

ВЕСТНИК

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

Научно-практический журнал

Том 6 • № 2 • 2014

Основан в феврале 2009 года

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



Санкт-Петербург
2014

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.)	В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)	С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
А.М. Зайчик (д-р мед. наук, проф.)	Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)	М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)	С.А. Сайганов (д-р мед. наук)
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)	С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)	Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф., акад. РАН)	А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)	В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)
Е.С. Мишин (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)	В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)	Е.А. Селиванов (Санкт-Петербург)
А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)	С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)
А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)	В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)
Н.Н. Климов (Санкт-Петербург)	Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)	И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)
И.В. Маев (Москва)	Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Е.Л. Насонов (Москва)	Ф. Шерперель (Франция)
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)	Ю. Ямашита (Япония)
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)	Д. Сесавен (США)

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@spbmaro.ru

Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова»
в сети Интернет (www.elibrary.ru, spbmaro.ru).

Тираж: 1000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.А. Литошко, В.В. Петраш, С.А. Симбирцев

АДАПТИВНОЕ БИОУПРАВЛЕНИЕ С ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ ПО ДЫХАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ
СЕРДЦА. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ.....7

Д.А. Иволгин, А.Б. Смолянинов

ВЫДЕЛЕНИЕ ФРАКЦИИ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ИЗ ПУПОВИННОЙ КРОВИ –
ВЫБОР МЕТОДА..... 13

*А.Е. Гончаров, Л.П. Зуева, А.Н. Суворов, Л.С. Глазовская, Е.Б. Брусина, И.С. Азизов, А.В. Лавриненко,
Т.Н. Суборова, В.В. Колоджиева, А.С. Мохов, Д.В. Азаров*

SPR-СИКВЕНСТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА,
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ГЕОГРАФИЧЕСКИ УДАЛЕННЫХ РЕГИОНАХ ЕВРАЗИИ..... 19

П.В. Пугач, Н.Н. Сысоева, С.В. Круглов

ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ Т- И В-ЗОН БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ
УЗЛОВ КРЫС В ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ 23

*Т.Ю. Скворцова, С.В. Лобзин, Р.Ю. Селиверстов, А.Ф. Гурчин, В.Н. Очколяс, А.Г. Нарышкин,
Л.А. Мелючева, В.В. Боброва, Л.А. Семёнова*

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ
И ДИНАМИКИ ЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ В МОНИТОРИНГЕ
РОСТА ГЛИАЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ..... 29

С.В. Лобзин, Л.А. Сайкова, В.И. Головкин, В.В. Бельский

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ СИСТЕМ
ПРИ ДИСТОНИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОМ ТРЕМОРЕ..... 38

В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко, А.В. Исакова

РОЛЬ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЧЕЛОВЕКА
В РАЗВИТИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА 43

О.В. Абрамова, С.А. Сайганов

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА
БЕЗ ЗУБЦА Q ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ИНФАРКТ–СВЯЗАННОЙ АРТЕРИИ..... 48

С.Л. Плавинский, П.И. Шабалкин, А.А. Исаев, Р.В. Деев

ОЦЕНКА СТОИМОСТИ-ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО
ПРЕПАРАТА «НЕОВАСКУЛГЕН» В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ 54

М.О. Пятченков

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И МИКРОСОСУДИСТАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ..... 60

*Н.И. Глушков, М.А. Иванов, П.Б. Бондаренко, В.В. Зайцев, Т.А. Новицкая, Н.С. Коплярова,
Ж.М. Пиханова, А.С. Шаповалов, М.А. Афлитонов, А.В. Гурина*

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН 68

Е.А. Ерохина, Э.Э. Топузов, Р.Э. Топузов, О.Н. Кислицына

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИБРЮШНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ХИРУРГИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА 73

А.И. Шугаев, С.С. Мосоян, Ю.В. Гребцов

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА..... 78

С.С. Мосоян

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ
ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФАЗЕ
ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА..... 81

Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.М. Загазежев

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕТОЧНИКОВ..... 87

Б.Г. Гулиев, Р.В. Алиев

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЧРЕЗБРЫЖЕЕЧНАЯ ПЛАСТИКА
ПРИ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА СЛЕВА..... 92

С.Л. Соловьева, В.И. Николаев

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ НОРМА КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС 97

ОБЗОР

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

АКУСТИЧЕСКИЙ СТРЕСС У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ: ПРИЧИНЫ
ВОЗНИКНОВЕНИЯ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ..... 101

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, А.Б. Сингаевский, А.В. Никифорова, Е.П. Бурлаченко,
Д.В. Гуржий, П.А. Котков*

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА
С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛЮ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ
С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ КРОВОПОТЕРИ..... 110

А.В. Орлов, М.С. Кузьмина, Л.А. Желенина, В.С. Матвеев

ЧЕТЫРЕ СЛУЧАЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ 2–7 ЛЕТ.
ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРОНХОСКОПИЙ, АЭРОЗОЛЕЙ ИЛОПРОСТА
И 3% РАСТВОРА НАСЛ..... 113

С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Семенова, М.В. Фомицева

АССОЦИИРОВАННЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ 120

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ..... 124

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

I.A. Litoshko, V.V. Petrash, S.A. Simbirtsev

ADAPTIVE BIOCONTROL FEEDBACK RESPIRATORY CARDIAC ARRHYTHMIA.
METHOD PATHOPHYSIOLOGIC ANALYSIS OF BRONCHIAL ASTHMA 7

D.A. Ivolgin, A.B. Smolyaninov

ISOLATION OF NUCLEATED CELLS FRACTION FROM UMBILICAL CORD BLOOD –
CHOICE OF METHOD 13

*A.E. Goncharov, L.P. Zueva, A.N. Suvorov, L.S. Glazovskaya, E.B. Brusina, I.S. Azizov, A.V. Lavrinenko,
T.N. Suborova, V.V. Kolodzhieva, A.S. Mohov, D.V. Azarov*

SPA-TYPNG OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS, CIRCULATING
IN DIFFERENT GEOGRAPHICALLY DISTANT REGIONS OF EURASIA 19

P.V. Pugach, N.N. N.N. Sysoeva, S.V. Kruglov

FEATURES OF T- AND B-ZONES OF THE OF RATS MESENTERIAL LYMPH NODES
FORMATION IN IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECT 23

*T.Yu. Skvortsova, S.V. Lobzyn, R.Yu. Seliverstov, A.F. Gurchin, V. N. Ochkolias, A.G. Narychkin,
L.A. Melyucheva, V.V. Bobrova, L.A. Semenova*

COMPARISON OF NEURO-VISUALIZATION'S RESULTS AND ENCEPHALOGRAPHIC'S
DATA DYNAMIC IN MONITORING OF TUMOR PROGRESSION WITH CEREBRAL
GLIOMAS 29

S.V. Lobzin, L.A. Saikova, V.I. Golovkin, V.V. Belenky

SOME INDICATORS OF NEUROTRANSMITTERS DISTURBANCES
IN DYSTONIA AND ESSENTIAL TREMOR 38

V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, M.D. Denisenko, A.V. Isakova

ROLE OF HUMAN'S PSYCHOPYSIOLOGIC CATACTERISTICS
IN THE DEVELOPMENT OF EMOTIONAL STRESS 43

O.V. Abramova, S.A. Sayganov

LEFT VENTRICULAR REMODELING AS THE RESULT
OF NON Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER REVASCULARIZATION
OF INFARCT-RELATED ARTERY 48

S.I. Plavinskij, P.I. Shabalkin, A.A. Isaev, R.V. Deev

COST-EFFECTIVENESS OF GENOTHERAPEUTIC DRUG NEOVASCULGEN I
N TREATMENT OF CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA 54

M.O. Pyatchenkov

URIC ACID AND MICROVASCULAR DYSFUNCTION OF PEOPLE WITH
METABOLIC SYNDROME 60

*N.I. Glushkov, M.A. Ivanov, P.B. Bondarenko, V.V. Zaycev, T. A. Novitskaya, N.S. Kopyarova,
Zh. M. Pikhanova, A.S. Shapovalov, M.A. Aphlitonov, A.V. Gurina*

RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PECULIARITIES OF PERIPHERAL ARTERIAL
DISEASE IN WOMEN 68

E.A. Erokhina, E.E. Topuzov, R.E. Topuzov, O.N. Kislitsyna

COMPLEX DIAGNOSTICS OF INTRAABDOMINAL COMPLICATIONS
IN COLORECTAL CANCER SURGERY 73

A.I. Shugaev, S.S. Mosoyan, Yu.V. Grebtsov

FIRST EXPERIENCE OF USING VACUUM THERAPY IN TREATMENT
OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS 78

S.S. Mosoyan

COMPARING VARIOUS METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF FERMENTATION STAGE
ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS81

B.K. Komyakov, B.G. Guliev, A.M. Zagazezhev

PALLIATIVE TREATMENT FOR PATIENTS WITH URETERAL OBSTRUCTION87

B.G. Guliev, R.V. Aliev

LAPAROSCOPIC TRANSMESENTERIC PLASTY IN LEFT URETEROPELVIC JUNCTION
OBSTRUCTION92

S.L. Solovjeva, V.I. Nikolaev

INDIVIDUAL NORM AS THE CRITERION OF STRESS REACTION97

REVIEW ARTICLES

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

ACOUSTIC STRESS IN PREMATURE NEONATES: CAUSES OF APPEARANCE
AND METHODS OF CORRECTION 101

CASE REPORT

*V.P. Zemlyanoi, B.V. Sigua, A.B. Singayevskii, A.V. Nikiforenko, E.P. Burlachenko,
D.V. Gurzhii, P.A. Kotkov*

THE CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF THE PATIENT
WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR, LOCATED IN THE ILEUM,
COMPLICATED WITH RECURRENT GASTROINTESTINAL BLEEDING,
ACCOMPANIED BY THE HEMORRHAGE OF MODERATE SEVERITY 110

A.V. Orlov, M.S. Kuzmina, L.A. Jelenina, V.S. Matveev

FOUR CASES OF PLASTIC BRONCHITIS IN CHILDREN AGED 2–7 YEARS.
TREATMENT WITH A BRONCHOSCOPY, AEROSOL THERAPY
(ILOPROST AND 3% SOLUTION OF NA_{CL})..... 113

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, L.A. Semenova, M.V. Fominceva

ASSOCIATED MULTIPLE SCLEROSIS..... 120

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 124

АДАПТИВНОЕ БИОУПРАВЛЕНИЕ С ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ ПО ДЫХАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ СЕРДЦА. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

И.А. Литошко¹, В.В. Петраш², С.А. Симбирцев³

¹ Научно-исследовательский институт (спасения и подводных технологий) ВУНЦ ВМФ
«Военно-морская академия», Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

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

ADAPTIVE BIOCONTROL FEEDBACK RESPIRATORY CARDIAC ARRHYTHMIA. METHOD PATHOPHYSIOLOGIC ANALYSIS OF BRONCHIAL ASTHMA

I.A. Litoshko¹, V.V. Petrash², S.A. Simbirtsev³

¹ Science Research Institute (Rescue and Underwater Technology) of Military Marine Academy,
Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute Industrial and Marine Medicine,
Saint-Petersburg, Russia

³ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© И.А. Литошко, В.В. Петраш, С.А. Симбирцев, 2014

Проанализированы научные предпосылки разработки метода адаптивного биоуправления с обратной связью по дыхательной аритмии сердца и патофизиологические механизмы его эффективности при бронхиальной астме. Представлены результаты исследования газообменной функции легких при проведении процедур у больных бронхиальной астмой. Показана неспецифичность метода и перспективы широкого спектра его применения, в частности в кардиологии, акушерстве, профилактической, восстановительной и спортивной медицине.

Ключевые слова: адаптивное биоуправление, биологическая обратная связь, дыхательная аритмия сердца, бронхиальной астма.

Scientific prerequisites of development of a method of adaptive biofeedback control on respiratory arrhythmia of heart and pathophysiological mechanisms of its efficiency are analysed at bronchial asthma. Results of research of gas exchange function of lungs are presented when carrying out procedures at patients with bronchial asthma. Not specificity of a method and prospect of a wide range of its application, in particular, in cardiology, obstetrics, preventive, recovery and sports medicine is shown.

Key words: adaptive biofeedback, biological feedback, respiratory arrhythmia of heart, bronchial asthma.

Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. одной из приоритетных задач ставит внедрение в практику системы здравоохранения новых эффективных технологий профилактики, диагностики и лечения социально значимых заболеваний. В этом ключе актуальны методы направленного повышения индивидуальных защитных резервов организма, его устойчивости к воздействию вредных и опасных факторов внешней среды и условий труда, к экстремальным нагрузкам и стрессовым ситуациям (водолазное дело, авиационная и космическая меди-

цина, спорт и др.). Не менее актуально развитие реабилитационных технологий, включая психофизиологические методы коррекции функционального состояния организма.

Особое значение в этом аспекте приобретают современные информационные медицинские технологии. К таким технологиям в полной мере можно отнести методы адаптивного биоуправления с обратной связью по функциональным показателям организма. В целом эти методы базируются на фундаментальных физиологических представлениях (теория функциональных систем), сформированных работами П.К. Ано-

хина, К.В. Судакова, Н.Н. Василевского и др. [1–4]. Основная концепция методов адаптивного биоуправления с биологической обратной связью (БОС) состоит в обеспечении пациента доступной для органов чувств и осознанного контроля афферентацией о параметрах жизнедеятельности организма (температура тела, частота сердечных сокращений (ЧСС), ритмы электрических потенциалов мозга, мышц, кожи и др.) через созданные техническими средствами каналы информации [5, 6]. При этом пациент «воспринимает себя как бы в «физиологическом зеркале» и может видеть, слышать и чувствовать «отражения» собственных физиологических функций в образной форме» [5]. Такая ситуация позволяет пациенту, имея опорный ориентир в «физиологическом зеркале», целенаправленно самостоятельно регулировать параметры функционирования той или иной системы организма в заданных врачом пределах.

В данной статье речь идет о методе адаптивного биоуправления с обратной связью по дыхательной аритмии сердца (ДАС), разработанном лабораторией биотехнических систем и кафедрой педиатрии № 3 Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей (ЛенГИДУВ*) в период 1985–1989 гг. для лечения больных бронхиальной астмой (БА) [7–11]. За прошедший период метод отнюдь не устарел, а наоборот, значительно расширил сферы своего медицинского применения.

Многими исследователями, начиная с 70-х годов прошлого века, подтверждена возможность произвольного управления ЧСС и способность здорового человека при наличии БОС увеличивать ЧСС на 15 ударов в минуту и более. При этом результаты физиологических исследований свидетельствуют об участии в этом процессе симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [12, 13].

Исследования патогенеза БА на этапе разработки метода показали концептуальную обоснованность применения адаптивного биоуправления для коррекции нарушений состояния респираторной функции [7, 14]. Вопросы, связанные с неврологическими нарушениями и нейрогенными влияниями на функцию дыхания при развитии БА, неоднократно обсуждались в специальной литературе [15–19].

Наши исследования функции внешнего дыхания и гемодинамики у детей, больных БА,

в приступном периоде при корреляционном анализе выявили рассогласованность параметров кардиореспираторной системы и появление новых функциональных связей относительно нормы. В межприступном периоде, при нормализации бронхиальной проходимости, система корреляционных взаимоотношений в целом восстанавливалась, тем не менее, она была существенно менее устойчива, например к эмоциональным нагрузкам [17, 20]. Изменения корреляционных взаимоотношений физиологических показателей у больных БА свидетельствовали о нарушении естественных регуляторных механизмов, лабильности связей параметров, а также возникновении между ними новых компенсаторных взаимосвязей, указывающих на переходные процессы в сложной динамике состояний [21]. Все это указывало на необходимость некоего внешнего опорного сигнала, способного обеспечить обратную афферентацию (восприятие пациентом) функции дыхания и кровообращения, т.е. биологически значимую обратную связь [7, 8].

Именно кардиоритм, а точнее динамика ДАС, представлялась наиболее адекватным функциональным показателем в качестве сигнала БОС для коррекции состояния больных БА. Согласно методу, разработанному в ЛенГИДУВе, пациенту предлагалось целенаправленно вырабатывать ДАС с достижением максимума ЧСС на высоте вдоха и минимума на выдохе. В период процедуры пациенту обеспечивалась удобная поза, способствующая общему расслаблению, и ставилась задача перейти на диафрагмально-релаксационное замедленное дыхание с определенным ритмом вдоха и выдоха [8–11].

Для реализации метода был использован портативный прибор «Кардиосигнализатор», разработанный в НИИЭМ АМН СССР [22]. Уровень сигнала на светодиодной шкале этого прибора, отображал текущее значение ЧСС, кроме того, обеспечивалась возможность подключения сигнала звуковой тональности, дублировавшей световой сигнал в соответствии с вариацией ЧСС (слуховая БОС). Наблюдая за перемещением светового сигнала по светодиодной шкале или ориентируясь по тональности звукового сигнала, пациент мог произвольно управлять собственной ЧСС, вырабатывая ДАС.

Первое применение этого метода в 1987 г. и разработка режимов проведения процедур

* В 1993 г. институт преобразован в СПбМАПО, а с 2011 г. стал составной частью вновь образованного Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

БОС для детей с БА было осуществлено врачом И.В. Бубновой на клинической базе кафедры педиатрии № 3 ЛенГИДУВа [8]. Результаты этой работы показали, что даже единичные процедуры биоуправления, направленные на выработку ДАС, демонстрировали явный положительный сдвиг показателей функции внешнего дыхания и общего функционального состояния больных, при этом наблюдалось повышение температуры пальцев рук, улучшение самочувствия, снижение реактивной тревожности [8–11].

Дальнейшее развитие этого метода, не меняя его сути по существу, шло по пути совершенствования технического обеспечения, главным образом, внедрением компьютерных технологий. В этом аспекте следует отметить выполнение блока индикации сигналов обратной связи в виде генератора зрительных образов, воспроизводящих игровую ситуацию, предъявляемую пациенту на мониторе компьютера [23].

