показано, что для оценки гормональной активности коры надпочечников недостаточно определение конечных продуктов адреналового стероидогенеза, кортизола и альдостерона. Исследование стероидных профилей биологических жидкостей методами ВЭЖХ и ГХМС дают информацию о предшественниках кортизола, альдостерона, ДЕА и промежуточных продуктах адреналового стероидогенеза и их метаболитов, что очень важно для диагностики ГНОКН и заболеваний надпочечников, протекающих с субклиническим течением. ГНОКН диагностированы у 61% больных с ИКН с применением методов иммуноанализа, а при сочетании методов иммуноанализа, ВЭЖХ и ГХМС – у 8,6% больных с ИКН. Нами получены дополнительные критерии ССК, что особенно важно при пограничных значениях СКС и уровня кортизола в крови при проведении ПТД. Информативные критерии ССК получены методом ВЭЖХ по экскреции с мочой UFF и UFE при ПТД и соотношениям В/А и 6β -ОНФ/UFF. Для диагностики СПГА получено повышение предшественников АД в крови (В, 18-ОНВ и ДОС) при пограничных значениях уровня АД в крови и снижении его менее 50% (от 50 до 90 пг/мл) при проведении ПФР. Детектирование 16-ОН-прегненолона и 11-ОН-прегнентриола, соотношения $3\alpha 16,20dP3/3\beta 16,20dP3$ и/или $3\alpha dP3/3\beta dP3$ меньше 9,0 являются важными признаками злокачественности, полученными методом ГХМС у больных с ИКН с раковым потенциалом 2-3 балла по шкале L.M.Weiss.

Выводы

На основании сочетания методов иммуноанализа, высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хромато-масс-спектрометрии среди больных с инциденталомами надпочечников гормонально-неактивные опухоли коры надпочечников диагностированы у 8,6%, субклинический синдром Иценко – Кушинга – у 22,9%, субклинический первичный гиперальдостеронизм – у 8,6%, ранние признаки злокачественности опухоли коры надпочечников – у 7,6%.

Свободный кортизол в слюне больше 10 нмоль/л, увеличение кортикостерона в крови, экскреции с мочой UFF, UFE, THF, allo-THF, THV, allo-THV и THS, при проведении пробы с 2 мг дексаметазона уровень кортизола в крови больше 70 нмоль/л и экскреция с мочой UFF и UFE больше нижних референсных значений свидетельствуют о субклиническом синдроме Иценко – Кушинга.

Увеличение соотношений кортикостерон/11-дегидрокортикостерон и тетрагидрокортикостерон/тетрагидро-11-дегидрокортикостерон указывают на дефект 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа, снижение соотношения 6β -ОНФ/UFF характерны для дефекта изофермента CYP3A4 у больных субклиническим синдромом Иценко – Кушинга.

Методом газовой хромато-масс-спектрометрии получены ранние признаки злокачественности у больных с инциденталомой коры надпочечников – соотношения $3\alpha 16,20dP3/3\beta 16,20dP3$ меньше 4,0 и $3\alpha dP3/3\beta dP3$ меньше 9,0, увеличение экскреции с мочой 17 β -андростендиола, дегидроэпиандростерона, тетрагидро-11-дезоксикортизола и стероидов, не обнаруженных у здоровых – 16-ОН-прегненолона и 11-ОН-прегнентриола.

Литература

1. *Bovio S, Cataldi A, Reimondo G et al.* Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest.* – 2006. – Vol. 29. – P. 298 – 302.
2. *Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH.* Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J ClinEndocrinolMetab.* – 2011. Vol. 96. – P. 2004 – 2015.
3. *Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al.* Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J ClinEndocrinolMetab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5593 – 5602.
4. *NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma").* NIH Consens State Sci Statements. – 2002. – Vol. 19. – P. 1 – 25.
5. *Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al.* Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am CollCardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1243 – 1248.
6. *Kageyama K1, Oki Y, Sakihara S, Nigawara T, Terui K, Suda T.* Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan. // *Endocr J.* – 2013. – Vol. 60. – №2. – P. 127-135.
7. *Панькин В.И.* Гиперальдостеронизм: определение, этиология, классификация, клинические признаки и синдромы, диагностика, лечение // *Международный эндокринологический журнал.* – 2011. – Т. 39. - №7.
8. *Nieman LK, Biller BMK, Findling JW et al.* The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2008. – Т. 93. – №5. – P. 526-1540.

9. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90 – P. 5730-5736.

10. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4515-4521.

11. Белая Ж.Е., Ильин А.В., Мельниченко Г.А. и др. Определение уровня кортизола в слюне на автоматическом иммунохимическом анализаторе COBAS E601 («ROCHE») для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – №12. – С. 7-12.

12. Reincke M., Nieke J., Krestin G.P. et al. Pre-clinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas" comparison with adrenal Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1992. – Vol. 75, №3. – P. 826-832.

13. Rossi R., Tauchmanova L., et al. Subclinical Cushing's syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma: Clinical and Biochemical Features // *J. Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – Vol. 85, №4. – P. 1440-1448.

14. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Шафигуллина З.Р., Крихели И.О. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко-Кушинга. // Клинико-лабораторный консилиум. – 2006. – №10 – С. 91-96.

15. Великанова Л.И., Шафигуллина З.Р. Ворохобина Н.В., Бессонова Е.А., Сильницкий П.А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51. – №6. – С. 9-12.

16. Tiu SC, Chan AOK, Taylor NF, Lee CY, Loung PY, Choi CH, Shek CC. Use of urinary steroid profiling for diagnosing and monitoring adrenocortical tumours. *Hong Kong Med. J.* – 2009. – Vol. 15. – P. 463 – 470.

17. McDonald JG, Matthew S, Auchus RJ. Steroid profiling by gas chromatography–mass spectrometry and high performance liquid chromatography–mass spectrometry for adrenal diseases. *Hormones and Cancer.* – 2011. – №2. – P. 324 – 332

18. Шафигуллина З.Р., Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Лисицын А.А., Кухианидзе Е.А., Стрельникова Е.А., Поваров В.Г., Taylor N. F. Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей у больных синдромом Иценко – Кушинга // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т.61. – №4.

Л.И. Великанова

Тел.: +79213793295

E-mail: velikanovali@hotmail.ru

Л.И. Великанова, З.Р. Шафигуллина, Н.В. Ворохобина, К. Григорян, А.А. Лисицын, Е.В. Обедкова Дифференциальная диагностика инциденталом коры надпочечников различными лабораторными технологиями // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 52–57.

DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ADRENOCORTICAL INCIDENTALOMAS WITH DIFFERENT LABORATORY TECHNOLOGIES

L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina, N.V. Vorokhobina, K. Grigoryan, A.A. Lisitsin, E.V. Obedkova

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

The article provides an analysis of the use of immunoassay methods, high performance liquid chromatography and gas chromatography-mass spectrometry in the differential diagnosis of adrenal incidentalomas. Criteria of subclinical Cushing's syndrome, primary hyperaldosteronism, adrenal incidentalomas without hypersecretion of hormones, early signs of malignant tumors of the adrenal glands are obtained.

Key words: Adrenal incidentalomas, subclinical Cushing's syndrome, primary aldosteronism, high-performance liquid chromatography, gas chromatography- mass-spectrometry.

Authors

L.I. Velikanova

Тел.: +79213793295

E-mail: velikanovali@hotmail.ru

L.I. Velikanova, Z.R. Shafigullina, N.V. Vorokhobina, K. Grigoryan, A.A. Lisitsin, E.V. Obedkova Differential diagnostics of adrenocortical incidentalomas with different laboratory technologies // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 52–57.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОЖОГОВЫХ РУБЦОВЫХ СУЖЕНИЙ ПИЩЕВОДА И ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДИК ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЕГО ПРОХОДИМОСТИ

Л.М. Мяукина, В.М. Тришин, А.В. Филин

Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре дана характеристика современным методам диагностики и лечения пациентов с ожоговыми рубцовыми сужениями пищевода и желудка. Рассматриваются вопросы тактики ведения плановых и поддерживающих дилатационных вмешательств, причины осложнений и методы их профилактики. Обсуждается предложенная и апробированная методика бужирования полыми бужами с применением гибкого проводника, позволяющая минимизировать рентгенологический контроль во время лечебных процедур.

Ключевые слова: ожоговые рубцовые стриктуры пищевода, эндоскопическое малоинвазивное лечение, бужирование, баллонная гидродилатация.

Рубцовые сужения пищевода, развивающиеся в результате его химического ожога, тяжелое заболевание, характеризующееся выраженными изменениями организма в целом, проявляющимися расстройством водно-электролитного, жирового, белкового и других видов обменов. Данное состояние часто сопровождается значительными нарушениями гомеостаза у пострадавших и нередко заканчивается алиментарной дистрофией (3, 7, 8, 19, 32, 25).

Ожоговая травма пищевода, как причина дисфагии, занимает второе место после рака пищевода и, как правило, встречается у пациентов наиболее активного в трудовом отношении, возраста (22 года – 56 лет), что обуславливает социальную значимость медицинской реабилитации данной категории больных (1, 2, 10, 13, 31).

Поиск оптимальных методов лечения ожоговых рубцовых сужений пищевода (ОРСП) ведется десятилетия, однако стабильно высокий уровень осложнений и условно удовлетворительные результаты коррекции данного состояния, удерживающиеся как при консервативном, так и хирургическом лечении вынуждают продолжать процесс исследования для совершенствования известных методов и разработки новых (10, 16, 19, 20, 23).

Применение современной эндоскопической техники значительно расширяет лечебный арсенал врача и позволяет дифференцированно применять малоинвазивные способы устранения рубцовых сужений пищевода, такие как электрорассечение, баллонная дилатация, эндопротезирование, инъецирование лекарственных препаратов, лазерная терапия, бужирование и др. (14, 21, 25, 29, 37).

Лечение больных с ожоговыми рубцовыми сужениями пищевода остается актуальной темой хирургической гастроэнтерологии, которая занимает особое место среди болезней пищевода, а рубцовые сужения, вызванные химической травмой, относятся к числу распространенных последствий без заметной тенденции к снижению. Согласно статистическим данным, в Ленинградской областной клинической больнице (ЛОКБ) число обратившихся за медицинской помощью с данной патологией составляет 1,2% от всех поступивших для хирургического лечения. Пострадавшие, как правило, (87,6%) являются лицами наиболее активного, трудоспособного возраста от 22 до 59 лет (35,1±15,4 лет).

Особенностью 137 больных с ОРСП поступивших в ЛОКБ, была их поздняя обращаемость, обусловленная отдаленностью проживания и несоблюдением рекомендаций по раннему направлению пациентов в специализированное отделение областной больницы. Пациенты поступали в клинику в среднем через 1–3 месяца после химической травмы, когда явления острого воспаления стихли и акцентировались нарушениями проходимости пищевода вызванные формированием фиброзных изменений в зоне поражения.

Причины, вызывающие химический ожог пищевода на протяжении многих десятилетий, мало изменились. Наиболее часто – в 72 (52,5%) случаях, ОРСП развилось после приема щелочей. В 46 (33,6%) случаях формирование рубцового сужения пищевода было вызвано действием кислот. В 19 (13,9%) наблюдениях характер выпитой агрессивной жидкости установить не удалось.

Диагностический алгоритм включал изучение анамнеза, оценку данных клинических, биохимических показателей крови, рентгенологических, эндоскопических исследований, бактериологического и морфологического анализа биопсийного материала. По нашим данным, к информативным симптомам ОРСП можно отнести дисфагию (100%) после химической травмы, гиперсаливацию (40,9%), боли позади грудины (37,2%) и эпигастрии (23,4%), снижение массы тела (69,3%).

По данным лабораторных исследований, 89% больных поступили с относительно компенсированными показателями гомеостаза, что было важно с точки зрения подготовки к малоинвазивному лечению, выбору метода восстановления проходимости пищевода и объема комплексной терапии.

Результат традиционных рентгенологических и сочетанных рентген-эндоскопических исследований, проведенных у 137 больных с ОРСП следующий: короткие рубцовые сужения протяженностью до 3 см выявлены в 38 (27,7%) случаях, из них у 19 (13,9%) больных установлены короткие одиночные стриктуры, у 19 (13,9%) – множественные стриктуры; у 99 (72,3%) больных – стенозы протяженностью 5–24 см. Супрастенотическое расширение пищевода диагностировано в 47 (34,3%) случаях. Что касается диагностики ожогового рубцового поражения желудка, то в 17 (12,4%) случаях ни традиционные рентгенологические, ни рентген-эндоскопические методы исследования не дали полной информации о его состоянии. На данном этапе обследования ограничивались косвенными признаками нарушения эвакуаторной функции органа: наличие застойного содержимого, отсутствие поступления контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку, деформация контура и изменение размеров желудка.

Рентген-кинематографическое исследование применено у 18 пациентов (13,1%), что помогло выявить нарушение акта глотания у 3 (2,2%) пациентов и исключить наличие пищеводно-трахеальной фистулы. У 2 пациентов заподозрено развитие стенозирующей карциномы в зоне ожогового рубца. Злокачественный характер процесса был окончательно подтвержден морфологически после забора материала во время эзофагоскопии. При морфологическом исследовании выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак, что подтверждают данные литературы о возможном злокачественном перерождении ОРСП с давностью развития более 25–40 лет (26, 29).

Желудочно-пищеводный рефлюкс в результате применения рентгенологических методик выявлен в 5,1% наблюдений. Эти результаты совпадают с данными других авторов (9, 15, 29). Ожоговый рубцовый процесс привел у этих 7 больных к укорочению пищевода с последующей тракцией кардиального отдела желудка у 3 больных и кардиофундального – у 4 в пищеводное отверстие диафрагмы.

Для визуальной оценки состояния пищевода и характера его ожогового поражения проводили эндоскопическое исследование. Эзофагогастро-дуоденоскопию (ЭГДС) в полном объеме удалось выполнить у 35 (25,5%) больных с ОРСП. Эндоскопическое исследование имело ограничения, связанные с несоответствием диаметра поврежденного пищевода и диаметром эндоскопов. У 105 (76,6%) больных выявлен эрозивный эзофагит, в 72 (52,6%) случаях включения белого фибрина над ОРСП имели характерный вид, свидетельствующий о микотическом эзофагите, из них выполняли забор материала для морфологического анализа. Экцентричное расположение входа в рубцово-суженную часть пищевода диагностировано у 55 (40,4%) пациентов, у 23 (16,85) из них выявлены псевдодивертикулы. После 1–3 сеансов бужирования ЭГС проведена всем 137 больным. Сочетанное ожоговое поражение пищевода и желудка диагностировано у 74 (54%) пациентов. Тяжелые поражения стенки желудка в виде грубых рубцов, бесформенных изъязвлений установлены в пилорическом отделе, что соотносится с данными сборной статистики, представленной Я.Д. Витебским (1984) – 68% случаев. У 6 (4,4%) пациентов сформировалась рубцовая деформация желудка в виде «песочных часов».

Бактериологический анализ биоптатов, взятых для верификации микотического характера поражения пищевода, проводился в 52,6% случаях. При цитологическом исследовании мазков – отпечатков в 39 (28,5%) случаях обнаружены клетки плоского эпителия без атипии на фоне почкующихся форм и нитей псевдомицелия рода *Candida*. При гистологическом исследовании биоптата из области ОРСП выявлены некротические массы, ядерный детрит, скопления нейтрофильных лейкоцитов, при ШИК-реакции на нейтральные мукополисахариды установлены дрожжевые формы и мицелий гриба рода *Candida*.

С учетом критериев, определяющих лечебную тактику у больных с ОРСП (протяженности, локализации, диаметра, глубины поражения),

выделены 6 групп наблюдения: с короткими одиночными стриктурами – 19 больных; с множественными стриктурами – 19 больных; с протяженными рубцовыми стенозами – 99 больных. Из 137 наблюдений отдельно анализировались больные: с сочетанным ожоговым поражением пищевода и желудка – 74 пациента; с гастростомой – 5 случаев; с рефлюкс-эзофагитом на фоне ОРСП – 7 больных.

Непосредственные результаты лечения больных с ОРСП оценивали по следующим критериям: устранение или снижение дисфагии, расширение просвета пищевода до диаметра, достаточного для нормального питания; положительной динамики веса.

Для оценки отдаленных результатов лечения ОРСП мы объединили признаки предложенные Ю.И. Галлингером и соавт. (1990), А.Ф. Черноусовым и соавт.(1991). Отдаленный результат лечения оценивался как: хороший – отсутствие дисфагии, расширение пищевода до 10–15 мм (свободное проведение эндоскопа диаметром 9–10 мм); удовлетворительный – эпизоды дисфагии II балла, просвет сужения не менее 8–10 мм (свободно проходим для эндоскопа $d = 6$ мм); плохой – частые эпизоды дисфагии, необходимость повторных курсов лечения или сохранение дисфагии при приеме полужидкой пищи, расширение зоны сужения менее 6 мм.

Начиная с 1994, применяли традиционные методики малоинвазивного лечения (бужирование, баллонная гидродилатация, рассечение. В зависимости от использованных методов лечения ОРСП больные были разделены на группы: с применением бужирования по металлическому направителю – 32 больных (600 сеансов бужирования); электрорассечения ОРСП с последующей баллонной гидродилатацией – 2 больных (7 сеансов); баллонной гидродилатации ОРСП – 4 пациента (47 сеансов). В 23% случаях (16 больных) бужирование приходилось выполнять под рентгенологическим контролем из-за невозможности проведения или высокого риска повреждения пищевода металлическим направителем. Необходимость в рентгенологическом контроле возникала на протяжении первых 3 - 4 сеансов. У остальных 16 (50%) больных бужирование выполняли по направителю установленному по инструментальному каналу эндоскопа. Получены хорошие непосредственные результаты лечения 36 (100%) пациентов.

Осложнения на этапе освоения дилатационных методик составили 8,3%: перфорация пищевода при бужировании – у 2 (5,5%) больных,

кровотечение после бужирования у 1 пациента – 2,8%. Ретроспективный анализ позволил выделить следующие причины осложнений: а) связанные с нарушением методики и б) обусловленные особенностью патологических изменений в стенке пищевода и ее компенсаторными возможностями. Все осложнения развились у пациентов протяженными рубцовыми стенозами.

Несмотря на сравнительную безопасность бужирования ОРСП с применением металлического направителя, наблюдались следующие осложнения: перфорация при бужировании протяженных стенозов – 1 (1,0%) случай; кровотечение из посттравматической ссадины слизистой оболочки тела желудка – 1 (1,0%) случай. Установлено, что частота осложнений при бужировании у больных протяженными рубцовыми стенозами достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных короткими одиночными стриктурами, что, вероятно, связано не столько с длиной поражения, сколько с его глубиной. Осложнения при бужировании зависели и от диаметра сужения ($p < 0,05$). У больных протяженными стенозами диаметр сужения был в 4 раз меньше ($2,0 \pm 1,8$ мм), чем у больных с короткими сужениями. Предупреждение осложнений рассматривали в качестве одной из задач плановой предоперационной подготовки. В целом применение новых методик привело к достоверному снижению частоты операционных осложнений с 8,3% до 2,0% ($p < 0,05$). У больных с ОРСП в поздние сроки после бужирования, электрорассечения и баллонной гидродилатации осложнений не отмечено.

Для электрорассечения сформированных одиночных стриктур применили разработанный фирмой «Olympus» электронож (31В-379 ХВО1-593-10). Необходимость его использования было обусловлено тем, что применяемые для электрорассечения инструменты часто сложно расположить в нужной позиции, их ориентировка занимала много времени, а риск чрезмерного рассечения при работе с диатермической петлей (из-за одновременного воздействия в двух направлениях полюсами инструмента) вынуждал отказаться от широкого внедрения данной методики в практику. Новый инструмент позволил равномерно приблизить режущую поверхность к стенке пищевода на всем участке рубцевания, снизить риск кровотечения и перфорации и свободно манипулировать инструментом при рассечении стриктур диаметром менее 3 мм. Однако успех лечения

зависел не только от достаточного рассечения стриктуры, а в значительной степени от предотвращения рестенозирования. С этой целью проводили поддерживающие сеансы баллонной гидродилатации до момента формирования новой рубцовой ткани в области рассечения.

Несмотря широкий спектр показаний для эндоскопических дилатирующих вмешательств при ОРСП, имеется ряд состояний, при которых применение данных методов противопоказано, как то: перфорации пищевода, острый медиастинит, сепсис, декомпенсации жизненно-важных функций.

Отдаленные результаты лечения больных с ОРСП прослежены в среднем через $6,1 \pm 1,6$ года у 80 (79,2%) пациентов. Хорошие результаты отмечены у 63 (78,8%) больных с короткими одиночными, множественными и протяженными стриктурами; удовлетворительные результаты – у 15 (18,7%) больных протяженными стенозами. Неудовлетворительные результаты установлены у 1 (1,3%) больного.

В результате проведенной работы предложен диагностический и лечебный алгоритм помощи больным ожоговыми рубцовыми сужениями пищевода, который преследует цель – проведение ранней профилактики стенозирования пищевода путем оказания полного и достаточного объема комплексного лечения.

Алгоритм лечения больных с ОРСП

алгоритм лечения больных с ОРСП реализуется по трем главным направлениям, позволяющим сохранить адекватную проходимость пищевода: а) устранения ОРСП эндоскопическими методами; б) комплексной терапии, способствующей улучшению оксигенации, микроциркуляции в зоне повреждения химическим реагентом и устранению трофических и функциональных нарушений; в) регуляции курса поддерживающего эндоскопического дилатационного лечения. Выбор методики лечения ОРСП обусловлен временем, прошедшим с момента травмы, числом, протяженностью, локализацией сужений и их диаметром.

Бужирование по металлическому направлению следует применять при протяженных или множественных сужениях пищевода, а также при локализации ОРСП в глоточно-пищеводном переходе или в непосредственной близости к нему, где установка баллона не показана из-за давления и раздражения в зоне голосовых связок. Электрорассечение ОРСП рекомендовано для устранения одиночной сформированной,

короткой стриктурой для разрушения рубцовой ткани. У этих пациентов начинать с бужирования или баллонной дилатации не следует, так как при этих методиках происходит растяжение, а иногда и разрыв плотных, ригидных тканей, что может вызывать повреждение (кровотечение, перфорацию), как правило, с одной, наиболее тонкой стороны.

Электрорассечение следует применять лишь в качестве первого этапа перед баллонной гидродилатацией.



Баллонная гидродилатация показана у больных с несформированной, короткой, одиночной стриктурой и у пациентов со сформированной одиночной стриктурой после ее рассечения. Если имеются трудности с установкой баллона, предварительно необходимо выполнить бужирование ОРСП. Для предотвращения рестеноза следует проводить поддерживающую баллонную гидродилатацию в период формирования нового рубца, но большего диаметра.

Важное направление в методике лечения больных с ОРСП решается с помощью физиотерапевтических методов в сочетании с медикаментозными средствами. Это позволяет снизить явления эзофагита, улучшить кровоснабжение, трофику тканей, снизить саливацию, интенсивность болей за грудиной, нормализовать моторную функцию и тонус стенки пищевода. В качестве медикаментозного лечения используются обволакивающие средств, антациды, регуляторы двигательной функции пищевода и желудка, препараты, снижающие кислотообразующую функцию желудка, а также спазмолитические и обезболивающие средства.

Особая роль в устранении эзофагита отводится дополнительным методам: магнитотерапии, лекарственному электрофорезу, УФО крови, гипербарической оксигенотерапии. Они в разной степени обладают трофико-стимулирующим, болеутоляющим, противоотечным

действием и оказываются эффективными при устранении эзофагоспазма, болей в спине и эпигастральной области в 86% клинических наблюдений.

Поддерживающее лечение больных с ОРСП строится на подборе оптимальных сроков проведения повторных дилатирующих вмешательств и заключается в постепенном увеличении временных интервалов между эндоскопическими операциями от 6–8 дней до 1–3 и даже 6 месяцев. На протяжении длительного времени (от 1 года до 3,5 лет) пациентам амбулаторно проводятся бужирование или баллонная дилатация пищевода с прерывистыми курсами физиотерапии. При частых рецидивах ОРСП и обострении эзофагита курсы лечения повторяются при госпитализации больных в хирургическое отделение. У всех пациентов ОРСП удалось достичь расширения просвета пищевода эндоскопическими методами без наложения гастростомы.

Наш опыт показывает, что в 98,8% наблюдений применение современных эндоскопических методик позволяет надежно устранить это тяжелое осложнение химического ожога пищевода. Условием снижения числа осложнений считаем: следование диагностическому алгоритму для получения наиболее полной картины заболевания; строгое соблюдение показаний к каждому из методов устранения ОРСП; выполнение методики эндоскопических вмешательств.

Результаты наших наблюдений свидетельствует о том, что панацеи в лечении больных с ОРСП нет, так как этиология, выраженность, численность, протяженность химического поражения стенок пищевода, желудка, других органов неоднозначна, как и неоднозначны нарушения гомеостаза, репаративные способности организма, образ жизни больных, их социальный статус, психические расстройства, хронические интоксикации, отдаленность проживания. Поэтому не может быть и однозначных методик эндоскопической коррекции рубцовых сужений пищевода. При всем многообразии подходов в лечении больных с ОРСП вопрос о применении той или иной из методик должен решаться индивидуально у каждого пациента. Критериями в таком случае должны служить: общее состояние пациента; характер и длительность заболевания; наличие необходимого инструментария, опыта врача. Показания и противопоказания к использованию эндоскопических методов коррекции, лечебно-диагностическая тактика, разработанная и используемая нами, основывается на дифференцированном подходе, сочетающем

активные диагностические и лечебные мероприятия с определением показаний к оперативному лечению. Наш опыт свидетельствует о том, что оперативное лечение безальтернативно тогда, когда невозможно восстановить адекватную для питания больного проходимость пищевода и при возникновении осложнений – перфорации и росте опухоли в зоне рубцовых изменений.

Преимущественный стиль работы муниципальных медицинских учреждений и многопрофильного стационара позволяет обеспечить своевременную и наиболее полную помощь данной категории больных. Амбулаторное лечение больных с ОРСП, учитывая длительность поддерживающих вмешательств – от 1 до 3 и более лет (в среднем 1,5 года), имеет ряд преимуществ: дает возможность пациентам находиться в традиционной для них обстановке, в кругу семьи, в трудовом коллективе; проходить длительное лечение без использования дорогостоящего места в стационаре. Оптимальной формой проведения поддерживающего амбулаторного лечения для 46 больных с ОРСП являлось пребывание в условиях дневного стационара в течение 2-3 часов после вмешательства. Поддерживающее лечение позволяет добиться хороших и удовлетворительных результатов у преобладающего числа пациентов при условии соблюдения ими рекомендаций и назначений.