Поскольку при БА основным объектом внимания является бронхолегочная система, то, несомненно, важно иметь представление о влиянии процедур биоуправления по ЧСС с выработкой ДАС на легочный газообмен и функцию внешнего дыхания. До сих пор этот вопрос остается недостаточно изученным. Предварительные исследования в этом направлении были выполнены одним из авторов данной работы – И.А. Литошко. Наблюдение газообменного (O_2 и CO_2) режима организма осуществляли с помощью чрескожных (транскутанных) измерителей [24, 25].

Было проведено три серии исследований. В первой серии на группе из 19 человек, больных БА средней тяжести, в период ремиссии определяли газообмен организма при процедурах БОС длительностью 10 минут.

Результаты исследования показали, что у больных, впервые назначенных на курс биоуправления (10 человек), на первых этапах тренинга по БОС наблюдался рост транскутанного парциального давления кислорода ($P_{ткO_2}$) в среднем на 0,93 кПа (7 мм рт. ст.) без дальнейшей динамики до конца процедуры. Транскутанное парциальное давление углекислого газа ($P_{ткCO_2}$) в течение процедуры монотонно снижалось в среднем на 0,8 кПа (6 мм рт. ст.) Сразу после окончания сеанса биоуправления оба параметра начинали восстанавливаться к исходному уровню. На последних этапах курса динамика $P_{ткO_2}$ существенных отличий не имела, за исключением некоторой задержки восстановления исходного уровня после окончания процедуры;

динамика $P_{ткCO_2}$ отличалась незначительным монотонным ростом весь период проведения процедуры БОС, который продолжался некоторое время после её окончания, имея тенденцию к выходу на плато с дальнейшим возвратом к исходному уровню.

У больных, проходивших через месяц повторный курс (9 человек), динамика транскутанных P_{O_2} и P_{CO_2} практически повторяла динамику этих газов в последней процедуре первичного курса биоуправления.

Вторая серия исследований (9 человек) дополнительно включала определение объема вентиляции легких (V_E), парциальных давлений кислорода (P_{EO_2}) и углекислого газа (P_{ECO_2}) в выдыхаемом воздухе. Кроме того, рассчитывали потребление кислорода организмом (V_{O_2}), выделение углекислого газа (V_{CO_2}), дыхательный коэффициент ($R = V_{CO_2} / V_{O_2}$), энергозатраты (E) организма и коэффициент использования кислорода (КИО₂) [26]. Результаты измерений и расчетов приведены в таблице.

Как следует из представленных в данной таблице результатов, фоновые показатели в конце курса лечения с применением биоуправления по ДАС не имеют достоверных различий от фоновых значений перед курсом. Достигаемые к концу каждой процедуры некоторые положительные сдвиги газообменной функции практически нивелируются за период перед следующей процедурой курса лечения, однако при этом можно отметить тенденцию к нормализации дыхательного коэффициента (R) и к снижению энергии покоя (E).

Третья серия исследований (11 человек) была направлена на оценку влияния дозированной физической нагрузки во время процедур биоуправления по ДАС на показатели газообмена. Физическую нагрузку (10 Вт и 25 Вт) создавали на велоэргометре. Управление дыханием в этом случае усложнялось тем обстоятельством, что пациенту необходимо было удерживать постоянный темп вращения педалей велоэргометра, наблюдая за показаниями индикатора числа оборотов, и одновременно отслеживать и регулировать в заданных пределах собственную ДАС, ориентируясь на световой сигнал прибора БОС. Результат стабильного выполнения дыхательного биоуправления ЧСС при работе на велоэргометре с удержанием заданной нагрузки достигался после нескольких тренировок. Допуск к каждой тренировке осуществляли по медицинским показаниям и проводили при постоянном медицинском контроле.

Показатели газообмена при проведении процедур биоуправления с выработкой ДАС у больных БА

Показатели	Этапы исследования		
	Фон перед первой процедурой БОС	Фон перед последней процедурой	Конец последней процедуры БОС
*V _E , л/мин	6,29±0,49	6,41±0,64	4,38±0,20
P _{EO₂} , кПа	16,9±0,1	17,20±0,2	16,4±0,20
PE _{CO₂} , кПа	3,0±0,2	3,0±0,1	3,8±0,1
P _{ткO₂} , кПа	8,1±0,6	8,0±0,5	8,3±0,4
P _{ткCO₂} , кПа	6,6	6,7	7,0
*V _{CO₂} , мл/мин	188	192	163
*V _{O₂} , мл/мин	282	258	215
R	0,67	0,75	0,76
E, ккал/мин	1,31	1,22	1,02
КИО ₂	45	40	49

* Приведено в системе BTRS – температура и давление тела, газ насыщен водными парами.

Эта серия исследований показала, что при вышеуказанных нагрузках в процессе тренировки вырабатывается устойчивый навык выполнения методики биоуправления по ДАС. Результаты непрямой калориметрии позволяют сделать вывод о том, что после прохождения всего курса биоуправления, метаболические затраты снижены как в покое, так и при нагрузках. Со стороны показателей газообмена $P_{ткO_2}$ и $P_{ткCO_2}$ существенно выраженной динамики, отражающей работу с нагрузкой, не отмечено.

Таким образом, результаты проведенного исследования больных БА при процедурах биоуправления по ЧСС с целенаправленным созданием ДАС не выявили значимой устойчивой динамики показателей газообменной функции. Имевшие место изменения достаточно быстро возвращались к исходному уровню. Тем не менее, следует отметить, что в процессе процедур, особенно после освоения пациентом навыков биоуправления ДАС, имело место увеличение коэффициента использования кислорода в течение всей процедуры, выходя на плато после её окончания, что является показателем улучшения альвеолярного газообмена крови и снижения энергозатрат. По-видимому, за время каждой процедуры вследствие коррекции газообменной функции происходит сдвиг метаболического гомеостаза, проявления которого носят устойчивый характер.

Эти исследования продемонстрировали, что непосредственно функция газообмена крови в легких не является доминирующим фактором в патогенезе БА, а является зависимым звеном в комплексе регуляторных механизмов кардио-

респираторной системы. Сам эффект нормализации функции бронхолегочной системы вследствие проведения процедур биоуправления, направленного на выработку ДАС, указывает именно на этот механизм формирования синдрома БА и подтверждает патофизиологические обоснования, положенные в основу разработки используемого метода. Все это в определенной мере позволяет рассматривать синдром БА как проявление вегетативной регуляторной дисфункции бронхолегочного аппарата [27, 28].

Анализируя в целом практическое применение различных вариантов адаптивного биоуправления в медицине, можно характеризовать метод по коррекции состояния больных БА через дыхательную аритмию ЧСС как один из наиболее эффективных.

Работы по клиническому применению метода биоуправления ДАС показывают, что наибольшая его эффективность достигается в комплексной терапии при сочетании с другими методами коррекции функционального состояния бронхолегочного аппарата и повышения адаптивных резервов организма в целом [29–31]. Следует особо подчеркнуть, что больные БА различны по своему психологическому статусу и типу вегетативной регуляции, поэтому требуется индивидуальный подход к выбору тактики терапии в целом и применения адаптивного биоуправления в частности [18, 19]. Для достижения должного эффекта БОС-тренинга, особенно на первых этапах освоения методики выработки ДАС, необходимо создание адекватной психологической мотивации у каждого пациента, обучение его технике релаксации, обеспечение способ-

ствующей этому внешней обстановки. Во всем этом многое определяет опыт и эмоционально-психологическое состояние врача-методиста, проводящего БОС-тренинг. Для облегчения освоения метода применяют определенные соотношения длительностей периодов тренировки и отдыха, а также введение дополнительного аппаратного контроля релаксации по мышечной активности и др. [32, 33].

Метод биоуправления по ДАС, исходно создававшийся для больных БА, вышел далеко за рамки этой патологии и может рассматриваться как метод коррекции вегетососудистых дисфункций различного генеза, а также как метод повышения адаптивных резервов организма при многих патологических процессах, в том числе при профессиональных и производственно обусловленных заболеваниях и стрессовых ситуациях. Правомерность такого вывода подтверждают результаты применения этого метода в акушерстве, кардиологии, спортивной медицине и др. [34, 35].

Таким образом, метод биоуправления по ДАС, обеспеченный современной технической базой аппаратно-программных систем БОС, может служить эффективным средством в арсенале профилактической и восстановительной медицины.

В заключение следует отметить, что перспективы использования методов адаптивного биоуправления в целом по различным физиологическим параметрам связывают с активным внедрением в медицинскую науку и практику компьютерных информационных технологий, а также с расширением подготовки будущих врачей, аспирантов и преподавателей в области информационной медицины [36].

Литература

1. Анохин, П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П.К. Анохин. – М. : Наука, 1980. – 196 с.
2. Василевский, Н.Н. Адаптивная саморегуляция функций / Н.Н. Василевский [и др.] ; под ред. Н.Н. Василевского. – М. : Медицина, 1977. – 327 с.
3. Судаков, К.В. Общая теория функциональных систем / К.В. Судаков. – М., 1984. – 222 с.
4. Черниговская, Н.В. Адаптивное биоуправление в неврологии / Н.В. Черниговская. – Л. : Наука, 1978. – 134 с.
5. Аладышев, А.В. Функциональное биоуправление с обратной связью – перспектив-

ная информационная технология в медицине / А.В. Аладышев, Е.А. Субботин // Совр. наукоемкие технологии – 2005. – № 3. – С. 86–87.

6. Петраш, В.В. Метод биологической обратной связи в коррекции физиологических функций человека : учебное пособие / В.В. Петраш [и др.]. – Л., 1988. – 15 с.

7. Петраш, В.В. Теоретические аспекты адаптивного биоуправления в регуляции дыхания при бронхиальной астме / В.В. Петраш, В.П. Алферов, И.В. Бубнова // Материалы Всес. конф. «Бионика и биомедкибернетика – 85». Биотехнические системы. – Л., 1986. – С. 100–102.

8. Симбирцев, С.А. Применение технических средств с биологической обратной связью для коррекции дыхания у детей с бронхиальной астмой / С.А. Симбирцев, И.В. Бубнова, А.В. Шиян // Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких. Вопросы реабилитации и организации пульмонологической помощи : межвузовский научный сборник. – Саратов : Изд-во Саратовского университета, 1988. – С. 165–167.

9. Петраш, В.В., Метелкин А.И., Бубнова И.В., Симбирцев С.А. Способ реабилитации больных с заболеваниями респираторной системы / В.В. Петраш [и др.] // Авторское свидетельство № 1789194. 1993. Бюл. № 3.

10. Петраш, В.В. Функциональная коррекция состояния кардиореспираторной системы при бронхиальной астме / В.В. Петраш [и др.] // Материалы XVIII окружной научн.-практ. конф врачей ордена Ленина Ленинградского военного округа «Опыт медицинского обеспечения войск округа». – Л., 1990. – С. 76–78.

11. Петраш, В.В. Результаты применения принципа биологической обратной связи для реабилитации детей, больных бронхиальной астмой / В.В. Петраш, А.В. Шиян, А.И. Метелкин // Педиатрия. – 1991. – № 7. – С. 111–112.

12. Хетч, Д.П. Влияние автономной нервной системы на сердечную деятельность при саморегуляции сердечного ритма с помощью биологической обратной связи / Д.П. Хетч ; пер. с англ. // Биоуправление-2. Теория и практика – Новосибирск : Офсет, 1992. – С. 61–63.

13. Ващилло, Е.Г. Исследование резонансных характеристик сердечно-сосудистой системы человека / Е.Г. Ващилло [и др.] // Физиология человека. – 1983. – Т. 9, № 2. – С. 257–265.

14. Петраш, В.В. О патогенезе бронхиальной астмы у детей / В.В. Петраш [и др.] // Педиатрия. – 1987. – № 4. – С. 27–32.

15. *Бреслав, И.С.* Обзор: физиология дыхания (1975–1978) / И.С. Бреслав // Физиол. журн. СССР. – 1979. – Т. 65, № 1. – С. 3–14.
16. *Гарбузов, В.И.* Неврозы у детей и их лечение / В.И. Гарбузов, А.И. Захаров, Д.Н. Исаев. – Л.: Медицина, 1977. – 272 с.
17. *Бубнова, И.В.* Функция внешнего дыхания и гемодинамика малого круга кровообращения у детей с бронхиальной астмой: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.В. Бубнова. – Л., 1988. – 22 с.
18. *Иванова, Н.А.* Психоневрологические нарушения у детей, больных бронхиальной астмой / Н.А. Иванова // Вопросы охраны материнства и детства. – 1989. – Т. 34, № 5. – С. 57–60.
19. *Петраш, В.В.* Особенности функционального состояния ЦНС у детей, больных бронхиальной астмой / В.В. Петраш, Т.А. Павлова, И.В. Бубнова // Педиатрия. – 1990. – № 1. – С. 110–111.
20. *Петраш, В.В.* Особенности функциональной взаимосвязи кардиоваскулярной и респираторной систем у детей, больных бронхиальной астмой, в период ремиссии / В.В. Петраш, Е.Г. Ващило, И.В. Бубнова // Патол. физиол. и эксп. тер. – 1991. – № 1. – С. 44–46.
21. *Молотков, В.Н.* Корреляционные взаимоотношения некоторых показателей центральной и периферической гемодинамики при бронхиальной астме / В.Н. Молотков [и др.] // Терапевтический архив. – 1982. – Т. 54, № 4. – С. 48–51.
22. *Яковлев, Н.М.* Способ лечения вегето-сосудистой дистонии / Н.М. Яковлев [и др.] // Автор. свидетельство № 1209224. 1986. Бюл. № 5.
23. *Петраш, В.В.* Устройство функционального биологического управления / В.В. Петраш [и др.] // Патент России № 2071723. 1997. Бюл. № 2.
24. *Березовский, В.А.* Методика бескровного измерения парциального давления кислорода артериальной крови / В.А. Березовский, В.П. Пожаров, Б.С. Сушко // Физиологический журнал. Киев. – 1981. – Т. 27, № 27. – С. 834–837.
25. *Литошко, И.А.* Медико-физиологические проблемы и перспективы транскутанных измерений парциальных давлений кислорода и углекислого газа: обзор / И.А. Литошко, И.Н. Ландау. – СПб.; Тбилиси, 1992. – 53 с.
26. *Кармо, Дж.Г.* Легкие. Клиническая физиология и функциональные пробы / Дж.Г. Кармо [и др.]; пер. с англ. под ред. проф. Л.Л. Шика. – М.: МЕДГИЗ, 1961. – 196 с.
27. *Ноздрачев, А.Д.* Физиология вегетативной нервной системы / А.Д. Ноздрачев. – Л.: Медицина, 1983. – 295 с.
28. *Симбирцев, С.А.* Бронхиальная астма как функциональная недостаточность метасимпатической нервной системы легких / С.А. Симбирцев, В.В. Петраш, А.Д. Ноздрачев // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 142–148.
29. *Трофимов, В.И.* Возможности метода биологической обратной связи в комплексном лечении больных бронхиальной астмой / В.И. Трофимов, В.Н. Марченко, Е.В. Гвоздév // Биологическая обратная связь. – 2001. – № 1. – С. 9–13.
30. *Ди, С.Н.* Опыт применения метода биологической обратной связи в сочетании с рефлексотерапией в лечении больных бронхиальной астмой / С.Н. Ди // Биологическая обратная связь. – 2002. – № 2. – С. 21–22.
31. *Петраш, В.В.* Способ повышения неспецифических резервов адаптации организма / В.В. Петраш, О.Е. Деревянченко. Патент России № 2165271. 2001. Бюл. № 11.
32. *Сметанкин, А.А.* Способ Сметанкиных тренировок диафрагмального дыхания / А.А. Сметанкин, С.И. Сметанкина // Патент России № 2224455. 2004. <http://www1.fips.ru> (дата обращения: 03.04.2014).
33. *Сметанкин, А.А.* Способ лечения бронхиальной астмы у детей / А.А. Сметанкин [и др.] // Авторское свидетельство № 1717116. 1992. Бюл. № 9.
34. *Петраш, В.В.* Адаптивное биоуправление в акушерской практике: учебное пособие для врачей-слушателей / В.В. Петраш [и др.]: рецензент проф. М.А. Репина. – СПб., 1992. – 16 с.
35. *Богданова, Т.А.* Коррекция предсердной экстрасистолы у больных синдромом вегетососудистой дистонии с помощью биоуправления с обратной связью / Т.А. Богданова, Н.М. Яковлев // Биологическая обратная связь. – 2000. – № 1. – С. 26–30.
36. *Аладышев, А.В.* Опыт и перспективы использования метода биологической обратной связи в здравоохранении Алтайского края / А.В. Аладышев [и др.] // Современные наукоемкие технологии – 2005. – № 3. – С. 87–88.

И.А. Литошко

e-mail: vunc-vmf-4fil@mil.ru

ВЫДЕЛЕНИЕ ФРАКЦИИ ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ИЗ ПУПОВИННОЙ КРОВИ – ВЫБОР МЕТОДА

Д.А. Иволгин^{1,2}, А.Б. Смолянинов^{1,2}

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

² Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург, Россия

ISOLATION OF NUCLEATED CELLS FRACTION FROM UMBILICAL CORD BLOOD – CHOICE OF METHOD

D.A. Ivolgin^{1,2}, A.B. Smolyaninov^{1,2}

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

² Stem cell bank «Pokrovsky», Saint-Petersburg, Russia

© Д.А. Иволгин, А.Б. Смолянинов, 2014

Проведено сравнительное исследование эффективности выделения фракции ядросодержащих клеток из пуповинной крови методами двойного центрифугирования, полуавтоматической и автоматической сепарации. Полуавтоматическая и автоматическая системы сепарации эффективнее метода двойного центрифугирования по основным качественным показателям клеточного концентрата: общему количеству ядросодержащих клеток, выходу ядросодержащих клеток. Показано, что полуавтоматическая система выделения фракции ядросодержащих клеток требует наименьшее количество времени для обработки одного образца. На основании полученных данных такая система предложена как оптимальная при большом (более 5) ежедневном поступлении образцов пуповинной крови в банк пуповинной крови для обработки и хранения.