Выводы

1. Диагностический алгоритм у больных с ОРСП должен включать рентгенологические, эндоскопические, рентген-эндоскопические и морфологические методы, которые позволяют установить характер, протяженность, диаметр, локализацию и форму канала рубцово-измененного пищевода у 100% больных.

2. Показанием к применению эндоскопических методов восстановления проходимости рубцово-суженного пищевода могут служить все виды ОРСП, за исключением тотального поражения при полной непроходимости или развитии злокачественной опухоли в рубцово-измененной стенке.

3. Успех эндоскопического лечения больных с ОРСП зависит от эффективности восстановления проходимости пищевода методами бужирования, электрорассечения и баллонной гидродилатации в ряде случаев – их сочетании, а также от длительности и периодичности поддерживающего бужирования (дилатации), являющегося самым эффективным способом профилактики рестеноза.

4. Наиболее эффективным, щадящим и безопасным методом бужирования ОРСП следует считать бужирование по струне-направителю с применением гибкого проводника, позволяющее за короткое время восстановить проходимость пищевода, не прибегая к рентгенологическому контролю; уменьшить лучевую нагрузку на персонал и больных; сократить продолжительность пребывания больных в стационаре за весь период лечения до 12–17 дней; уменьшить число осложнений с 8,3% до 2,0% относительно числа пролеченных больных ОРСП, и с 0,8% до 0,08% – от числа выполненных бужирований; отказаться от необходимости превентивной гастростомии.

5. Показанием для баллонной гидродилатации является наличие у больных коротких несформированных одиночных рубцовых стриктур пищевода диаметром не менее 3 мм.

6. Метод электрорассечения показан только при сформированных коротких одиночных рубцовых стриктурах пищевода диаметром от 3 мм в качестве предшествующего баллонной гидродилатации этапу.

7. Эндоскопическое лечение больных ОРСП должно сопровождаться применением физиотерапевтических методов, улучшающих трофику стенки пищевода и снижающих воспалительные реакции.

8. Длительность клинического лечения больных с ОРСП может колебаться от 1 года до 3 лет, но в среднем $1,7 \pm 1,3$ года, что зависит от многих факторов – агрессивности вызвавшего ожог вещества и его концентрации, экспозиции контакта со слизистой оболочкой, сроков оказания квалифицированной экстренной медицинской помощи, возраста больного, его гомеостаза и уровня социальных критериев его жизни.

Литература

1. Бакиров А.А., Каменев В.В., Якушев А.В. Эзофагопластика при сочетанной ожоговой стриктуре пищевода и желудка: Тез. Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. П.Н.Зубарева. – Санкт-Петербург. – 2002. – С. 17–19.

2. Белозерцев А.М., Ярошак В.В., Томашевский Н.И., Матвиенко А.И., Федорчук О.Н., Ксенофонтов С.С.. Хирургическое лечение рубцовых стенозов пищевода после химических ожогов: Тез. Всероссийской научно-практической конференции / Под ред. П.Н.Зубарева. – Санкт-Петербург. – 2002. – С. 19–20.

3. Ванцян Э.Н., Тошцаков Р.А. Лечение ожогов и рубцовых сужений пищевода. – М.: Медицина, 1971. – 260 с.

4. Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф., Чиссов В.И. Повреждения пищевода при бужировании // Хирургия. – 1976. – № 4. – С. 83–85.

5. Василенко И.В., Банников М.И. Применение препаратов ТрумельС и Мукоза композитум при лечении острых химических ожогов пищевода у детей // Биологическая Медицина. – 2000. – №1. – С. 47–48.

6. Витебский Я.Д., Суетин Г.Н. Оперативное лечение стенозов желудка после химических ожогов. Методические рекомендации. – Курган, 1984. – 17 с.

7. Витенас В.М., Пранявичюс В.Ю. Интрамуральное инъецирование лидазы через фиброскоп в комплексе лечения больных с послеожоговой стриктурой пищевода // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1984. – № 1. – С. 63–64.

8. Волков С.В. Химические ожоги пищевода: эндоскопическая диагностика и лечение // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2002. – Том № 12 – № 1. – С. 58–61.

9. Галлингер Ю.И. Эндоскопическая хирургия стенозов пищевода и желчных протоков // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 1997. – №3. – С. 30–34.

10. Годжелло Э.А. Галлингер Ю.И. Эндоскопическое лечение стриктур пищеводных анастомозов // – Москва. – 2006. – 150 с.

11. Джанелидзе Ю.Ю. Ожоги пищевода // Собр. соч. т. 4. – М., 1954. – С. 161–169.

12. Загарских М.Г. Лечение острых ожогов и стенозов пищевода // Кишинев.: Картя Молдовеныяске, 1961 – 208 с.

13. Зубарев П.Н., Усманов Д.Э. Особенности эзофагопластики и тактика лечения патологии пищевода при нетрансплантабельном желудке. Всероссийская научно – практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии пищевода»: Сборник тез. / Под ред. П.Н.Зубарева – Санкт-Петербург. – 2002. – С. 53–56.

14. Королев М.П. Диагностика и лечение ожоговых сужений пищевода и желудка // – Москва. – 2009. – 243 с.

15. Майстренко Н.А., Андреев А.Л. Эндоскопическая хирургия рубцовых сужений пищевода и пищеводных анастомозов // Terra medica. – 1999. – № 2. – С. 42–46.

16. Марийко В.А., Нечай В.С., Картавенко В.П., Титов В.Н., Кузнецов В.В., Дорофе-

ев Д.А. Показания к хирургическому лечению ожоговых рубцовых стриктур пищевода // Всероссийская научно – практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии пищевода»: Сборник тез. / Под ред. П.Н.Зубарева – Санкт-Петербург. – 2002. – С. 70–72.

17. *Оскретков В.И.*, Климов А.Г. Видеоэндоскопическая экстирпация пищевода с одноментной эзофагопластикой у больных с рубцовым стенозом пищевода // Эндоскопическая хирургия. – 1999. – № 5 – С. 46.

18. *Разумовский А.Ю.*, Романов А.В., Батаев Х.М., Захаров А.И., Алхасов М.Б., Попов И.Ю., Куликова Н.В. Отдаленные результаты колоэзофагопластики у детей – Доклад на 2511 заседании хирургического общества Москвы и Московской области 17 мая 2001г. // Хирургия. – 2002. – № 3. – С. 75-76.

19. *Сильвестров В.С.*, Сильвестров Ю.В. Эзофагопластика пораженным желудком. Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии пищевода»: Сборник тез. / Под ред. П.Н. Зубарева – Санкт-Петербург. – 2002. – С. 93–94.

20. *Черноусов А.Ф.*, Черноусов Ф.А., Черноуков А.И., Ручкин Д.В. Эзофагопластика у больных ожоговыми стриктурами пищевода. Всероссийская научно – практическая конференция «Актуальные вопросы хирургии пищевода»: Сборник тез. / Под ред. П.Н.Зубарева – Санкт-Петербург. – 2002. – С. 121-122.

21. *Фомин П.Д.*, Грубник В.В., Никишаев В.И., Малиновский А.В. Неопухолевые заболевания пищевода // – Киев. – 2008. – 302 с.

22. *Alinejad A.*, Caustic injury to the upper gastrointestinal tract // Shiraz E-Medical Journal. – 2002. – Vol. – 20. – № 3. – P. 11-24.

23. *Vapat R.D.*, Bakhshi G.D., Kantharia C.V., Shirodkar S.S., Iyer A.P., Ranka S. Self-bougienage: long-term relief of corrosive esophageal strictures // Indian J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.20. – № 5. – P. 180–182.

24. *Contini S.*, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: A comprehensive review // World Journal of Gastroenterology – 2013. – Vol. – 19 (25). – №7. – P. 3918-3930.

25. *Davids P.H.*, Bartelsman J.F., Tilanus H.W., Lanschot J.J. Consequences of caustic damage of the esophagus // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2001. – Vol. 3. – № 145. – P. 2105-2108.

26. *Gunel E.*, Caglayan F., Caglayan O., Canbilen A., Tosun M. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns // *Pediatr. Surg. Int.* – 2002. – Vol. 18. – № 1. – P. 24-27.

27. *Kamijo Y.*, Kondo I., Soma K., Imaizumi H., Ohwada T. Alkaline esophagitis evaluated by endoscopic ultrasound // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2001. – Vol. 39. – № 6. – P. 623–625.

28. *Keh S.M.*, Onyekwelu N., McManus K., McGuigan J. Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma // *World Journal of Gastroenterology* – 2006. – Vol. – 12 (32). – №28. – P. 5223–5228.

29. *World J Gastroenterol.* 2006 Aug 28; 12(32): 5223–5228.

30. *Kim Y.T.*, Sung S.W., Kim J.H. Is it necessary to resect the diseased esophagus in performing reconstruction for corrosive esophageal stricture? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–6.

31. *Lakhdar-Idrissi M.*, Khabbache K., Hida M. Esophageal endoscopic dilations // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – 54(6):744-7

32. *Nunes A.C.R.*, Romrozinho J.M., Rodrigues V., Gomes D., Ferreira M., Freitas D. Risk factors for stenosis after caustic ingestion // *Endoscopy.* – 2000. – Vol. 32. – № 1. – P. E18.

33. *Pereira-Lima J.*, Marroni C., Galant L., Azevedo A., Cheinquer N., Lopes C.V., Cassal E., Both C., Silva C.P., Coral G., Dittrich S., Mattos A. Endoscopic dilatation of benign esophageal strictures without fluoroscopy: report on 1358 procedures // *Endoscopy.* – 2000. – Vol. 32. – № 1. – P.25.

34. *Serdiouk I.V.*, Sukhodolova G., Strakhov S. Therapeutic endoscopy of corrosive burns in esophagus of children // *Endoscopy.* – 2002. – Vol. 33. – abstract № 2521.

35. *Subash S.*, Rajinikanth S., Padmanabhan P., Krishnan C., Kannan M. Technical innovations for nonendoscopic placement of introducer system with guidewire for oesophageal stricture dilatation // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2002. – 17 (Suppl.). – P. 950.

36. *Zhang C.*, Zhou X., Yu L., Ding J., Shi R. Endoscopic therapy in the treatment of caustic esophageal stricture: A retrospective case series study // *Digestive Endoscopy.* – 2013. – Vol. 25. – Issue 5. – P. 490–495.

Л.М. Мяукина

Тел.: 8 (812) 592 30 71

E-mail: myaukina_lm@mail.ru

Л.М. Мьяукина, В.М. Тришин, А.В. Филин Современное состояние проблемы ожоговых рубцовых сужений пищевода и возможности эндоскопических методик восстановления его проходимости // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 58–65.

BURN STRICTURE OF THE ESOPHAGUS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND THE POSSIBILITY OF ENDOSCOPIC TREATMENT

L.M. Myaukina, V.M. Trishin, A.V. Filin

Leningrad Central Regional Hospital, Sankt-Petersburg, Russia

The article describes the modern methods of diagnosis and treatment of patients with burn strictures of the esophagus. It describes the tactics of planning and supporting dilatation procedures, the reasons for complications and their prevention methods. We are discussing proposed and existing methods bougie with flexible conductor, which allows to minimize the radiological control during medical procedures.

Key words: burn strictures of the esophagus, endoscopic treatment, bougie, balloon dilation

Authors

L.M. Myaukina

Тел.: 8 (812) 592 30 71

E-mail: myaukinalm@mail.ru

L.M. Myaukina, V.M. Trishin, A.V. Filin Burn stricture of the esophagus: the current state of the problem and the possibility of endoscopic treatment // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 58–65.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*С.Г. Щербак^{1,2}, Т.А. Камилова³, Д.Г. Лисовец², А.М. Сарана^{1,2}, Е.А. Юркина⁴, А.К. Юркин³,
С.В. Макаренко^{1,2}, Н.А. Кленкова², А.Ю. Анисенкова², А.А. Сахаровская², О.С. Глотов^{1,2}, А.С. Глотов^{1,2},
А.Г. Максимов³*

¹ СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Активация и агрегация тромбоцитов играют важную роль в патогенезе атеротромботической болезни и развитии ее наиболее важных осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда. В клинической практике хорошо известно, что, несмотря на доказанное наличие прогрессирующей атеротромботической болезни, только у определенной группы пациентов развивается острый инфаркт миокарда. Причины индивидуальных различий в предрасположенности к развитию инфаркта миокарда мало изучены. Лица с повышенной свертываемостью крови и повышенной склонностью к тромбообразованию могут быть подвержены повышенному риску. Однако это трудно оценить в клинической практике, поскольку отсутствует уникальный и надежный лабораторный маркер гиперкоагуляции. Кроме того, функциональные тесты, оценивающие концентрации и функции белков коагуляции и гемостаза, часто дают неадекватные результаты вследствие использования антитромботических препаратов и антикоагулянтов или наличия сопутствующего воспаления. Генетические полиморфизмы с доказанным функциональным влиянием на белки свертывания крови могут стать полезным диагностическим и прогностическим инструментом. В течение последнего десятилетия исследования полиморфизмов как факторов риска ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда дали во многом убедительные результаты. Продемонстрировано, что полиморфизмы генов гемостаза и особенно их комбинированные эффекты являются фактором риска ишемической болезни сердца и ее главного тромботического осложнения – инфаркта миокарда. Гемостаз как сложный феномен модулируется взаимодействием нескольких генетических факторов, не имеющих преимущественного действия. Полигенный подход как инструмент для выявления индивидов с повышенным риском развития осложнений предполагает, что одновременное присутствие нескольких генетических вариаций со слабыми, но достоверными эффектами на процесс гемостаза может повлиять на риск серьезных тромботических осложнений и что у пациентов с прогрессирующей атеротромботической болезнью число протромботических аллелей коррелирует с риском развития инфаркта миокарда.

Ключевые слова: атеротромботическая болезнь, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, тромбоцит, коагуляция, гемостаз, генетический полиморфизм, полигенный подход, протромботический аллель.

Введение

Атеротромботическая болезнь является главной причиной смертности во всем мире [1]. ИМ и ишемический инсульт представляют собой наиболее важные осложнения артериального тромбоза. Плазматические уровни циркулирующих белков гемостаза (белков свертывания крови и фибринолитических белков) представляют собой важный промежуточный фенотип сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ассоциированы с риском развития ССЗ. В большинстве случаев ИМ является результатом разрыва атеросклеротических бляшек. Разрыв бляшки инициирует каскад свертывания крови и приводит к окклюзии сосудов, сокраще-

нию кровотока и некрозу миокарда [2]. Окклюзия коронарных артерий тромбоцитами и богатыми фибрином тромбов приводит к ИМ [3]. Состояние гиперкоагуляции связано с повышенной смертностью [4]. И плазматические уровни белков гемостаза, и риск ССЗ имеют существенный генетический компонент [5]. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с уровнем белков гемостаза и риском ССЗ предполагает причинно-следственную роль этих белков в развитии ССЗ.

Полиморфизмы генов системы гемостаза

Фибриноген (фактор I) является одним из основных факторов системы коагуляции, ко-

торый участвует в процессе гемостаза. Помимо своей роли в реакции коагуляции, фибриноген участвует в патогенезе атеросклероза, способствуя адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к поверхности эндотелия и модуляции связывания плазмينا с его рецептором. Данные эпидемиологических исследований и мета-анализов показывают, что повышенные уровни фибриногена в плазме связаны с повышенным риском ИБС и ИМ. Повышение уровня фибриногена в плазме на 1 г/л связано с более чем двукратным увеличением риска ИБС, инсульта и сосудистой смертности [6]. Высокая концентрация фибриногена в плазме крови считается независимым предиктором риска ИМ [7].

Фибриноген циркулирует в плазме в виде димера. Зрелый белок фибриногена состоит из двух цепей, каждая из которых в свою очередь состоит из альфа-, бета- и гамма-полипептидов, которые кодируются генами FGA, FGB и FGG, расположенными в одном кластере на хромосоме 4. В генах фибриногена обнаружены ОНП, ассоциированные с различиями в уровнях фибриногена в плазме. Ретроспективное исследование «случай–контроль» с участием 305 пациентов с ИБС или острым коронарным синдромом (ОКС) и 305 здоровых лиц (контроль) выполнено в целях изучения влияния таких ОНП и гаплотипов по генам FGA, FGB и FGG на возникновение заболевания. ОНП FGB –156C>T (*rs1800787*) и FGB –1428G>A (*rs1800789*) оказывают протективное действие, снижая риск развития ССЗ приблизительно на 50% у гомозигот по минорным аллелям [8].

Минорные аллели четырех полиморфизмов в гене FGB, двух в гене FGA и одного полиморфизма в гене FGG ассоциированы с повышенным уровнем фибриногена в плазме. ОНП в промоторе гена FGB (– 455GA, *rs1800790*) и в промоторе гена FGA (– 58GA, *rs2070011*) влияют на уровень фибриногена в плазме и ассоциированы с риском ИБС. Авторы исследования пришли к выводу, что при изучении причинно-следственной связи между полиморфизмом генов фибриногена, уровнем фибриногена в плазме и развитием ИБС необходимо включать в исследование эти две ОНП. Аллель FGB – 455A действует как независимый фактор риска ИБС, ОКС, болезни периферических артерий и инсульта [9]. Исследования *in vitro* показали, что аллель FGB – 455A, ассоциированный с повышенным уровнем фибриногена, нарушает связывание с белком-репрессором, вследствие чего увеличивается транскрипция цепи FGB [5].

M.N. Mannila и др. изучили 8 распространенных фибриногеновых ОНП у 377 постинфарктных пациентов и 387 здоровых людей и обнаружили, что гаплотипы, но не индивидуальные ОНП в отдельных генах фибриногена, ассоциированы с риском ИМ [7]. Наиболее распространенный гаплотип FGG–FGA*1 (FGG 1299+79T / FGA –58G, частота 46,6%) ассоциирован с повышенным риском развития ИМ, в то время как наименее распространенный гаплотип FGG–FGA*4 (FGG 1299+79C / FGA –58A, частота 11,8%), снижает риск развития ИМ.

Фактор FVII, кодируемый геном F7, представляет собой витамин К-зависимый гликопротеин, секретируемый печенью, и играет важную роль в инициации коагуляции. Уровни коагулянтной активности FVII (FVIIc) определяют степень тромбообразования после разрушения обширных атеросклеротических бляшек. Повышенные уровни FVIIc в плазме также ассоциированы с повышенным риском венозных тромбозов, ИБС и ее основного тромботического осложнения – ИМ. Минорные аллели полиморфизмов в сайтах F7 *rs2146751*, *rs10665*, *rs1755685*, *rs6039* снижают уровень FVII, в то время как минорные аллели ОНП в сайтах *rs964617* и *rs762636* повышают его [5]. К «снижающим» полиморфизмам, оказывающим протективный эффект на риск ССЗ, относится ОНП в сайте *rs6046*, приводящий к аминокислотной замене Arg353Glu, которая вероятно снижает функциональную активность белка F7 [10]. Минорный аллель –402A, возникающий в результате ОНП – 402GA (*rs510317*) в промоторе гена F7, увеличивает активность транскрипции и ассоциирован с повышенным уровнем FVIIc в плазме и повышенным риском развития ИМ в европеидных популяциях [10, 11].

Среди основных генетических детерминант концентрации FVII идентифицирован функциональный полиморфизм вставка/делеция (insertion/deletion, I/D) 10 пар оснований в позиции –3 промотора гена F7, где аллель A1 соответствует отсутствию декамера, а аллель A2 – инсерции. Полиморфизм – 3I/D влияет на риск атеротромбоза и ИМ у пациентов с ИБС. Активность промотора гена F7 снижается на 33% у носителей аллеля A2, носители генотипа A2A2 имеют самые низкие концентрации FVIIa и наименьший риск ИБС и ИМ по сравнению с пациентами генотипа A1A1. Метилирование промотора F7 влияет на концентрацию FVII и риск ИБС. Плазматический уровень FVII обратно пропорционален степени метилирования

промотора гена F7 у носителей генотипов A1A1 и -402GG по сравнению с A2A2, в то время как различия в метилировании отсутствуют у носителей генотипа - 402GA. Модуляция метилирования индуцированных концентраций FVII наблюдалась только у носителей генотипа A1A1, где усиленное метилирование приводит к снижению уровня FVII. Этот феномен чаще наблюдается у здоровых лиц, чем у больных ИБС. Таким образом, эпигенетическая регуляция путем метилирования промотора F7 ассоциирована с риском ИБС, влияя на концентрацию FVII в плазме у носителей генотипа F7 A1A1 [11].

Чтобы охарактеризовать неравновесное сцепление локусов в гене F7, генотипировали 1811 участников исследования Framingham Heart Study. Статистическая значимость ассоциаций значительно повышается при рассмотрении гаплотипов. Выявлена высокодостоверная ($p < 0,00001$) ассоциация гаплотипов В (ATCG) и E (ATCT) по сайтам rs10665, rs9464617, rs6039 и rs1475931 с повышенным уровнем фактора FVII и гаплотипа D (GCTG) по этим же сайтам – с пониженным уровнем фактора FVII [5].

Тканевой активатор плазминогена tPA (tissue plasminogen activator) – серинпротеаза, катализирующая превращение плазминогена в плазмин, основной фермент, отвечающий за эндогенный фибринолиз. В некоторых популяциях повышенные уровни tPA в плазме крови ассоциированы с ИМ и другими атеротромботическими ССЗ. В гене PLAT (plasminogen activator), который кодирует tPA, идентифицированы генетические корреляты уровней циркулирующего tPA. Минорный Т-аллель полиморфизма PLAT –7351СТ (rs2020918) ассоциирован с 50%-ным уменьшением сосудистой секреции tPA после стресса [5]. Обнаружено 2,5-кратное увеличение риска ССЗ и более чем 3-кратное увеличение риска развития ИМ, ассоциированное с Т-аллелем rs2020918. ОНП PLAT –7351СТ находится в области энхансера (регулятора транскрипции), которая содержит сайт связывания транскрипционного фактора Sp1. Замена С на Т в сайте rs2020918 снижает средство Sp1 к этому сайту, что является механизмом, посредством которого ОНП –7351СТ ассоциирован с низкой транскрипцией гена PLAT [5, 12]. Мета-анализ геномных ассоциативных исследований (genome-wide association studies, GWAS) позволил обнаружить дополнительные ОНП в гене PLAT rs2020921 (A/G/T) и rs3136739 (A/G), изменяющие уровень циркулирующего tPA [13].

Ингибитор активатора плазминогена PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – многофункциональный белок, фермент острой фазы, член суперсемейства протеазных ингибиторов SERPIN (serine protease inhibitors). PAI-1 является основным физиологическим ингибитором эндогенной фибринолитической активности, препятствует росту бляшек, но способствует развитию тромбоза и уязвимости бляшки, провоцирующей острый ИМ. Уровень PAI-1 повышается при сосудистом воспалении и атеросклерозе [2]. Нарушение фибринолиза из-за высокой активности PAI-1 ассоциировано с повышенным риском тромботических осложнений. Гиперэкспрессия PAI-1 может также способствовать образованию фиброзных бляшек (бляшек с тонкими фиброзными покрышками), ингибируя клеточную адгезию и миграцию. Таким образом, гиперэкспрессия PAI-1 может играть важную роль в развитии ИМ, нарушая тромболитическую стабильность бляшек [14].

В гене SERPIN1, кодирующем PAI-1, идентифицированы ОНП: инсерция/делеция гуанозина в позиции –675 (4G/5G, rs1799889), –844GA (rs2227631), с.43GA (rs6092) и p.I17V (rs6090), которые изменяют концентрацию PAI-1 в плазме крови [2]. Наиболее изученный клинически значимый полиморфизм SERPIN1 –675 4G/5G в промоторной области гена SERPIN1 играет важную роль в регуляции экспрессии PAI-1 и увеличивает риск ИМ. Повышение уровня PAI-1 в плазме специфично для пациентов с генотипом 4G/4G [2, 14, 15, 16]. Полиморфизм гена SERPIN1 4G/5G изучен у 156 пациентов с острым ИМ, 111 пациентов со стабильной ИБС и жизнеугрожающим стенозом коронарных артерий и 281 здоровых доноров крови [14]. Частота генотипа 4G/4G была значительно выше в группе ИМ по сравнению с группой ИБС, но не отличалась от контрольной группы здоровых доноров. Данный генотип оказался единственным независимым фактором риска ИМ в этом исследовании. Авторы объясняют выявленную ассоциацию тем, что PAI-1 связан с несколькими компонентами атеротромботического процесса, включая тромбоциты и эндотелиальные клетки. PAI-1, секретированный активированными тромбоцитами и эндотелиальными клетками, считается основным фактором, определяющим устойчивость к тромболитическому процессу, а избыточная экспрессия PAI-1 может играть роль в развитии ИМ, нарушая тромболитическую стабильность бляшек [14]. Кроме того, у носителей аллеля 4G повышенная активность PAI-1 приводит к более высокой распростра-

ненности рецидива ИМ [17]. Установлена ассоциация между генотипом SERPIN1 4G/4G, высоким плазматическим уровнем PAI-1 и ишемическим стенозом у пациентов с тяжелым атероматозом [16]. Среди пациентов с ИМ риск окклюзии коронарной артерии у носителей генотипа 4G/5G увеличен в 1,6 раза. Это означает, что генотип 4G/5G можно использовать в качестве индивидуального биомаркера усиленного фибринолиза у пациентов с ИМ [2].

Фактор V Leiden системы свёртывания крови входит в многочисленную группу факторов каскада коагуляции. Лейденская мутация типа «усиление функции» – замена гуанина на аденин в позиции 1691 (F5 1691GA, Arg506Gln, rs6025), которая приводит к замене аргинина-506 на глицин в молекуле белка, является причиной гиперкоагуляции и ответственна за высокий риск возникновения спонтанных венозных тромбозов. Мутация 20210GA (rs1799963) в гене F2, кодирующем фактор коагуляции FII протромбин, также относится к мутациям типа «усиление функции» и является фактором риска венозного тромбоза. Мета-анализ 66155 случаев ИМ и стеноза коронарных артерий (контрольная группа включала в себя 91307 здоровых лиц) обнаружил небольшое, но значимое увеличение риска ИБС, ассоциированное с мутацией либо фактора V Leiden, либо протромбина [3]. Таким образом, Лейденская мутация и ОНП F2 20210GA – установленные факторы риска не только венозной тромбоэмболии, но и артериального тромбоза.

Минорный аллель полиморфизма F5 1691GA ассоциирован с повышенным риском ИМ у лиц моложе 45 лет, причем ассоциация значима после статистической поправки на традиционные факторы риска ($P = 0,006$). Ранний ИМ выбран в качестве модели в связи с тем, что генетические факторы играют более заметную роль в возникновении острого ИМ у молодых людей до 45 лет [18, 19, 20]. Результаты по FV Leiden независимо подтверждены в параллельном генотипировании, проведенном в рамках контроля качества, выполняемого перед включением образцов ДНК в исследования геномных ассоциаций [21]. Ассоциация аллеля F2 20210A с ИМ в этом исследовании не достигла статистической значимости [19].

Большой мультимерный гликопротеин фактор фон Виллебранда (ФВ), секретлируемый эндотелиальными клетками сосудов, имеет пятикратную вариабельность уровня антигена в плазме крови здоровых людей, функциониру-

ет как антигемофильный фактор и интерфейс между тромбоцитом и сосудистой стенкой в системе свертывания крови. ФВ играет ключевую роль в процессе гемостаза и формировании артериального тромбоза, действуя как молекулярный мост, привязывающий тромбоциты к поврежденному эндотелию, и как молекула-носитель для фактора свертывания VIII, облегчая адгезию тромбоцитов к нормальному эндотелию и агрегацию тромбоцитов в местах сосудистого повреждения [22, 23]. Низкие уровни ФВ ассоциированы с кровотечением, а повышенные – с риском тромбоза, ИМ и инсульта. Плазматические уровни ФВ на 53–75% зависят от генетических факторов и вносят свой вклад в генетическую предрасположенность к ССЗ [24]. Повышенные уровни ФВ в плазме являются независимым фактором риска венозной тромбоэмболической болезни, ИМ, инсульта [22]. Роль ФВ в артериальном тромбообразовании и атеросклеротических процессах делает его полезным клиническим маркером риска, связанного с атеросклерозом. ФВ ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и патогенезом атеросклероза благодаря способности опосредовать адгезию тромбоцитов. Выявлена ассоциация между ОНП rs216809 в гене VWF (von Willebrand factor) и толщиной каротидной бляшки [25]. В гене VWF идентифицированы также ОНП, влияющие на уровень ФВ. В популяции здоровых людей гомозиготы по минорному аллелю промоторного полиморфизма VWF rs7966230 (–3268GA) имеют значительно более высокие уровни ФВ, чем гомозиготы по распространенному аллелю. Минорный аллель этого полиморфизма ассоциирован с артериальным тромбозом, а также с повышенным риском ИБС у лиц с прогрессирующим атеросклерозом [23, 24, 26]. Носители минорного аллеля VWF –1793G имеют 2,6-кратное, а носители генотипа VWF –1793GG – 3,5-кратное увеличение риска ИБС [24].

В кодирующей области гена VWF также обнаружены ОНП, ассоциированные с уровнем ФВ и риском развития ССЗ. Идентифицированы несколько ОНП, участвующих в регуляции размера мультимера ФВ. При генотипировании молодых пациентов с первым эпизодом острой ИБС или ишемического инсульта установлено, что минорные аллели ОНП rs4764478 (A/T), rs216293 (C/A) и rs1063857 (2385T/C) ассоциированы со значительным повышением уровней ФВ и риском артериального тромбоза и ССЗ независимо от других классических факторов ри-

ска [27]. ОНП rs1063856 (2365A/G, Thr789Ala) в домене, который участвует в мультимеризации и связывании с фактором FVIII, ассоциирован с уровнем ФВ и риском артериальных тромбозов. Эта ассоциация выявлена у здоровых лиц и больных ИБС [23]. ОНП rs1063856 также ассоциирован с риском ИБС у молодых пациентов европеоидной популяции с диабетом типа 1 [26]. У американцев европейского происхождения выявлена наиболее значимая ассоциация уровня ФВ с ОНП FVIII Gly2705Arg (rs7962217), по-видимому, вследствие нарушения образования мультимера ВФ [28]. Эти данные указывают на причинно-следственную связь между ФВ и артериальным тромбозом. Наиболее сильные ассоциации между уровнями ФВ и ССЗ отмечены в популяциях высокого риска, например у пациентов с ИБС [29].

Белок ADAMTS-13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif) является важным регулятором размера мультимерной молекулы ФВ. Он расщепляет активированную молекулу ФВ в сайте Tyr1605–Met1606, что приводит к образованию более мелких и менее гемостатически активных молекул ФВ. Снижение уровня и активности белка ADAMTS-13 ассоциировано с повышенным риском развития ИМ и ишемического инсульта [30]. У пациентов с хронической ИБС ОНП ADAMTS13 Pro475Ser (rs11575933) и Ala900Val (rs685523), снижающие активность белка ADAMTS-13, ассоциированы со значительно повышенным риском смерти от всех причин и особенно смерти от ССЗ [31]. Полиморфизмы гена ADAMTS-13 влияют на риск артериального тромбоза. Поскольку процессинг молекулы ФВ является наиболее важной функцией белка ADAMTS-13, связь между изменениями в гене ADAMTS-13 и риском артериального тромбоза следует объяснить его влиянием на уровень и/или активность ФВ [23].

Мембранный рецептор тромбоцитов гликопротеин GPIIb/IIIa (glycoprotein, β 3-субъединица α IIb β 3-интегрина) связывается с фибриногеном и ФВ, что ведет к агрегации тромбоцитов и образованию кровяного сгустка. Известны две аллельные изоформы A1 и A2 гликопротеина GPIIb/IIIa. Структурной основой этого полиморфизма является мутация замены цитозина на тимидин в гене ITGB3, кодирующем гликопротеин GPIIb/IIIa, которая приводит к замене Leu33Pro в молекуле рецептора. ОНП ITGB3 A1/A2 (rs5918), наиболее распространенный полиморфизм тромбоцитов, изменяет функции

α IIb β 3-интегрина, такие как адгезия и ретракция кровяного сгустка, и играет важную роль в патогенезе атеротромботических заболеваний. Полиморфизм A1/A2 ассоциирован с изменениями морфологии и структуры атеросклеротических бляшек и повышенным риском ИМ, ИБС, ИМ с подъемом ST, особенно у пациентов до 45 лет, острого коронарного тромбоза, тромбоза стента, рестеноза и окклюзии стента [32, 33]. Аллель 2 повышает тромботический риск путем усиления связывания фибриногена тромбоцитов и агрегации тромбоцитов. S.M. Boekholdt и др. [34] показали, что аллель A2 существенно влияет на риск развития ССЗ у лиц с максимальным содержанием фибриногена. ОНП A1/A2 представляет собой независимый фактор риска ИМ с подъемом ST у лиц моложе 45 лет. ИМ с подъемом ST составляет более 80% всех случаев ИМ у молодых людей до 45 лет и чаще всего является результатом острого окклюзионного тромбоза в месте разрыва атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. Эффект полиморфизма Leu33Pro на характеристики бляшки наблюдается только у гомозигот по аллелю риска. Полиморфизм Leu33Pro ассоциирован не только с повышенным уровнем активации тромбоцитов, но и с уменьшением толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. Связаны ли эти два проявления протромботического состояния причинно-следственной связью, не установлено. Однако результаты позволяют предположить, что гомозиготы по мутации Leu33Pro могут быть предрасположены к повышенному риску разрыва атеросклеротической бляшки как из-за истончения ее фиброзного покрытия, так и в результате длительного провоспалительного состояния [32, 35]. Антагонист гликопротеина GPIIb/IIIa eptifibatide используется в профилактике тромбообразования у больных с острым коронарным синдромом [36].

Тромбоциты играют ключевую роль в патофизиологии атеросклероза и его осложнений. Функция тромбоцитов значительно варьирует, повышенная реактивность тромбоцитов увеличивает атеротромботический риск. Пуринергический G-белок-связанный рецептор аденозиндифосфата P2RY12 играет центральную роль в функционировании, активации и необратимой агрегации тромбоцитов, ключевого события артериальной и венозной тромбоэмболии, и является терапевтической мишенью тиенопиридина [37] и клопидогреля [38] в лечении тромбоэмболии и других расстройств коагуляции. Четыре ОНП (139CT, 344TC, 801ins>A, 34CT и

52GT в сайтах rs10935838, rs2046934, rs5863517, rs6785930 и rs6809699, соответственно) гена P2RY12 сгруппированы в два функциональных гаплотипа H1 и H2. Минорный гаплотип H2 с эффектом усиления функции ассоциирован с повышенной реактивностью тромбоцитов, межиндивидуальной изменчивостью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у здоровых субъектов и более низким риском тромбоэмболии по сравнению с эталонным гаплотипом H1. Изучены ассоциации гаплотипов H1 и H2 в образцах ДНК 14916 изначально здоровых мужчин среднего возраста, в том числе 708 мужчин, у которых впоследствии развилась тромбоэмболия (ИМ, ишемический инсульт, глубокая венозная тромбоэмболия или тромбоэмболия легочной эмболии). Гаплотип H2 идентифицирован как детерминант риска заболеваний периферических артерий [37, 38].

Выявлена сильная ассоциация гаплотипа P2RY12 H2 с ИБС у некурящих лиц. Следует отметить, что тромбоциты курильщиков обладают повышенной реактивностью и спонтанной агрегацией. Кроме того, никотин повышает экспрессию рецепторов P2Y12 на сосудистых клетках. Поэтому наличие генетических детерминант функции тромбоцитов может быть замаскировано курением. Примечательно, что ассоциация между гаплотипом H2 и ИБС у некурящих остается значимой даже после поправки на другие факторы (возраст, пол, индекс массы тела, уровень триглицеридов и липопротеинов высокой и низкой плотности, гипертония, курение и диабет) в многомерном логистическом регрессионном анализе, то есть ген P2RY12 является независимым фактором риска ИБС [39].

Полигенный подход является эффективным инструментом выявления индивидов с риском развития ССЗ. Одновременное присутствие в одном генотипе нескольких ОНП со слабыми, но достоверными эффектами на процесс гемостаза может повлиять на риск серьезного тромботического осложнения у пациента с ИБС. Определенные условия, такие как эрозия или разрыв бляшки, могут предрасполагать к непрерывному образованию тромбина, ведущему к острому тромбозу. Функциональные исследования *in vitro* показали ассоциацию между числом прокоагулянтных аллелей и образованием тромбина. Последний модулируется взаимодействием нескольких факторов, ни один из которых не имеет преимущественного действия [4]. Исследования на мышах показали, что генетически индуцированный избыточный

синтез тромбина особенно клинически значим на поздних стадиях атеросклероза. И наоборот, состояние умеренной гиперкоагуляции может быть менее значимым в отсутствие уязвимых атеросклеротических бляшек [40]. Термин «уязвимая бляшка» [35] относится к фиброному атеросклеротическому поражению, сердцевина которого с высоким содержанием липидов, инфильтрированная макрофагами, находится под тонкой фиброзной покрывкой.

Для эффективного использования прогностического потенциала ОНП предложен термин «механистический фенотип» как совокупность всех клинических заболеваний, которые возникают вследствие нарушения дискретного клеточного механизма. Механистический фенотип включает в себя широкий спектр заболеваний с общим клеточным механизмом, что увеличивает аналитические возможности обнаружения истинной функциональной ассоциации с генетическим фактором, если ОНП нарушает или прерывает этот общий клеточный механизм. Все заболевания, входящие в механистический фенотип, считаются эквивалентными, хотя они могут быть клинически различными. Используя механизм-ориентированное фенотипирование, протестировали ассоциации между 833 ОНП в 748 генах, представленными на платформе GWAS и отсортированными по силе их связи с фенотипами, выявленными в электронных медицинских записях 3009 американцев европейского происхождения, чтобы идентифицировать функциональные механизмы, лежащие в основе диагноза. Тромботический фенотип ассоциирован исключительно с генами, контролирующими коагуляцию и гемостаз, особенно сильно – с генами F5 и P2RY12. Анализ чувствительности этого фенотипа показал, что исключение ИМ из дефиниции механистического фенотипа улучшило этот подход. Это означает, что ИМ может быть вызван иными механизмами, нежели другие заболевания тромботического фенотипа [41].

Тестирование аддитивной модели из ряда распространенных протромботических полиморфизмов (F2 20210GA, SERPIN1 4G/5G, FGB –455GA, FV Leiden, F7 –402GA и –31D, P2Y12 –744TC, Platelet Glycoprotein Ia 873GA и Platelet Glycoprotein IIIa 1565TC), выполненное у 489 пациентов с ангиографически доказанной тяжелой ИБС с ИМ (n=307) или без ИМ (n=182) и 315 здоровых лиц, показало, что частота ИМ линейно возрастает с увеличением числа неблагоприятных аллелей. У лиц с чис-

лом аллелей ≤ 2 риск ИМ в 7 раз ниже, чем у лиц с числом аллелей ≥ 8 . Таким образом, в то время как индивидуальные генетические детерминанты предрасположенности имеют ограниченное клиническое значение, их комбинированный эффект делает возможной стратификацию групп людей с высоким и низким риском развития ИБС и ИМ. В специфическом контексте прогрессирующей ИБС данный подход может быть использован в качестве маркера предрасположенности к тромботическому ИМ [4].

М. Satra и соавт. оценили эффект пяти генетических полиморфизмов: F5 1691GA (rs6025), F2 20210GA (rs1799963), SERPINE1 -675 4G/5G (rs1799889), FGB -455GA (rs1800790) и F13A1 103GT (rs5985) на перфузию миокарда у 523 больных ИБС, у которых с помощью перфузионной сцинтиграфии миокарда были рассчитаны следующие индексы: суммарное количество баллов при нагрузке (summed stress score, SSS), суммарное количество баллов в покое (summed rest score, SRS) и разность сумм баллов при нагрузке и в покое (summed difference score, SDS). Генотипы по фактору V Лейден, фактору XIII, -фибриногену и PAI-1 являются независимыми прогностическими предикторами SSS и SDS. Протромбин FII также является независимым прогностическим предиктором SSS. Данное исследование дает первое свидетельство ассоциации этих полиморфизмов с перфузией миокарда, предполагающее, что течение и прогноз ИБС зависят от генотипа по F5 1691GA, F2 20210GA, SERPINE1 -675 (4G/5G), FGB -455G > A и F13A1 103GT [42].

М. Agirbasli и соавт. подтвердили, что многофакторная прогностическая модель, которая включает в себя панель генетических факторов, предсказывает риск ИБС лучше, чем любая моногенная. Авторы провели многофакторный анализ, используя 5 генетических полиморфизмов в различных генах (MTHFR C677T, SERPIN1 4G/5G, повтор 3-27 пар оснований в гене eNOS, вставка или делеция I/D 287 пар оснований Alu-последовательности в гене ACE и PON1 Gln192Arg) у больных с ранним началом ИБС. Эти гены являются важными элементами биохимических путей, ассоциированных с ИБС. Полученные данные показывают, что панель маркеров намного эффективнее какого-либо одного полиморфизма, и что полиморфизмы в составе панели действуют исключительно аддитивным образом [15].

Заключение

Комплексное взаимодействие между генетическими и экологическими факторами в патогене-

незе сложных заболеваний с доказанным генетическим компонентом, таких как атеросклероз, ИБС и ИМ, в которых влияние отдельных генов на риск слабое, объясняет, почему функциональный полиморфизм может влиять не только на промежуточный (активацию тромбоцитов), но и на клинический фенотип (например, атеросклероз). Это наблюдение согласуется с концепцией, что в многофакторных заболеваниях генетические полиморфизмы чаще влияют на риск заболевания, определяя индивидуальную чувствительность к экологическим факторам риска, нежели являются причиной самого патологического процесса [39]. Так как один ОНП объясняет лишь небольшую долю общей фенотипической дисперсии, дополнительные ОНП могут предоставить более подробную информацию о взаимосвязи между уровнями гемостатических белков и ССЗ [43]. Многие авторы полагают, что генотипирование по отдельным полиморфизмам бесполезно для клинической оценки индивидуального риска атеротромботической болезни и ее осложнений и что необходимо проводить генотипирование пациентов по панели маркеров гемостаза и коагуляции [3, 4, 15, 41, 42]. В частности, сочетание протромботических полиморфизмов может помочь прогнозировать ИМ у больных с ИБС [4].

Такие сложные заболевания, как атеротромботические ССЗ, вызваны нелинейным взаимодействием многочисленных генетических и экологических факторов риска. Характеристика не только генов-кандидатов, но и сложных взаимодействий между ними, по-видимому, более мощный подход к изучению таких заболеваний. Несовпадение данных различных исследований объясняется тем, что генетический риск ИБС основывается не на эффекте одного гена, а на взаимодействиях между несколькими патофизиологическими путями, контролируемые несколькими генами и другими факторами риска [15].

Ассоциативные исследования имеют важное ограничение, которое состоит в том, что коронарная ангиография остается золотым стандартом в диагностике ИБС, однако ее использование не позволяет делать прямые выводы об ассоциации факторов риска с доклинической стадией заболевания [15]. Тем не менее, чтобы исключить возможность ошибочной стратификации участников исследования и распределения индивидов с латентной ИБС в контрольную группу, рекомендуется проводить коронарную ангиографию или стресс-тест, что имеет клю-

ческое значение в анализе корреляции генотип–фенотип [8]. Другое ограничение исследований типа «случай–контроль» состоит в том, что в исследование включены только оставшиеся в живых больные ССЗ. Это приводит к недооценке влияния генетической изменчивости на риск ССЗ [26]. Ассоциативные исследования часто не могут исключить возможность того, что тестируемые полиморфизмы/гаплотипы находятся в неравновесном сцеплении с еще не идентифицированным полиморфным сайтом/геном предрасположенности, ответственным за наблюдаемые ассоциации. Поэтому необходимо продолжать работу по изучению комплексных физиологических и молекулярных механизмов, приводящих к развитию ССЗ со сложной этиологией. Это позволит оптимизировать терапевтический выбор и идентифицировать новые лекарственные мишени.

Литература

1. *Lloyd-Jones, D.* et al., American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, №3. – e21–181.
2. *Parpugga, T.K.* et al. The effect of PAI-1 4G/5G polymorphism and clinical factors on coronary artery occlusion in myocardial infarction // *Dis. markers*. [Электронный ресурс] – 2015. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529953/>, свободный. – Загл. с экрана. – Текст на экране англ.].
3. *Ye, Z.* et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367, №9511. – P. 651–658.
4. *Martinelli, N.* et al. Combined effect of hemostatic gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients with advanced coronary atherosclerosis // *PLoS one*. – 2008. – Vol. 3, №2. – e1523.
5. *Kathiresan, S.* et al. Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk // *Arterioscler. thromb. vasc. biol.* – 2006. – Vol. 26, №6. – P. 1405–1412.
6. *Danesh, J.* et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294, №14. – P. 1799–809.
7. *Mannila, M.N.* et al. Contribution of haplotypes across the fibrinogen gene cluster to variation in risk of myocardial infarction // *Thromb. haemost.* – 2005. – Vol. 93, №3. – P. 570–577.
8. *Theodoraki, E.V.* et al. Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek case-control study // *BMC med genet.* [Электронный ресурс] – 2010. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834581/>, свободный. – Загл. с экрана. – Текст на экране англ.].
9. *Martiskainen, M.* et al. Beta-fibrinogen gene promoter A –455 allele associated with poor long-term survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort // *BMC neurol.* [Электронный ресурс] – 2014. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131463/>, свободный. – Загл. с экрана. – Текст на экране англ.].
10. *Ken-Dror, G.* et al. Haplotype and genotype effects of the F7 gene on circulating factor VII, coagulation activation markers and incident coronary heart disease in UK men // *J. thromb. haemost.* – 2010. – Vol. 8, №11. – P. 2394–2403.
11. *Friso, S.* et al. Promoter methylation in coagulation F7 gene influences plasma FVII concentrations and relates to coronary artery disease // *J. med. genet.* – 2012. – Vol. 49, №3. – P. 192–199.
12. *Ladenvall, P.* et al. Tissue-type plasminogen activator -7351C/T enhancer polymorphism is associated with a first myocardial infarction // *Thromb. haemost.* – 2002. – Vol. 87, №1. – P. 105–109.
13. *Huang, J.* et al. Genome-wide association study for circulating tissue plasminogen activator (tPA) levels and functional follow-up implicates endothelial STXBP5 and STX2 // *Arterioscler. thromb. vasc. biol.* – 2014. – Vol. 34, №5. – P. 1093–1101.
14. *Onalan, O.* et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease // *J. thromb. thrombolysis*. – 2008. – Vol. 26, №3. – P. 211–217.
15. *Agirbasli, M.* et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease // *Eur. j. cardiovasc. prev. rehabil.* 2011. – Vol. 18, №6. – P. 803–809.

16. *Lima, L.M.* et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease // *Arq. bras. cardiol.* – 2011. – Vol. 97, №6. – P. 462–389.
17. *Ploplis, V. A.* Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease // *Current drug targets.* – 2011. – Vol. 12, №12. – P. 1782–1789.
18. *Bladbjerg, EM,* et al. Genetic influence on thrombotic risk markers in the elderly—a Danish twin study // *J. Thromb. haemost.* – 2006. – Vol. 4, №3. – P. 599–607.
19. *Mannucci, P.M.* et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease // *J. thromb. haem.* – 2010. – Vol. 8, №10. – P. 2116–2121.
20. *Zdravkovic, S.* et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins // *J. intern. med.* – 2002. – Vol. 252, №3. – P. 247–254.
21. Myocardial Infarction Genetics Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants // *Nat. genet.* – 2009. – Vol. 41, №3. – P. 334–341.
22. *Desch, K.C.* et al. Linkage analysis identifies a locus for plasma von Willebrand factor undetected by genome-wide association // *Proc. natl. acad. sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, №2. – P. 588–593.
23. *Van Schie, M.* et al. Genetic determinants of von Willebrand factor levels and activity in relation to the risk of cardiovascular disease: a review // *J. thromb. haemost.* – 2011. – Vol. 9, №5. – P. 899–908.
24. *Van der Meer, I.M.* et al. Genetic variability of von Willebrand factor and risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study // *Br. j. haematol.* – 2004. – Vol. 124, №3. – P. 343–347.
25. *Della-Morte, D.* et al. Association between variations in coagulation system genes and carotid plaque // *J. neurol. sci.* – 2012. – Vol. 323, №1–2. – P. 93–98.
26. *Van Schie, M.C.* et al. Variation in the von Willebrand factor gene is associated with von Willebrand factor levels and with the risk for cardiovascular disease // *Blood.* 2011. – Vol. 117, №4. – P. 1393–1399.
27. *Smith, N.L.* et al. Novel associations of multiple genetic loci with plasma levels of factor VII, factor VIII, and von Willebrand factor: The CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology) Consortium // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121, №12. – P. 1382–1392.
28. *Tang, W.* et al. Gene-centric approach identifies new and known loci for FVIII activity and VWF antigen levels in European Americans and African Americans // *Am. j. hematol.* – 2015. – Vol. 90, №6. – P. 534–540.
29. *Spiel, A.O.* et al. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, №11. – P. 1449–1459.
30. *Bongers, T.N.* et al. Lower levels of ADAMTS13 are associated with cardiovascular disease in young patients // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 207, №1. – P. 250–254.
31. *Schettert, I.T.* et al. Association between ADAMTS13 polymorphisms and risk of cardiovascular events in chronic coronary disease // *Thromb. res.* – 2010. – Vol. 125, №1. – P. 61–66.
32. *Kucharska-Newton, A.M.* et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaquemorphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 216, №1. – P. 151–156.
33. *Rivera-García, B.E.* et al. Platelet glycoprotein IIIA PLA1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke // *Mol. cell. biochem.* – 2013. – Vol. 384, Issue 1. – P. 163–171.
34. *Boekholdt, S.M.* et al. Interaction between a genetic variant of the platelet fibrinogen receptor and fibrinogen levels in determining the risk of cardiovascular events // *Am. heart. j.* – 2004. – Vol. 147, №1. – P. 181–186.
35. *Aikawa, M,* Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach // *Cardiovasc. pathol.* – 2004. – Vol. 13, №3. – P. 125–138.
36. *Zeymer, U,* Wienbergen H. A review of clinical trials with eptifibatid in cardiology // *Cardiovascular. drug reviews.* – 2007. – Vol. 25, №4. – P. 301–315.
37. *Zee, R.Y.* et al. Purinergic receptor P2Y₁₂, G-protein coupled, 12 gene variants and risk of incident ischemic stroke, myocardial infarction, and venous thromboembolism // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 197, №2. – P. 694–699.
38. *Fontana, P.* et al. P2Y₁₂ H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease. A case-control study // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, №24. – P. 2971–2973.
39. *Cavallari, U.* et al. Gene sequence variations of the platelet P2Y₁₂ receptor are associated with coronary artery disease // *BMC med genet.* [Электронный ресурс] – 2007. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

PMC2048504/, свободный. – Загл. с экрана. – Текст на экране англ.]

40. *Eitzman, D.T.* et al. Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, №14. – P. 1822–1825.

41. *Mosley, J.D.* et al. Mechanistic phenotypes: an aggregative phenotyping strategy to identify

disease mechanisms using GWAS Data // *PLoS one*. – 2013. – Vol. 8, №12. – e81503.

42. *Satra, M.* et al. Sequence variations in the FII, FV, F13A1, FGB and PAI-1 genes are associated with differences in myocardial perfusion // *Pharmacogenomics*. – 2011. – Vol. 12, №2. – P. 195–203.

43. *Ken-Dror, G.* et al. A genetic instrument for Mendelian randomization of fibrinogen // *Eur. j. epidemiol.* – 2012. – Vol. 27, №4. – P. 267–279.

Работа поддержана грантом РФФ № 14-50-00069.

А.Г. Максимов

Тел.: +7901-375-02-30,

E-mail: 9750230@gmail.com

С.Г. Шербак,, Т.А. Камилова, Д.Г. Лисовец, А.М. Сарана,, Е.А. Юркина, А.К. Юркин, С.В. Макаренко,, Н.А. Кленкова, А.Ю. Анисенкова, А.А. Сахаровская, О.С. Глотов,, А.С. Глотов,, А.Г. Максимов Генетический полиморфизм системы гемостаза (обзор литературы) // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 66–75.

GENETIC POLYMORPHISM OF HAEMOSTASIS

S.G. Sherbak, T.A. Kamiliva, D.G. Lisovetch, A.M. Sarana, E.A. Jurina, A.K. Jurkin, S.V. Makarenko, N.A. Klenkova, A.J. Anisenkova, A.A. Saharovskaia, O.S. Glotov A.S. Glotov, A.G. Maximov

Platelets activation and aggregation play an important role in the pathogenesis of atherothrombotic disease and its most important complications such as coronary artery disease and myocardial infarction. In clinical practice it is well-known that, in spite of the documented presence of advanced atherothrombotic disease, only a subset of patients develops acute myocardial infarction during their life-course. The reasons for individual differences in susceptibility to MI are poorly understood. Subjects with hypercoagulability and an increased tendency to form blood clots may be at increased risk. However, this is difficult to assess in clinical practice, since we lack a unique and reliable laboratory marker of hypercoagulability. Moreover, functional tests evaluating concentration and function of blood coagulation proteins are often subjected to multiple transient interferences, e.g. due to the use of antithrombotic and anticoagulant agents or the presence of concomitant inflammation. Genetic polymorphisms with a documented functional effect on blood coagulation proteins may represent a useful diagnostic and prognostic tool. During the last decade the study of polymorphisms as a risk factor for coronary artery disease and myocardial infarction were given largely convincing results. It demonstrated that gene polymorphisms of hemostasis and especially their combined effects are a risk factor for coronary heart disease and its major thrombotic complication – myocardial infarction. Hemostasis as a complex phenomenon modulated by the interaction of multiple genetic factors that do not have predominant action. Polygenic approach as a tool to identify subject at increased risk of developing complications suggests that the simultaneous presence of multiple genetic variations with a weak but significant effect on the process of hemostasis can affect the risk of serious thrombotic complications and that the number of prothrombotic alleles correlates with the risk of myocardial infarction in patients with advanced atherothrombotic disease.