Ключевые слова: банк пуповинной крови, полуавтоматическая система сепарации, пуповинная кровь.

A comparative study of the effectiveness of nucleated cells fraction isolation from umbilical cord blood. The methods of double centrifugation, automatic and semi- automatic separation was compared. It was shown that semi-automatic and automatic processing methods were more efficient then the double centrifugation by cell concentrate quality key indicators: the total number of nucleated cells, nucleated cells recovery. Also, the semi-automatic nucleated cells fraction isolation method requires the least amount of time for a single sample processing. Based on these data such a system has been proposed as optimal for large (more than 5) cord blood samples daily admission into cord blood bank.

Key words: cord blood bank, semi-automatic separation system, the umbilical cord blood.

Пуповинная кровь (ПК) в настоящее время является одним из основных источников стволовых клеток для лечения различных заболеваний. Наряду с преимуществами, по сравнению с другими источниками стволовых клеток – костным мозгом и периферической кровью, ПК имеет недостатки, одним из которых является ограниченное количество ГСК в образце [1, 2]. Так как исход трансплантации во многом зависит от количества трансплантируемых клеток [3], существует необходимость максимального увеличения содержания клеток в трансплантируемом образце. Проводимые в банках ПК работы по повышению эффективности выделения ядросодержащих клеток (ЯК) могут значительно улучшить исходы трансплантации стволовых клеток ПК [4, 5].

Идея обработки (сокращения объема) ПК, помещаемой на длительное криохранилище, принадлежит основателю первого общественного банка пуповинной крови (БПК) профессору П. Рубинштейну (1995), до этого на хранение помещалась необработанная ПК. Обработка или сокращение объема ПК преследовала следующие цели: сокращение места для хранения, а, следовательно, связанных с этим расходов; уменьшение количества вводимого в образец ПК криопротектора для снижения частоты проявлений побочных эффектов криопротектора при трансплантации. Первым подходом к сокращению объема образцов ПК стал метод двойного центрифугирования [6]. Данный метод и его модификации [7, 8] используются в настоящее время и остаются стандартом

для сравнения эффективности выделения фракции ЯК.

Следующим этапом совершенствования технологии обработки ПК стало появление так называемых полуавтоматических систем «top-and-bottom», используемых первоначально для фракционирования периферической крови [9]. Примерами таких систем могут быть «Optipress II» (Baxter, США) и Compomat G4 (Fresenius, Германия). На сегодняшний день данные системы активно используются для выделения фракции ЯК из ПК [10–13]. Эффективность метода оценивалась как в рамках технологических решений систем полуавтоматической сепарации [14], так и в сравнении с другими способами обработки ПК [15, 16]. Накопленный опыт свидетельствует о явных перспективах применения полуавтоматических систем [17], обеспечении высокого и стабильного выхода клеток ПК. Кроме того, использование полуавтоматических систем обработки ПК значительно снижает риск контаминации и повреждения контейнера с ПК [18].

Наряду с использованием полуавтоматических систем с 2000 года для обработки ПК стали использоваться полностью автоматические системы, такие как Sepax S-100 (Biosafe, Швейцария) [19,20]. При помощи такого клеточного сепаратора количество манипуляций, производимых с ПК, уменьшается по сравнению с полуавтоматическими системами. Кроме этого, в таком аппарате существуют программы, позволяющие проводить выделение клеточного кон-

центрата из образца ПК малого объема, отмывание размороженного клеточного концентрата от криопротектора.

Существует и ряд других способов обработки ПК, однако широкого распространения они в настоящий момент не получили [21].

В таблице 1 приведены некоторые сравнительные данные эффективности различных методов обработки пуповинной крови.

Однако при организации деятельности банка ПК по обработке и хранению образцов ПК необходимо учитывать не только эффективность выделения фракции ЯК из ПК, но и ряд дополнительных факторов. К ним относятся затраты на приобретение оборудования и расходных материалов, а также количество времени на обработку одного образца ПК.

Цель исследования – сравнительная оценка различных технических приемов обработки ПК для организации деятельности лаборатории выделения стволовых клеток, обеспечивающих максимально высокий выход ЯК с учетом соотношения «затраты – эффективность».

Материалы и методы

Основу работы составил ретроспективный количественный и качественный анализ образцов ПК ($n = 2898$), собранных в родовспомогательных учреждениях Санкт-Петербурга, Ленинградской области и других городов Российской Федерации. Все образцы ПК доставлены, обработаны, заморожены и помещены на длительное

Таблица 1 [22]

Показатели эффективности различных методов обработки пуповинной крови

Технология	n	Выход ОЯК, %	Выход CD34+, %	Выход МНК, %	Выход КОЕ, %	Конечный объем	Время обработки, мин
ГЭК [6]	390	90,7	98,1		98	20	
ГЭК [23]	750	80,0±8,6	79,1±8,9			23,1±1,0	
ГЭК [15]	350	74,7±8,2		105±25	102,5±81,1		55±10
П/а [18]	169	83,3±9,7	88,7±7,8	98,9±15,6	102,9±15,6	24,5±1,5	25
П/а [15]	325	78,7±7,8		89,5±23,0	92,6±27,8		25±5
Автомат [23]	750	87,6±10,0	87,7±9,7			22,9±0,8	
Автомат [24]	691	82				19,6±0,8	
Автомат [22]	1156	87,0±11,8	93,4±12,8	90,9±11,8	90,9±20,1	21,0±0,1	30
Фильтр [25]	12	73,9±13,9	80,8±16,3	81,7±27,0	80,8±27,7	27,4±2,2	11,3
Фильтр [26]	10	62,3±11,6	80,7±12,6	78,9±10,5	74,8±39,8		7,9±2,2

Среднее или среднее ± стандартное отклонение; ГЭК – гидроксиптилкрахмал; П/а – полуавтоматический метод; ОЯК – общее количество ядросодержащих клеток; МНК – мононуклеарные клетки; КОЕ – колониеобразующие единицы.

криохранение в НИЛ клеточных технологий Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и Покровского банка стволовых клеток в рамках создания общественного хранилища ПК. Все образцы ПК были собраны как во время срочных родов, так и во время операции кесарева сечения.

Выделение стволовых клеток из образцов ПК осуществляли следующими способами:

I группа (n = 1797) – методом двойного центрифугирования [6] в модификации Американской ассоциации банков крови [27].

II группа (n = 1012) – с использованием автоматической системы «Serax S100» («Biosafe», Швейцария).

III группа (n = 78) – с помощью полуавтоматической системы «MacoPress Smart» («MacoPharma», Франция).

а) Лабораторные методы исследования

В соответствии с международными стандартами заготовки ПК [8, 28] существуют обязательные исследования качественных показателей ПК в процессе её обработки. К ним относятся: определение общего количества ядро-содержащих клеток (ОЯК), количества CD34+ клеток и жизнеспособности клеток. В данной работе проводились исследования образцов ПК по следующим показателям:

– до начала обработки – определение ОЯК при помощи гематологического анализатора Coulter AcT diff 2 (Beckman Coulter, США)

– после обработки и перед замораживанием – определение ОЯК при помощи гематологического анализатора Coulter AcT diff 2 (Beckman Coulter, США), количества и жизнеспособности CD34+ клеток (на единицу объема и абсолютное) – с использованием проточного цитофлуориметра FC500 (Beckman Coulter, США) (программное обеспечение СХР с длиной волны лазерного излучения 488 нм, набор реагентов Stem-Kit (Beckman Coulter, США).

Выход ОЯК после обработки – рассчитывался в % от ОЯК до обработки,

б) Статистические методы

Статистическая обработка данных осуществлялась по параметрическим и непараметрическим (ненормальное распределение) статистическим методикам [29, 30]. Для определения нормальности распределения переменных проводился тест Колмогорова – Смирнова [31, 32]. Исходные данные ПК, обработанной затем тремя методами, представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего арифметического. Остальные данные представлены в виде медианы и размаха данных.

Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$. Применялся стандартный пакет прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 для Windows 2003 версия 1.0, SPSS для Windows 2007 версия 19.

Результаты и их обсуждение

Исходные данные образцов пуповинной крови, которые затем были обработаны тремя методами, представлены в таблицах 2–4. Согласно результатам теста Колмогорова – Смирнова, исходные показатели ПК отвечали нормальному распределению (p двусторонняя = 0,72, 0,12 и 0,68 соответственно), и значения t-критерия, рассчитанные попарно в группах для объема ПК, количества ЯК/мл и ОЯК в образце ПК, позволяют говорить о том, что все три группы достоверно не различаются.

Результаты, полученные после обработки ПК с использованием метода двойного центрифугирования, полуавтоматического способа и автоматической системы, представлены в таблице 5.

Таблица 2

Исходные данные образцов пуповинной крови в группах, обработанных с применением различных методов ($M \pm m$)

№ гр.	Метод обработки ПК	Объем образца, мл	ЯК, $\times 10^6$ клеток/мл	ОЯК, $\times 10^6$ клеток
I	Двойное центрифугирование (n = 1797)	111,8 $\pm$ 0,8	11,4 $\pm$ 0,08	1286,4 $\pm$ 13,4
II	Автоматическая сепарация (n = 1012)	110,9 $\pm$ 0,2	11,1 $\pm$ 0,16	1235,8 $\pm$ 23,2
	t-критерий ($p \leq 0,05$)	0,66	1,54	1,89

Таблица 3

**Исходные данные образцов пуповинной крови в группах, обработанных
с применением различных методов (M±m)**

№ гр.	Метод обработки ПК	Объем образца, мл	ЯК, ×10 ⁶ клеток/мл	ОЯК, ×10 ⁶ клеток
I	Двойное центрифугирование (n = 1797)	111,8±0,8	11,4±0,08	1286,4±13,4
III	Полуавтоматическая сепарация (n = 78)	111,1±0,4	11,2±0,08	1266,6±18,9
	t-критерий (p≤0,05)	0,78	1,82	1,97

Таблица 4

**Исходные данные образцов пуповинной крови в группах, обработанных
с применением различных методов (M±m)**

№ Гр.	Метод обработки ПК	Объем образца, мл	ЯК, ×10 ⁶ клеток/мл	ОЯК, ×10 ⁶ клеток
II	Автоматическая сепарация (n = 1012)	110,9±0,2	11,1±0,16	1235,8±23,2
III	Полуавтоматическая сепарация (n = 78)	111,1±0,4	11,2±0,08	1266,6±18,9
	t-критерий (p≤0,05)	0,82	1,98	1,73

Таблица 5

**Показатели пуповинной крови, обработанной с использованием различных методов,
(медиана и размах)**

№ Гр.	Метод обработки ПК	ЯК, ×10 ⁶ кл/мл	ОЯК, ×10 ⁶ кл	Выход ЯК от исходного количества (%)	CD34 ⁺ ×10 ⁶ кл/мл	ОК CD34 ⁺ , ×10 ⁶ кл	Жизнеспособность (%)
I	Двойное центрифугирование (n = 1797)	39,2** 2,5–93,1	860,0* 50,0–2000,0	73,04** 47,3–98,2	0,09 ** 0,002–0,31	1,95 0,05–6,6	98,6** 96,6–100,0
II	Автоматическая сепарация (n = 1012)	43,3** 12,5–95,0	905,33* 247,1– 1950,0	81,9** 65,1–97,6	0,11** 0,005–0,4	2,1 0,09–7,5	99,2** 96,6–100,0
III	Полуавтоматическая сепарация (n = 78)	42,3** 8,5–83,5	891,8* 669,0–1787,1	81,7** 61,7–94,4	0,1 0,003–0,4	1,9 0,07–6,8	99,1** 96,5–100,0

* – различия достоверны при сравнении группы I и группы II, группы I и группы III (p<0,05); ** – различия достоверны при сравнении группы I и группы II, группы I и группы III (p<0,001).

Установлено, что медиана значений ряда показателей в группах полуавтоматической обработки и автоматической сепарации превышает значения полученные при обработке ПК двойным центрифугированием. При сравнении трех групп непараметрическим методом с использованием критерия Манна – Уитни было выявлено достоверное различие в группах II, III и группе I для показателя «общее количество ядросодержащих клеток» (p<0,05), и для показателей «количество ЯК на единицу объема», «выход ядросодержащих клеток», «жизнеспособность» (p<0,001). Также количество CD34⁺ на единицу объема достоверно различалось в группах I и II (p<0,001). Достоверных различий в группах II и III выявлено не было. Кроме того, показатель количества CD34⁺ клеток на мил-

литр в группе III, по сравнению с группами I и II, достоверно не отличался. Для показателя «ОК CD34⁺ клеток» превышение медианы значений в группе автоматической сепарации по сравнению с остальными группами было статистически недостоверным. Полученные данные позволяют говорить о том, что на этапе выделения фракции ЯК из ПК методы полуавтоматической и автоматической сепарации эффективнее метода двойного центрифугирования, что подтверждается и данными литературы [23, 33].

Временные затраты на выделение фракции ядросодержащих клеток из одного образца ПК составили для метода двойного центрифугирования 27,25 мин, для автоматической обработки – 54 мин и 25,7 мин для полуавтоматического метода.

При сравнении расходов (все цены даны по данным дистрибьюторов) – организация обработки ПК методом двойного центрифугирования требует приобретения рефрижераторной центрифуги – 780 тыс. рублей, и расходных материалов (контейнер для крови) из расчета 27 рублей на один образец. Для автоматической сепарации ПК необходимо приобретение системы Sерах S100 за 2,3 млн рублей и разовых систем для обработки из расчета 6150 руб. на один образец.

Для деятельности банка ПК выделение фракции ЯК их пуповинной крови является одним из наиболее важных для последующего применения этапов. Использование для обработки ПК полуавтоматических и автоматических систем позволяет повысить выделяемое количество ЯК. Выбор конкретного метода обработки ПК остается за банком и зависит от большого количества факторов: персонал, количество поступающих и обрабатываемых образцов ПК в день, финансирование и возможность закупки расходного имущества и обслуживания оборудования и пр. Так, например, исходя из полученных нами данных, при ежедневном поступлении и обработке 5 и более образцов пуповинной крови можно предложить систему полуавтоматической сепарации Macopress Smart (MacoPharma, France) как эффективную и требующую минимальных затрат времени для обработки одного образца пуповинной крови. Кроме того, при сравнимой с автоматическим методом обработки ПК эффективности, расходы на внедрение метода полуавтоматической сепарации составляют 1,3 млн рублей на приобретение аппарата и 1650 рублей для обработки одного образца ПК (все цены даны по данным дистрибьюторов).

Заключение

Представленные результаты сравнительной оценки основных способов выделения фракций ядросодержащих клеток ПК по критерию «затраты – эффективность» могут быть учтены при организации деятельности банков пуповинной крови. Дальнейшие исследования эффективности основных способов выделения фракции ЯК на гораздо большем количестве образцов ПК, и особенно экономической составляющей (себестоимости процедур обработки ПК различными методами), смогут помочь в организации деятельности банков пуповинной крови.

Литература

1. *Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice* / E. Gluckman [et al.] // *Experimental Hematology*. – 2004. – Vol. 32, № 4. – P. 397–407.
2. *Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood?* / S.S. Grewal [et al.] // *Blood*. – 2003. – Vol. 101, № 11. – P. 4233–4244.
3. *Gluckman, E. Ten years of cord blood transplantation: from bench to bedside* / E. Gluckman // *British Journal of Haematology*. – 2009. – Vol. 147, № 2. – P. 192–199.
4. *Barker, J.N. Umbilical cord blood transplantation for the treatment of cancer* / J.N. Barker, J. E. Wagner // *Nature Reviews Cancer*. – 2003. – Vol. 3, № 7. – P. 526–532.
5. *Barker, J.N. Optimizing Unrelated Donor Cord Blood Transplantation* / J.N. Barker, V. Rocha, A. Scaradavou // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 15, № 1 Suppl. – P. 154–161.
6. *Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution* / P. Rubinstein [et al.] // *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92, № 22. – P. 10119–10122.
7. *A simple and reliable procedure for cord blood banking, processing, and freezing: St Louis and Ohio Cord Blood Bank experiences* / J.M. Alonso [et al.] // *Cytotherapy*. – 2001. – Vol. 3, № 6. – P. 429–433.
8. *Standards for Cellular Therapy Product Services*. 5th edition / AABB. – Bethesda, 2010. – 126 p.
9. *The Bottom and Top System: A New Technique for Blood Component Preparation and Storage* / C. F. Högman [et al.] // *Vox Sanguinis*. – 1988. – Vol. 55, № 4. – P. 211–217.
10. *Umbilical cord blood collection and separation for haematopoietic progenitor cell banking* / J.A. Ademokun [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 1997. – Vol. 19, № 10. – P. 1023–1028.
11. *The London Cord Blood Bank: analysis of banking and transplantation outcome* / S. Davey [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2004. – Vol. 125, № 3. – P. 358–365.
12. *Development of a district Cord Blood Bank: a model for cord blood banking in the National Health Service* / C. Donaldson [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 2000. – Vol. 25, № 8. – P. 899–905.

13. *Umbilical* cord blood processing with the Optipress II blood extractor / M.I. Godinho [et al.] // *Cytotherapy*. – 2000. – Vol. 2, № 6. – P. 439–443.
14. *Automated* separation of cord blood units in top and bottom bags using the Compomat G4 / P. Selves [et al.] // *Clin Lab Haematol*. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 202–207.
15. *Red* blood cell depletion with a semiautomated system or hydroxyethyl starch sedimentation for routine cord blood banking: a comparative study / P. Selves [et al.] // *Transfusion*. – 2005. – Vol. 45, № 6. – P. 867–873.
16. *Inhibition* of CD26 peptidase activity significantly improves engraftment of retrovirally transduced hematopoietic progenitors / C. Tian [et al.] // *Gene Therap*. – 2006. – Vol. 13, № 7. – P. 652–658.
17. *Ten-year* quality control of a semiautomated procedure of cord blood unit volume reduction / L. Lecchi [et al.] // *Transfusion*. – 2008. – Vol. 49, №3. – P. 563–569.
18. *Cord* blood banking: volume reduction of cord blood units using a semi-automated closed system / S. Armitage [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. – 1999. – Vol. 23, № 5. – P. 505–509.
19. *A strategy* of splitting individual high volume cord blood units into two half subunits prior to processing increases the recovery of cells and facilitates ex vivo expansion of the infused haematopoietic progenitor cells in adults / A.C. Papassavas [et al.] // *Int J Lab Hematol*. – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 124–132.
20. *Fully* automated and reproducible cord blood processing using the Biosafe Sepax and Coolmix Devices / K.Theunissen [et al.] // *Abstracts of ASN Conference, San-Diego, 2003*.
21. *A simple* filtration system for red blood cell depletion and volume reduction in routine processing of human umbilical cord blood / S.O. Sowemimo-Coker [et al.] // *Vox Sanguinis*. – 2009. – Vol. 96, № 2. – P. 138–145.
22. *Armitage, S.* Cord Blood Processing: Volume Reduction / S. Armitage // *Cell preservation technology*. – 2006. – Vol. 4, № 1. – P. 9–16.
23. *Highly* efficient and reproducible cord blood banking using the Biosafe Sepax and Coolmix Devices / K. Theunissen [et al.] // *Abstracts of 10th Annual Meeting of the International Society of Cellular Therapy*. – Ireland, Dublin, 2004.
24. *Querol, S.* An automated and closed procedure for cord blood processing, freezing and thawing: the Barcelona cord blood bank experience [Abstract] // *30th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*. Barcelona, Spain / S. Querol [et al.]. – March, 2004.
25. *Yasutake, M.* Stem cell collection filter system for human placental/umbilical cord blood processing / M. Yasutake [et al.] // *Vox Sang*. – 2001. – № 80. – P. 101–105.
26. *Eichler, H.* Engraftment capacity of umbilical cord blood cells processed by either whole blood preparation or filtration / H. Eichler [et al.] // *Stem Cells*. – 2003. – № 21. – P. 208–216.
27. *McKenna, D.H.* Umbilical cord blood / D.H. McKenna [et al.] // *Core Principles in cellular therapy* / ed. by J.D. Roback [et al.] // *AABB; Bethesda, 2008*. – Chapter 3. – P. 47–72.
28. *Cryopreservation* of umbilical cord blood with a novel freezing solution that mimics intracellular ionic composition / I.B. Nicoud [et al.] // *Transfusion*. – 2012. – Vol. 52, № 9. – P. 2055–2062.
29. Орлов, А.И. Непараметрическое точечное и интервальное оценивание характеристик распределения / А.И. Орлов // *Заводская лаборатория*. – 2004. – Т. 70, № 5. – С. 65–70.
30. Холлендер, М. Непараметрические методы статистики: пер. с англ. / М. Холлендер, Д. Вульф. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
31. *Вероятность* и математическая статистика. Энциклопедия / гл. ред. Ю.В. Прохоров. – М.: Большая Российская Энциклопедия, 1999. – 910 с.
32. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину / В.В. Власов. – М.: МедиаСфера, 2001. – 392 с.
33. *Cord* blood volume reduction using an automated system (Sepax) vs. a semi-automated system (Optipress II) and a manual method (hydroxyethyl starch sedimentation) for routine cord blood banking: a comparative study / Lapierre V. [et al.] // *Cytotherapy*. – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 165–169.

Д.А. Иволгин

Тел.: 8-965-063-23-03

e-mail: ida59m@mail.ru

SPA-СИКВЕНСТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ГЕОГРАФИЧЕСКИ УДАЛЕННЫХ РЕГИОНАХ ЕВРАЗИИ

А.Е. Гончаров^{1,2}, Л.П. Зуева¹, А.Н. Суворов^{3,2}, Л.С. Глазовская⁴, Е.Б. Брусина⁴, И.С. Азизов⁵,
А.В. Лавриненко⁵, Т.Н. Суборова⁶, В.В. Колоджиева¹, А.С. Мохов¹, Д.В. Азаров¹

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

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

⁵ Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

⁶ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

SPA-TYPING OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS STRAINS, CIRCULATING IN DIFFERENT GEOGRAPHICALLY DISTANT REGIONS OF EURASIA

A.E. Goncharov^{1,2}, L.P. Zueva¹, A.N. Suvorov^{3,2}, L.S. Glazovskaya⁴, E.B. Brusina⁴, I.S. Azizov⁵,
A.V. Lavrinenko⁵, T.N. Suborova⁶, V.V. Kolodzhieva¹, A.S. Mohov¹, D.V. Azarov¹

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

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

³ Institute of the experimental medicine RAMS, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Kemerovo State medical academy, Kemerovo, Russia

⁵ Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

⁶ Military medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Методом spa-сиквенстипирования изучена генетическая структура штаммов *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в 2008–2013 гг. в различных географических регионах России и Казахстана. Установлено, что доминирующими spa-сиквенстипами являются штаммы, относящиеся к клональному комплексу CC8/239. Обсуждается необходимость организации систематического эпидемиологического надзора за эпидемическими клонами MRSA.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, MRSA, spa-сиквенстипирование, географическое распространение

The genetic structure of *Staphylococcus aureus*, circulating in 2008–2013 in different geographical regions of Russia and Kazakhstan has been studied.

Spa-types belonging to the clonal complex CC8/239 were most predominant. The need for establishing a systematic surveillance of epidemic clones of MRSA has been discussed.

Key words: *Staphylococcus aureus*, MRSA, spa-typing, geographical spread.

Введение

Staphylococcus aureus является основным этиологическим фактором развития инфекций, связанных с медицинскими манипуляциями (ИСМП), вызывающим ряд негоспитальных инфекций, таких как пиодермии, синдром токсического шока, пневмонии, остеомиелиты и другие заболевания.

В настоящее время является очевидным, что наибольшую опасность с клинических и эпидемиологических позиций представляет распространение метициллин-резистентных штаммов золотистого стафилококка (MRSA), частота обнаружения которых в отдельных стационарах России достигает 50–60% [1]. Помимо зна-

чительной летальности и частоты осложнений, обусловленных MRSA-инфекциями, с ними связан значительный экономический ущерб. Так, по данным американских исследователей [2], стоимость одного случая MRSA-инфекции в лечебно-профилактическом учреждении превышает 60000 долларов США.

Широкое эпидемическое распространение MRSA как в госпитальной среде, так и в обществе, определяет интерес к генетической структуре популяций этого возбудителя.

Использование метода мультилокусного секвенирования-типирования позволило установить принадлежность многочисленных госпитальных штаммов MRSA всего лишь

к 6 филогенетическим линиям (клональным комплексам): CC1, CC5, CC8/239, CC22, CC30, CC45. Наиболее диверсифицированными и многочисленными являются клональные комплексы CC5 и CC8/239, которые содержат различные эпидемические штаммы и клоны, такие как EMRSA-1, -4, -7, -9, -11, Иберийский. В стационарах России выявлено эпидемическое распространение штаммов MRSA, генетически родственных EMRSA-1 (Бразильскому клону) и Иберийскому клону [3].

Одним из наиболее часто используемых методов молекулярно-генетического типирования, позволяющих с высокой степенью достоверности оценить клональную структуру золотистого стафилококка, является метод секвенирования типирования варибельного X-сегмента гена поверхностного протеина A (spa-сиквенстипирование). Показано, что данный метод применим и для расследования локальных эпидемических вспышек стафилококковой инфекции и для изучения глобального распространения отдельных эпидемических клонов данного микроорганизма. [4].

В то же время популяционная структура *S. aureus*, циркулирующих на территории России и государств, входивших в состав бывшего Советского Союза, не может считаться в достаточной степени изученным методом spa-сиквенстипирования.

Цель исследования – проведение оценки генетической структуры локальных популяций золотистого стафилококка, циркулирующих в географически удаленных регионах Евразии методом spa-сиквенстипирования с целью выявления эпидемиологически значимых spa-сиквенстипов, имеющих наибольшую географическую распространенность.

Материалы и методы

В исследование включены изоляты, выделенные в 2008–2013 гг. у пациентов десяти лечебно-профилактических учреждениях различного профиля и географической локализации (3 лечебно-профилактических учреждения в г. Санкт-Петербурге, два учреждения в г. Кемерово, по одному стационару в г. Перми и г. Караганде).

Кроме того, исследованная популяция стафилококков включила в себя культуры, выделенные при назальном носительстве в группах практически здоровых взрослых лиц (добровольцев), рекрутированных из числа коренного населения Чукотки (г. Анадырь).

Характеристика изученных культур представлена в таблице.

Видовую идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам осуществляли на микробиологическом анализаторе MicroScan autoSCAN-4 (Siemens, ФРГ). Данные об антибиотикорезистентности интерпретировали согласно требованиям CLSI, в частности, к метициллин-резистентным относили штаммы, устойчивые к концентрациям оксациллина большим, чем 2 мг/л.

Бактериальную ДНК получали методом «горячего лизиса» (при 95°C) клеточной суспензии в виде биомассы 2–3 колоний, выросших на 5% кровяном агаре (объем пробы 100 мкл, время обработки 15 мин) с очисткой центрифугированием.

Аmplификацию гена spa проводили с использованием праймеров и условий реакции, предложенных Harmsen, D. [4]. Секвенирование осуществляли в автоматической капиллярной системе MegaBACE 1000 DNA Analysis System (GE Healthcare, США).

Результаты секвенирования гена spa обрабатывали, используя данные web-сайта <http://www.ridom.de/spaserver/>.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных, представленных в таблице, популяция изученных штаммов золотистого стафилококка представлена главным образом изолятами, отнесенными к 15 различным spa-сиквенстипам (t632, t041, t024, t008, t052, t121, t1171, t11805, t030, t932, t2032, t37, t1202, t435 и t502). Ряд spa-сиквенстипов обнаружил тенденцию к широкому географическому распространению. Так, spa-типы t008, t024, t11805, t030 обнаруживались в стационарах более чем одного географического региона. При этом обращает на себя внимание преобладание spa-типов, филогенетически родственных штаммам эпидемического клонального комплекса CC8/239. В частности, spa-тип t008 является одной из наиболее древних клональных линий метициллин-резистентных золотистых стафилококков (MRSA). По данным web-ресурса <http://spa.ridom.de> [5], штаммы данного генотипа формируют эпидемические вспышки в стационарах Европы, Северной и Южной Америке начиная с 2001 г. В частности, ранее нами при использовании комбинации пульс-электрофореза и spa-сиквенстипирования был установлен факт циркуляции в двух стационарах г. Санкт-Петербурга эпидемического штамма MRSA BT2007, отнесенного к данному spa-сиквенстипу и пульс-электротипу I [6].

Sra-сиквенстип	Метициллин-резистентные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)									Метициллин-чувствительные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	
	г. Караганда, Казахстан, многопрофильный стационар	г. Санкт-Петербург, онкологический стационар	г. Санкт-Петербург, травматологический стационар	г. Санкт-Петербург, ожоговый стационар	г. Москва, нейрохирургический стационар	г. Кемерово, хирургический стационар 1	г. Кемерово, ожоговый центр	г. Новокузнецк, хирургический стационар	г. Пермь, хирургический стационар	г. Санкт-Петербург, амбулаторная хирургия	г. Анадырь, назальное носительство
t632	0	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0
t041	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
t024	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
t008	0	2	1	5	0	12	0	0	1	0	0
t052	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
t121	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
t1171	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
t11805	0	0	0	0	0	1	5	0	1	0	0
t030	1	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
t932	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
t2032	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
t037	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0
t1202	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
t435	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
t502	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Другие	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
Итого:	6	11	2	0	10	22	6	3	2	4	4

Sra-сиквенстип t024 является родственным сиквенстипу t008, но отличается от последнего делецией в варибельной части гена *sra*, приведшей к отсутствию прямого повтора в одной из позиций. Данный генотип появился в Санкт-Петербурге не позднее 2008 года, когда впервые штамм данного sra-сиквенстипа был выявлен у пациента с ВИЧ-инфекцией [6].

Идентифицированные в Караганде и в Москве при вспышках внутрибольничной инфекции штаммы sra-сиквенстипа t030 также обнаруживают филогенетическое родство штаммам клонального комплекса CC8/239. Штаммы данного сиквенстипа являются преобладающими в стационарах Китая [7]. Кроме того, ранее отмечалось, что российские штаммы MRSA данного sra-типа, циркулирующие

на Дальнем Востоке, представляют собой гибридные варианты генетического материала, полученные в результате генетического обмена штаммов клональных комплексов CC8/239 и CC30 [8].

Штаммы других эпидемических клональных комплексов встречались с меньшей частотой. Так, циркуляция штаммов sra-типа t041, филогенетически родственного эпидемическому клональному комплексу CC5, были обнаружены только в одном из стационаров г. Санкт-Петербурга.

Кроме того, появление в российских лечебно-профилактических учреждениях отдельных sra-сиквенстипов MRSA позволяет идентифицировать необычные эпидемиологические связи между удаленными географическими регионами.

Так, например, spa-сиквенстип t932, циркулировавший в г. Кемерово, ранее обнаруживался в стационарах Ближнего Востока [9], что не исключает возможности завоза данного генотипа MRSA с лицами, совершающими туристические поездки в данный регион.

Выводы

Таким образом, закономерности географического распространения эпидемических клонов *Staphylococcus aureus* в России и Казахстане отражают особенности географического положения этих стран как своеобразного моста между Европой и Азией. Распространение международных эпидемических клонов MRSA диктует необходимость включения в существующие программы инфекционного контроля дополнительных мероприятий, направленных на недопущение заноса данных микроорганизмов в стационар, и предполагает изменение алгоритма микробиологического обследования пациентов, переводимых в стационар из других учреждений. В настоящее время необходимость эпидемиологического наблюдения за распространением штаммов золотистого стафилококка, относящихся к эпидемическим клональным комплексам, не вызывает сомнения и требует организации систематических, а не эпизодических многоцентровых исследований, а также организации референсных центров по молекулярно-генетическому мониторингу за возбудителями ИСМП на региональном и национальном уровнях.

Представленная работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 12-04-31195 мол-а и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, соглашение о предоставлении гранта № 8157.

Литература

1. URL: <http://www.antibiotic.ru> (дата обращения 18.02.2014)

2. Anderson, D.J. Clinical and financial outcomes due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus* surgical site infection: a multi-center matched outcomes study / D.J. Anderson [et al.] // PLoS One. 2009 Dec 15;4(12):e8305. doi: 10.1371/journal.pone.0008305.

3. Афанасьев, М.В. Молекулярно-генетическая характеристика метициллин-устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных в стационарах г. Москвы / М.В. Афанасьев [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2010. – № 2. – С. 20–24.

4. Harmsen, D. Typing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a university hospital setting by using novel software for *spa* repeat determination and database management / D. Harmsen [et al.] // J Clin Microbiol. – 2003. – № 41. – P. 5442–5448.

5. URL: <http://spa.ridom.de/spa-t008.shtml> (дата обращения 18.02.2014)

6. Гончаров, А.Е. Эпидемический штамм метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* в стационарах Санкт-Петербурга / А.Е. Гончаров [и др.] // Журн. микробиол. – 2010. – № 5. – С. 24–29.

7. He, W. Population structure and characterisation of *Staphylococcus aureus* from bacteraemia at multiple hospitals in China: association between antimicrobial resistance, toxin genes and genotypes / W. He [et al.] // Int J Antimicrob Agents. 2013 Sep;42(3): 211-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.04.031. Epub 2013 Jul 18.

8. Yamamoto, T. Comparative Genomics and Drug Resistance of a Geographic Variant of ST239. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Emerged in Russia / Yamamoto T. [et al.] // PLoS ONE. 2012. 7(1): e29187. doi:10.1371/journal.pone.0029187

9. Sabri, I. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in three different Arab world countries / I. Sabri // Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2013 Sep;3(3):183-7. doi: 10.1556/EuJMI.3.2013.3.5. Epub 2013 Sep 23.

А.Е. Гончаров

Тел.: 8 (812) 544-22-94

e-mail: phage1@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ Т- И В-ЗОН БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС В ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

П.В. Пугач, Н.Н. Сысоева, С.В. Круглов

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

FEATURES OF T- AND B-ZONES OF THE OF RATS MESENTERIAL LYMPH NODES FORMATION IN IMMUNOHISTOCHEMICAL ASPECT

P.V. Pugach, N.N. N.N. Sysoeva, S.V. Kruglov

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

© П.В. Пугач, Н.Н. Сысоева, С.В. Круглов, 2014

У новорожденных крыс брыжеечные лимфатические узлы – самая многочисленная группа лимфоузлов у человека и млекопитающих – находятся на разных этапах дифференцировки паренхимы. При этом данные о структурно-функциональной организации этих лимфатических узлов в раннем постнатальном онтогенезе крыс противоречивы. С началом энтерального питания лимфоузлы этой группы одними из первых подвергается мощной антигенной стимуляции, что приводит к их структурной, а, следовательно, и функциональной перестройке. В работе с использованием гистологических и иммуногистохимических методов исследования показана стадийность заселения паренхимы брыжеечных лимфатических узлов CD3-иммунореактивными клетками у крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза (от 0 до 21 суток постнатальной жизни). Эти клетки несут поверхностный маркер, специфичный для всех клеток субпопуляции Т-лимфоцитов. Первоначально наблюдается равномерное распределение CD3⁺ клеток по всей паренхиме лимфатических узлов, затем происходит накопление этих клеток в периферических отделах узлов, далее указанные клетки концентрируются в формирующихся первичных узелках и, наконец, CD3-иммунореактивные клетки выселяются из первичных узелков в диффузную часть коркового вещества и происходит формирование герминативных центров.