Key words: atherothrombotic disease, thrombosis, coronary artery disease, myocardial infarction, platelet, coagulation, hemostasis, genetic polymorphism, polygenic approach, prothrombotic allele.

Authors

A.G. Maximov

Tel.: +7901-375-02-30,

E-mail: 9750230@gmail.com

S.G. Sherbak, T.A. Kamiliva, D.G. Lisovetch, A.M. Sarana, E.A. Jurina, A.K. Jurkin, S.V. Makarenko, N.A. Klenkova, A.J. Anisenkova, A.A. Saharovskaia, O.S. Glotov A.S. Glotov, A.G. Maximov Genetic polymorphism of haemostasis // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 66–75.

МУЗЫКОТЕРАПИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ: УСПЕХИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.Л. Думов, М. Nöcker-Ribaupierre, Н.В. Андрущенко, А.С. Иова

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

Мюнхенский музыкальный центр (Freies Musikzentrum München), Германия

Исследование влияния музыки на недоношенных новорождённых проводится с 70-х годов XX века. В большинстве работ показано значительное положительное влияние музыки на различные физиологические показатели у младенцев. За прошедшие 40 лет музыкотерапия прошла путь от простого акустического стимулирования новорождённого до сложных видов музыкально-психотерапевтического воздействия, нацеленного не только на ребёнка, но и на его окружение (прежде всего, на мать), что позволяет восстанавливать взаимодействие между компонентами диады, разобщённой перинатальным стрессом и длительной госпитализацией в условиях реанимации новорождённых. Несмотря на многочисленные исследования с различными положительными эффектами музыкально-терапевтического воздействия на недоношенных детей, ряд аспектов ещё требует уточнения. К сожалению, в отечественной литературе удаётся найти относительно мало работ, посвящённых музыкотерапии новорождённых, в то время как в ряде зарубежных клиник данный метод уже введён в рутинную клиническую практику. Возможно, оптимальной в условиях отечественных неонатальных стационаров могла бы оказаться «акустическая мама-терапия».

Ключевые слова: недоношенный ребёнок, музыкотерапия, диалоговая концепция, диада, «акустическая мама-терапия».

Введение

Сегодня все больше внимания уделяют совершенствованию методик выхаживания недоношенных детей. Это связано как с максимальной уязвимостью недоношенного новорождённого, которого Н. Als называет «перемещённым плодом» за незрелость физиологических механизмов, позволяющих адаптироваться к внешней среде [1], так и с увеличением доли недоношенных детей с экстремально низкой массой тела и соответствующей патологией.

Цель использования этих методик – помочь новорожденному ребёнку (особенно недоношенному) успешнее адаптироваться к внеутробным условиям существования путем снижения перинатального стресса, что подразумевает, в т.ч., нивелирование «акустического стресса», обусловленного как лишением привычной для него внутриутробной акустической среды, так и возникновением новой «механизированной» акустической среды стационара. Важную роль в поддержании стресса играет и нарушение взаимоотношений мать-ребёнок [2].

Основным терапевтическим средством, позволяющим, по данным многих авторов, существенно улучшить состояние ребёнка, является музыкотерапия. Под «музыкой» в широком смысле слова в литературе понимается лю-

бое акустическое лечебное воздействие. Так, F.J. Schwartz и R. Ritchie называют записанную акустическую среду беременной женщины «внутриутробной музыкой» [3]. Возможно, корректнее было бы говорить об «акустической терапии» или «акустической поддержке» недоношенных детей [2].

Вместе с тем, у «музыки» как терапевтического средства есть кардинальное отличие от просто шума. Шум представляет собой хаотичный, непредсказуемый набор звуков, не имеющий постоянной основной тональности, что воспринимается нервной системой как стрессор. Музыка же, по выражению С.К. Madsen и С.Н. Madsen, представляет собой сочетание «звуков и тишины, выразительно организованных во времени» [4, 5].

Развитие музыкотерапии недоношенных новорождённых детей

Впервые музыку для выхаживания новорождённых предполагал использовать ещё Д.О. Отт в начале XX века, однако по организационным причинам ему не удалось это осуществить [6]. Первые исследования значения акустической поддержки в неонатологии появились лишь в 1971 г., когда V. Katz и M. Segall параллельно опубликовали две статьи про акустическую стимуляцию недоношенных детей [7–9].

В развитии музыкальной терапии недоношенных детей можно выделить 3 основных этапа:

1) развитие простой рецептивной музыкотерапии (проигрывание ребёнку различных видов записанной музыки);

2) появление сложных видов рецептивной музыкотерапии;

3) развитие активной музыкотерапии, направленной на диаду «мать-ребёнок» [10].

В конце 70-х гг. XX века началось активное изучение физиологических реакций недоношенных детей на воздействие музыки, которое продолжается и сегодня. Так появилась рецептивная музыкотерапия, направленная на ребёнка. В 1982 году Н. Als была разработана более общая теория реактивности новорождённых – «модель синактивной организации поведенческого развития», описывающая единство функционирования различных субсистем новорождённого (автономной, двигательной, регулирующей поведенческое состояние и обеспечивающей внимание и взаимодействие) в ответ на благоприятное и неблагоприятное внешнее воздействие (т.е. систему саморегуляции) [11]. Таким образом, возникло понимание значения комплексной оценки физиологических реакций ребёнка в ответ на то или иное воздействие, включая музыку.

Было проведено множество исследований, в которых авторы, используя различные способы, методы и параметры акустического воздействия на новорождённых разной степени недоношенности и оценивая различные показатели (характеристики сердечного ритма, изменение поведения ребёнка, переносимость боли, частоту дыхательных движений, показатели газообмена, весовые прибавки, потребление калорий, основной обмен, прирост окружности головы, частоту пробуждений и эпизодов беспокойства, длительность госпитализации), как правило, получали положительные результаты. У новорождённых статистически достоверно улучшались показатели гемодинамики, дыхания и оксигенации крови, поведение их становилось более спокойным, уменьшалась двигательная активность, увеличивалась общая продолжительность сна, с преобладанием медленного сна, существенно повышались весовые прибавки, потребление калорий, повышалась эффективность кормлений и активность сосания, ребёнок лучше взаимодействовал с родителями [3, 8, 12–21]. Вместе с тем, следует отметить, что в различных работах варьировал объём выборки (так, в исследовании

J. Caine N=52 [12], J.S. Chapman N=153 [14], а С.М. da Silva – всего N=12 [16]); различалась методика проведения музыкотерапии (вплоть до использования для стимуляции музыки, выбранной самой матерью, и громкости, которую своим поведенческим ответом «выбирал» ребёнок [20]), а иногда вообще детально не описана; изучались различные эффекты (большинство авторов изучали поведенческие состояния или кардиореспираторные показатели, в то время как, например, прибавки веса рассматривались в значительно меньшем числе работ [12, 19]).

Влияние музыки на болевую реакцию и чрезмерную ажитацию у детей было темой некоторых исследований с 2000 г. Результаты показали, что музыка способна ослаблять реакцию на острое воздействие стрессора (например, медицинские процедуры). Как правило, исследовали укол в пятку, поскольку эта процедура является наиболее частым болезненным вмешательством, проводимым недоношенным детям в стационаре. Однако эти результаты можно распространить и на другие стрессогенные или болезненные процедуры [22, 23].

В некоторых работах также отмечено увеличение темпов прироста окружности головы и ускорение моторного и психоречевого развития в катамнезе [3, 13, 24]. В двух исследованиях изучали долгосрочное влияние музыки на поведение матери и развитие ребёнка в возрасте 5 месяцев, 20 месяцев и 6 лет [7, 25]. Результаты показали значительное увеличение продолжительности грудного вскармливания и улучшение самочувствия матерей, а также существенное ускорение моторного и речевого развития у детей. В ряде исследований изучали долгосрочные эффекты ритмического музыкально-терапевтического воздействия на недоношенных. В литературе имеются данные о том, что ритмическое воздействие звуков, имитирующих дыхание, издаваемых плюшевыми игрушечными медведями («дышащих медведей») приводит к улучшению паттерна сна у детей в возрасте 5 недель [10, 26], а ритмическое воздействие вместе с покачиванием кровати и звуками бьющегося сердца улучшают психическое развитие к 24 месяцам жизни [10, 27].

Таким образом, отмечается улучшение функционирования всех субсистем организма [11]. В итоге дети раньше выписывались из стационара, что, помимо медицинского, давало значительный экономический эффект [3, 28].

Двойное рандомизированное контролируемое исследование оценило влияние музыки (ин-

струментальная версия «Колыбельной» Брамса) на биоэлектрическую активность головного мозга, по данным электроэнцефалограммы, у 20 неврологически здоровых новорождённых, начиная с 32-й недели гестации. Результатом исследования была тенденция к «более различимым» (лучше сформированным) циклам сон-бодрствование у детей, находившихся под влиянием музыки [10, 29]

В 2002 году J.M. Standley опубликовал мета-анализ результатов 10 исследований, изучавших вклад музыки в физиологические, физические и поведенческие изменения у недоношенных детей. Был определён суммарный эффект от проведения музыкотерапии, который, по результатам работ различных авторов, составил от 0,49 до 1,95 условных единиц (по Cohen, 1988). Размер общего эффекта, по данным мета-анализа, составил 0,83 условные единицы и оказался статистически значимым. По данной шкале, размер эффекта $d=0,2$ считается малым эффектом, $d=0,5$ – средним, а $d=0,8$ – выраженным эффектом [30]. Также опубликовано несколько систематических обзоров работ по исследованию музыкотерапии недоношенных детей [10].

С 1998 года E.J. Schwartz и R. Ritchie начали применять музыкотерапию в клинической практике в Пьемонтском госпитале Атланты (США) посредством длительного воспроизведения пациентам различных акустических феноменов с помощью CD-каруселей. Те же авторы сформулировали предпочтительные характеристики музыкального воздействия на новорождённых: музыка должна быть простой, содержать мягкие ритмы, плавные и лирические мелодии, простые гармоника и иметь мягкий оттенок. Лучше всего этим характеристикам удовлетворяли колыбельные песни, классическая музыка, «внутриутробная» музыка», женский голос и их сочетания. При этом «внутриутробная музыка» оказалась особенно эффективной при выхаживании механически вентилируемых, возбудимых недоношенных детей со сниженным уровнем оксигенации. По-видимому, это связано с тем, что «внутриутробная музыка», представляющая собой записанную с передней брюшной стенки беременной женщины внутриутробную акустическую среду, позволяет не только замаскировать шумы акустической среды стационара, но и восполнить младенцу ту среду, которой его преждевременно лишили. В 2007 году вышла их статья, обобщающая десятилетний опыт клинического применения музыкотерапии у недоношенных детей [3]. В этой

статье описывается не только терапевтический, но и экономический эффект от использования музыки в терапевтических целях.

Если в 80-90-х годах XX века в исследованиях использовали, в основном, записанную музыку, то с началом XXI века возникли более сложные методы рецептивной музыкотерапии. Важными предпосылками для их развития послужили следующие факторы:

1) накопленный опыт успешного применения музыкотерапии для выхаживания недоношенных детей;

2) формирование новой специальности – музыкотерапевта (сочетающего в себе музыкальное образование с базовыми знаниями в неонатологии, возрастной психологии и обладающего музыкально-терапевтическими и психотерапевтическими навыками) – и постепенное введение данных специалистов в штатное расписание больниц (прежде всего, частных медицинских центров);

3) обоснование «диалоговой концепции», согласно которой музыкотерапия должна превращаться из пассивного прослушивания ребёнка музыки в вокальный «диалог» музыкотерапевта, ребёнка, а также его окружения (прежде всего, матери).

Диалоговая концепция, основанная на представлениях об интуитивной родительской компетентности, была разработана научной школой Н. Рароуšek и М. Рароуšek. По мнению учёных, родители имеют врожденную программу поведения, комплементарную поведенческому репертуару младенца, позволяющую устанавливать раннее успешное взаимодействие с ним. На основании этого супругами Рароуšek была создана теоретическая модель для программ раннего вмешательства в форме диалоговой и ориентированной на коммуникацию терапии. Компенсаторная стимуляция, включающая музыкальные элементы, предложенная в виде диалога, имеет сразу два преимущества. С одной стороны, она позволяет обеспечить тонкое согласование деятельности музыкотерапевта и родителей в соответствии с актуальным состоянием ребенка и его сигналами обратной связи. С другой стороны, музыкальная терапия влияет на уровень родительского стресса и депрессии. Она может пробудить интуитивную родительскую готовность к взаимодействию с ребенком [31].

Диалоговая концепция дала мощный импульс не только к развитию рецептивной, но и к созданию импровизационной и рекреативной

музыкотерапии, легших в основу активной музыкотерапии.

В 2013 году M. Nöcker-Ribaupierre на основании накопленного международного опыта опубликовала методические рекомендации по проведению музыкотерапии [10], в которых описывает следующие виды сложной рецептивной музыкотерапии:

1) Музыка и мультимодальная стимуляция – вмешательство сочетает в себе мягкое гудение или пение колыбельных с тактильной, зрительной и вестибулярной стимуляцией для стимуляции неврологического развития, повышения толерантности ребёнка к стимуляции и повышения его гомеостатического потенциала.

2) Ненутритивное сосание, подкреплённое музыкой – использование колыбельных как условно-рефлекторное подкрепление сосания путём применения технологии «колыбельных, включаемых соской-пустышкой» (pacifier-activated lullaby, PAL). Сосание ребёнком соски-пустышки запускает проигрывание колыбельной, таким образом формируется положительное подкрепление сосания музыкой. В последующем ребёнок активнее сосёт даже без подкрепления.

3) Дыхательная биосинхронизация – создание звуков, подобных внутриутробным (посредством использования музыкальных инструментов, записи «шума моря» и пр.), синхронизированных с дыханием ребёнка, с целью замещения преждевременно утраченной внутриутробной акустической среды.

4) Пение как биосинхронизация – голосовое отражение музыкотерапевтом поведения ребёнка, соответствующее его потребностям («вокальный диалог»), и таким образом обеспечение ему ощущение внимания и поддержки.

5) Средовая музыкотерапия – использование живой музыки для решения проблемы с шумом в стационаре и создания более спокойной, приятной и безопасной окружающей среды.

6) Диалоговое пение – использование пения, направленного на ребёнка, для стимуляции взаимодействия между ребёнком и родителями.

Параллельно с развитием рецептивной, начала формироваться концепция активной музыкотерапии, рассматривающей младенца как часть диады «мать-ребёнок» и нацеленной, прежде всего, на мать.

Матери недоношенных детей («недоношенные матери» по Zimmer M.L. [32]) ни физиологически, ни психологически не готовы к рождению ребёнка и склонны к развитию

посттравматического стрессового расстройства. Для женщины преждевременные роды – это ситуация неожиданного физического и эмоционального отчуждения от своего ребёнка. Более того, такие матери испытывают чувство вины и депрессии, грусти, отсутствия чувства собственного достоинства и страх за жизнь и развитие младенца. Эти чувства создают барьер, затрудняющий формирование позитивных эмоциональных связей с новорождённым [10, 33]. Новорождённый же имеет развитый «эмоциональный интеллект» [3], формирующийся на протяжении всей беременности, сначала на основании гуморальных связей и затем подкрепляемый условно-рефлекторно. Он не понимает смысл сказанных матерью слов, но хорошо чувствует её эмоциональный посыл.

Таким образом, формируется замкнутый круг, при котором стресс матери поддерживает стресс ребёнка, что нарушает функционирование всех его систем, изменяя, в том числе, и его реакцию на мать, это в свою очередь усиливает стресс матери и не даёт сформировать ей адекватную реакцию на ребёнка. В итоге мать не только оказывается не в состоянии взаимодействовать с ребёнком, понимать его реакции и отвечать на них, но и физически устаёт от ухода за «проблемным» ребёнком. В дальнейшем формируются небезопасные типы привязанности, что не просто разобщает диаду, но и косвенно нарушает развитие ребёнка, «соматизирующее» психологические расстройства.

Работы, посвящённые значимости терапевтического воздействия музыки на мать для оздоровления её ребёнка, появились с самого начала XXI века. В них исследовали процесс кормления, самочувствие матери, её эмоциональные реакции и способность справиться со стрессом, взаимодействие матери с ребёнком и формирование привязанности, время, проводимое совместно с ребёнком, а также способность матери петь ребёнку.

В 2012 году основатель одного из важнейших направлений активной музыкотерапии – креативной музыкотерапии – F. Halsbeck опубликовал интегративный обзор литературы, посвящённой «музыкотерапии недоношенного ребёнка и его родителей» [34]. Проанализировав 43 статьи, посвящённых различным видам музыкотерапии недоношенных детей за 1970–2010 гг., автор, с одной стороны, отмечает доказанное положительное воздействие музыки на состояние ребёнка и его матери, с другой – подчёркивает, что изучены преимущественно

краткосрочные поведенческие (положительный результат в 18 работах) и физиологические (преимущественно описано улучшение сатурации – в 12 и сердечного ритма – в 10 работах) эффекты воздействия на ребёнка, в то время как долгосрочные эффекты музыкотерапии, тонкие физиологические механизмы музыкального воздействия на ребёнка, а также активная музыкотерапия изучены относительно слабо (хотя и имеются работы со статистически достоверным улучшением грудного вскармливания, снижением материнской тревожности, облегчением взаимодействия матери с ребёнком, и даже есть катмнестическое исследование состояния матерей через 5 месяцев после выписки). Автор также отмечает, что в некоторых работах исследователи предостерегают от чрезмерной стимуляции младенца и рекомендуют исключительно профессиональное использование музыкально-терапевтического воздействия.

Согласно методическим рекомендациям М. Nöcker-Ribaupierre, выделяют импровизационную и рекреативную музыкотерапию [10], которые по своей сути преимущественно относятся к активной музыкотерапии.

К импровизационной музыкотерапии относят:

- креативную музыкотерапию для недоношенных детей и их родителей – интерактивное импровизационное музыкальное общение с ребёнком, с постепенным вовлечением в процесс и его родителей, что помогает им почувствовать себя более сильными, уверенными в себе и способствует налаживанию их взаимосвязи с ребёнком;

- превентивный подход к посттравматическим расстройствам посредством мобилизации ресурсов нервной системы (PATTERNS) – метод музыкальной психотерапии, направленной на ребёнка и его родителей.

Под рекреативной музыкотерапией подразумевают использование записанного голоса матери для акустической поддержки ребёнка, что позволяет младенцу частично восстановить утраченную материнскую среду, а матери – заочно общаться с ребёнком. Этот метод наиболее эффективен для недоношенных с 26-й недели гестации, длительно находящихся в отделении интенсивной терапии и разлучённых с матерью. М. Nöcker-Ribaupierre называет этот метод «семейным мостом» [10]. Он сочетает в себе музыкальную терапию с психотерапией, направлен как на ребёнка, так и на мать и способствует формированию связи между ними, несмотря на физическое разделение диады.

Данный метод, на наш взгляд, является наиболее перспективным, поскольку при небольших затратах ресурсов он потенциально даёт хороший результат.

Трудные вопросы музыкотерапии

Несмотря на доказанную эффективность музыкотерапии в отношении недоношенных новорождённых детей, в литературе можно найти достаточно много нерешённых вопросов и противоречий.

Так, в ряде работ достоверный эффект музыкотерапии не был получен, а иногда результат был противоположным ожидаемому [8, 20, 35]. Частично это может быть объяснено условиями стимуляции [35] или воздействием дополнительных внешних неучтённых факторов, особенно в работах с небольшим объёмом выборки.

Дискутабельным остаётся вопрос об оптимальных параметрах стимуляции. Несмотря на рекомендованный для неонатальных стационаров Американской академией педиатрии (AAP) и Национальным согласительным комитетом среднечасовой эквивалентный уровень интенсивности звука в 45–50 дБ по шкале громкости А, с пиками до 65 дБ [36], некоторые авторы предлагают начинать стимуляцию пациентов со среднего уровня интенсивности звука 75 дБ и максимальными подъёмами до 80 дБ, а дальше корректировать (в сторону снижения) интенсивность звука исходя из реакции ребёнка [3]. При этом, однако, авторы, к сожалению, не публикуют исследование безопасности такого подхода. Поэтому, даже с учётом большей физиологичности музыки по сравнению с хаотическими звуками, мы осторожно оцениваем целесообразность данного подхода.

Как уже отмечалось выше, методика проведения простой рецептивной музыкотерапии также варьирует. Особенно сложен вопрос, какие из технических устройств предпочтительнее применять для стимуляции недоношенных новорождённых детей. Некоторые авторы используют для этого головные наушники [8, 21], мотивируя тем, что звук при этом не будет искажаться. Мы же считаем такой подход небезопасным, поскольку существует риск повреждения слухового аппарата младенца узконаправленной звуковой волной, тем более, что работ, доказывающих безопасность такой методики, нам не встречалось.

Что касается более сложных методов музыкотерапии, то выбор конкретной методики, инструментов и параметров стимуляции зависит

уже больше от опыта музыкотерапевта и конкретной клинической ситуации. Важно учитывать и парамедицинские факторы, например психологическое состояние матери, отношение к различным вариантам процедуры её и других родственников, финансовое положение и культурно-религиозные особенности семьи.

Тем не менее, учитывая большое количество проведённых исследований с положительным результатом на протяжении более двух десятков лет и результаты мета-анализов, можно говорить об эффективности и относительной безопасности музыкотерапии недоношенных новорождённых детей.

В некоторых клиниках созданы методические рекомендации по проведению музыкотерапии.

Заключение

К сожалению, музыкотерапия по настоящее время так и не была внедрена в отечественное здравоохранение. Пока известны лишь отдельные попытки использования её в клинической практике у доношенных детей в стабильном соматическом состоянии [37].

Очевидно, что важным условием для внедрения метода в широкую клиническую практику в России является его доступность и простота, поскольку в настоящее время в стране нет ни сертифицированных специалистов по музыкальной терапии, для чего потребовалось бы их длительное и дорогостоящее обучение за рубежом, ни дополнительных ставок для их трудоустройства, ни законодательной базы, которая регулировала бы их работу. Предпочтительной является несложная и неинвазивная безопасная сестринская процедура.

Возможно, в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь новорождённым, оптимальным будет использование сочетания записанной «внутриутробной музыки» будущей матери (её физиологических звуков и шумов, слышимых в матке) с её голосом, записанным пренатально или постнатально. А.С. Иова предложил назвать данный вид терапевтического воздействия «акустической мама-терапией», которая является персонализированным, практически неинвазивным, относительно дешёвым и простым в использовании методом. Под его руководством в Санкт-Петербурге была создана специализированная медико-техническая группа [2]. Основная цель работы этой группы – создание простой и доступной компьютеризированной видеоакустической системы, рассчитанной на средний медицинский персонал.

Тем не менее, достаточно сложным может быть этап работы с матерью, для которого необходимо привлечение психотерапевта. Данный специалист важен не только для психологической коррекции самой матери, но косвенно он воздействует на всю диаду, поскольку музыка несёт в себе эмоциональный компонент, который даже недоношенный новорождённый ребёнок способен улавливать. Важно, чтобы музыка снижала, а не повышала стресс у младенца.

Литература

1. *Als, H.* Reading the premature infant. / H. Als / In: Goldson E., ed. Nurturing the premature infant: developmental interventions in the neonatal intensive care nursery. New York: Oxford University Press, 1999. – P. 18-85.
2. *Думов, Е.Л.* Акустический стресс у недоношенных новорождённых: причины возникновения и методы коррекции / Е.Л. Думов, М. Nöcker-Ribaupierre, Н.В. Андрущенко, А.С. Иова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2014. – Т. 6. – №2. – с. 101–109.
3. *Schwartz, F.J.* Music listening in neonatal intensive care units / F.J. Schwartz, R. Ritchie // Dileo Draft Music in the NICU. – 2007. – URL: http://www.transitionsmusic.com/Final_version_Dileo.html
4. *Madsen, C.K.* Experimental research in music (3rd ed.) / C.K. Madsen, C.H. Madsen. / Raleigh N.C.: Contemporary Publishing Company of Raleigh, Inc., 1997. – 114 p.
5. *Gooding, L.F.* Using music therapy protocols in the treatment of premature infants: An introduction to current practices. / L.F. Gooding // The Arts in Psychotherapy. – 2010. - Vol. 37. – P. 211-214.
6. Сайт ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». <http://www.ott.ru/ru/history>.
7. *Katz, V.* Auditory stimulation and developmental behavior of the premature infant / V. Katz // Nursing Research. – 1971. – Vol. 20. – P. 196–201.
8. *Nathan, L.M.* Noise levels in a neonatal intensive care unit in the Cape metropole / L.M. Nathan, S.K. Tuomi, A.M. Müller, G.F. Kirsten // South African Journal of Child Health. – 2008. – Vol. 2. – №2. – P. 50–54.
9. *Segall, M.* The relationship between auditory stimulation and heart rate response of the premature infant / M. Segall. - The American Nurses' As-

sociation, Seventeenth Nursing Research Conference Report, Kansas City, 1971. – P. 119–125.

10. *Nöcker-Ribaupierre, M.* Premature Infants. / M. Nöcker-Ribaupierre / In: Bradt J., ed. Guidelines for Music Therapy in Pediatric Care. Barcelona Publishers, 2013. – P. 66–115.

11. *Als, H.* Toward a synactive theory of development: Promise for the assessment and support of infant individuality / H. Als // Infant Mental Health Journal. – 1982. – Vol. 3. – №4. – P. 229–243.

12. *Caine, J.* The effects of music on the selected stress behaviors, weight, caloric and formula intake, and length of hospital stay of premature and low birth weight neonates in a newborn intensive care unit / J. Caine // The Journal of Music Therapy. – 1991. – Vol. 28. – P. 180–192.

13. *Cassidy, J.W.* The effect of decibel level of music stimuli and gender on head circumference and physiological responses of premature infants in the NICU / J.W. Cassidy // The Journal of Music Therapy. – 2009 Fall. – Vol. 46. – №3. – P. 180–190.