Ключевые слова: брыжеечные лимфатические узлы, CD3-клетки, иммуногистохимия

The most numerous group of lymph nodes at human and mammals is represented by the mesenteric lymph nodes. They have different degree of parenchyma differentiation at newborn rats. But data of the structural and functional organization of this group of lymph nodes during early postnatal ontogeny are inconsistent. The result of the powerful antigen stimulation on this group of lymph nodes after enteral nutrition beginning is the structural and functional reorganization. The staging of CD3⁺ cells populating of mesenteric lymph nodes at rats during early postnatal ontogeny (from 0 till 21 day) is represented with using of histological and immune histological methods. These cells bring the specific superficial marker for whole population of the T-cells. Firstly the uniform placement of CD3⁺ cells on the lymph nodes parenchyma is observed, then accumulation of these cells occurs in peripheral parts of lymph nodes, further the indicate cells concentrate in the forming primary nodules and finally CD3⁺ cells migrate to diffuse part of lymph node cortex, forming of germinal centers take place.

Key words: mesenteric lymph nodes, CD3 cells, immunohistochemistry.

Введение

Брыжеечные лимфатические узлы у человека и большинства млекопитающих – это наиболее многочисленная группа лимфоузлов [1–5]. Недавние исследования показали, что у новорожденных крыс краниальные брыжеечные лимфатические узлы (КБЛУ) характеризуются выраженным полиморфизмом по степени дифференцировки своей паренхимы. В этой группе лимфоузлов встречаются как относи-

тельно «незрелые» КБЛУ с гомогенной паренхимой, так и узлы с первичными узелками (ПУ) [6–8]. Вместе с тем, определяя степень зрелости КБЛУ, необходимо учитывать и переходные состояния в организации паренхимы, которые практически невозможно выявить рутинными гистологическими методами исследования. Одним из современных методов исследования в арсенале иммунологии является иммуногистохимический (ИГХМ). Применение ИГХМ

для морфологических исследований лимфатических узлов с целью выявления отдельных популяций лимфоцитов в первую очередь дает возможность адекватно оценить их иммунопотенциальные функции как в норме, так и при экспериментальных воздействиях.

Давно известно, что паренхима лимфатических узлов делится на корковое и мозговое вещество (КВ и МВ). В современной редакции международной гистологической номенклатуры в КВ различают узелковую и диффузную части, а последняя, в свою очередь, подразделяется на межузелковую и глубокую части. Эти зоны различаются как по структурному, так функциональному компонентам. В лимфоузлах выделяют В- (герминативные центры и мозговые тяжи) и Т- (межузелковая и глубокая части коры) домены.

Данные о структурной организации брыжеечных лимфатических узлов в раннем постнатальном периоде онтогенеза крыс до сих пор остаются противоречивыми [9, 8]. Однако с началом энтерального питания эта группа КБЛУ одной из первых подвергается мощной функциональной нагрузке, что приводит к их значительной структурно-функциональной перестройке.

Цель исследования – определить с применением иммуногистохимического метода исследования стадии становления Т- и В-зон в краниальных брыжеечных лимфатических узлах в раннем постнатальном периоде онтогенеза у крыс.

Материал и методы

Исследование краниальных брыжеечных узлов выполнено на 110 крысах в возрасте от 0 до 21 суток постнатальной жизни. Животных выводили из опыта в весенний период с марта по июнь. Исследования проводились с соблюдением приказа МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. и приказа Министерства высшего и среднего специального образования СССР от 13.11.1984 года «О правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животных декапитировали под наркозом (пары хлороформа). КБЛУ выделяли под бинокулярной лупой МБС-2 в комплексе из брыжейки тонкой и толстой кишок, брыжеечных сосудов и нервов, а также жировой и лимфоидной ткани. Комплекс размещали на плотной бумаге и фиксировали в течение 24 часов в 10% растворе формалина, приготовленного на фосфатном буфере. После этого материал обезживали в спиртах возраста-

ющей концентрации и заливали в парафин. Затем на микротоме «Accu-Cut» изготавливались серийные гистологические срезы толщиной 2–3 мкм. Для объективной морфологической оценки полученных срезов, выделенные комплексы резали в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азуром II и эозином; маркеры зрелых тимоцитов выявлялись иммуногистохимическим окрашиванием срезов мышинными анти-крысиными антителами к CD3 с последующей доокраской гематоксилином. CD3⁺ клетки несут поверхностный маркер, специфичный для всех клеток субпопуляции Т-лимфоцитов [10, 11]. Структуру КБЛУ изучали при помощи светового микроскопа «МИКРОМЕД-№ 3» со съёмной камерой.

Полученные цифровые показатели обрабатывались с использованием статистического пакета Microsoft Excel, рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку, значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента; различия считали значимыми при $P \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У новорождённых крыс на обзорных препаратах при окраске гематоксилином и эозином КБЛУ имеют разную степень дифференцировки паренхимы – от гомогенной структуры до узлов с первичными узелками.

В группе КБЛУ без признаков корково-мозговой дифференцировки с помощью ИГХМ дополнительно можно выделить узлы с единичными CD3-иммунореактивными клетками, количество которых колеблется от 2 до 5, а так же узлы с относительно равномерным распределением CD3⁺ клеток в паренхиме (рис. 1). Подсчет отдельных клеточных элементов в таких узлах показал, что в них значительно преобладают ретикулярные клетки. При этом в КБЛУ с единичными CD3⁺ клетками их процентное содержание составляет $85,5 \pm 7,3\%$, а в узлах с равномерным их распределением – $58,2 \pm 4,0\%$; содержание клеток лимфоидного ряда составляет $14,1 \pm 0,3\%$ и $41,0 \pm 3,2$ соответственно.

КБЛУ с начинающимся разделением паренхимы на КВ и МВ характеризуются увеличением плотности лимфоидных клеток в периферической части узла. Плотность CD3⁺ клеток больше, чем в лимфоузлах предыдущей группы, а их преимущественная локализация – в зоне формирующегося коркового вещества (рис. 2).

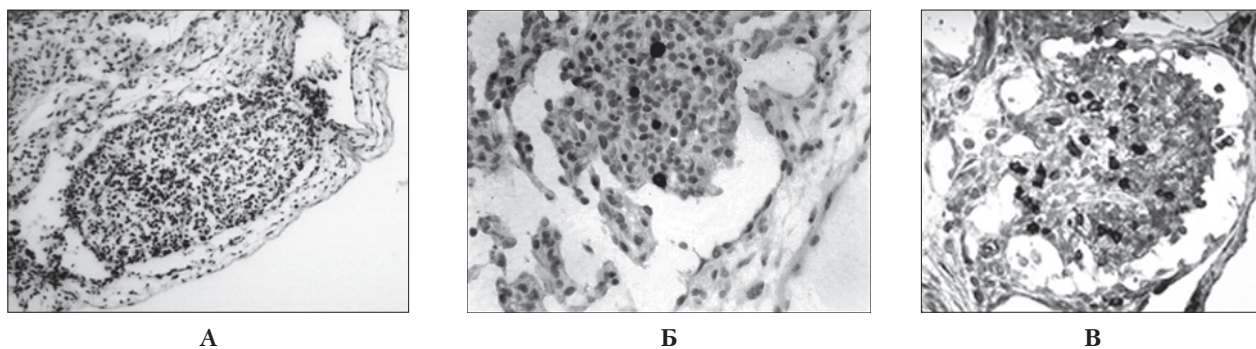


Рис. 1. Краниальные брыжеечные лимфатические узлы с гомогенной паренхимой у новорожденной крысы:

А – окраска: гематоксилин и эозин, ув.: об. 10, ок. 10;

Б – единичные $CD3^+$ клетки, окраска на $CD3^+$ клетки, ув.: об. 10, ок. 40;

В – равномерное распределение $CD3^+$ клеток, окраска на $CD3^+$ клетки, ув.: об. 10, ок. 40

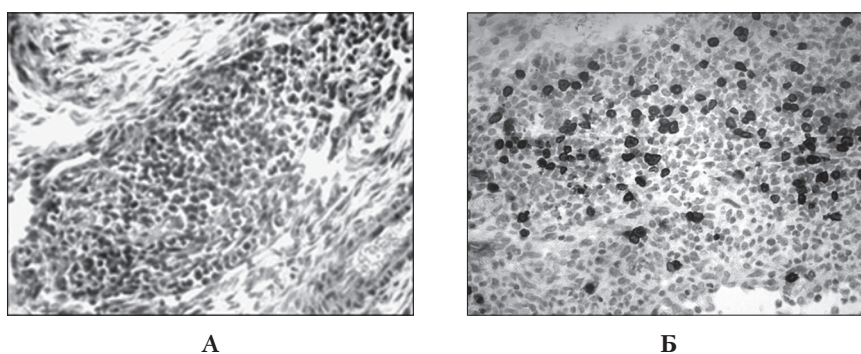


Рис. 2. Краниальный брыжеечный лимфатический узел с начинающейся корково-мозговой дифференцировкой паренхимы у новорожденной крысы: А – окраска гематоксилином и эозином, ув.: об. 40, ок. 10;

Б – окраска на $CD3^+$ клетки, ув.: об. 10, ок. 10

В таких узлах преобладают клетки лимфоидного ряда, доля которых в формирующемся КВ больше, чем в МВ ($73,0 \pm 5,8\%$ и $58,6 \pm 4,7\%$); в таких узлах впервые регистрируются нейтрофильные и базофильные гранулоциты.

В КБЛУ с ПУ $CD3$ иммунореактивные клетки локализуются преимущественно в зоне узел-

ков. Однако плотность размещения $CD3^+$ может существенно варьировать даже в пределах одного узла (рис. 3). В ПУ таких КБЛУ отмечается наибольшее количество лимфоидных клеток, макрофагов, а также митотическая активность; появляются эозинофильные гранулоциты. В мозговых тяжах появляются плазматические клетки.

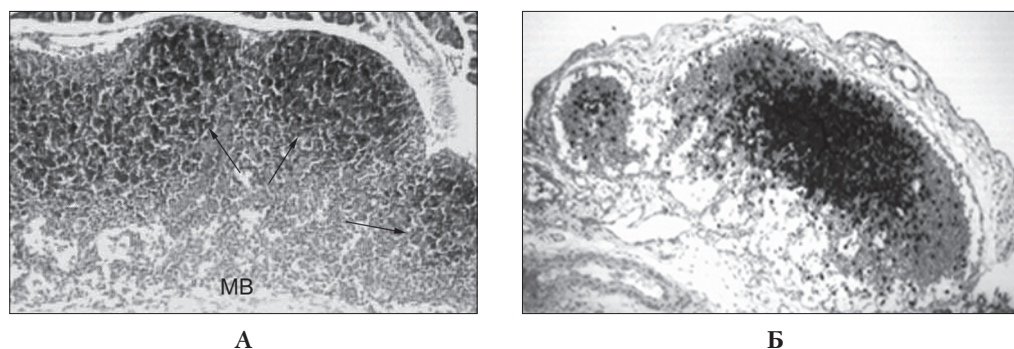


Рис. 3. Краниальные брыжеечные лимфатические узлы с первичными узелками (стрелки) у новорожденной крысы в норме:

МВ – мозговое вещество; А – окраска гематоксилин-эозином, ув.: об. 10, ок. 10;

Б – окраска на $CD3^+$ клетки, ув.: об. 10, ок. 10

Таким образом, наличие у новорожденных крыс КБЛУ с разной степенью дифференцировки их паренхимы свидетельствует о их гетерохронном развитии в пренатальном онтогенезе. Так, в литературе неоднократно описано, что в течение внутриутробного развития в пределах одной топографической группы лимфоузлов можно видеть как сформированные узлы, так и узлы в стадии закладки [12–16]. Это, в свою очередь, подтверждает, что основные закономерности развития лимфатических узлов человека в большей или меньшей мере характерны и для крыс.

У крыс в возрасте 7 суток КБЛУ представлены преимущественно узлами с начинающейся корково-мозговой дифференцировкой и узлами с ПУ. В лимфоузлах узлах с начинающимся разделением паренхимы на КВ и МВ увеличивается плотность содержания $CD3^+$ клеток в периферических отделах узла, по сравнению с новорожденными животными (рис. 4). Отмечается увеличение доли клеток лимфоидного ряда, повышается митотическая активность. В КБЛУ с ПУ увеличивается концентрация $CD3^+$ клеток в узелках, а со стороны клеточного состава отмечается такая же тенденция, как и в узлах с начинающейся корково-мозговой дифференцировкой (рис. 5).

У животных в возрасте 14 суток во всех без исключения лимфоузлах регистрируются ПУ, в которых отмечается наибольшая плотность содержания $CD3^+$ клеток. В клеточном составе продолжается увеличение числа лимфоидных клеток при некотором снижении митотической активности и усилении макрофагальной реакции.

На 21 сутки жизни у крыс встречаются как узлы с ПУ, так и со сформированными в них герминативными центрами. $CD3^+$ клетки отсутствуют в центрах размножения и локализуются в межузелковой и глубокой частях КВ (рис. 6). Для клеточного состава герминативных центров характерно небольшое количества клеток лимфоидного ряда, отсутствие гранулоцитов и выраженная митотическая активность. В ряде узлов с ПУ иммуногистохимическая характеристика свидетельствует о начале появления в них герминативных центров, что проявляется резким снижением содержания в них $CD3^+$ клеток.

Таким образом, становление Т- и В- зон в КБЛУ проходит четыре последовательные стадии: 1 стадия – постепенное заселение паренхимы брыжеечных лимфоузлов без корково-мозговой дифференцировки и равномерное распределение в ней $CD3^+$ клеток; 2 стадия – накопление $CD3^+$ в периферических (субкапсулярных) отделах узлов; 3 стадия – концентрация $CD3^+$ клеток в первичных узелках; 4 стадия – выселение $CD3^+$ из первичных узелков в диффузную часть коркового вещества и формирование герминативных центров.

Т.Н. Савицкая (1985) [9] в своем фундаментальном исследовании, посвященном развитию лимфатических узлов на разных этапах пре- и постнатального онтогенеза крыс, в целом приводит сходные данные о стадийности их становления, не учитывая, однако, вариабельность дифференцировки паренхимы КБЛУ у новорожденных животных и особенности дальнейшего их развития.

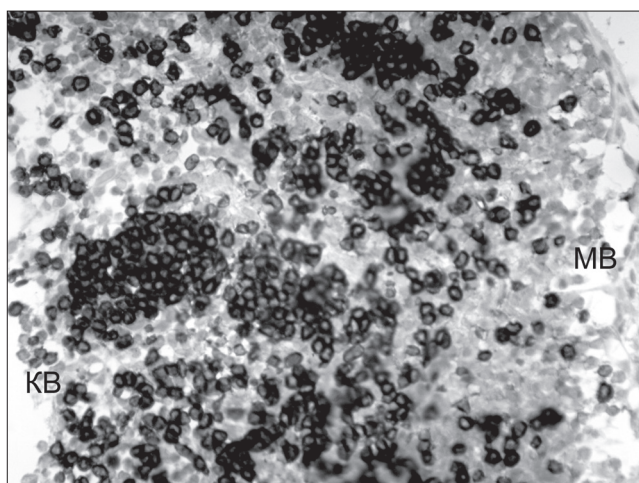


Рис. 4. Распределение $CD3^+$ клеток в паренхиме брыжеечного лимфатического узла у крысы на 7 сутки жизни: КВ – корковое вещество; МВ – мозговое вещество. Окраска на $CD3^+$ клетки, ув.: об. 40, ок. 10

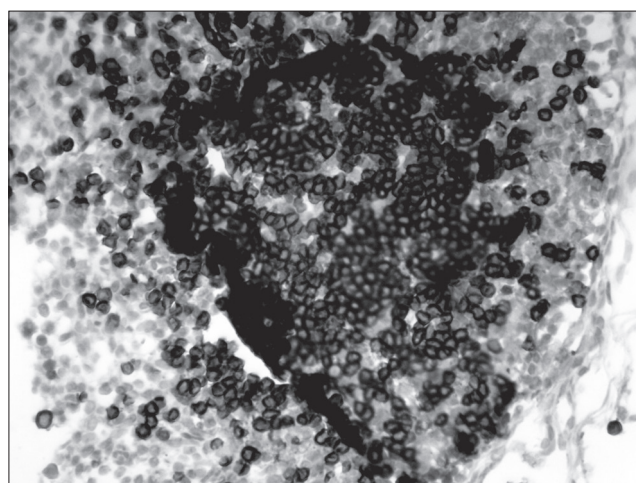


Рис. 5. Первичный узелок брыжеечного лимфатического узла с высоким содержанием $CD3^+$ клеток у крысы на 7 сутки жизни. Окраска на $CD3^+$ клетки, ув.: об. 40, ок. 10

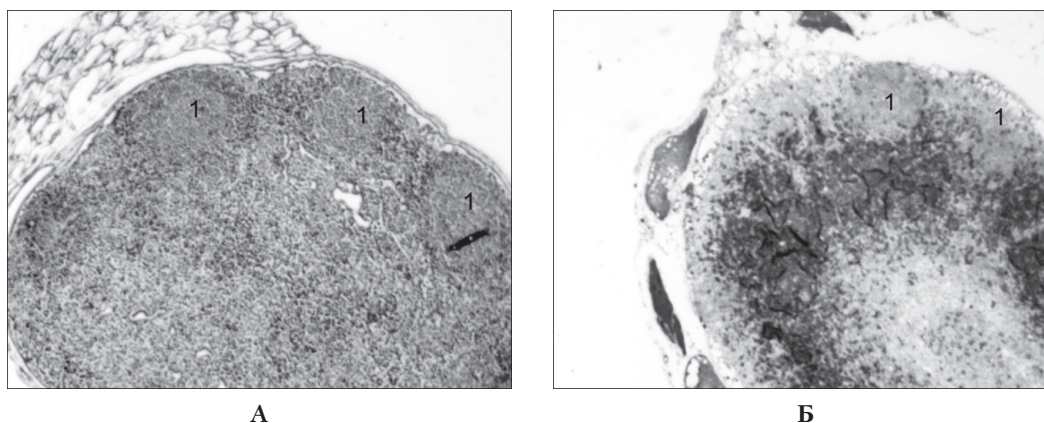


Рис. 6. Герминативные центры (1) в краниальных брыжеечных лимфатических узлах у крысы на 21 сутки жизни в норме. Окраска: А – гематоксилин-эозин; Б – окраска на CD3⁺ клетки; ув.: об. 4, ок. 10

Заключение

Таким образом, процесс становления Т- и В-зон в краниальных брыжеечных лимфатических узлах состоит из 4 последовательных стадий:

- 1 стадия – заселение паренхимы CD3⁺ клетками и равномерное их распределение по всей паренхиме узлов без корково-мозговой дифференцировки;
- 2 стадия – накопление CD3⁺ в периферических отделах узлов;
- 3 стадия – концентрация CD3⁺ клеток в первичных узелках;
- 4 стадия – выселение CD3⁺ из первичных узелков в диффузную часть коркового вещества и формирование герминативных центров. При воздействии этанола происходит замедление темпов формирования герминативных центров и снижение плотности содержания CD3⁺ клеток на всех стадиях их формирования.