14. *Chapman, J.S.* The relationship between auditory stimulation and gross motor activity of short-gestation infants / J.S. Chapman // Research in Nursing and Health. – 1978. – Vol. 1. – P. 29–36. Doi: 10.1002/nur.4770010107

15. *Collins, S.K.* Music therapy in the neonatal intensive care unit / S.K. Collins, K. Kuck // Neonatal Network. – 1991. – Vol. 9. - №6. – P. 23–26.

16. *Da Silva, C.M.* Physiological responses of preterm newborn infants submitted to classical music therapy / C.M. da Silva [et al.] // Revista Paulista de Pediatria. – 2013. Vol. 31. – №1. – P. 30–36.

17. *Doheny, L.* Exposure to biological maternal sounds improves cardiorespiratory regulation in extremely preterm infants. / L. Doheny [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2012. – Vol. 25. – №9. – P. 1591–1594.

18. *Keith, D.R.* The effects of music listening on inconsolable crying in premature infants / D.R. Keith, K. Russell, B.S. Weaver // The Journal of Music Therapy. – 2009 Fall. – Vol. 46. – №3. – P. 191–203.

19. *Cevasco, A.M.* Effects of the pacifier activated lullaby on weight gain of premature infants / A.M. Cevasco, R.E. Grant // The Journal of Music Therapy. – 2005 Summer. – Vol. 42. – №2. – P. 123–139.

20. *Blumenfeld, H.* Does a mother singing to her premature baby affect feeding in the neonatal intensive care unit? / H. Blumenfeld, L. Eisenfeld // Clinical Pediatrics. - 2006 Jan-Feb. – Vol. 45. – №1. – P. 65–70.

21. *Alipour, Z.* Effects of music on physiological and behavioral responses of premature infants: a randomized controlled trial / Z. Alipour [et al.] // Complementary Therapies in Clinical Practice -- 2013 Aug. – Vol. 19. – №3. – P. 128–132. Doi: 10.1016/j.ctcp.2013.02.007. Epub 2013 May 9.

22. *Butt, M.L.* Music modulates behavior of premature infants following heel lance / M.L. Butt, B.S. Kisilevsky // Canadian Journal of Nursing Research. – 2000. – Vol. 31. – №4. – P. 17–39.

23. *Cignacco, E.* The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review / E. Cignacco [et al.] // European Journal of Pain. - 2007 Feb. – Vol. 11. - №2. – P. 139–152. Epub 2006 Apr 3.

24. *Logan, B.* Infant Outcomes of a Prenatal Stimulation Pilot Study / B. Logan // Prenatal and Perinatal Psychology Journal. – 1991. – Vol. 6. – №1. P. 7–31.

25. *Nöcker-Ribaupierre, M.* Short and longterm effects of the maternal voice on the behaviors of very low birth weight infants and their mothers as a basis for the bonding process / M. Nöcker-Ribaupierre / In: Pratt, R.R., Grocke, D. (Eds): Music-Medicine 3. The University of Melbourne, Victoria/ Au., 1999. – P. 153–161.

26. *Ingersoll, E.W.* The breathing bear: effects on respiration in premature infants / E.W. Ingersoll, E.B. Thoman // Physiology and Behavior. - 1994 Nov. – Vol. 56. – №5. – P. 855–859.

27. *Barnard, K.E.* The impact of temporally patterned stimulation on the development of preterm infants / K.E. Barnard, H.L. Bee // Child Development. – 1983 Oct. – Vol. 54. – №5. – P. 1156–1167.

28. *Peczeniuk-Hoffman, S.A.* Music Therapy in the NICU: Interventions and Techniques in Current Practice and a Survey of Experience and Designation Implications / S.A. Peczeniuk-Hoffman // Western Michigan University. Master's Theses. Paper 93. – 2012.

29. *Olischar, M.* The influence of music on aEEG activity in neurologically healthy newborns ≥32 weeks' gestational age. / M. Olischar [et al.] // Acta Paediatrica. - 2011 May. – Vol. 100. - №5. – P. 670–675. Doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02171.x. Epub 2011 Mar 1.

30. *Standley, J.M.* A meta-analysis of the efficacy of music therapy for premature infants / J.M. Standley // Journal of Pediatric Nursing. - 2002 Apr. – Vol. 17. - №2. - P. 107–113.

31. *Papoušek, M.* Vorwort / M. Papoušek / In: Nöcker-Ribaupierre M., Hg. Hören – Brücke ins Leben. Musiktherapie mit früh- und neugeborenen

Kindern. Forschung und klinische Praxis. 2. Auflage. Wiesbaden: Reichert, 2012. – S. 13–15.

32. *Zimmer, M.L.* Zu frühgeborene Kinder haben «zu frühgeborene Mütter». Praktische Erfahrungen mit Frühgeborenen und ihren Müttern beim Einsatz der Auditiven Stimulation mit Mutterstimme / M.L. Zimmer / In: Nöcker-Ribaupierre M., Hg. / Hören – Brücke ins Leben. Musiktherapie mit früh- und neugeborenen Kindern. Forschung und klinische Praxis. 2. Auflage. - Wiesbaden: Reichert, 2012. – S. 145–161.

33. *Jotzo, M.* Helping parents cope with the trauma of premature birth: an evaluation of a trauma-preventive psychological intervention / M. Jotzo, C.F. Poets // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115. – №4. – P. 915-919.

34. *Halsbeck, F.B.* Music therapy for premature infants and their parents: An integrative review /

F.B. Halsbeck // Nordic Journal of Music Therapy. – 2012. – Vol. 21. – №3. – P. 203–226.

35. *Johnston, C.C.* Recorded maternal voice for preterm neonates undergoing heel lance / C.C. Johnston, F. Fillion, A.M. Nuyt // Advances in Neonatal Care. - 2007 Oct. – Vol. 7. – №5. – P. 258–266.

36. *Knutson, A.J.* Acceptable noise levels for neonates in the neonatal intensive care unit. A Capstone Project submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of: Doctor of Audiology / A.J. Knutson. - Washington University School of Medicine Program in Audiology and Communication Sciences, 2013. - 52 p.

37. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорождённых / под ред. Г.В. Яцык. - М.: Издательство «ПедиатрЪ», 2012. – 156 с.

A.C. Iova

Тел.: +7 (812) 445-10-44

E-mail: Alexander.Iova@szgmu.ru

Е.Л. Думов, М. Nöcker-Ribaupierre, Н.В. Андрущенко, А.С. Иова Музыкалотерапия недоношенных новорождённых детей: успехи и перспективы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 76–83.

MUSIC THERAPY OF PREMATURE NEONATES: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

E.L. Dumov, M. Nöcker-Ribaupierre, N.V. Andrushchenko, A.S. Iova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
Free München Music Center (Freies Musikzentrum München), Germany

Research of effects of music on premature infants has been performed since 1970th. The vast majority of investigations have revealed essential positive effects of music on various physiological indices of infants. During the previous 40 years, music therapy has developed from simple acoustic stimulation of a neonate to complex types of musical and psychotherapeutical interventions directed not only at an infant, but also at caregivers (primary at a mother) in order to support bonding of the dyad, disconnected by perinatal stress and long-term hospitalization in a NICU. In spite of multiple works about music therapy of neonates, a couple of aspects still require further research. Unfortunately, in the domestic literature we have succeeded to find relatively few reports about music therapy of neonates, whereas in several foreign clinics this method has already been included in the routine clinical practice. Possibly, “the acoustical mama-therapy” could appear optimal in domestic neonatal units.

Key words: premature infant, music therapy, dialogic framing, dyad.

Authors

A. Iova

Тел.+7 (812) 445-10-44

E-mail: Alexander.Iova@szgmu.ru

E.L. Dumov, M. Nöcker-Ribaupierre, N.V. Andrushchenko, A.S. Iova Music therapy of premature neonates: achievements and prospects // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 76–83.

ПРОЦЕССНЫЙ ПОДХОД В УПРАВЛЕНИИ МНОГОПРОФИЛЬНЫМ СТАЦИОНАРОМ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОВЫШЕНИЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

В.Н. Филатов, И.И. Хайруллин, Ф.Н. Кадыров

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

С учетом возрастающих требований со стороны заинтересованных сторон (пациенты, руководство, страховые организации, средства массовой информации и т.д.) по обеспечению качества медицинской помощи (КМП) и выполнению программы государственных гарантий в нынешних непростых условиях все большую актуальность приобретают вопросы эффективного и результативного управления медицинской организацией (МО).

В рамках этих требований широко обсуждается вопрос о необходимости построения системы управления качеством деятельности МО. Опыт практической работы свидетельствует о том, что выстраивание системного подхода к управлению качеством зависит прежде всего от наличия управленческих компетенций у администраторов и руководителей подразделений МО, а также от уровня их мотивированности, либо уровня их сопротивления при проведении организационных изменений.

Одним из проверенных и подтвердивших свою надежность инструментов в управлении качеством медицинской деятельности является процессный подход (ПП) [4]. Благодаря этому управленческому инструменту, становится возможным представить деятельность МО в виде цепочки взаимосвязанных процессов. ПП определяет критерии качества продукта, необходимое ресурсное и нормативное обеспечение, вводит институт внутреннего и внешнего потребителя, что в итоге положительно отражается на показателях результативности и эффективности деятельности МО.

Ключевые слова: процесс, процессный подход, управление, медицинская организация.

Материал и методы

Объект исследования – анализ внедренного процессного подхода в деятельность ГАУЗ РТ БСМП г. Набережные Челны.

Задачами работы явились:

Обзор доступной литературы о внедрении процессного подхода в деятельность медицинских организаций.

Представление процессной карты по ГАУЗ РТ БСМП в целом, характеризующей создание института «внутреннего потребителя» среди подразделений и структурирование их требований к предыдущему этапу.

Представление процессных карт отделений, участвующих в оказании помощи пациенту с ОКС и должностных инструкций сотрудников исходя из их функций согласно процессным картам.

Анализ показателей «дверь-баллон» и уровня госпитальной летальности по ГАУЗ РТ БСМП на основании утвержденных форм.

Результаты и их обсуждение

Введение

Для российских медицинских организаций в условиях сокращения бюджетных расходов важно обеспечить выполнение государственных

гарантий населению по оказанию медицинской помощи в необходимом объеме с высоким уровнем качества. В связи с этим возникает вопрос: какие управленческие инструменты позволят выстроить прозрачную, надежную и развивающуюся систему управления МО по успешной реализации задач, поставленных учредителем в условиях дефицита ресурсов?

По мнению ряда отечественных и зарубежных авторов, достижение целевых результатов в деятельности МО осуществляется эффективнее, когда деятельностью и соответствующими ресурсами управляют как процессом, таким образом применяя процессный подход [1, 7].

Согласно межгосударственному стандарту ГОСТ ISO 9000-2011, процесс – это совокупность взаимосвязанных или взаимодействующих видов деятельности, преобразующая входы в выходы [2]. Результатом медицинского процесса является медицинская услуга.

По мнению В.В. Репина (2013), «Процесс – устойчивая, целенаправленная совокупность взаимосвязанных видов деятельности, которая по определенной технологии преобразует входы в выходы, представляющие ценность для потребителя (клиента)». И затем добавляет: «Проще говоря, процесс – это периодически повторяемая, управляемая деятельность, резуль-

татом которой является некоторый ресурс, имеющий ценность для конкретного потребителя (клиента)» [3].

В п.2.4 ГОСТ ISO 9000-2011 указывается: «Для того чтобы результативней функционировать, организация должна определять и осуществлять менеджмент многочисленных взаимосвязанных и взаимодействующих процессов. Часто выход одного процесса является непосредственным входом следующего. Систематическое определение и менеджмент процессов, применяемых организацией, и особенно взаимодействие этих процессов могут рассматриваться как «процессный подход» [2]. На рисунке 1 представлена базовая схема процесса, согласно ISO [6].

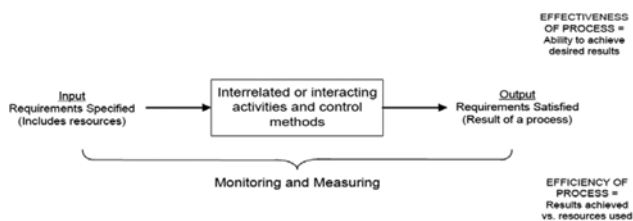


Figure 1. A generic process

Рис. 1. Базовая схема процесса, согласно ISO

Согласно схеме, видно, что выходом процесса могут быть показатели результативности, либо показатели эффективности. Показатели результативности могут быть в трех видах – материальных (штуки), финансовых (рубли), информационных (показатели, документы, решения). Показатели эффективности определяют затраты финансовых средств, затраты времени либо количество итераций (согласование документа, либо повторные обследования пациента) для достижения конечных (установленных, плановых) показателей результативности.

На рисунке 2 представлена модифицированная модель процесса в нотации IDFO, удобная для дальнейшего анализа [5]. Как стандарт IDEF0 был разработан в 1981 году департаментом Военно-воздушных сил США в рамках программы автоматизации промышленных предприятий, которая носила обозначение ICAM (Integrated Computer Aided Manufacturing). Набор стандартов IDEF унаследовал свое название от этой программы (IDEF расшифровывается как ICAM Definition).

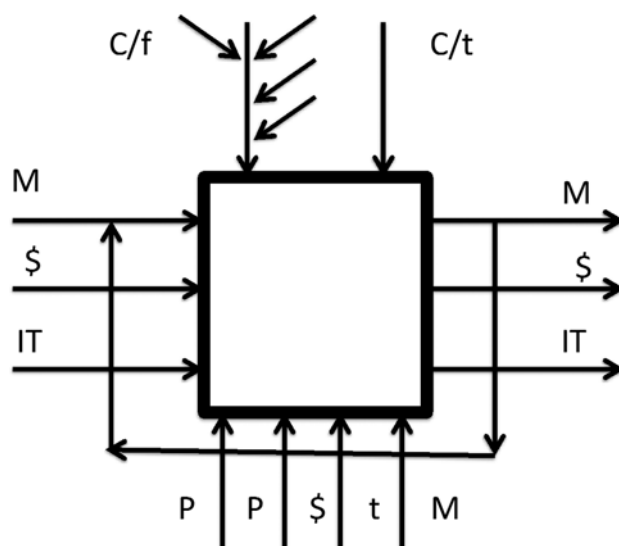


Рис. 2. Модифицированная модель процесса в нотации IDFO

Любой процесс имеет вход (I-input) и выход (O-output), которые, в свою очередь, могут быть материальными (M), финансовыми (\$), информационными (IT). Система управления процессом делится на два типа: управление по задачам (C/t- control by task – «тушение пожара») и по функциям (C/f control by function). C/f означает, что данный процесс управляется руководящими документами. Документы от вышестоящей организации обозначаются – C0. Документы МО в зависимости от уровня управления делятся на локальные нормативные документы (ЛНД) уровня организации – C1 (приказ, порядок, регламент), уровня подразделения – C2 (порядок, регламент), уровня должности – C3 (инструкция).

Помимо этого процесс обеспечивается ресурсами: материалами (M), персоналом (P), зданием, оборудованием, расходными материалами (P – plant), финансами (\$), информационной составляющей (IT) и временным ресурсом (t).

Также имеется система внутреннего контроля (аудита), которая обеспечивает определение соответствия качества продукта на выходе качеству входов, ресурсов и управления. Контроль определяет соответствие продукта имеющимся или потенциальным потребностям и ожиданиям внешнего и внутреннего потребителя (степень удовлетворенности).

Процесс оказания медицинской помощи – это процесс предоставления медицинской ус-

луги. В соответствии с этим на входе будет находиться нуждающийся пациент, на выходе – пациент, получивший медицинскую услугу. Данная услуга должна быть оказана в соответствии с явными и скрытыми ожиданиями пациента, добиваясь при этом высокой степени удовлетворенности. Процесс оказания медицинской помощи регулируется менеджментом организации и подразделения и обеспечивается необходимыми ресурсами.

Базовая процессная карта ГАУЗ РТ БСМП

Процесс оказания медицинской услуги на уровне МО можно представить как цепочку процессов (подпроцессов), которые происходят на уровне подразделений (рис. 3). Подразделения здесь выступают как внутренние потребители качественного продукта предыдущего этапа. На схеме используется аббревиатура, обозначающая МО-партнеры (АПУ – амбулаторно-поликлиническое учреждение, ССМП – станция скорой медицинской помощи) и подразделения БСМП.

На входе процесса оказания помощи в МО находится нуждающийся пациент, который на-

правлен амбулаторно-поликлиническим учреждением (АПУ) либо станцией скорой медицинской помощи (ССМП). На выходе партнером стационара в дальнейшем лечении и реабилитации является АПУ. Внутри организации цепочка подпроцессов характеризует взаимодействие между подразделениями, при этом каждый процесс придает новые качественные характеристики нуждающемуся пациенту. На уровне приемного отделения – регистрация и оформление документов; диагностическое отделение – обследование и установление предварительного диагноза; операционное отделение – операция и т.д. Пациент, прошедший каждый из этих этапов, обладает некими новыми характеристиками, которых у него не было на предыдущем этапе. Их можно определить и измерить показателями результативности процесса. Новые качественные и количественные характеристики пациента, которыми он обладает на выходе из каждого подпроцесса, будут являться исходными данными, характеризующими состояние пациента, на входе в следующий подпроцесс.

Каждый процесс и подпроцесс обеспечивается адекватным управлением и необходимыми ресурсами.

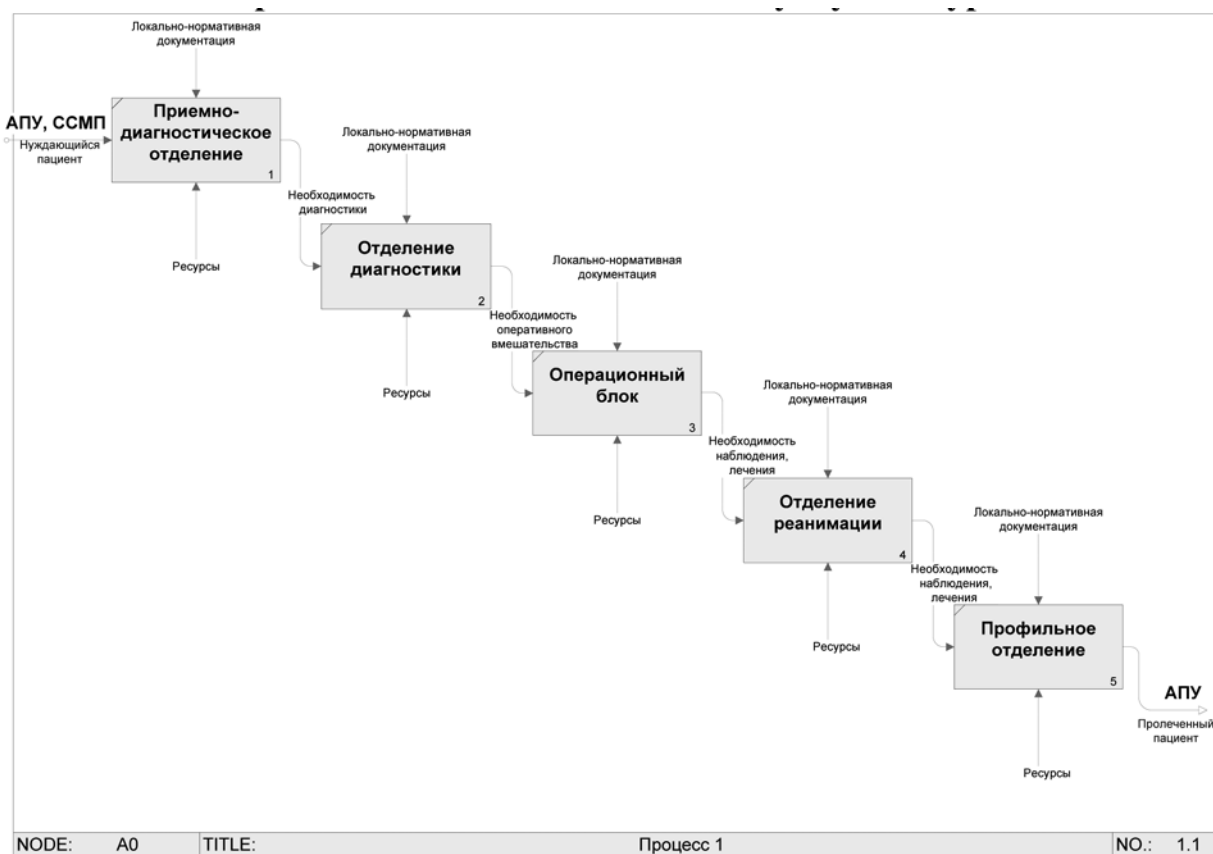


Рис. 3. Процесс оказания медицинской услуги на уровне МО

Карта взаимодействия отделений ГАУЗ РТ БСМП

В рамках построения системы управления качеством медицинской организации данную цепочку процессов можно назвать цепочкой качества.

Чтобы получить качественный продукт на выходе, необходимо иметь качественный «пред-продукт» на входе. В связи с этим возникает вопрос о необходимости контроля входов, так называемый внутриорганизационный (внутренний) контроль качества (аудит). Каждое последующее подразделение должно иметь четкую систему индикаторов, по которым оно оценивает, насколько качественный продукт к ним поступил.

Ниже представлена утвержденная приказом по ГАУЗ РТ БСМП карта взаимодействия между отделениями (табл. 1). Здесь указываются базовые взаимные требования, которые нацелены на повышение прозрачности качества продукта предыдущего этапа оказания медицинской помощи.

Таблица 1

Карта взаимодействия основного коечного отделения с другими подразделениями ГАУЗ РТ «БСМП»

ПДО	ОСНОВНОЕ КОЕЧНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ	ПДО
Своевременный, в течение 5 мин, осмотр пациента врачом		Оформление документации согласно требованиям
		Наличие документов
		Наличие результатов исследования
		Читаемые записи
КДЛ		КДЛ
Соблюдение преаналитического этапа согласно стандартам		Своевременность исследования
Оформление документации согласно требованиям		Достоверность информации
Читаемые записи		
ОФД		ОФД
Обоснованность, цель назначения		Протокол в соответствии со стандартами
Подготовка пациента согласно требованиям		Своевременность исследования
Информированность пациента		Достоверность информации
Наличие медицинской документации, предыдущих исследований		Читаемые записи
Читаемые записи		
Эндоскопия		Эндоскопия
Обоснованность, цель назначения		Протокол в соответствии со стандартами
Подготовка пациента согласно требованиям		Своевременность исследования
Информированность пациента		Достоверность информации
Наличие медицинской документации, предыдущих исследований		Читаемые записи
Читаемые записи		
Лучевая диагностика		Лучевая диагностика
Обоснованность, цель назначения		Протокол в соответствии со стандартами
Подготовка пациента согласно требованиям		Своевременность исследования
Информированность пациента		Достоверность информации
Наличие медицинской документации, предыдущих исследований		Читаемые записи
Читаемые записи		

ОРХМДЛ	ОСНОВНОЕ КОЕЧНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ	ОРХМДЛ
Идентификация пациента		Протокол исследования, операции в день проведения
Предоперационный эпикриз		Стабильные витальные функции
Информированное согласие		Своевременное выполнение диагностических и лечебных мероприятий
Подготовка пациента согласно требованиям		Читаемые записи
Читаемые записи		
ФТО		ФТО
Обоснованность, цель назначения		Оформление документации согласно требованиям
Оформление документации согласно требованиям		Читаемые записи
Читаемые записи		
Анестезиология		Анестезиология
Идентификация пациента		Протокол анестезии
Предоперационный эпикриз		Стабильные витальные функции
Объем операции		Оформление документации согласно требованиям
Область операции, маркировка		Читаемые записи
Информированное согласие		
Читаемые записи		
Оперблок		
Своевременная доставка пациента		
Своевременность подачи заявки на операцию		
Отделение реанимации		Отделение реанимации
Нестабильные витальные функции		Стабильные витальные функции
Оформление документации согласно требованиям		Оформление документации согласно требованиям
Переводной эпикриз		Переводной эпикриз
Рекомендации врача специалиста		Читаемые записи
Читаемые записи		
Травмпункт		Травмпункт
		Оформление документации согласно требованиям
		Рентген-снимки
		Первичная помощь
Смежное коечное отделение		Смежное коечное отделение
Переводной эпикриз		Переводной эпикриз
Читаемые записи		Читаемые записи
ПАО		ПАО
Своевременная доставка тела		Протокол вскрытия в течение 2 недель
Оформление документации согласно требованиям		Читаемые записи
Доставка личных документов к 10.00 следующего дня		
Приём биоматериалов с 8.00 до 10.00		
Посмертный эпикриз		
Читаемые записи		

Введение в практику данной карты позволяет сделать прозрачными взаимные требования отделений к друг другу по обеспечению качества предпродукта на входе в процесс, относящийся к зоне ответственности отделения, где оно является владельцем процесса.

Так, анестезиологи оценивают работу предыдущих этапов по следующим индикаторам: идентификация пациента, установленный предоперационный диагноз, предполагаемый объем операции, определение анатомической области операции, маркировка операционного поля.

Если на каждом из этапов происходит большое отклонение от стандарта, то происходит феномен «накопления ошибок». При этом на каждом из этих процессов, происходит накопление критического количества медицинских

ошибок, нежелательных действий и инцидентов, что в итоге создает крайне низкий по качеству продукт всей медицинской помощи, вплоть до летального исхода пациента.

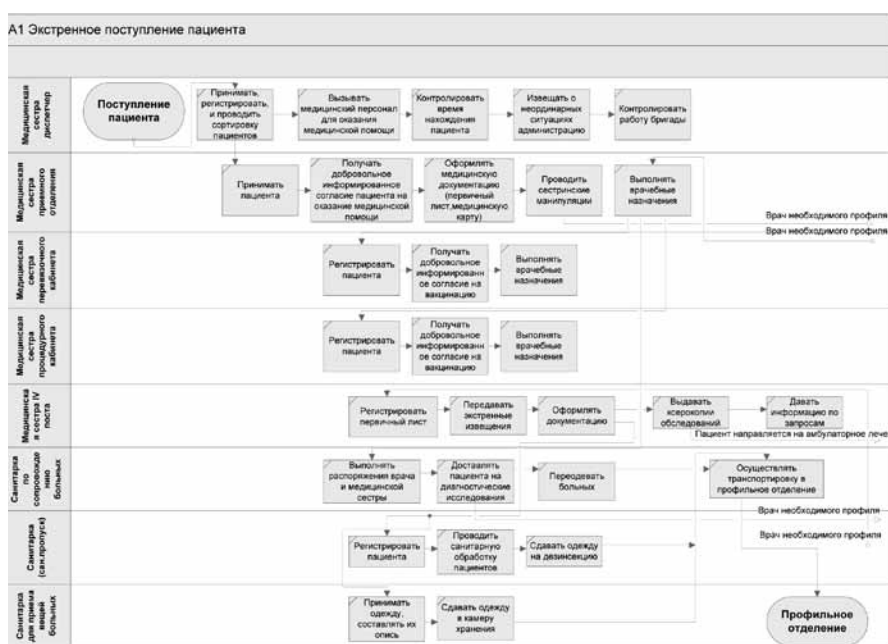
Также необходимо понимать, что если на всех этапах медицинская помощь оказывалась квалифицировано, а на одном из них – критично неудовлетворительно, то итогом данного процесса будет неудовлетворительное качество деятельности всех этапов.