Литература

1. Иосифов, И.М. Лимфатическая система серой крысы / И.М. Иосифов // Труды Ереванского зооветеринарного института. – Ереван, 1944. – Вып. 8. – С. 227–255.
2. Григорьев, В.С. Возрастные изменения ретикулярной ткани и клеточного состава брыжеечных лимфатических узлов у плодов крупного рогатого скота / В.С. Григорьев // Уч. записки Казанского ветер. института. – Казань, 1975. – Т. 120. – С. 170–174.
3. Сапин, М.Р. Внеорганные пути транспорта лимфы / М.Р. Сапин, Э.И. Борзяк. – М.: Медицина, 1982. – 246 с.
4. Бородин, Ю.И. Функциональная анатомия лимфатического узла / Ю.И. Бородин [и др.]. – Новосибирск: Наука, 1992. – 257 с.

5. Ноздрачев, А.Д. Анатомия крысы / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков. – СПб.: Лань, 2001. – 464 с.

6. Свири́н, С.В. Строение брыжеечных лимфатических узлов у новорождённых крыс при воздействии алкоголя на систему «мать – плод» (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.В. Сви́рин. – СПб., 2010. – 22 с.

7. Пугач, П.В. Строение брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в норме и после пренатального воздействия этанола / П.В. Пугач // Морфология. – 2010. – Т. 138, № 6. – С. 32–36.

8. Сысоева, Н.Н. Строение брыжеечных лимфатических узлов крыс в раннем постнатальном онтогенезе при воздействии этанола (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.Н. Сысоева. – СПб., 2012. – 19 с.

9. Савицкая, Т.Н. Строение трахеобронхиальных и брыжеечных лимфатических узлов в антенатальном и постнатальном периодах онтогенеза (анатомо-экспериментальное исследование): дисс. ... канд. мед. наук / Т.Н. Савицкая. – Л., 1985. – 251 с.

10. Цыплаков, Д.Э. Алгоритм иммуногистохимического исследования лимфатических узлов: Принципы иммуномечения, характеристика антител и совр. классиф. CD-антигенов) / Д.Э. Цыплаков, С.В. Петров. – Казань, 1998. – 31 с.

11. Würch, A. Reduced generation but efficient TCR beta-chain selection of CD4⁺8⁺ double-positive thymocytes in mice with compromised CD3 complex signaling // A. Würch // J. Immunol. – 1999. – Vol. 162, № 5. – P. 2741–2747.

12. *Сушко, А.А.* Некоторые особенности функциональной анатомии лимфатической системы / А.А. Сушко, Л.В. Чернышенко. – Киев : Здоров'я, 1966. – 288 с.
13. *Жарикова, Н.А.* Периферические органы системы иммунитета (развитие, строение, функции) / Н.А. Жарикова. – Минск : Беларусь, 1979. – 205 с.
14. *Угримова, В.Е.* Сроки закладки и способы формирования лимфатических узлов в брыжейках различных отделов толстой кишки человека / В.Е. Угримова // Арх. анат., гистол. и эмбриол. – 1981. – Т. 81, № 9. – С. 31–34.
15. *Хлыстова, З.С.* Становление системы иммуногенеза плода человека / З.С. Хлыстова. – М. : Медицина, 1987. – 256 с.
16. *Шуркус, В.Э.* Генез, топография и связи лимфопроводящих путей брюшной полости (теоретический и прикладной аспект) / В.Э. Шуркус [и др.]. – СПб. : Ленинградский областной онкологический диспансер, 2002. – 277 с.

П.В. Пугач

Тел.: +7-921-755-22-19;

e-mail: Petr.Pugach@spbmapo.ru

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ И ДИНАМИКИ ЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ В МОНИТОРИНГЕ РОСТА ГЛИАЛЬНЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ГЛИОМ

*Т.Ю. Скворцова¹, С.В. Лобзин³, Р.Ю. Селиверстов^{1,3}, А.Ф. Гурчин¹, В.Н. Очколяс^{1,2}, А.Г. Нарышкин^{3,4,5},
Л.А. Мелючева¹, В.В. Боброва¹, Л.А. Семёнова³*

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

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

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

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

COMPARISON OF NEURO-VISUALIZATION'S RESULTS AND ENCEPHALOGRAPHIC'S DATA DYNAMIC IN MONITORING OF TUMOR PROGRESSION WITH CEREBRAL GLIOMAS

*T.Yu. Skvortsova¹, S.V. Lobzyn³, R.Yu. Seliverstov^{1,3}, A.F. Gurchin¹, V.N. Ochkolias^{1,2}, A.G. Narychkin^{3,4,5},
L.A. Melyucheva¹, V.V. Bobrova¹, L.A. Semenova³*

¹ N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Saint-Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of Saint-Peterburg, Saint-Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Раннее выявление прогрессии церебральных глиом в ходе мониторинга их лечения представляет собой весьма актуальную задачу. Цель данного исследования состоит в оценке диагностической значимости динамики показателей биоэлектрической активности мозга у больных церебральными глиомами без признаков их прогрессии и с продолженным ростом, верифицированным при ПЭТ-исследовании с [¹¹C] метионином. Установлено, что ЭЭГ представляет собой высокодостоверную скрининговую методику в мониторинге эволюции опухолевого процесса и эффективности проводимого лечения. Авторами предложен алгоритм диспансерного наблюдения больных глиальными опухолями полушарий большого мозга в ходе их комплексного лечения.

Ключевые слова: церебральная глиома, ЭЭГ, ПЭТ с [¹¹C] метионином, мониторинг продолженного роста.

The early verifying of cerebral's gliomas progression during the monitoring of their treatment represent a highly actual problem. That the aim of this study is an assessment of the electroencephalographic finding in patients with cerebral glioma's progression and patients without it, which were verified by PET using [¹¹C] methionine. It was found that EEG is a highly significant and screening technique with monitoring of the tumor's evolutionary process and effectiveness of a continual treatment. By authors was proposed a special algorithm dealt with the regular medical observation of patients with cerebral gliomas during of their complex treatment.

Key words: cerebral glioma, EEG, PET with [¹¹C] methionine, monitoring of cerebral's gliomas progression.

Введение

Важной клинической задачей у больных, пролеченных по поводу глиальных церебральных опухолей, является раннее выявление продолженного роста опухоли и её прогрессии к более высокой степени злокачественности.

Поскольку глиомы имеют инфильтративный характер роста, то даже тотальное удаление опухоли в пределах ее макроскопической видимости не исключает наличия неопластической инфильтрации мозга [1, 2]. Это обстоятельство предполагает потенциальную возможность

к дальнейшей опухолевой прогрессии, раннее обнаружение которой влияет на тактику ведения больного и может улучшить прогноз заболевания путем своевременной коррекции лечения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением (КУ) в настоящее время является основным методом контроля больных церебральными глиомами [1, 3, 4]. Однако достоверная лучевая диагностика продолженного роста опухоли ограничена возможным сочетанием неопластического процесса с различными послеоперационными изменениями. Кроме того, КУ не является полноценным специфическим признаком опухоли и может быть результатом множества иных причин: послеоперационные изменения, лучевой некроз, кровоизлияния, воспаление и т.д. [5, 6]. Поэтому изменения в объеме КУ зачастую не могут быть равноценными непосредственному объёму опухоли или ее активности [7, 8]. Накопленный клинический опыт показал, что позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может преодолеть ограничения, свойственные МРТ, поскольку высокий уровень фиксации аминокислоты метионина, меченной углеродом-11, в опухолевой ткани является надежным показателем продолженного роста опухоли (ПРО) и позволяет с высокой степенью достоверности определить характер опухолевого роста, наличие неопластической прогрессии или же её регресса [9, 10]. Вместе с тем, методы томографической визуализации не всегда доступны и представляются дорогостоящими исследованиями, особенно для регулярного динамического наблюдения больных в ходе комплексного лечения. Между тем, электроэнцефалография (ЭЭГ) является информативным неинвазивным методом функционального исследования церебральных патологических процессов и широко используется для выявления очаговых поражений [11–17]. Применение скальповых, внутричерепных и глубоких электродов, автоматический частотный анализ, микроэлектродная техника, компьютеризированная ЭЭГ, картирование мозга и функциональные электрофизиологические пробы определяют высокую значимость ЭЭГ при обследовании больных [11, 18–21]. Поэтому ЭЭГ в качестве скрининговой методики представляет значительный интерес не только для диагностики, но и определения тактики лечения (в процессе диспансерного наблюдения) больных церебральными новообразованиями. Такие достоинства ЭЭГ, как высокая степень корреляции с циркуляторным и метаболиче-

ским благополучием, возможность улавливать это благополучие с минимальным латентным периодом, неинвазивность метода, общедоступность и возможность использования у обездвиженных больных, позволяют рассматривать ЭЭГ как скрининговую процедуру [22, 23]. Однако основным достоинством ЭЭГ является её способность непосредственно характеризовать функциональное состояние мозга, а в целом ряде ситуаций мониторировать церебральные патологические процессы и эффективность их лечения [23, 24]. Таким образом, тщательное диспансерное наблюдение за больными церебральными глиомами определяет актуальность применения доступного и информативного метода, который определял бы необходимость дальнейшего углублённого обследования.

Цель исследования – изучить диагностическую значимость динамики показателей биоэлектрической активности мозга у больных церебральными глиомами без признаков прогрессии или с прогрессией опухолевого роста, верифицированного ПЭТ-исследованием с [^{11}C] метионином, и на основе полученных результатов разработать алгоритм диспансерного наблюдения этих больных в ходе мониторинга их лечения.

Материал и методы

Динамику изменений ЭЭГ фиксировали у 72 больных глиомами различной степени злокачественности. У 42 из них ЭЭГ-исследование было проведено трижды и более, что позволило детально проанализировать церебральные электрофизиологические изменения на разных стадиях эволюции опухолевого процесса (прогрессия, стабилизация, ремиссия).

У 29 больных (мужчин 13, женщин 16) с глиальными опухолями различной степени анаплазии и полноты удаления новообразования (от биопсии до тотального удаления) данные ЭЭГ-мониторинга были сопоставлены с результатами ПЭТ с [^{11}C] метионином. Средний возраст больных составил 44 ± 12 лет (от 25 до 68 лет). Согласно гистоструктуре (по классификации ВОЗ, редакции от 2008 г.) первичные церебральные опухоли статистически распределялись следующим образом: диффузная астроцитома ($n = 17$), анапластическая астроцитома ($n = 7$), глиобластома ($n = 4$), анапластическая олигоастроцитома ($n = 1$). У 5 больных ПЭТ была выполнена с целью диагностики первичной опухоли ещё до начала лечения, а у 24 – в ходе комплексного лечения или после его

окончания. Каждому больному выполнено от 2 до 10 ПЭТ-исследований. Интервал между первым исследованием и обнаружением прогрессии опухоли составил 14 ± 16 мес. (медиана 9 мес.). Окончательный диагноз верифицирован по результатам патогистологического исследования после повторной операции у 13 больных, а у остальных 15 – последующим клинико-радиологическим наблюдением (с применением МРТ и ПЭТ), а также данными аутопсии у 1 больного.

Для регистрации ЭЭГ использовали компьютерный электроэнцефалограф «Neurotravel» и 21-канальный электроэнцефалограф «Мицар». Регистрацию ЭЭГ проводили по единой международной схеме расположения электродов «10-20» с использованием моно- и биполярной регистрации. Для уточнения локализации патологических очагов в ходе регистрации ЭЭГ применяли функциональные пробы. В ряде случаев использовали триггерную стимуляцию в ритме собственных биопотенциалов максимально патологически измененного участка мозга. Развивающиеся при этом перестройки биоэлектрической активности способствовали более полной оценке функционального состояния как головного мозга в целом, так и различных его отделов. Проводили также и стандартный визуальный метод анализа, а при необходимости – спектральную и частотную обработку данных ЭЭГ.

ПЭТ-исследования выполнены на позитронно-эмиссионном томографе «PC2048-15B» фирмы «Scanditronix» (Швеция) или позитронно-эмиссионном томографе, совмещенном с рентгеновским компьютерным томографом «Philips Gemini TF» (ПЭТ/КТ). При обработке данных применяли специально разработанную систему программного обеспечения. Радиофармпрепарат (РФП) – L-[метил- ^{11}C]-метионин (^{11}C метионин) вводили внутривенно в дозе 6–15 mCi в объеме 1–8 мл физиологического раствора.

Полученные ПЭТ-изображения оценивали как «положительные» или «отрицательные» в зависимости от наличия очагов повышенного накопления ^{11}C метионина соответственно локализации новообразования. Положительным (повышенным) считался уровень аккумуляции РФП, превышающий таковой в неповрежденных отделах головного мозга. Поскольку изменение опухоли в ходе лечения включает как эволюцию опухолевой массы, так и ее метаболической активности, использовали анализ двух показа-

телей – общей величины очага повышенного захвата РФП, измеренной в трех стандартных объемных плоскостях и индекса накопления ^{11}C метионина (ИН). Последний рассчитывали путем деления концентрации РФП в области интереса на величину активности в контралатеральной коре.

Статистический анализ проводился с использованием прикладной программы Statistica 10.0. Вычисляли выборочное среднее (M), среднеквадратичное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). В тексте работы показатели приведены в их среднем значении со стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$). Для установления достоверности различий использовали t -критерий Стьюдента. Для сравнения ИН ^{11}C метионина между выделенными группами больных использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Вычислялись медиана и 25–75% квартили. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [25].

Результаты исследования и их обсуждение

ЭЭГ-исследования, проведенные до операции, а также через 12–14 дней после неё показали, что медленноволновая активность ипсилатеральной опухоли – уменьшается, а на здоровой стороне к этому времени может и полностью регрессировать. Через 3–4 мес. при тотальном или субтотальном (не менее 90–95%) удалении опухоли очаговые изменения ЭЭГ в большинстве случаев характеризовались снижением альфа-ритма на фоне умеренных диффузных ирритативных изменений в сочетании (у ряда больных) с фокусом эпилептиформной активности.

Подобную динамику ЭЭГ не наблюдали при биопсии, стереотаксических операциях или при частичном удалении глиом, особенно их злокачественных вариантов, а также при продолжающемся росте последних, когда фиксировали усиление медленноволновых колебаний. При достаточно широких индивидуальных вариациях ЭЭГ направленность её девиаций (при перестройке функционирования мозга) оказывалась одногенной и определялась интенсивностью церебрального метаболизма, связанного с тяжестью диффузного поражения мозга [19]. Поэтому при церебральных опухолях многие диагностические вопросы могут быть решены путем детального анализа функционального состояния мозга и его динамики как в области патологического очага, так и на отдалении от него

[13, 15, 24]. Тем самым ЭЭГ дает возможность оценить функциональное состояние мозга в целом, выявить наличие патологического очага и уточнить его локализацию, а также получить сведения о динамике патологического процесса, что представляет значительный интерес не только для диагностики, но и в определении тактики лечения больных глиальными опухолями головного мозга.

В анализируемом материале выделены наиболее характерные изменения в структуре ЭЭГ, которые возникают на ранних стадиях опухолевой прогрессии, с учетом частоты их обнаружения и диагностической значимости:

1. Локальные медленные волны, чаще полиморфного характера, регистрировали при опухолях сравнительно постоянно в виде высокоамплитудных (100–200 мкВ) колебаний с частотой 1–2,5–3 к/с – дельта-волны и/или от 4 до 7 к/с – тета-волны (95%).

2. Очаговое асимметричное замедление альфа-ритма представляет собой убедительный ранний признак роста опухоли (92%).

3. Медленную активность наблюдали как непосредственно в области опухолевого поражения, так и на отдалении от него (85%).

4. При опухолях полушарий головного мозга нередко фиксировали значительное локальное снижение амплитуды биоэлектрической активности в окружении её зоной медленных волн (79%).

5. Изменения бета-ритма в виде одностороннего или общего снижения амплитуды (до полной его редукции), усиление выраженности высоковольтной острой бета-активности представлялись менее значимым признаком (77%).

6. Эпилептическую активность и острые волны наблюдали вокруг зоны медленных колебаний в 74% случаев. При медленно растущих глиомах область ирритации, как правило, «контурировала» медленноволновую зону мозга.

7. Диффузные нарушения ритмов ЭЭГ сочетались с различными формами моно- или полиморфной активности в виде высоковольтных всплесков альфа, тета и/или дельта-активности (68%).