Примеры процессных карт отделений ГАУЗ РТ БСМП и должностных инструкций

Процесс оказания помощи пациенту в каждом из отделений можно отразить в различном

виде. Однако нам представляется, что наиболее удобной для практического применения является использование карты в нотации «Процедура», созданные на основе программы Business Studio (<http://www.businessstudio.ru>). Здесь четко расписываются зоны персональной ответственности между сотрудниками отделения и отражается порядок их взаимодействия.

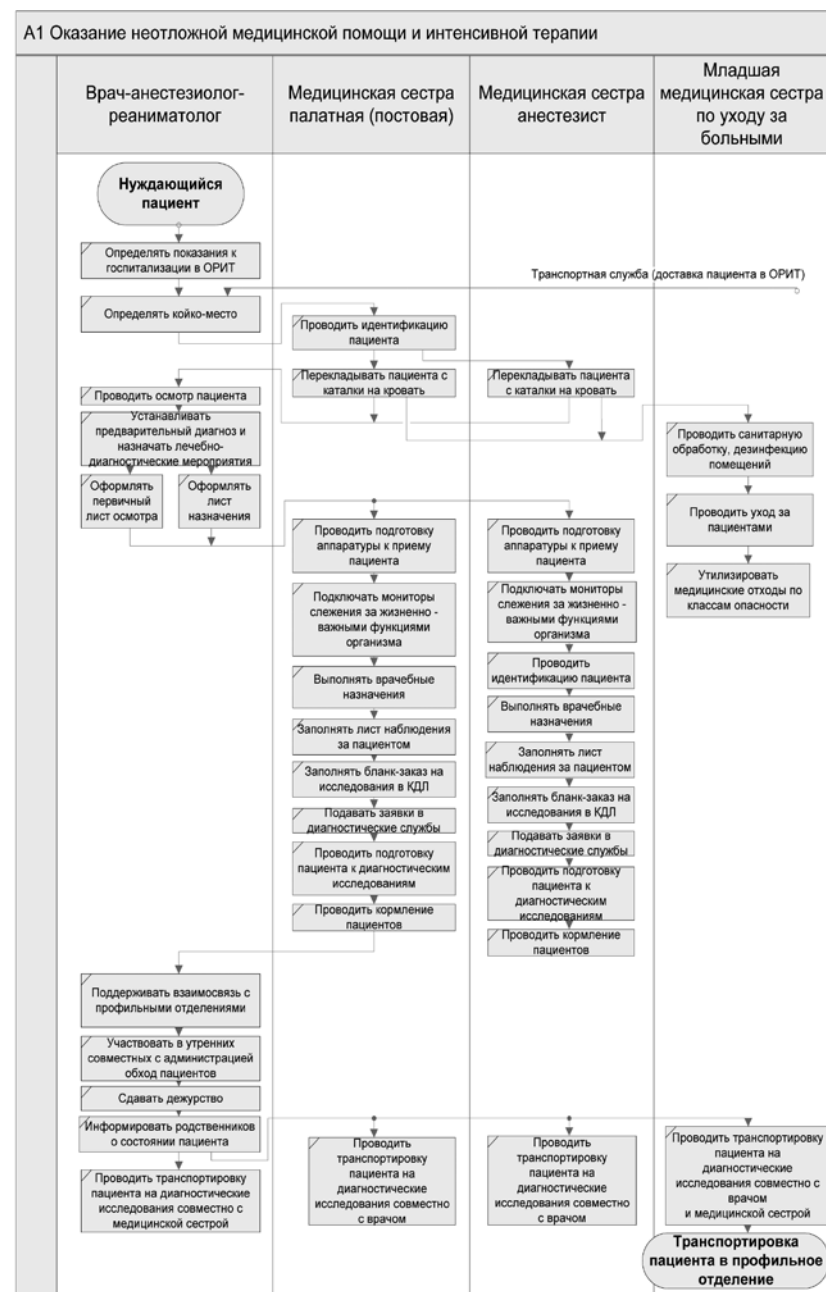
Ниже представлена карта приемно-диагностического отделения, отделений кардиореанимации, рентгенангиохирургии и кардиологии. Под ними представлены выдержки из функциональных обязанностей некоторых сотрудников этих отделений, сформированные исходя из этих карт.



1. Приемно-диагностическое отделение:

Должностные обязанности врача-анестезиолога-реаниматолога отделения кардиореанимации		
Выполняемые функции:		
Выполняет в рамках процессов в соответствии с их регламентами следующие функции		
Процесс «Оказание неотложной медицинской помощи и интенсивной терапии»		
№	Функция	Требования к срокам
1.	A1.1 Определять показания к госпитализации в ОРИТ	
2.	A1.4 Определять койко-место	
3.	A1.5 Проводить осмотр пациента	
4.	A1.8 Устанавливать предварительный диагноз и назначать лечебно-диагностические мероприятия	
5.	A1.13 Оформлять лист назначения	
6.	A1.15 Оформлять первичный лист осмотра	
7.	A1.25 Поддерживать взаимосвязь с профильными отделениями	
8.	A1.27 Участвовать в утренних совместных с администрацией обход пациентов	
9.	A1.28 Сдавать дежурство	
10.	A1.29 Информировать родственников о состоянии пациента	
11.	A1.32 Проводить транспортировку пациента на диагностические исследования совместно с медицинской сестрой	

Рис. 4.



2. Отделение кардиореанимации:

Должностные обязанности медсестры-диспетчера ПДО

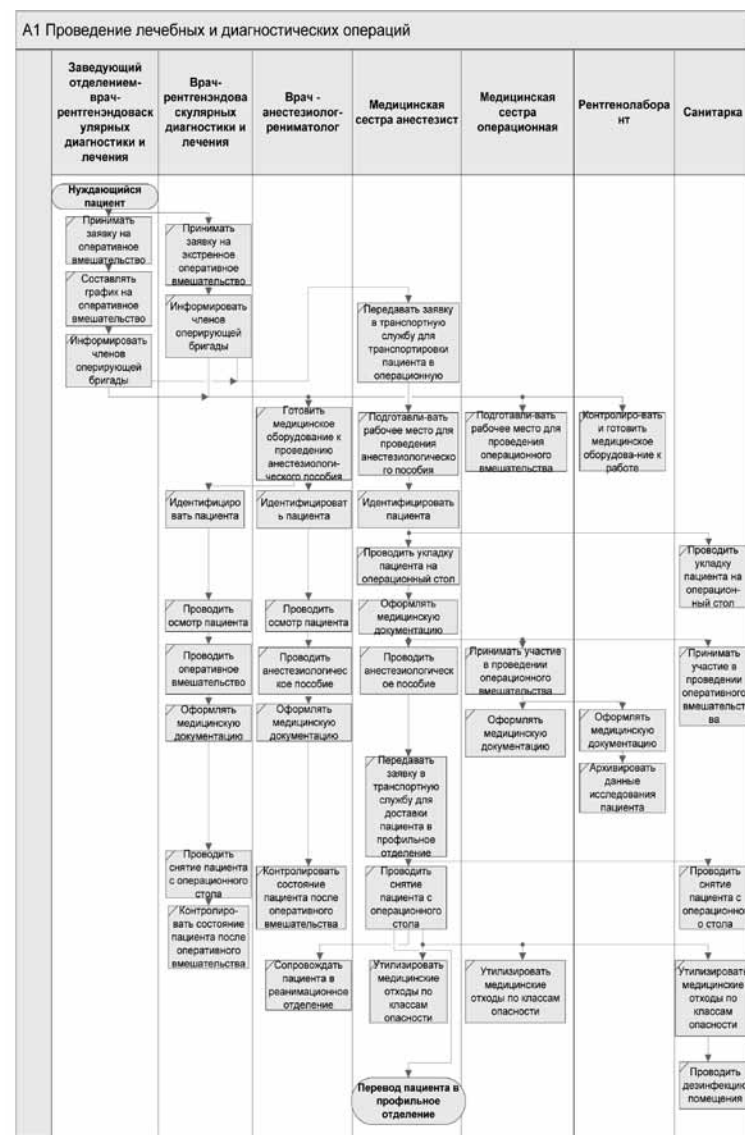
Выполняемые функции:

Выполняет в рамках процессов в соответствии с их регламентами следующие функции

Процесс «Экстренное поступление пациента»

№	Функция	Требования к срокам
1.	A1.1 Принимать, регистрировать, и проводить сортировку пациентов	
2.	A1.2 Вызывать медицинский персонал для оказания медицинской помощи	
3.	A1.3 Контролировать время нахождения пациента	
4.	A1.4 Извещать о неординарных ситуациях администрацию	
5.	A1.5 Контролировать работу бригады	

Рис. 5.



3. Отделение рентгенангиохирургических методов диагностики и лечения:

Должностные обязанности врача-рентгенангиохирурга отделения рентгенангиохирургических методов диагностики и лечения

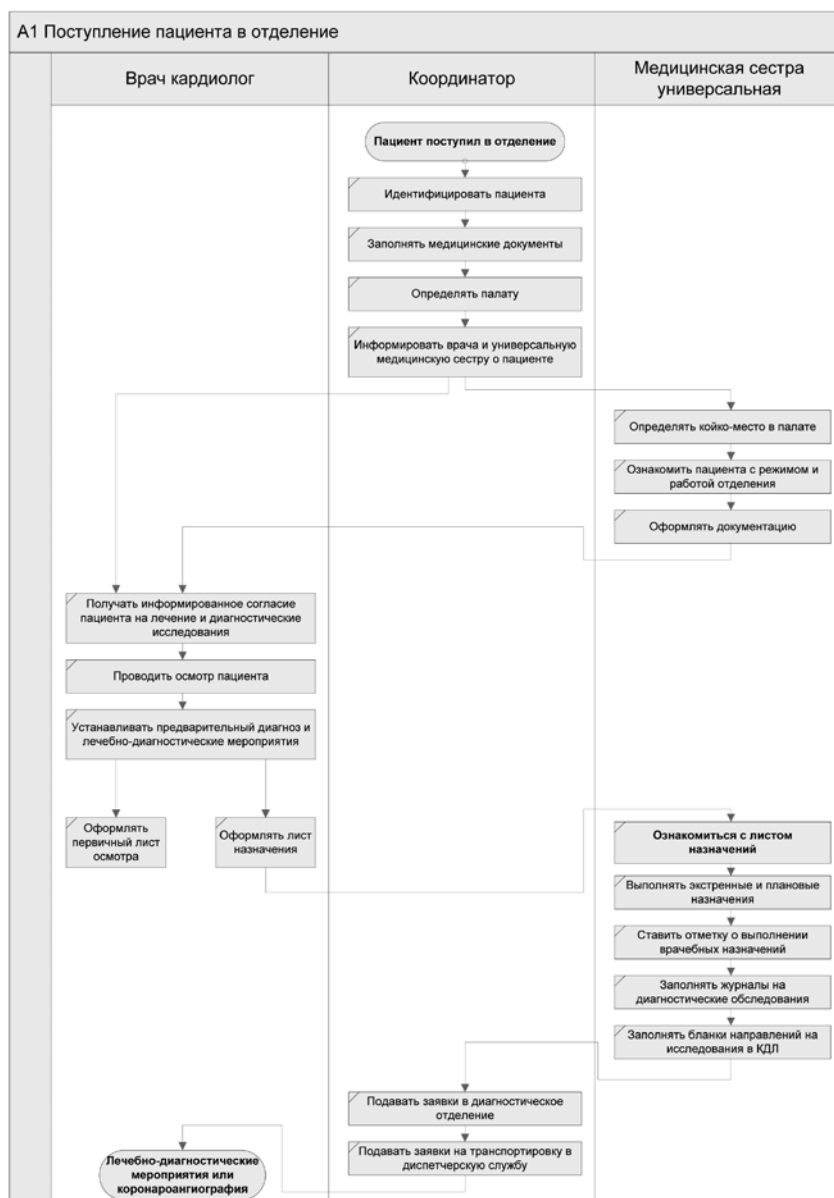
Выполняемые функции:

Выполняет в рамках процессов в соответствии с их регламентами следующие функции

Процесс «Проведение лечебных и диагностических операций»

№	Функция	Требования к срокам
1.	A1.2 Принимать заявку на экстренное оперативное вмешательство	
2.	A1.4 Информировать членов оперирующей бригады	
3.	A1.11 Идентифицировать пациента	
4.	A1.16 Проводить осмотр пациента	
5.	A1.19 Проводить оперативное вмешательство	
6.	A1.24 Оформлять медицинскую документацию	
7.	A1.30 Проводить снятие пациента с операционного стола	
8.	A1.34 Контролировать состояние пациента после оперативного вмешательства	

Рис. 6.



4. Отделение кардиологии:

Должностные обязанности медсестры универсальной отделения кардиологии

Выполняемые функции:

Выполняет в рамках процессов в соответствии с их регламентами следующие функции

Процесс «Поступление пациента в отделение»

№	Функция	Требования к срокам
1.	A1.3.10.1.1.5 Определять койко-место в палате	
2.	A1.3.10.1.1.6 Ознакомить пациента с режимом и работой отделения	
3.	A1.3.10.1.1.7 Оформлять документацию	
4.	A1.3.10.1.1.11 Ознакомиться с листом назначений	
5.	A1.3.10.1.1.14 Выполнять экстренные и плановые назначения	
6.	A1.3.10.1.1.15 Ставить отметку о выполнении врачебных назначений	
7.	A1.3.10.1.1.16 Заполнять журналы на диагностические обследования	
8.	A1.3.10.1.1.17 Заполнять бланки направлений на исследования в КДЛ	

Рис. 7.

4. Статистика госпитальной летальности при ОКС

Процессы оказания медицинской помощи пациентам с ОКС за последние годы претерпели существенные изменения. В настоящее время медицинскую помощь этим больным оказывает мультидисциплинарная бригада врачей в составе врачей-кардиологов, кардиореаниматологов, рентгенэндохирургов. Благодаря созданию круглосуточно действующей службы, проведению догоспитального тромболизиса, применению рентгенхирургических вмешательств на этапе оказания экстренной медицинской помощи удалось снизить летальность от инфаркта миокарда до 5,8%, что по сравнению в 2009 годом этот показатель лучше в 1,5 раза, максимально приближается к показателям европейских клиник (табл. 2).

Для определения эффективности процесса оказания помощи пациенту с ОКС, с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, мы с 2012 г. тотально контролируем показатель «дверь–баллон» – время от поступления пациента в ПДО до восстановления кровотока в инфаркт ассоциированной артерии. В 2012 г. он составил – 77 мин, в 2013 – 66 мин, в 2014г. уже 56 мин, что соответствует референсным показателям, рекомендуемым Европейским исследовательским проектом «Stent for life» (<http://www.stentforlife.com>).

Заключение

Мы считаем, что процессный подход является удобным инструментом в управлении МО, позволяющим в условиях дефицита ресурсов выстроить прозрачную, надежную и развивающуюся систему по достижению высокой результативности и эффективности деятельности МО.

Процессный подход позволяет создать в МО цепочку качества и внедрить понятие – «институт внутреннего потребителя». При этом должны быть созданы прозрачные согласованные индикаторы взаимодействия, характеризующие критерии качественного «предпродукта», что позволит реально создать команду единомышленников и в то же время четко разграничить персональную ответственность сотрудников за каждый этап оказания медицинской помощи.

Внедрение процессного подхода в ГАУЗ РТ БСМП при лечении пациентов с ОКС позволило уменьшить показатель «дверь–баллон» с 77 до 56 мин и снизить летальность при инфаркте миокарда с 12,3% до 5,8%, что соответствует средневропейским показателям.

Литература

1. *Ермакова С.Э.* Формирование процессно-ориентированной системы управления в медицинских организациях: Монография, – М.: МАКС Пресс, 2011. – 336 с.
2. Межгосударственный стандарт ГОСТ ISO 9000-2011 “Системы менеджмента качества. основные положения и словарь. Москва Стандартинформ 2012.
3. *Репин В.В.* Бизнес-процессы. Моделирование, внедрение, управление / М.: Манн, Иванов и Фарбер, 2013. – 512 с.
4. *Репин В.В., Елиферов В.Г.* Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов / М.: Манн, Иванов и Фарбер, 2013. – 544 с.
5. *Шило И.В.* Общий менеджмент. Учебно-методический материал. РАНХиГС ВШМБ, 2011г
6. http://www.iso.org/iso/04_concept_and_use_of_the_process_approach_for_management_systems.pdf

Таблица 2

Показатели лечения пациентов с ОКС в ГАУЗ РТ БСМП за 2009–2014 гг.

Показатель	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Число пациентов с ОИМ	921	1004	993	1077	1030	1151
Число пациентов с нестабильной стенокардией	1417	1284	1180	1154	1070	978
Число выполненных экстренных коронароангиографий пациентам с ОКС	–	–	347	527	615	687
Число выполненных коронарных ангиопластик/ ангиопластик со стентированием пациентам с ОКС	–	–	218	324	24/398	22/452
Число случаев тромболизиса в стационаре, выполненных пациентам с ОКС	163	228	120	111	49	38
Госпитальная летальность больных с ОИМ (%)	12,3%	11,3%	7,2%	6,9%	5,9%	5,8%

7. Kamashie A. and Justin Gore A. Quality in healthcare and industry. A comparative review and emerging themes. *Jornal of Management History*. Vol. 13. No.4. 2007, pp. 359-370.

8. Рыбальченко И.Е., Югай М.Т., Кадыров Ф.Н. Использование процессного подхода при проведении профосмотров в амбулаторно-поликлиническом учреждении // Менеджер здравоохранения. 2014. № 6. - С.6-14.

В.Н. Филатов
E-mail: Fvn2@yandex.ru

В.Н. Филатов, И.И. Хайруллин, Ф.Н. Кадыров Процессный подход в управлении многопрофильным стационаром как инструмент повышения его эффективности // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 84–93.

THE PROCESS APPROACH IN THE MANAGEMENT OF A MULTI-HOSPITAL, AS A TOOL IMPROVE ITS EFFICIENCY

V. N. Filatov, I.I. Khayrullin, F.N. Kadyrov

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

In view of the increasing demands from stakeholders (patients, management, insurance companies, media, etc.) to ensure the quality of health care and the implementation of the program of state guarantees in the current difficult conditions of increasing importance is the efficient and performance management of medical organisation (MO).

As part of these requirements has been widely discussed question of the necessity of building a system of quality management MO. Practical experience shows that building a systematic approach to quality management depends primarily on the availability of managerial competencies for managers and heads of departments MO, as well as their level of motivation, or resistance to organizational change.

One of the tested and proved to be a reliable tool in the management of the quality of medical practice is a process approach. With this management tool, it is possible to present the activities of MO as a chain of interrelated processes. It defines the criteria for the quality of the product, the necessary resource and regulatory support, introduces the institute of internal and external customer, which ultimately has a positive effect on the performance indicators and efficiency MO.

Key words: Process, process approach, management, medical organization.

Authors

V.N. Filatov
E-mail: Fvn2@yandex.ru

V.N. Filatov, I.I. Khayrullin, F.N. Kadyrov The process approach in the management of a multi-hospital, as a tool improve its efficiency // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 84–93.

РЕЙТИНГОВАЯ ОЦЕНКА КЛЮЧЕВЫХ ИНДИКАТОРОВ РАБОТЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

И.М. Барсукова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия

В статье проведена рейтинговая оценка 51 показателя, влияющего на работу скорой медицинской помощи, в целях выявления наиболее актуальных для повышения эффективности ее работы. Показатели рассмотрены по трем характерологическим признакам (направлениям влияния): с точки зрения влияния его на достижение оптимальных объемных показателей работы службы (количество выездов; количество лиц, получивших медицинскую помощь, в том числе на 1000 населения); с точки зрения влияния его на достижение доступности (оперативности) работы (повышение доли выездов со «временем доезда» до пациента в интервале 20 мин); с точки зрения влияния его на достижение качества оказания скорой медицинской помощи (повышение качества лечебно-диагностического процесса, снижение доли расхождения диагнозов скорой медицинской помощи с клиническими диагнозами стационаров). Использован метод экспертных оценок с вычислением весовых коэффициентов. Наиболее значимыми показателями работы скорой медицинской помощи (по всем 3-м направлениям влияния) стали: соответствие общего количества бригад численности населения обслуживаемой территории (в первую очередь – врачебных общепрофильных и фельдшерских); среднесуточная нагрузка на бригаду скорой медицинской помощи; соответствие общего числа автомобилей скорой медицинской помощи расчетным показателям. Таким образом, проведенное исследование, направленное на определение значимости показателей работы скорой медицинской помощи с использованием метода экспертных оценок позволило выделить наиболее актуальные, рекомендовать их в дальнейшем в качестве индикаторов работы скорой медицинской помощи.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, индикаторы работы скорой медицинской помощи, метод определения весовых коэффициентов.

Введение

Анализ используемых показателей работы службы скорой медицинской помощи (далее – СМП) в отраслевых статистических формах, критериях доступности и качества медицинской помощи территориальных программ государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи, показателей государственных целевых программ в области здравоохранения выявил существенную ограниченность затронутых проблем скорой медицинской помощи с точки зрения ее дальнейшего развития. Зачастую все разговоры об эффективности работы службы сводятся к показателю «доля вызовов скорой медицинской помощи со временем доезда до 20 минут». Приказы Минздрава России от 07.07.2015 N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» и от 14.05.2015 N 240 «Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями» [1, 2] также обходят стороной службу скорой медицинской помощи.

Вместе с тем, согласно Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», скорая медицинская помощь является одним из четырех видов оказания медицинской помощи, в планировании которого целесообразно использование системного подхода, характеризующегося достижением конкретных показателей (индикаторов) развития.

Цель исследования: выявить наиболее значимые показатели работы СМП, которые могут быть использованы в качестве индикаторов работы службы.

Для эффективного и гарантированного системного индикаторного прогресса, на основе анализа текущей ситуации в СМП Российской Федерации, динамики развития в предшествующие периоды, реализованных и действующих программ, политики правительства в области здравоохранения были определены комплексные и детализированные показатели (индикаторы), отражающие уровень необходимого развития скорой медицинской помощи в Российской Федерации.

Материалы и методы

Для научной оценки значимости предложенных индикаторов доступности и качества СМП был использован метод экспертных оценок – метод организации работы со специалистами-экспертами и обработки мнений экспертов [3, 4, 5]. Основными стадиями экспертного опроса стали: 1) принятие решения о необходимости проведения экспертного опроса, обусловленной необходимостью достижения поставленной цели: подбора наиболее значимых индикаторов работы СМП; 2) подбор основного состава рабочей группы для подготовки и проведения исследования; 3) разработка и утверждение технического задания на проведение экспертного опроса, разработка карты опроса; исследование проводилось в один тур путем заочного письменного заполнения карты опроса (в соответствии с полученной инструкцией) и направления карты в адрес организатора экспертизы (по классификации экспертных процедур – заочное общение без анонимности); 4) разработка регламента проведения сбора и анализа экспертных мнений (оценок); 5) подбор экспертов, формирование экспертной комиссии. Вопрос об оценке компетентности экспертов был решен следующим образом: в качестве экспертов привлекались ведущие специалисты СМП Российской Федерации (главные внештатные специалисты по скорой помощи субъектов РФ, главные врачи крупных станций СМП) (n=76); 6) проведение сбора экспертной информации; 7) анализ экспертной информации, подготовка заключительного отчета.

Согласно репрезентативной теории измерений, служащей основой теории экспертных оценок, которая связана с анализом заключений экспертов, использовалась порядковая шкала измерений качественных признаков для установления порядка между объектами, а именно: каждый индикатор был экспертно оценен по 5-балльной системе (чем выше балл, тем более значимое влияние имеет индикатор) по трем характерологическим признакам (направлениям влияния):

1 – с точки зрения влияния его на достижение оптимальных объемных показателей работы СМП (количество выездов СМП; количество лиц, получивших СМП, в том числе на 1000 населения);

2 – с точки зрения влияния его на достижение доступности (оперативности) работы СМП (повышение доли выездов со «временем доезда» до пациента в интервале 20 мин.);

3 – с точки зрения влияния его на достижение качества оказания СМП (повышение качества лечебно-диагностического процесса, снижение доли расхождения диагнозов СМП с клиническими диагнозами).

Обработка результатов экспертных оценок проводилась с использованием метода определения весовых коэффициентов, которые должны качественно отражать важность соответствующих частных критериев (показателей, индикаторов). Методика расчета включает следующее.

Величина λ_i определяет важность i -го критерия оптимальности и задает в количественном измерении предпочтение i -го критерия над другими критериями оптимальности. Весовые коэффициенты λ_i должны удовлетворять условию $\sum_{i=1}^m \lambda_i = 1$.

Эксперты оценивают важность каждого частного критерия по шкале [0–5]. При этом разрешается оценивать важность дробными величинами или приписывать одну и ту же величину из выбранной шкалы нескольким критериям. Обозначим через h_{ik} – балл i - эксперта для k -критерия, тогда

$$r_{ik} = \frac{h_{ik}}{\sum_{k=1}^m h_{ik}}, \text{ где } \sum_{k=1}^m h_{ik} \text{ – сумма } i \text{-й строки.}$$

r_{ik} – называют весом, подсчитанным для k -критерия i -м экспертом. Отсюда, учитывая, что

$$r_i = \sum_{j=1}^L r_{ji}, \quad \lambda_i = \frac{r_i}{\sum_{i=1}^m r_i}.$$

Обработка результатов экспертных оценок. Если рассматривать результаты оценок каждого из экспертов как реализации некоторой случайной величины, то к ним можно применять методы математической статистики. Среднее значение

оценки для i -го критерия $\bar{r}_i = \frac{\sum_{j=1}^L r_{ji}}{L} = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L r_{ji} = \frac{r_i}{L}$.

Среднее значение \bar{r}_i выражает коллективное мнение группы экспертов. Степень согласованности мнений экспертов характеризуется величиной $\sigma_i^2 = \frac{1}{L} \sum_{j=1}^L (r_{ji} - \bar{r}_i)^2$, называемой дисперсией оценок. Ясно, что чем меньше значение дисперсии, тем с большей уверенностью можно опираться на найденные значения \bar{r}_i оценки степени важности частного критерия $Fi(X)$. В качестве меры надёжности приведённой экспертизы принимают $\beta = \frac{\sigma_L}{r_i}$ и называют вариацией. По среднему значению оценки \bar{r}_i определяются весовые коэффициенты:

$$\lambda_i = \frac{\bar{r}_i}{\sum_{i=1}^m \bar{r}_i}, i = \overline{1, m}.$$

Все предложенные на рассмотрение экспертов индикаторы были проранжированы с точки зрения значимости результатов, масштабности и влияния на состояние СМП. В результате анализа полученных результатов по каждому направлению влияния были выделены группы индикаторов по степени приоритета (влияния):

1-я группа – показатели с очень высоким приоритетом (с уровнем весового коэффициента 0,04 и более);

2-я группа – показатели с высоким приори-

тетом (с уровнем весового коэффициента $0,03 \leq \lambda_i < 0,04$)

3-я группа – показатели со средним приоритетом (с уровнем весового коэффициента $0,02 \leq \lambda_i < 0,03$);

4-я группа – показатели с низким приоритетом (с уровнем весового коэффициента $0,01 \leq \lambda_i < 0,02$);

5 группа – показатели с крайне низким приоритетом (с уровнем среднего балла менее 0,01).

Результаты исследования

Результаты вычисления весовых коэффициентов следующие (табл. 1):

Таблица 1

Весовые коэффициенты показателей работы скорой медицинской помощи*

Факторные показатели		Результирующие показатели (группа приоритета)		
Группы показателей	Показатели СМП	Объемные показатели работы СМП	Доступность СМП	Качество оказания СМП
1	2	3	4	5
1. Обеспеченность бригадами СМП и характер их использования	1.1 соответствие общего количества бригад численности населения обслуживаемой территории, в том числе:	1	2	3
	1.1.1 фельдшерских	2	2	3
	1.1.2 врачебных общепрофильных	2	3	3
	1.1.3 специализированных	2	3	3
	1.2 среднесуточная нагрузка на бригаду СМП	1	2	3
	1.3 профильность использования бригад СМП	3	4	3
	1.4 объемы непрофильной работы (дежурства на мероприятиях, плановые перевозки, амбулаторные больные и др.)	1	3	4
2. Состояние автопарка СМП	2.1 соответствие общего числа автомобилей СМП расчетным показателям	1	2	3
	2.2 соответствие класса автомобилей СМП профилю бригад (в соответствии с Порядком оказания СМП):	4	4	3
	2.2.1 класса А (транспортных)	4	4	3
	2.2.2 класса В (общепрофильных)	4	4	3
	2.2.3. класса С (реанимобилей)	4	4	3
	2.3 обеспеченность автомобилями СМП со сроками эксплуатации < 5 лет	3	3	4
3. Оснащенность бригад СМП	3.1 оборудованием	5	5	3
	3.2 медикаментами	5	5	3
	3.3 медицинскими изделиями	5	5	3
4. Обеспеченность средствами связи	4.1 рациями	4	2	4
	4.2 мобильной связью	4	2	4

Факторные показатели		Результующие показатели (группа приоритета)		
Группы показателей	Показатели СМП	Объемные показатели работы СМП	Доступность СМП	Качество оказания СМП
1	2	3	4	5
5. Состояния информатизации и автоматизации службы СМП	5.1 наличие автоматиз. систем управления выездными бригадами СМП	4	3	4
	5.2 наличие системы навигации	4	2	4
	5.3 наличие централизованных диспетчерских служб (оперативных отделов)	4	3	4
	5.4 наличие круглосуточных дистанционных консультативных отделов	4	4	3
6. Кадровые ресурсы	6.1 укомплектованность врачами СМП	4	4	3
	6.2 укомплектованность фельдшерами СМП	4	3	3
	6.3 число врачей СМП, имеющих сертификат специалиста СМП	5	5	3
	6.4 число фельдшеров СМП, имеющих сертификат специалиста СМП	5	5	3
	6.5 число врачей СМП, прошедших повышение квалиф. в течение 5 лет	5	5	3
	6.6 число фельдшеров СМП, прошедших повышение квалификации в течение 5 лет	5	5	3
	6.7 число врачей СМП, имеющих квалификационную категорию	5	5	3
	6.8 число фельдшеров СМП, имеющих квалификационную категорию	5	5	3
7. Финансово-экономические аспекты	7.1 Уровень финансирования организации СМП	3	4	3
	7.2 Способы оплаты СМП:			
	7.2.1 По подушевому нормативу	2	4	4
	7.2.2 Оплата за вызов СМП	1	4	4
	7.2.3 Смешанный вариант оплаты	3	4	4
	7.3 Наличие тарифов на оказание мед. помощи (в целом), в том числе:	4	4	3
	7.3.1 На проведение тромболитической терапии	5	4	3
	7.3.2 На медицинскую эвакуацию	4	4	4
	7.3.2 По неотложной помощи	5	4	4
	7.3.3 Другие тарифы	4	4	4

Факторные показатели		Результирующие показатели (группа приоритета)		
Группы показателей	Показатели СМП	Объемные показатели работы СМП	Доступность СМП	Качество оказания СМП
1	2	3	4	5
8. Региональные особенности работы СМП	8.1 Протяженность зоны обслуживания	3	2	4
	8.2 Расположение станций (отделений) СМП	3	2	4
	8.3 Плотность населения на территории обслуживания	4	2	5
	8.4 Наличие дорог и их состояние	4	2	4
	8.5 Климатические особенности	4	3	4
	8.5 Географические особенности (горные, труднодоступные районы, сезонность навигации и др.)	3	2	4
	8.6 Демографические особенности	1	5	5
9. Уровень развития санавиации	9.1 Уровень развития санитарной авиации	5	3	4
10. Преимущество в оказании СМП	10.1 Наличие стационарных отделений СМП (взамен типовых приемных отделений)	4	4	4
11. Деятельность контролирующих органов	11.1 Создание службы качества медицинской помощи в медицинской организации СМП (службы внутреннего контроля)	4	3	3
	11.2 Контроль со стороны страховых медицинских организаций и территориального фонда ОМС	4	4	3
	11.3 Контроль со стороны органов управления здравоохранением (министерства, департамента, комитета, отдела и др.), Росздравнадзора, Роспотребнадзора и др.	5	3	3

*Оттенками серого цвета обозначены уровни приоритета (значимости) показателя:

1-я группа – показатели с очень высоким приоритетом (с уровнем весового коэффициента 0,04 и более)

2-я группа – показатели с высоким приоритетом (с уровнем весового коэффициента $0,03 \leq \lambda_i < 0,04$)

3-я группа – показатели со средним приоритетом (с уровнем весового коэффициента $0,02 \leq \lambda_i < 0,03$)

4-я группа – показатели с низким приоритетом (с уровнем весового коэффициента $0,01 \leq \lambda_i < 0,02$)

5-я группа – показатели с крайне низким приоритетом (с уровнем весового коэффициента менее 0,01).

Выводы

В результате анализа выделены наиболее значимые показатели работы СМП:

1) с точки зрения влияния его на достижение оптимальных объемных показателей работы СМП (количество выездов СМП; количество лиц, получивших СМП, в том числе на 1000 населения) (в порядке убывания): среднесуточная нагрузка на бригаду СМП; демографические

особенности региона; способы оплаты СМП; объемы непрофильной работы (дежурства на мероприятиях, плановые перевозки, амбулаторные больные и др.); соответствие общего количества бригад численности населения обслуживаемой территории; соответствие общего числа автомобилей СМП расчетным показателям (фельдшерских, врачебных общепрофильных, специализированных).

2) с точки зрения влияния его на достижение доступности (оперативности) работы СМП (повышение доли выездов со «временем доезда» до пациента в интервале 20 мин) (в порядке убывания): соответствие общего количества бригад численности населения обслуживаемой территории (в первую очередь – фельдшерских); обеспеченность связью (мобильной связью и рациями); среднесуточная нагрузка на бригаду СМП; соответствие общего числа автомобилей СМП расчетным показателям; наличие системы навигации; протяженность зоны обслуживания; расположение станций (отделений) СМП; плотность проживания населения в зоне обслуживания; наличие дорог и их состояние; географические особенности (горные, труднодоступные районы, сезонность навигации и др.).

3) с точки зрения влияния его на достижение качества оказания СМП (повышение качества лечебно-диагностического процесса, снижение доли расхождения диагнозов СМП с клиническими диагнозами) (в порядке убывания): оснащенность бригад СМП (оборудованием, медикаментами, медицинскими изделиями); соответствие общего количества бригад численности населения обслуживаемой территории (фельдшерских, врачебных общепрофильных, специализированных); среднесуточная нагрузка на бригаду СМП; профильность использования бригад СМП; число врачей (фельдшеров) СМП, имеющих сертификат специалиста СМП; число врачей (фельдшеров) СМП, прошедших повышение квалификации в течение 5 лет; укомплектованность врачами и фельдшерами СМП; соответствие класса автомобилей СМП профилю бригад; соответствие общего числа автомобилей СМП расчетным показателям; наличие тарифов на оказание СМП; создание службы качества медицинской помощи в СМП; наличие круглосуточных дистанционных консультативных отделов; контроль со стороны органов управления здравоохранением.

Проведенное ранжирование показателей с учетом приоритетов (значимости) показателей СМП по направлениям влияния, несомненно, является наиболее обоснованным и целесообразным. Однако, учитывая то обстоятельство, что многие из рассматриваемых показателей пересекаются или взаимосвязаны друг с другом, мы провели анализ общих (суммарных) весовых коэффициентов, наиболее значимыми показателями работы СМП (по всем трем направлениям влияния) стали:

– обеспеченность бригадами СМП и характер их использования: соответствие обще-

го количества бригад численности населения обслуживаемой территории, в первую очередь фельдшерских и врачебных общепрофильных; среднесуточная нагрузка на бригаду СМП;

– состояние автопарка СМП: соответствие общего числа автомобилей СМП расчетным показателям.

Именно эти показатели являются важнейшими как в выполнении необходимых объемов работы СМП (количества вызовов), так и в обеспечении доступности и качества работы службы. Они неразрывно связаны друг с другом и отражают уровень кадрового и материально-технического обеспечения скорой медицинской помощи.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование, направленное на определение значимости показателей работы СМП (исследовался 51 показатель) с использованием метода экспертных оценок (76 экспертов) позволило выделить наиболее актуальные, рекомендовать их в дальнейшем в качестве индикаторов работы СМП.

Стратегия развития СМП в значительной мере зависит от эффективности управления, взвешенной оценки, целесообразности и приоритета выполнения тех или иных мероприятий по достижению целевых индикаторов с одной стороны, а с другой стороны – имеющихся возможностей государства. Реальность достижения целевых значений индикаторов доступности и качества СМП в значительной мере зависит от возможности обеспечения необходимых финансовых, материальных и кадровых ресурсов.

Реализация обозначенных направлений развития СМП позволит обеспечить создание системы скорой медицинской помощи, позволяющей оказывать доступную и качественную медицинскую помощь на основе единых требований и подходов с учетом передовых достижений научно-технического прогресса, которая будет являться залогом устойчивого социально-экономического развития в долгосрочной перспективе.

Литература

1. Приказ Минздрава России от 07.07.2015 N 422ан «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
2. Приказ Минздрава России от 14.05.2015 N 240 «Об утверждении Методических рекомендаций по проведению независимой оценки

качества оказания услуг медицинскими организациями».

3. Орлов, А.И. Экспертные оценки: учебное пособие. – М., 2002. – 31 с. – Режим доступа: <http://orlovs.pp.ru/stat.php#k4>.

4. Электронный учебник по статистике

StatSoft. - Режим доступа: <http://www.statsoft.ru>.

5. Основные методы статистического исследования: методические указания для студентов, клинических ординаторов и аспирантов/под ред. Н.И. Вишнякова. – СПб.: СПбГМУ им. И.П. Павлова, 1997. – 101с.

И.М. Барсукова

E-mail: ibim-64@mail.ru

И.М. Барсукова Рейтинговая оценка ключевых индикаторов работы скорой медицинской помощи // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 94–100.

RATING ASSESSMENT OF KEY INDICATORS OF WORK OF THE EMERGENCY MEDICAL SERVICE

I.M. Barsukova

The St. Petersburg research institute of ambulance of I.I. Dzhanlidze, St. Petersburg, Russia

In article the rating assessment of 51 indicators influencing work of an emergency medical service for identification of the most actual for increase of efficiency of its work is carried out. Indicators are considered on three characterologic signs (the directions of influence): from the point of view of its influence on achievement of optimum volume indicators of work of service (number of departures; number of the persons who received medical care including on 1000 population); from the point of view of its influence on achievement of availability (efficiency) of work (increase of a share of departures with «arrival time» to the patient in the range of 20 min) ; from the point of view of its influence on achievement of quality of rendering an emergency medical service (improvement of quality of medical and diagnostic process, decrease in a share of a divergence of diagnoses of an emergency medical service with clinical diagnoses of hospitals). The method of expert evaluations with calculation of weight coefficients is used. The most significant indicators of work of an emergency medical service (in the all 3rd directions of influence) became: compliance of total of crews of population of the served territory (first of all - medical all-profile and medical assistant's); average daily load of crew of an emergency medical service; compliance of total number of cars of an emergency medical service to settlement indicators. Thus, the conducted research directed on determination of the importance of indicators of work of an emergency medical service with use of method of expert evaluations allowed to allocate the most actual, to recommend them further as indicators of work of an emergency medical service..

Keywords: emergency medical service, indicators of work of an emergency medical service, method of determination of weight coefficients.

Authors

I.M. Barsukova

E-mail: ibim-64@mail.ru

I.M. Barsukova Rating assessment of key indicators of work of the emergency medical service // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 94–100.

ВАРИАНТ ГЕРПЕС-АССОЦИИРОВАННОЙ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ С СИНДРОМОМ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

С.В. Лобзин, В.И. Головкин, М.В. Фоминцева, Е.А. Юркина, И.И. Кула

Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

В статье приводится собственное клиническое наблюдение ассоциации нейротропных герпетических вирусов и демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе. В качестве этиологической и патогенетической диагностики проведено тщательное иммунологическое и иммуногенетическое обследование.

Ключевые слова: герпес, рассеянный склероз, лейкоцитарное фенотипирование, свободные легкие лямбда-цепи иммуноглобулинов в спинномозговой жидкости.

Введение

Многие инфекционные заболеваний нервной системы остаются в настоящее время этиологически неverifiedированными. С другой стороны, при «традиционно» неинфекционных или этиологически «спорных» хронических неврологических заболеваниях (например, рассеянный склероз) нередко выявляют присутствие различных инфекционных агентов, роль которых остается неясной. Как правило, это является следствием недостаточно комплексной и настойчивой диагностики, и, следовательно, влечёт за собой неадекватное лечение.

Цель работы. На конкретном клиническом примере провести этиологическую и патогенетическую диагностику герпес-ассоциированного варианта демиелинизирующего процесса центральной нервной системы.

Материалы и методы исследования

Анализ истории болезни больного Е. и касающихся этого случая некоторых источников отечественной и зарубежной литературы.

Результаты и их обсуждение

Больной Е., 24 года, программист поступил в клинику в апреле 2015 г. в плановом порядке для лечения и обследования. Жалобы: шаткость при ходьбе, дрожание в руках, возникающее при волнении, ощущение «жжения» в левой руке, тревожность, нарушение сна. Анамнез: Считает себя больным с сентября 2008 г., когда среди ночи проснулся и почувствовал «онемение» левой половины тела, возникла шаткость при ходьбе. За несколько дней до этого перенёс переохлаждение. В больнице по месту жительства (г. Барнаул) по данным МРТ головного мозга диагностировали лакунарный инсульт. После лечения симптомы

постепенно регрессировали. Через год во время ОРЗ стал ощущать боль в глазах при их движении, появление вспышек света, белых кругов, плавающих черных точек. В июне 2014 года без дополнительных причин появилось ощущение «жжения» двух предплечий. Лечился в стационаре с диагнозом: «Ипохондрическое расстройство». Нарушения чувствительности уменьшились и больной приступил к работе. Неврологический статус при поступлении в клинику: Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде в обе стороны, незначительное снижение мышечного тонуса в руках и ногах (симптом двойного складывания). Сила мышц 5 баллов. Глубокие рефлексы с рук равномерно оживлены, положительный симптом Якобсона–Ласка слева, коленные – S>D, ахилловы – D=S, непостоянный симптом Бабинского слева. Кожные брюшные рефлексы слева снижены. Координаторные пробы: пальценосовую и пальцемолоточковую пробу выполняет с интенционным тремором больше слева. Пяточно-коленную пробу выполняет с незначительной интенцией с обеих сторон. В позе Ромберга – пошатывание. Укорочение вибрационной чувствительности до рёберных дуг. Функцию тазовых органов контролирует.

Общий анализ ликвора от 13.04.2015: белок – 0,394 г/л, глюкоза – 3,3 ммоль/л, цитоз – 26/3, нейтрофилы – 7,7%, моноциты – 7,7%, лимфоциты – 84,6%.

МРТ: многоочаговое поражение белого вещества головного мозга демиелинизирующего характера в стадии ремиссии, органической патологии в шейном отделе спинного мозга не выявлено (рис. 1, 2).

ЭНМГ: данные за нарушение проведения по сенсорным и моторным волокнам нервов рук не определяются.

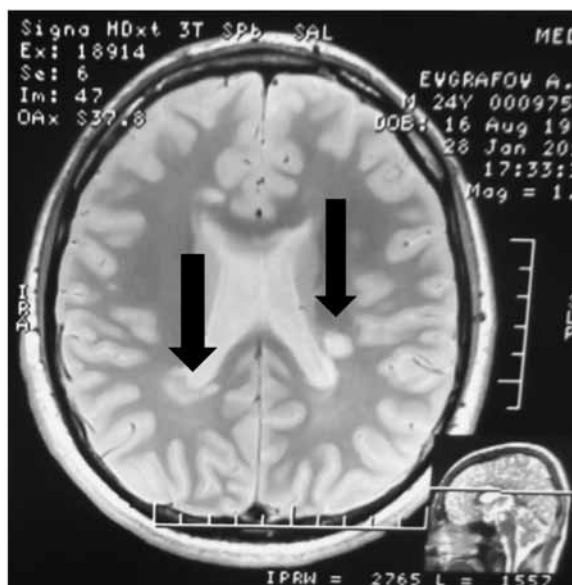


Рис. 1. МРТ-очаги перивентрикулярной демиелинизации



Рис. 2. МРТ-симптом «палец Доусона», характерный для рассеянного склероза

Глазное дно: ДЗН бледно-розовые, контуры четкие, сосудистый пучок по центру. артерии сужены, вены нормального калибра. Данных за застой дисков зрительных нервов нет.

Лабораторные исследования: Анти -ТПО – 99.300 МЕд/мл (0,000-50,000), св.Т3,Т4, ТТГ в

норме, антитела к двуспиральной ДНК 15,2 (0–25) Е/мл, С-РБ, РФ, кардиолипидные антитела (-), IgG к ВПГ 1,2 - 1:800 (норма < 1:100), IgG к ВЭБ (NA) С=140 у.е./мл (норма С < 17 у.е./мл), ПЦР ВГ 6 и 7 (+). Результаты иммунологического обследования приведены в табл.1

Таблица 1

Комплексная иммунологическая диагностика рассеянного склероза

Тест	результат	норма	
Изофокусирование IgG в СМЖ	олигоклональный (ОСВ)	не выявлен	
Изофокусирование IgG в крови	поликлональный (2 тип синтеза)	не выявлен	
СЛЦ каппа в СМЖ	0,333 мкг/мл	0–0,5	
СЛЦ каппа в крови	17,98 мкг/мл	3,35–27,3	
СЛЦ лямбда в СМЖ	0,483 мкг/мл	0–0,001	
СЛЦ лямбда в крови	17,26 мкг/мл	3,6–26,6	
BDNF	14,00 пг/мл	>30	
Функциональная активность лимфоцитов			
Спонтанная пролиферация (3-суточная культура)	0,8	0,5–1,5%	
ФГА(15 мкг/мл) индекс стимуляции	36,8	13,0–60,0	
PWM(5 мкг/мл) индекс стимуляции	3,4	3,0–10,0	
Спонтанная пролиферация(7-и суточная культура)	1,2	0,5–2,0%	
ОБМ (2,5мг/мл) индекс стимуляции	0,7	0,0–1,1	
ОБМ (15 мг/мл) индекс стимуляции	1,0	0,0–1,1	
Параметры цитокинового звена иммунитета			
Тест	спонтанная продукция	индуцированная продукция	содержание в сыворотке
TNF α	2(7–30)	577(2810–5700)	1(0–6)pg/ml
IFN γ	2(0–6)	2548(281–4335)	2(0–10)pg/ml

Лейкоцитарное фенотипирование (HLA): выявлены антигены А3, А25, В8, В44, антиген В-27 не выявлен.

Учитывая наличие антител к антигенам вирусов герпеса и положительной ПЦР с праймерами ДНК ВГ- 6 и 7 типа, проведено лечение немецкими нозодными препаратами фирмы Hell Herpes simplex nozode injel forte, Herpes zoster nozode injel forte, а также отечественным индуктором интерферона амиксином и иммуномодулятором ликопидом. После лечения в проведённой ПЦР в условиях реального времени ДНК вирусов группы герпеса не обнаружена (табл.2).

Таблица 2

Результаты лечения герпетической инфекции у больного Е. противовирусными препаратами

ДНК EBV, копий/10 ⁵ клеток Исследование выполнено методом Real Time PCR	не обнаружено
ДНК CMV, копий/10 ⁵ клеток Исследование выполнено методом Real Time PCR	не обнаружено
ДНК HHV- 6, копий/10 ⁵ клеток Исследование выполнено методом Real Time PCR	не обнаружено

ДНК-содержащие вирусы герпеса и ядра клеток организма человека несут в себе перекрёстно-реагирующие антигены, которые для паразита играют защитную роль, а для организма хозяина могут стать пусковым механизмом аутоиммунного заболевания.

Т-клетки могут распознавать антиген только в том случае, если он при воздействии гамма-ИФН или ФНОα, продуцируемого активированными Т-клетками-хелперами 1 типа, в виде пептида экспрессирован на клеточной мембране в комплексе с собственной HLA-молекулой, т.н. феномен HLA-рестрикции. В анализах больного Е. индукция провоспалительных цитокинов гамма-интерферона и фактора некроза опухолей альфа была нормальной и клеточная сенсибилизация, характерная для активной воспалительной демиелинизации при рассеянном склерозе [1], отсутствовала. Из-за сходства в строении некоторых эпитопов антигенов HLA и антигенов вирусов (антигенная мимикрия) иммунный ответ на них может не развиваться. С другой стороны, при взаимодействии с вирусами эпитопы молекул HLA могут модифицироваться так, что распознаются как чужие и на них развивается аутоиммунная реакция [2].

Известно, что хроническая инфекция в ЦНС (ЦМВ, ВЭБ, ВПГ -1, -2, ВГ- 6) сопровождается появлением в ликворе таких маркеров иммунологически-опосредованного демиелинизирующего поражения ЦНС, как олигоклональные IgG и свободные легкие цепи, при этом в работах некоторых авторов [3] было показано, что СЛЦ-лямбда выявляются в 3 раза чаще, чем СЛЦ-каппа, выявление которых является маркером интратекального синтеза противомозговых антител при рассеянном склерозе [4]. В данном случае заболевание, по-видимому, началось по типу острого глиоза, расцененного при первичном МРТ-обследовании как лакунарный инсульт. Выявление антител к антигенам группы герпеса и появление в ликворе лямбда-цепей иммуноглобулинов указывает на проникновение вирусов в клетки ЦНС. Лейкоцитарное фенотипирование не выявило типичного для рассеянного склероза гаплотипа HLA 1 класса – А3-В7, что указывает на синдромность пирамидно-мозжечковой симптоматики, а не на нозологическую её принадлежность [5]. Отсутствие поражения зрительного нерва, спинного мозга и отёка очагов при их нейровизуализации с контрастированием указывает на ограниченность вовлечения ЦНС в патологический процесс и перспективу адекватного лечения. Проведённое противогерпетическое и иммуномодулирующее лечение продемонстрировало положительный лабораторный эффект. Следующим этапом терапии должно являться назначение длительного курса препаратов, вызывающих толерантность к миелиновым антигенам (копаксон, милорал и др.).

Заключение

Таким образом, у молодого мужчины остро развилась пирамидно-мозжечковая симптоматика, напоминающая рассеянный склероз, при этом на МРТ обнаружена демиелинизация белого вещества головного мозга. Однако при дальнейшем обследовании выявлено наличие противогерпетических антител и интратекальный синтез лёгких лямбда-цепей иммуноглобулинов, характерный для инфекционного поражения ЦНС, что позволило интерпретировать случай как герпес-ассоциированный синдром рассеянного склероза.

Литература.

1. Doyle, M.V. Иммунорегуляция при толерантности и аутоиммунитете / M.V. Doyle, D.E. Parks, C. G. Romball, W. O. Weigle // В кн.:

Механизмы иммунопатологии: пер. с англ./ Под ред. С. Коена, П.А.Уорда, Р.Т.Мак-Класки. – М.: Медицина, 1983. – С.126–164.

2. *Вайншенкер, Ю. И.* Хроническая хламидийная инфекция как причина демиелинизации центральной нервной системы / Ю.И. Вайншенкер, И. М. Ивченко, И. В. Нуралова и др. // Вестн. СПбГУ, 2009. – Сер. 11. – В. 1. – С. 91–97.

3. *Зарецкая, Ю.М.* Клиническая иммуногенетика/ Ю.М. Зарецкая. М.: Медицина, 1983. – 208с.

4. *Бисага, Г. Н.* Лёгкие цепи иммуноглобулинов цереброспинальной жидкости при определении активности патологического процесса/ Г.Н Бисага // В кн.: Головкин В.И., Калинина Н.М. (ред.). Иммуноопосредованный ремитирующий рассеянный склероз, СПб.: «Роза мира», 2003. – С. 51–65.

5. *Головкин, В. И.* Диагностика и патогенетическая терапия рассеянного склероза: автореф. дисс. докт. мед. наук./Головкин Владимир Иванович. – СПб, 1992. – 32с.

С.В. Лобзин

E-mail: Sergei.Lobzin@spbmapo.ru

С. В. Лобзин, В. И. Головкин, М. В. Фоминцева, Е.А. Юркина, И. И. Кула Вариант герпес-ассоциированной демиелинизации с синдромом рассеянного склероза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 101–104.