Анализ результатов выполненных исследований основан на ранее полученных данных о высокой чувствительности и специфичности ПЭТ с [¹¹C] метионином в выявлении первичных церебральных опухолей и их продолженного роста. Как было показано, очаг высокого

накопления [¹¹C] метионина в головном мозге является надежным показателем опухоли глиального ряда или иной гистоструктуры [9, 26]. Отсутствие повышенного накопления [¹¹C] метионина в изменённых участках мозга, развивающихся после резекции опухоли с последующей лучевой или химиотерапией, позволял точно дифференцировать их от продолженного роста опухоли. Радикальное удаление глиомы достигается редко, поэтому при ПЭТ-исследовании остаток опухоли объективизируют в виде очага повышенного накопления РФП, но такой очаг нередко совпадает с частью дооперационного массива глиомы и характеризуется невысоким уровнем захвата РФП с ИН менее 1,9 [6]. При динамическом ПЭТ контроле признаком регресса глиомы служило исчезновение или значительное уменьшение очага повышенного накопления [¹¹C] метионина. Стойкий полный или частичный регресс метаболической активности в зоне первичной локализации опухоли документирован у 10 больных. У 3 больных с доброкачественной глиомой за время наблюдения динамики величины и метаболической активности глиомы не выявлено, что указывало на отсутствие прогрессирования опухолевого процесса. Таким образом, контроль опухоли констатирован у 13 больных (44,8%). Средний ИН составил $1,48 \pm 0,46$.

У 13 больных (44,8%) после периода ремиссии различной продолжительности опухоль снова начинала расти. Как показал проведенный анализ, возрастание интенсивности накопления [¹¹C] метионина в сочетании с увеличением размеров очага патологической фиксации РФП явилось наиболее частым ПЭТ-показателем прогрессирования как доброкачественных, так и злокачественных глиом (рис.1).

Рост опухоли был сопряжен с увеличением ее размеров, четкие границы опухоли на ПЭ-томограммах обеспечивали истинное представление об абсолютной величине опухоли и тем самым при динамическом ПЭТ контроле корректно объективизировали малейшую отрицательную динамику. Лишь в одном наблюдении при медленном прогрессировании доброкачественной астроцитомы с очень низкой метаболической активностью ПЭТ-исследование не позволило достоверно визуализировать увеличение глиомы в связи с низким уровнем захвата [¹¹C] метионина неопластической тканью, что в свою очередь препятствовало контурированию границ опухоли и измерению ее величины.

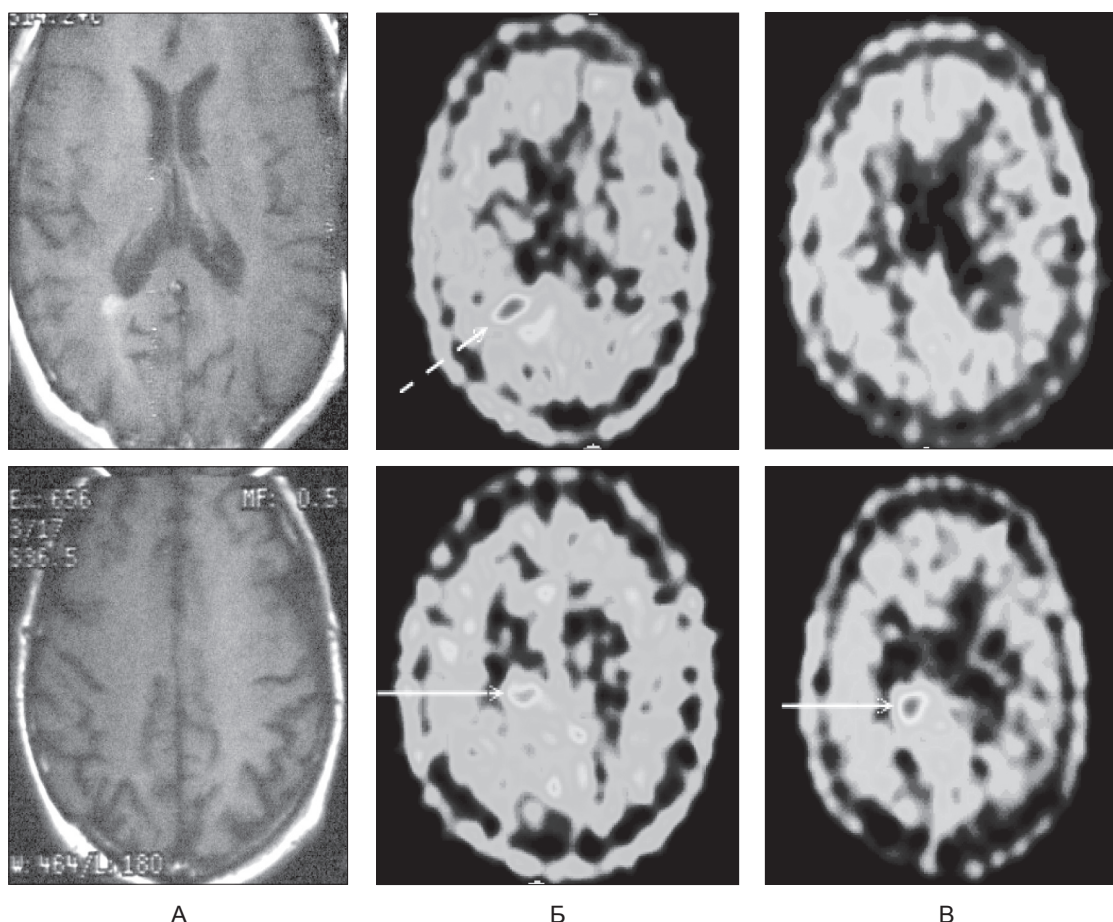


Рис. 1. Дистантный продолженный рост глиобластомы правой теменной доли:

А–Б – через 24 мес. после тотального удаления опухоли на МРТ появился новый очаг контрастирования у стенки заднего отдела тела правого бокового желудочка, характеризующийся повышенным уровнем фиксации [^{11}C] метионина (ИН = 1,6) при ПЭТ (пунктирная стрелка) и дополнительный очаг (ИН = 1,4) в парасагитальном участке правой теменной доли (стрелка) без структурного аналога на МРТ; В – при контрольной ПЭТ через 3 мес. отмечается регресс паравентрикулярного очага после радиохирургии и прогрессирование второго узла с нарастанием ИН до 2,2 (стрелка)

У 3 больных после тотального удаления глиомы и при негативном результате послеоперационной ПЭТ продолженный рост опухоли документировался появлением нового очага повышенной фиксации [^{11}C] метионина вблизи стенки послеоперационной кисты. Точное определение склонности глиомы к узловому или инфильтративному росту обосновывало индивидуальность подхода к выбору тактики лечения: использование локальных вмешательств, таких как повторная операция, радиохирургия/радиотерапия или системное воздействия для инфильтративно растущих опухолей. У половины больных нарастание размеров опухоли сопровождалось увеличением индекса накопления метионина при ПЭТ (ИН), что отражало рост метаболической активности глиом. Средний ИН при ПРО составил $2,3 \pm 0,71$ и статистически значимо отличался от ИН в группе больных со стабилизацией или регрессом глиомы ($p < 0,05$).

Следовательно, основными ПЭТ-показателями прогрессирования глиальной опухоли служили появление нового очага высокой фиксации [^{11}C] метионина в зоне операции и/или дистантно, нарастание ИН в остатке глиомы, увеличение величины очага повышенного накопления РФП, а также интегрированное возрастание ИН и размеров патологического очага.

У 3 больных (10,4%) динамический контроль при помощи МРТ с методикой контрастного усиления выявил нейрорадиологические признаки отека и нарастания контрастирования в области ложа удаленной опухоли, что определило прогрессию новообразования. Однако при ПЭТ-исследовании у этих больных сохранялась стабильно негативная «ПЭТ-картина», исключая продолженный рост глиомы. Это позволило диагностировать лучевое поражение головного мозга в качестве причины отрицательной динамики МРТ-исследования.

Таким образом, в зависимости от клинико-радиологических и морфологических результатов (по данным биопсийного материала) больные были разделены на 3 подгруппы:

- 1-я подгруппа (13 чел.) – с продолженным ростом опухоли и прогрессией метаболических нарушений по данным ПЭТ;
- 2-я подгруппа (13 чел.) – без продолженного роста опухоли при стабильной ПЭТ-картине;
- 3-я подгруппа (3 чел.) – с признаками клинико-физиологической и радиологической прогрессии на МРТ с КУ при исключении опухолевой природы по результатам ПЭТ.

Полученные результаты ЭЭГ (ЭЭГ-картирование) были сопоставлены с данными повторных ПЭТ-исследований, выполненных в ходе динамического мониторинга и комплексного лечения у 29 больных (рис. 2 А, Б, В, Г).

У подавляющего большинства больных без признаков продолженного роста по результатам комплексного обследования (11 из 13) ЭЭГ в послеоперационном периоде нормализовалось и на протяжении всего периода наблюдения характеризовалось стабильной картиной биоэлектрической активности мозга, что позволило

исключить продолженный рост опухоли. Нормализация или стабилизация биоэлектрической активности мозга у этой группы больных отчетливо коррелировала с результатами повторных ПЭТ ($r = 78$).

У 18 больных установлена отрицательная динамика ЭЭГ в виде нарастания межполушарной асимметрии, усиления выраженности медленных волн с увеличением их распространенности. При этом отрицательная динамика ЭЭГ совпала с нарастанием метаболических изменений в остатках опухоли или появлением новых очагов у 12 из 13 больных с верифицированным ПРО ($r = 81$). Тем не менее, у 5-х больных изменения на ЭЭГ носили прогрессивный характер (в сравнении с фоновой записью), что было обусловлено не ростом опухоли, а рядом иных причин, из которых существенное значение имели выраженность интоксикационно-неопластического синдрома и реакции на химиолучевое лечение. Следовательно, отрицательная динамика ЭЭГ была обусловлена ростом опухоли в 72% случаев. Это снижает самостоятельную диагностическую ценность ЭЭГ с целью выявления

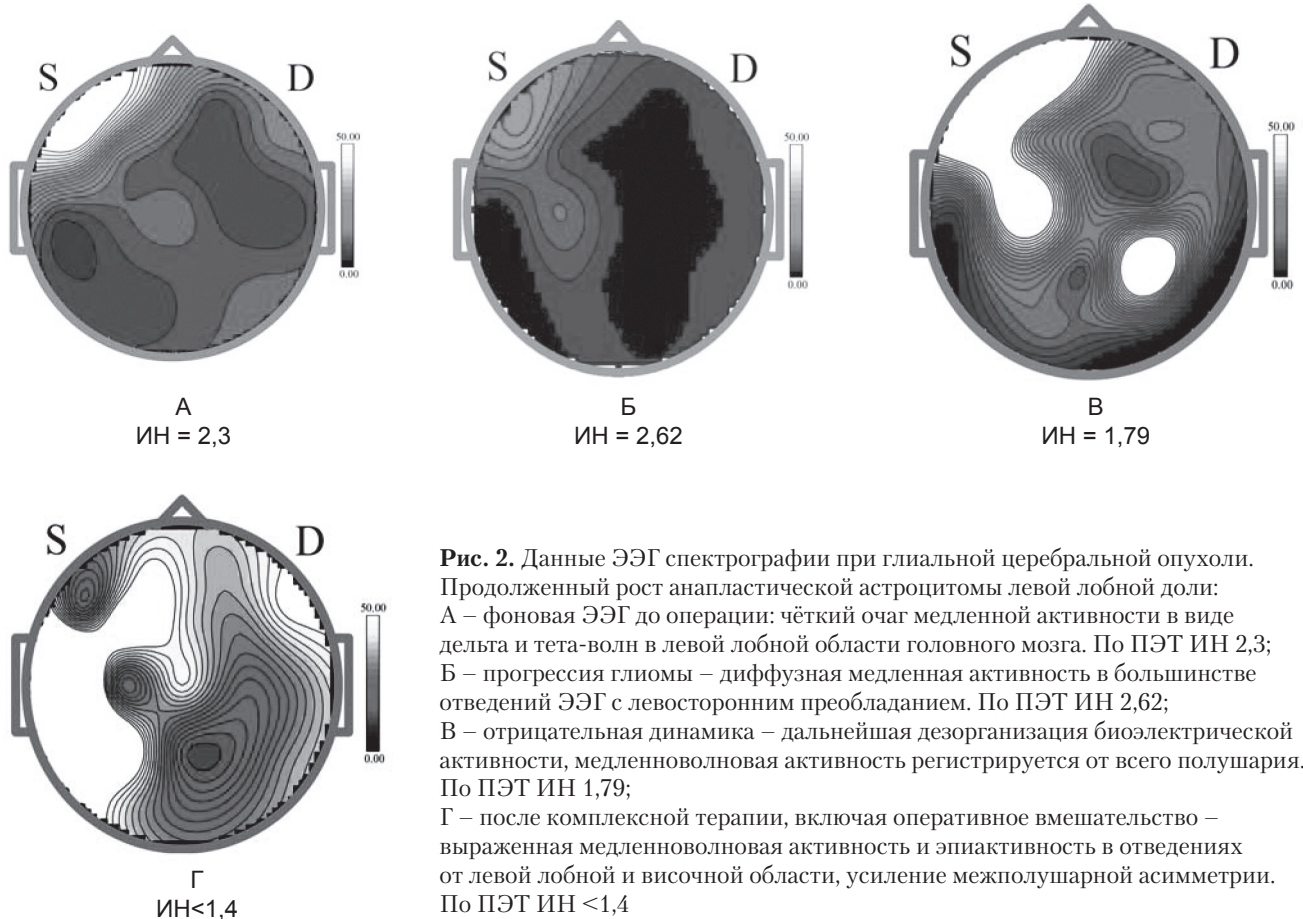


Рис. 2. Данные ЭЭГ спектрографии при глиальной церебральной опухоли. Продолженный рост анапластической астроцитомы левой лобной доли: А – фоновая ЭЭГ до операции: чёткий очаг медленной активности в виде дельта и тета-волн в левой лобной области головного мозга. По ПЭТ ИН 2,3; Б – прогрессия глиомы – диффузная медленная активность в большинстве отведений ЭЭГ с левосторонним преобладанием. По ПЭТ ИН 2,62; В – отрицательная динамика – дальнейшая дезорганизация биоэлектрической активности, медленноволновая активность регистрируется от всего полушария. По ПЭТ ИН 1,79; Г – после комплексной терапии, включая оперативное вмешательство – выраженная медленноволновая активность и эпилептиформная активность в отведениях от левой лобной и височной области, усиление межполушарной асимметрии. По ПЭТ ИН < 1,4

ПРО ввиду неоднозначной трактовки полученных данных и обуславливает целесообразность их комплексной оценки с учетом объема и времени проведения адъювантного лечения, результатов нейровизуализационной диагностики. Таким образом, совпадение результатов ПЭТ и ЭЭГ установлено у 79,3% больных ($r = 83$).

Заключение

Как метод функциональной визуализации, ПЭТ позволяет определить изменения в биологическом поведении опухоли, что делает возможным оптимизацию серийных исследований. Метаболизм аминокислот является важным аспектом опухолевой физиологии, а его оценка при ПЭТ с [^{11}C] метионином может использоваться как биомаркер ответа опухоли на комплексное лечение. Основными ПЭТ-показателями прогрессирования глиальной опухоли при серийных исследованиях служат появление нового очага высокой фиксации [^{11}C] метионина в зоне операции и/или дистантно, нарастание индекса накопления (ИН) [^{11}C] метионина в остатке глиомы, увеличение очага повышенного накопления [^{11}C] метионина, а также интегрированное возрастание ИН и величины патологического очага.

Следует подчеркнуть, что более чем у трети больных отрицательная динамика метаболического статуса опухоли может опережать появление структурных признаков прогрессирования болезни по результатам МРТ [26, 27]. Кроме того, оценка пролеченной опухоли с патофизиологических позиций может оказать существенную помощь в трактовке генеза отрицательной динамики изменений при МРТ и представляет объективные критерии для своевременной коррекции или инициации лечения до появления клинических проявлений заболевания на фоне нарастания величины опухоли по данным МРТ.

Однако и сегодня этот метод нейровизуализации остается малодоступным для основной части нейроонкологических больных, поскольку высокая стоимость ПЭТ, определённая лучевая нагрузка, малое количество ПЭТ-центров в нашей стране ограничивают применение этого метода и заставляют очень тщательно определять показания к его назначению. В этом смысле новые возможности предоставляет клиническая электроэнцефалография. Проведенное сопоставление результатов ПЭТ и ЭЭГ показало, что последняя представляет собой

достаточно информативную скрининговую методику в мониторинге эволюции опухолевого процесса и эффективности проводимого лечения.

Известно, что измененные формы биоэлектрической активности являются реакцией мозговой ткани на возникающую патологию, а развитие внутримозговой опухоли сопровождается появлением отчетливых медленных волн при ЭЭГ или их нарастанием при её продолженном росте. Возможность проследить динамику ЭЭГ в ходе наблюдения за больными позволяет определить показания к проведению ПЭТ исследования для уточнения характера процесса. С целью ранней или, по крайней мере, своевременной диагностики продолженного роста опухоли это обстоятельство определяет важнейшее значение применения ЭЭГ (наряду с МРТ и ПЭТ) в диагностическом комплексе у больных церебральными глиальными опухолями и позволяет выработать оптимальный алгоритм диспансерного наблюдения этой категории больных (рис. 3).

Выводы

1. Динамическое наблюдение за больными с церебральными глиомами при помощи ПЭТ с [^{11}C] метионином представляет надежный метод раннего обнаружения опухолевой прогрессии и качественного изменения её гистоструктуры ($r = 78$).

2. Разработанные метаболические критерии на основе результатов повторных ПЭТ-исследований с [^{11}C] метионином являются высокоточными в диагностике ранней прогрессии церебральных глиом после их комплексного лечения ($r = 95$).