VARIANT OF HERPES-ASSOCIATED DEMYELINATION WITH MULTIPLE SCLEROSIS SYNDROME

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, M.V. Fomintseva, E.A. Yurkina, I.I. Kula

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

The article presents its own clinical observation of the association of neurotropic herpes viruses with demyelinating process in the central nervous system.

An in-depth immunological and immunogenetic examination is carried out as an etiologic and pathogenetic diagnosis.

Key words: herpes virus, multiple sclerosis, leukocyte phenotyping, free light chain lambda immunoglobulins in cerebrospinal fluid.

Authors

S.V. Lobzin

E-mail: Sergei.Lobzin@spbmapo.ru

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, M.V. Fomintseva, E.A. Yurkina, I.I. Kula Variant of herpes-associated demyelination with multiple sclerosis syndrome // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 101–104.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ: ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И МИОКАРДИТ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

И. Ю. Лукьянова¹, Т. П. Мишина¹, Р. А. Моисеева²

¹ Северо-Западный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГУЗ №17 «Городская Александровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Миокардит – это патологическое состояние, при котором в миокарде протекает активный воспалительный процесс с некрозом кардиомиоцитов. Специфических клинических признаков миокардита не существует, и нередко это заболевание может быть принято за острый коронарный синдром (ОКС). Каждый клинический случай миокардита позволяет накапливать врачебный опыт и корректно проводить дифференциальную диагностику с такой наиболее часто встречающейся патологией, как ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, миокардит, ЭКГ диагностика, тропонин, диагностическая коронароангиография.

Введение в практическую медицину понятия «острый коронарный синдром» (ОКС) позволило оптимизировать лечебную тактику для больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Для этой группы больных доказаны преимущества ранней инвазивной тактики лечения, оптимальный результат которой достигается, если от начала первого контакта с медицинским работником проходит не более 90 минут [1]. Однако в работе городских сосудистых центров (кардиология) отмечается значительный рост количества диагностических коронароангиографий (КАГ) при относительно стабильном числе проведенных инвазивных вмешательств [2]. При изучении историй болезней, среди больных без инвазивных вмешательств можно выделить группу больных с миокардитом.

Миокардит – это воспаление миокарда. Выделяют изолированное поражение миокарда (первичные миокардиты) и сопряженное с системными патологическими процессами (вторичные миокардиты). Заболевание чаще развивается в молодом возрасте у мужчин [3]. В настоящее время его наличие подтверждается использованием современных неинвазивных методов обследования и гистологическим исследованием ткани сердца. Однако разнообразное клиническое течение и отсутствие доступных, безопасных и точных неинвазивных диагностических методов остаются основными препятствиями на пути ранней диагностики этого заболевания [4].

Клиническая картина острого миокардита является неспецифической и может протекать по коронарному, декомпенсационному, аритми-

ческому, тромбоэмболическому, малосимптомному и смешанному типам. Дифференциальная диагностика миокардита и ОКС является актуальной задачей, так как заболевания имеют различные риски осложнений, прогноз и лечение.

Течение миокардита по «коронарному типу» легко может быть принято за ОКС, к которому в дальнейшем может быть применен соответствующий алгоритм лечения и диагностики. Клиническая картина коронарного типа миокардита включает в себя: боль в грудной клетке, изменения сегмента ST на ЭКГ и повышение биохимических маркеров повреждения миокарда при наличии ангиографически нормальных коронарных артерий или с незначительным их поражением [5, 6, 7, 8].

По этиологии выделяют инфекционно-иммунный, инфекционный, аутоиммунный, токсико-иммунный миокардиты. На сегодня вирусная инвазия рассматривается как основная ведущая причина болезни [3]. Для миокардита можно выделить продромальный период, период клинического манифеста и период выздоровления.

Продолжительность продромального периода занимает около недели. У больного может наблюдаться лихорадка, миалгии, артралгии, слабость, чувство нехватки воздуха, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта.

В период клинического манифеста появляется боль за грудиной, которая в ряде случаев сопровождается изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ).

Специфических изменений ЭКГ при миокардите нет, но они могут проявляться в виде изменений зубца Т и подъема сегмента ST. На самом деле, в отличие от острого коронарно-

го синдрома, еще примерно в 51–85% случаев, подъем сегмента ST может сопровождать другие заболевания или состояния [9]. Такими заболеваниями/состояниями могут быть: острый миокардит, острый перикардит, кардиомиопатия «takotsubo», аневризма левого желудочка, острое расслоение аорты, легочная тромбоэмболия, состояние после электрической кардиоверсии, стенокардия Принцметала, доброкачественная ранняя реполяризации, острый геморрагический инсульт и другие. В то же время эти же состояния могут сопровождаться болью в грудной клетке.

Если в дополнение к клинической картине (боль в груди) к электрокардиографическим изменениям добавляется повышение уровня маркеров некроза миокарда, то КАГ остается главным методом визуальной диагностики ОКС и других патологий со схожей симптоматикой.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ) в основном обусловлен тромбозом коронарных артерий. Однако этот патофизиологический критерий не всегда сопровождает ОИМ, и в ряде случаев при КАГ не выявляется острого тромбоза, свидетельствующего о тяжелом обструктивном атеросклеротическом заболевании [10, 11]. Подобные варианты результатов КАГ у пациентов с ОКС присутствуют в 9–31% у женщин и в 4–14% у мужчин [12, 13, 14, 15]. Так одной из причин ОИМ, протекающего без обструкции, может быть спазм коронарных артерий. В таком случае можно иметь четыре одинаковых составляющих как для ОИМ, так и для миокардита – боль в груди, изменения на ЭКГ, повышение маркеров некроза миокарда и нормальные сосуды при ангиографическом обследовании [3].

Повышение маркеров некроза миокарда у больных миокардитом могут сочетаться с увеличением таких показателей, как α - и γ -глобулины, сиаловые кислоты, С-реактивный белок, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназа, фибриноген. Также происходит повышение уровня цитокинов (интерлейкина-10, интерлейкина-12, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ). Как правило, наблюдается большее повышение тропонинов, чем МВ-фракции креатинфосфокиназы [16]. Выявление антимиеокардиальных антител дает наиболее важную информацию и указывает на аутоиммунный характер заболевания, но отсутствие повышения данного параметра не исключает наличие миокардита [16].

Следующим методом дифференциальной диагностики является эхокардиография (ЭхоКГ).

Сегментарные нарушения сократимости стенок левого желудочка выявляются у 64% больных и включают в себя гипокинез или акинез, нередко выявляются внутрисполостные тромбы и утолщение миокарда вследствие воспаления. Чувствительность метода эхокардиографии для диагностики миокардита очень низкая, так как поражение сердца локализуется в интрамуральной и/или эпикардимальной области, но никогда не бывает трансмуральным [17]. Все эти признаки не являются специфичными и не могут правильно интерпретироваться вне сравнения с предыдущими исследованиями и остальными данными.

Магнитно-резонансная томография сердца является информативным методом визуализации очагов воспаления и некроза в миокарде и позволяет сформировать четкие рекомендации, из каких зон необходимо получить биоптаты.

«Золотым стандартом» в постановке диагноза «миокардит» является эндокардиальная биопсия, оценка результатов которой проводится по Далласским диагностическим критериям.

В заключение нужно отметить, что для миокардита нет ни одного патогномоничного симптома, а разнообразная клиническая симптоматика и отсутствие специфических методов верификации заболевания требуют полноценного дифференциального диагноза.

Следует также учитывать неодинаковые диагностическо-лечебные возможности различных медицинских учреждений, которые в большинстве случаев не позволяют провести обследование больных с подозрением на миокардит в полном объеме. Представляется целесообразным разработать собственную тактику ведения этой группы больных с учетом имеющихся общепризнанных рекомендаций и возможностей лечебного учреждения, где находятся пациенты.

Представленный нами клинический случай демонстрирует одну из трудных проблем клинической кардиологии – диагностику миокардита.

Материал публикуется с согласия пациента.

Больной К., 28 лет, находился в кардиологическом отделении Регионального сосудистого центра Александровской больницы 12 дней.

Был доставлен в 8.00 часов утра в блок интенсивной терапии бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: ИБС, ОКС (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST).

Считал себя больным с вечера предыдущего дня, когда впервые появились боли за грудиной с иррадиацией в левую руку. Накануне, придя с

работы (работал фрезеровщиком), почувствовал слабость, боль в левой половине грудной клетки и левой руке. Утром, после пробуждения, отметил, что боль сохранилась и приобрела более интенсивный характер. Вызвал скорую медицинскую помощь.

При осмотре больного: сознание ясное, кожные покровы умеренно бледные, влажные. Больной повышенного питания. Пульс – 78 в минуту, АД 100/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, первый тон на верхушке ослаблен. Частота дыханий 18 в минуту. Дыхание жесткое без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления без особенностей (со слов).

Интерпретация ЭКГ в день поступления: ритм синусовый с частотой 75 в минуту, острые очаговые изменения (трансмуральное повреждение) в ниже-верхушечно-боковых отделах (рис. 1).

Результаты анализов в день поступления (1-й день): показатели клинического анализа крови в пределах нормы, общий анализ мочи: плотность – 1030, pH – 6,0, белок – 0,078 г/л., биохимический анализ крови: общий холестерин – 5,70 ммоль/л, АЛТ – 87 U/L, АСТ – 110 U/L, КФК-А – 723 U/L, СК-МВ – 72 U/L, LDH-A – 816 ммоль/л, TnI I – 22,555 ng/ml. Показатели коагулограммы не были изменены и находились в пределах нормальных значений. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки – без видимых патологических изменений.

Коронарорентрикулография (заключение): ангиографических признаков стенотического гемодинамически значимого поражения коронарных артерий не выявлено. Глобальная сократительная способность миокарда сохранена. Фракция выброса ЛЖ – 56%. По нижней стенке ЛЖ определяется дефект контрастирования размерами 30·5 мм, с ровными контурами, без признаков флотации (тромб?). Отмечается извитость сосудов и толчкообразное продвижение

контрастного вещества по коронарным артериям.

Заключение ЭхоКГ: полости сердца не увеличены, клапанные структуры без изменений, ФВ левого желудочка – 55%, дискинезия средней трети межжелудочковой перегородки, диффузное повышение эхогенности миокарда. Тромбов в полостях не выявлено.

В связи с отсутствием ЭхоКГ данных о наличии внутриполостного тромбоза специальных лечебных мероприятий по этому поводу назначено не было.

На догоспитальном и раннем госпитальном этапе больной получал терапию, согласно рекомендациям по лечению больных ОКС с подъемом сегмента ST [16].

В связи с отсутствием данных за атеросклеротическое поражение коронарных сосудов, сохраняющимися (самостоятельно и при пальпации) болями в левой половине грудной клетки и левой руке, а также появление субфебрильной лихорадки было принято решение о прекращении терапии дезагрегантами и антикоагулянтами, назначены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и продолжен диагностический поиск.

Дальнейшие лабораторно-инструментальные обследования

Анализ белковых фракций сыворотки крови выявляет диспротеинемию (%): альбумины – 53,6; глобулины – 46,4; альфа-1 глобулины – 3,4; альфа-2 глобулины – 9,8; бета-глобулины – 13,3; гамма-глобулины – 19,9.

С-реактивный белок (CRP32) – 28,3 мг/л; LE клетки, РФ не обнаружены.

Клинический анализ крови: в динамике отмечено увеличение СОЭ до 23 мм/час, умеренный моноцитоз. В биохимическом анализе крови, к концу недели от начала госпитализации, отмечено постепенное снижение значений трансаминаз и тропонина.

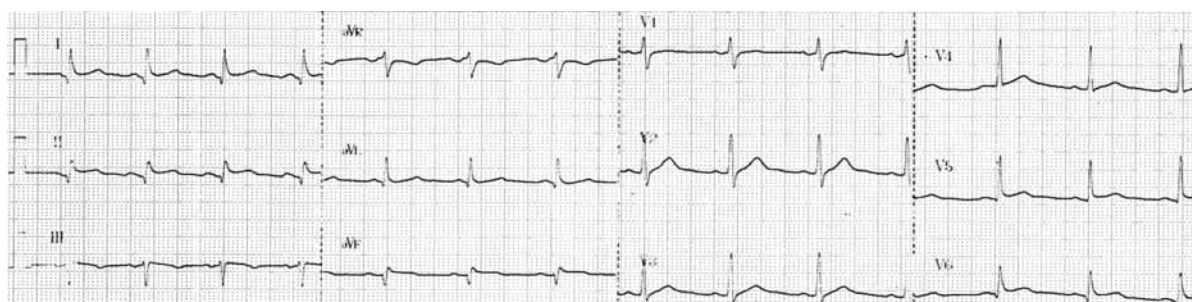


Рис. 1. ЭКГ больного в день поступления

ЭКГ в динамике: ритм синусовый, сохраняется подъем сегмента ST в ниже-верхушечно-боковых отделах, но отмечается динамика зубца T в тех же отделах (рис. 2).

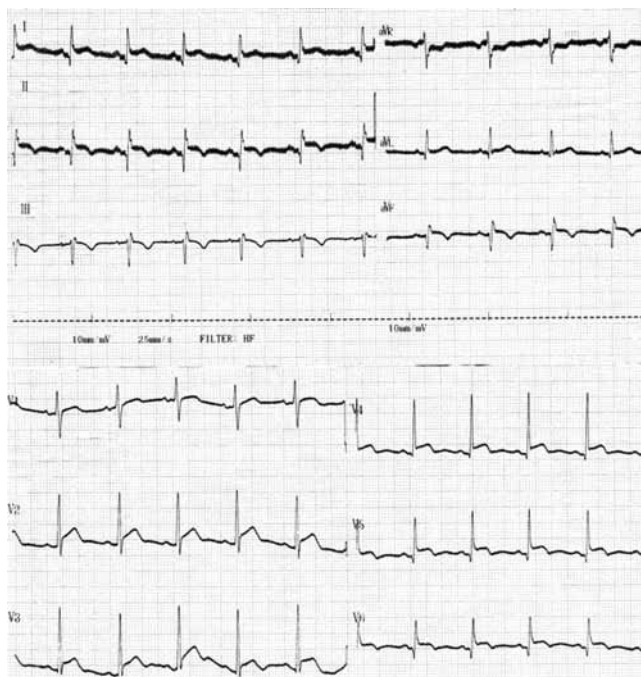


Рис. 2. ЭКГ больного в динамике (3-й день)

На фоне проводимого лечения, общее состояние больного улучшилось, боли в грудной клетке и левой руке на фоне приема НПВС не беспокоили. Гемодинамика была стабильна.

Была запрошена амбулаторная карта больного, в которой имеется ЭКГ пациента в возрасте 18 лет, на ней регистрируется подъем сегмента ST в ниже-верхушечно-боковых отделах (рис. 3).

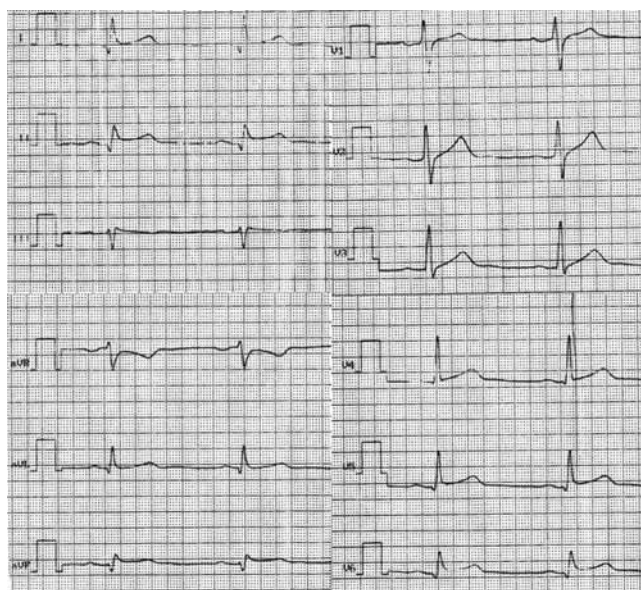


Рис. 3. ЭКГ больного в 18 лет (данные из амбулаторной карты)

Данные изменения сегмента ST могут быть трактованы, как изменения при синдроме ранней реполяризации (СРР). При детальном рассмотрении ЭКГ в реальном времени, которая была проведена во время диагностической КАГ, можно более четко различить признаки СРР в виде подъема сегмента ST на 2-3 мм, который начинается после зубрины на нисходящем колене комплекса QRS с формированием в дальнейшем зубца T.

Также в амбулаторной карте имеются данные о многочисленных жалобах пациента и обращениях к специалистам разного профиля.

При детальном осмотре у пациента были выявлены признаки дисплазии соединительной ткани: суставные (гипермобильность суставов, спондилез, плоскостопие), костные (высокое арковидное небо), мышечные признаки (мышечная гипотония), глазные (миопия) (фото 1, 2).



Фото 1. Признаки мышечной гипотонии у больного с дисплазией соединительной ткани



Фото 2. Признаки гипермобильности суставов у больного с дисплазией соединительной ткани

Полученные данные позволили оценить состояние больного следующим образом.

1. Отсутствие данных за атеросклеротическое поражение сосудов сердца по данным КАГ, молодой возраст (28 лет), сохраняющийся болевой синдром при пальпации грудной клетки позволяют исключить диагноз ИБС, острый инфаркт миокарда.

2. Наличие болей в грудной клетке и в левой руке, повышение температуры тела, маркеров воспаления и некроза миокарда, динамика изменений реполяризации (зубца Т) на ЭКГ, молодой возраст, мужской пол – все эти симптомы в совокупности могут указывать на воспалительный процесс, протекающий в миокарде (миокардите).

3. Боли в грудной клетке, повышение уровня тропонина, отсутствие признаков атеросклеротического поражения коронарных сосудов, по данным КАГ, отсутствие симптомов недостаточности кровообращения и признаков ремоделирования камер сердца, положительный ответ на применение НПВС дают основание предполагать вирусную этиологию миокардита (парвовирус В-19?) [3].

4. Подъем сегмента ST, который начинается после зазубрины на нисходящем колене комплекса QRS с формированием в дальнейшем зубца Т в нижне-верхушечно-боковых отделах зарегистрированный и сохраняющийся на серии ЭКГ в течение 10 лет позволяет трактовать эти изменения, как синдром ранней реполяризации.

5. Наличие внешних признаков дисплазии соединительной ткани, синдром ранней реполя-

ризации предполагают у больного наследственные нарушения соединительной ткани.

На основании имеющихся данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований больному был поставлен следующий диагноз:

Основной: Острый миокардит (вирусный).

Сопутствующий: Синдром дисплазии соединительной ткани. Синдром ранней реполяризации.

Больной был выписан на амбулаторное лечение с рекомендацией проведения специализированного обследования в Северо-Западном федеральном медицинском исследовательском центре.

Обсуждение

Так как клиническая картина миокардита очень вариабельна, диагноз часто является эмпирическим и основывается на низкой вероятности ИБС у больных молодого возраста, отсутствии факторов риска, повышении уровня тропонина при отсутствии поражения коронарных артерий [18, 19].

Проведение дифференциальной диагностики миокардита, протекающего по коронарному варианту и ИБС, при первичном контакте с пациентом предопределяет проведение лечебной и диагностической тактики по протоколу ОКС как на догоспитальном, так и раннем госпитальном этапе.

Только после диагностической КАГ при наличии интактных коронарных сосудов можно снова продолжить диагностический поиск.

Важно признать, что острый миокардит, вызывая спазм коронарных артерий, дает повод заподозрить инфаркт миокарда даже при ангиографически нормальных коронарных артериях, особенно у пациентов с подъемом сегмента ST.

Длительно сохраняющееся повышение уровня тропонина у нашего пациента явилось указанием на воспаление миокарда.

Вопрос о проведении эндомикардиальной биопсии не рассматривался, так как у пациента наблюдалась нормальная фракция выброса левого желудочка и при наличии положительных результатов не влияла на потенциально эффективное лечение [20].

Наряду с эндомикардиальной биопсией сердечно-сосудистая магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) является наиболее надежным и неинвазивным диагностическим методом для определения миокардита и является действительной альтернативой инвазивной биопсии, в то же

время ЯМРТ создает высокую лучевую нагрузку, нежелательную для молодого пациента [21].

Изучение предыдущих записей ЭКГ пациента выявило, что изменения ЭКГ имеют устойчивую элевацию сегмента ST и были обусловлены синдромом ранней реполяризации, который, вероятно, является следствием имеющегося синдрома дисплазии соединительной ткани у данного больного [22, 23]. Такой вариант изменения ЭКГ, с одной стороны, затруднил первичную диагностику миокардита, а с другой – ускорил ее, так как ведение больного по протоколу ОКС за первые сутки позволяет провести основные диагностические мероприятия.

Данный клинический случай демонстрирует сочетание нескольких причин для изменений ЭКГ (зубца T и подъема сегмента ST), каждая из которых могла проявляться схожими клиническими симптомами. Важность дифференциальной диагностики с ОКС в таких случаях в наше время является неоспоримой.

Диагностика миокардита в работе клинициста требует вдумчивого и продолжительного наблюдения и с учетом имеющихся диагностических возможностей лечебного учреждения следует выработать диагностический алгоритм, применяемый при подозрении на миокардит.

Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Электрокардиограммы/ Рабочая группа: Руда М. Я., Аверков О. В., Голицин С. П. и др./ Москва. – 2013. – 162 с.

2. *Bolognesi, M.* Acute coronary syndrome vs. myopericarditis - not always a straightforward diagnosis/M. Bolognesi, D. Bolognesi//American Journal of Case Reports.– 2013. – V14, – P. 221–225.

3. Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы/ Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007.– 6(8).

4. *Elamm, C.* Pathogenesis and diagnosis of myocarditis/ C. Elamm, D. Fairweather, LT. Cooper// Heart.– 2012.– V. 98, №11. – P. 835-840.

5. *Kumar, A.* Acute myocarditis triggering coronary spasm and mimicking acute myocardial infarction/A. Kumar, R. Bagur, P. Béliveau, J.M. Potvin, P. Levesque, N. Fillion, B. Tremblay, E. Larose, V. Gaudreault//World Journal of Cardiology.–2014– V. 6, № 9. – P.1045-1048.

6. *Dennert, R.* Acute viral myocarditis/R. Denne-

rt, HJ. Crijns, S. Heymans// European Heart Journal. – 2008.–V. 29, №17. – P. 2073–2082.

7. *Karjalainen, J.* Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience / J. Karjalainen, J. Heikkila//European Heart Journal. – 1999. –V. 20, №15.– P. 1120–1125.

8. *Zagrosek, A.* Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis/A. Zagrosek, H. Abdel-Aty, P. Boyè et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – V. 2, №2. – P. 131–138.

9. *Wang, K.* ST-Segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction/ K. Wang, RW. Asinger, HJ. Marriott // The New England Journal of Medicine. – 2003. –V. 349, №22. – P. 2128–2135.

10. *Mann, JM.* Vulnerable plaque. Relation to degree of stenosis in human coronary arteries / JM. Mann, MJ. Davies // Circulation.– 1996.– V. 94, №5. – P. 928–931.

11. *Libby, P.* Pathophysiology of coronary artery disease/P. Libby, P. Theroux //Circulation.– 2005. – V. 111, №25. – P. 3481–3488.

12. *Zimmerman, F.* Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factor and prognosis (CASS Registry) / F. Zimmerman, A. Cameron, LD. Fisher, G. Ng // Journal of the American College of Cardiology. –1995. – V. 26, №3. – P. 654–661.

13. *Bugiardini, R.* Angina with normal coronary arteries: a changing philosophy/R. Bugiardini, GM. Bairez Merz // JAMA.–2005.– V. 293, №3. – P. 477–484.

14. *Bugiardini, R.* Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography / R. Bugiardini, O. Manfrini, GM. De Ferrari // Archives of internal medicine.–2006.– V. 166, P. 1391–1395.

15. *Gerding, A.* Normal Angiogram in acute coronary syndrome – preangiographic risk stratification, angiographic finding and follow-up/A. Gerding, M. Lindstaedt, S. Ulrich, et al.//International Journal of Cardiology.– 2005.–V. 99, №1.– P. 19–23.

16. Диагностика и лечение миокардитов. Клинические рекомендации/МЗ РФ., Москва.– 2013. – 40 с.

17. *Goitein, O.* Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography / O. Goitein, S. Matetzky, R. Beinart, et al. // American Journal of Roentgenology. – 2009. – V. 192, №1. – P. 254–258.

18. *Baughman, KL.* Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria / *KL. Baughman* // *Circulation*. – 2006. – V. 113, №4. – P. 593–595.

19. *Di Bella.* Electrocardiographic findings and myocardial damage in acute myocarditis detected by cardiac magnetic resonance / *Di Bella, et al.* // *Clinical Research in Cardiology*. – 2012. – V. 101, №8. – P. 617–624.

20. *Cooper, LT.* The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease / *LT. Cooper et al.* // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – V. 50, №19. – P. 1914–1931.

21. *Sdiri, W.* Myocarditis mimicking an acute coronary syndrome / *W. Sdiri, D. Mbarek, H. Ben Slima, S. Longo, M.R. Boujnah* // *Tunis Med*. – 2013. – V. 91, № 12. – P.746.

22. *Орлов, В.Н.* Руководство по электрокардиографии / *В.Н. Орлов* / Медицинское информационное агентство. – 2014. – 560 с.

23. *Pollak, P.* Electrocardiographic patterns mimicking ST segment elevation myocardial infarction. / *P. Pollak, W. Brady* // *Clinical Cardiology*. – 2012. – V.30, № 4. – P. 601–615.

И.Ю. Лукьянова

Тел.: 8(812)-316-30-20

E-mail: *irina.loukianova@yahoo.com*

И. Ю. Лукьянова, Т. П. Мишина, Р. А. Моисеева Дифференциальный диагноз: острый коронарный синдром и миокардит (клиническое наблюдение) // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2015. – Том 7, № 4. – С. 105–111.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS: ACUTE CORONARY SYNDROME AND MYOCARDITIS (CLINICAL OBSERVATION)

I.Yu. Loukianova¹, T. P. Mishina¹, R.A. Moiseeva²

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Aleksandrovskaia city hospital №17, St. Petersburg, Russia

Myocarditis is a pathological condition with active inflammatory process and necrosis in the myocardium. Myocarditis has not specific clinical signs. Often, this disease can be taken for acute coronary syndrome (ACS). Each clinical case of myocarditis can accumulate experience and help to do a differential diagnosis with the most common pathologies like ACS.

Key words: acute coronary syndrome, myocarditis, ECG diagnosis, troponin, coronarography.

Authors

I.Yu. Loukianova

Тел.: 8(812)-316-30-20

E-mail: *irina.loukianova@yahoo.com*

I.Yu. Loukianova, T. P. Mishina, R.A. Moiseeva Differential diagnosis: acute coronary syndrome and myocarditis (clinical observation) // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. – 2015. – Vol. 7, № 4 – P. 105–111.

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. 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.