3. Развитие внутримозговой опухоли сопровождается появлением отчетливых медленных волн на ЭЭГ или их нарастанием при её продолженном росте, что позволяет рассматривать ЭЭГ как высокодостоверную скрининговую методику в мониторинге эволюции церебральных глиом ($r = 73$).

4. Возможность проследить динамику ЭЭГ в ходе наблюдения за больными позволяет сформулировать показания к проведению ПЭТ-исследования для уточнения характера патологического процесса с целью ранней диагностики продолженного роста опухоли, а также предложить алгоритм диспансерного наблюдения больных глиальными церебральными опухолями в ходе их комплексного лечения.

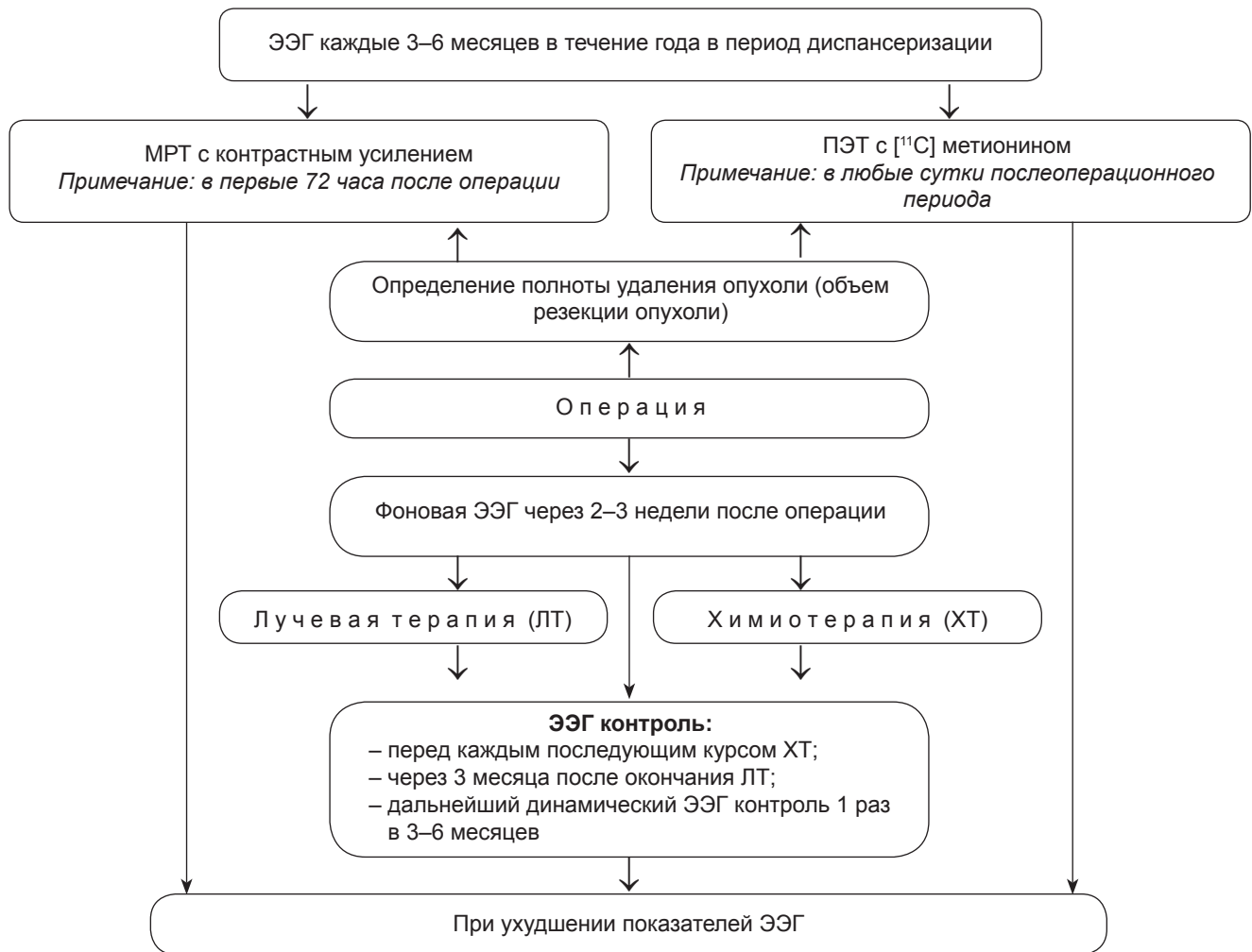


Рис. 3. Алгоритм диспансерного наблюдения больных глиальными церебральными опухолями

Литература

1. Зозуля, Ю.А. Глиомы головного мозга / Ю.А. Зозуля. – Киев, 2007, 632 с.
2. Никифоров, В.М. Опухоли головного мозга / В.М. Никифоров, Д.Е. Мацко. – СПб. : Питер, 2003. – 320 с.
3. Олюшин, В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных / В.Е. Олюшин // Нейрохирургия. – 2005. – №4. – С. 41–47.
4. Greenberg, H.S. Brain Tumors / H.S. Greenberg, W. F. Chandler, H. M. Sandler. – NY. : Oxford University Press, 1999. – 324 p.
5. Brandsma, D. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas / D. Brandsma, M.J. van den Bent // Curr. Opin. Neurol. – 2009. – Vol. 22. – P. 633–638.
6. Сковорова, Т.Ю. Диагностика ранних метаболических признаков прогрессии церебральной глиомы при помощи ПЭТ с ¹¹C-метионином / Т.Ю. Сковорова, З.Л. Бродская, А.Ф. Гурчин // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2012. – Т. IV, № 1. – С. 41–47.
7. 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.
8. Blandes, A.A. Disease progression or pseudoprogression 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. Сковорова, Т.Ю. Позитронная эмиссионная томография в диагностике продолженного роста опухолей головного мозга / Т.Ю. Сковорова, З.Л. Бродская, М.С. Рудас [и др.] // Ж. Вопросы нейрохирургии. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
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. *Бехтерева, Н.П.* Биопотенциалы больших полушарий головного мозга при супратенториальных опухолях / Н.П. Бехтерева – Л. : Медицина, 1960. – 188 с.

12. *Дубикайтис, В.В.* Диагностическое значение и возможный механизм динамической характеристики ЭЭГ при опухолях головного мозга / В.В. Дубикайтис // *Журн. невропат. и психiatr.* – 1976. – Т. 76, Вып.4. – С. 501–507.

13. *Майорчик, В.Е.* Физиологическая оценка изменения ЭЭГ при опухолях головного мозга / В.Е. Майорчик / *Клиническая электроэнцефалография*. – М. : Медицина, 1973. – С. 73–105.

14. *Русинов, В.С.* Клиническая электроэнцефалография / В.С. Русинов. – М. : Медицина, 1973. – 340 с.

15. *Алёшина, А.С.* Об информационном значении ЭЭГ при церебральных опухолях для топической их диагностики / А.С. Алёшина, А.Я. Шияневский // *Мат. Всесоюзн. конф. по электрофизиологии центральной нервной системы*. – Каунас, 1976. – С. 14.

16. *Анохина, Н.А.* Неврологическая характеристика больных ЭЭГ «плоского» типа с доминированием бета-активности низкой частоты / Н.А. Анохина, Е.А. Жирмунская, А.А. Рухманов // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. – 1986. – Т. 86, № 12 – С. 1761–1767.

17. *Baumgarther, Ch.* Zur Möglichkeit der Frühdiagnostik intrakranieller Meningeome anhand klinischer Befunde / Ch. Baumgarther, H. Kollegger, P. Wessely // *Deutsche med. Wschr.* – 1987. – 112, N5 – p. 165–169.

18. *Гриндель, О.М.* Исследование методики картирования динамики пространственного распределения по коре ритмов ЭЭГ в норме и

при очаговых поражениях головного мозга / О.М. Гриндель [и др.] // *1-е Собрание по картированию мозга : тез. докл.* – М., 1991. – С. 36–37.

19. *Федин, А.И.* Компьютерная электроэнцефалография – новая «философия» в клинической неврологии / А.И. Федин // *Неврологический журнал*. – 1996. – № 1 – С. 7–12.

20. *Klass, D.W.* Practice of Clinical Electroencephalography / D.W. Klass, D.D. Daly. – NY. : Raven Press. – 1981.

21. *Хавазов, А.Я.* Диагностика и особенности хирургии опухолей больших полушарий мозга, протекающих с эпилептическим синдромом : дисс. ... канд. мед. наук / А.Я. Хавазов. – Л., 1986. – 222 с.

22. *Gibbs, F.A.* Electroencephalographie / F.A. Gibbs, E.L. Gibbs. – Jena : Fischer, 1971. – p. 73.

13. *Прайор, П.Ф.* Мониторный контроль функций мозга / П.Ф. Прайор. – М. : Медицина, 1982. – 327 с.

24. *Харченко, А.Л.* О диагностическом значении электроэнцефалографии при опухолях большого мозга : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.Л. Харченко. – Киев, 1996. – 20 с.

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

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

27. *Искра, Д.А.* Картирование электрической активности мозга при анализе морфологических и функциональных изменений органических церебральных поражений различного генеза / Д.А. Искра, С.В. Лобзин, Д.Е. Дыскин, А.Б. Рудницкий // *Материалы III съезда нейрохирургов России*. – СПб., 2002. – С. 726.

Р.Ю. Селиверстов
e-mail: ruseliv@mail.ru

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ СИСТЕМ ПРИ ДИСТОНИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОМ ТРЕМОРЕ

С.В. Лобзин, Л.А. Сайкова, В.И. Головкин, В.В. Бельский

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

SOME INDICATORS OF NEUROTRANSMITTERS DISTURBANCES IN DYSTONIA AND ESSENTIAL TREMOR

S.V. Lobzin, L.A. Saikova, V.I. Golovkin, V.V. Belenky

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

© Коллектив авторов, 2014

Цель исследования – изучить обмен биогенных аминов при некоторых экстрапирамидных заболеваниях. Определение метаболитов триптофана и катехоламинов проводилось методом жидкостной хроматографии в группах 20 больных дистонией, 4 больных эссенциальным тремором и в группах сравнения. Выявлена тенденция к повышению обмена серотонина и норадреналина при дистонии при нормальном уровне дофамина в плазме и суточной моче. У больных эссенциальным тремором обмен дофамина был резко повышен. Полученные результаты открывают новые возможности как для фармакологической коррекции, так и для дифференциальной диагностики этих двух заболеваний.

Ключевые слова: дистония, эссенциальный тремор, серотонин, дофамин, норадреналин, ондансетрон.

Objective – to explore the biogenic amines turnover in some extrapyramidal disorders. Materials and methods – we used liquid chromatography to study metabolites of tryptophane and catecholamines in groups of 20 patients with dystonia, 4 patients with essential tremor, and 2 control groups. Results – we revealed increased serotonin and noradrenaline turnover in dystonia patients and normal level of dopamine in plasma and 24 – hours urine. In all essential tremor patients the dopamine turnover was significantly increased. Conclusions – the data provides a clue to new therapeutic approaches and to differential diagnosis of dystonia and essential tremor.

Key words: dystonia, essential tremor, serotonin, dopamin, noradrenalin, ondansetron.

Введение

Исследования нейротрансмиттеров при дистонии (Д) в основном касаются определения уровня катехоламинов [1, 2], при этом результаты противоречивы. Обмен серотонина менее изучен, а результаты также весьма противоречивы [3–11].

Так, по данным [3] Бархатовой В. П., у больных с дистоническими гиперкинезами увеличена экскреция дофамина (Дфа) и винилилминдальной кислоты (ВМК) при нормальной экскреции норадреналина (НА) и при сниженной экскреции – адреналина. В то же время [1] Дадали Е. Л. отмечает снижение экскреции НА и Дфа при генерализованной Д, в то время как при спастической кривошее (шейном спазме) уровень НА снижается, а уровень Дфа возрастает. Корреляция содержания серотонина и его метаболитов в плазме и в ликворе была установлена у обезьян [12] и людей [13]. Серотонин

плазмы, по мнению некоторых авторов, достоверно отражает уровень этого нейротрансмиттера в активном состоянии в синапсах ЦНС [14], что дает возможность изучать этим методом также патологические состояния ЦНС.

Эссенциальный тремор (ЭТ) часто сопровождается симптомами локальной дистонии и поэтому дифференциальная диагностика этих двух заболеваний чисто по клиническим признакам крайне затруднительна, необходим поиск лабораторных методов.

Цель исследования: изучить обмен катехоламинов в крови и суточной моче больных фокальными и сегментарными формами Д и эссенциальным тремором.

Материалы и методы исследования

Определение концентраций метаболитов триптофана (5-гидрокситриптофана, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты)

в сыворотке крови и в моче осуществлялось методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрическим детектированием на хроматографе ХЖ-1311 (НПО Аналитического приборостроения, Россия) в режиме линейно-ступенчатого градиентного элюирования. Определение катехоламинов – адреналина (А), НА, Дфа, ВМК в крови и суточной моче осуществлялось методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрическим детектированием в режиме изократического элюирования с использованием системы элюирования «Орлант» («Медикант», г. Орел) и флуориметрического детектора «Kratos» (США).

Полученные в процессе сравнения групп больных данные обрабатывались с помощью компьютерной системы STATISTICA for Windows (версия 5.5).

Показатели обмена катехоламинов в крови и суточной моче изучались в группе 20 больных Д, 4 больных ЭТ и в двух контрольных группах, наблюдавшихся в Центре биохимических исследований Санкт-Петербурга – 11 больных с заболеваниями внутренних органов (гр. 1) и 11 больных с протезированием суставов (гр. 2). Дфа плазмы у 19 больных Д сравнивался с уровнем у 4 больных ЭТ.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования выявлена тенденция к повышению уровня серотонина (С) в плазме, экскреция серотонина и 5 – гидрокситриптофана была увеличена у большинства больных (табл. 1).

Обнаружена также умеренная тенденция к увеличению содержания в плазме тирозина (предшественника Дфа) и снижению содержания ГВК, а также к повышению содержания НА (табл. 2, 3, рис. 1), однако доля больных с повышенным уровнем НА не достигала уровня достоверности по критерию Фишера ($p = 0,668$). Достоверных отличий между группой больных Д и первой группой сравнения обнаруже-

но не было. Различие между группой больных Д и группой сравнения 2 было достоверным по всем критериям. Изменений в экскреции катехоламинов в данном исследовании выявлено не было. Выявленные различия уровней ДФа наглядно иллюстрируются коробчатыми («Box & Whisker Plot») графиками (рис. 2) а также в таблице 3. В группе больных Д уровень ДФа был повышен только у двух больных с семейным писчим спазмом, возможно, это заболевание представляет собой отдельную наследственную форму Д. Уровень Дфа был повышен также у всех 4 больных с ЭТ, что свидетельствует о том, что высокий уровень ДФа может быть диагностическим критерием некоторых форм ЭТ. Повышение уровня дофамина при ЭТ полностью противоречит результатам крупномасштабного исследования, проведенного в институте неврологии В.П. Бархатовой [15].

Результаты, полученные при исследовании катехоламинов, в определенной степени подтверждают ранее опубликованные данные [3] Е.Д. Марковой и В.П. Бархатовой, которые описали повышение дофаминергической и норадреналинергической активности при гиперкинетической форме Д, выражающееся в увеличении экскреции ДФа и ВМК, а также исследования [2] С.А. Мальберга, в котором было обнаружено повышение содержания ДОФУК и НА в плазме крови при любых формах Д. В то же время эти наблюдения отличаются от исследования [1] Е.Л. Дадали, в котором обнаружено снижение экскреции катехоламинов при сегментарной Д (спастической кривошее) и генерализованной Д, а также от ряда других данных [5, 6, 8–11].

Гематоэнцефалический барьер малопроницаем для катехоламинов, поэтому повышенный уровень НА в плазме может отражать его уровень в периферической и вегетативной нервной системах, так как катехоламины органов в основном секретируются нервными клетками. Учитывая нормальную суточную экскрецию НА, можно предположить, что в нашем случае либо усилен его катаболизм, либо имеют место суточные колебания.

Таблица 1

Количество больных Д с изменённым метаболизмом триптофана

С повышенным уровнем 5 – ОН триптофана в крови	77,8%
С повышенным уровнем серотонина в крови	44,4%
С увеличением экскреции 5 – ОН триптофана	85,7%
С увеличением экскреции серотонина	62,5%

Таблица 2

Содержание катехоламинов в плазме

Катехоламины и метаболиты	Тир, мг/мл	Доф, пг/мл	НА, пг/мл	А, пг/мл	ДОФУК, пг/мл	ГБК, нг/мл
n / n+	10/6	7/3	7/5	7/2	6/1	8/0
М	15,57	894,5	855,6	60,2	1513,5	97,7
Норма	8–15	<200	90–465	10–75	300–2800	116–264

n – число наблюдений, n+ – количество больных с увеличенным показателем, М – средний уровень катехоламинов.

Таблица 3

Корреляционный анализ содержания биогенных аминов в физиологических жидкостях у больных дистонией

Показатели	N	R	p-level
Трипт в плазме & 5 – ОН трипт в плазме	12	0,73	0,007
Трипт в плазме & 5 – ОН трипт в моче	12	0,93	0,000
5 – ОН трипт в плазме & 5 – ОН трипт в моче	12	0,80	0,002
ГИУК в плазме & 5 – ОН трипт в моче	11	0,60	0,051
Дофа в плазме & Сер в моче	10	0,62	0,054
НА в плазме & 5 – ОН трипт в моче	10	0,56	0,090
А в плазме & Сер в моче	10	-0,67	0,033
Трипт в моче & 5 – ОН Трипт в моче	12	-0,50	0,095
Трипт в моче & Доф в моче	12	0,73	0,007
Сер в моче & ГИУК в моче	13	0,60	0,029
Доф в моче & НА в моче	13	0,50	0,084

Выделены биогенные амины, повышение которых выявлено в нашем исследовании.

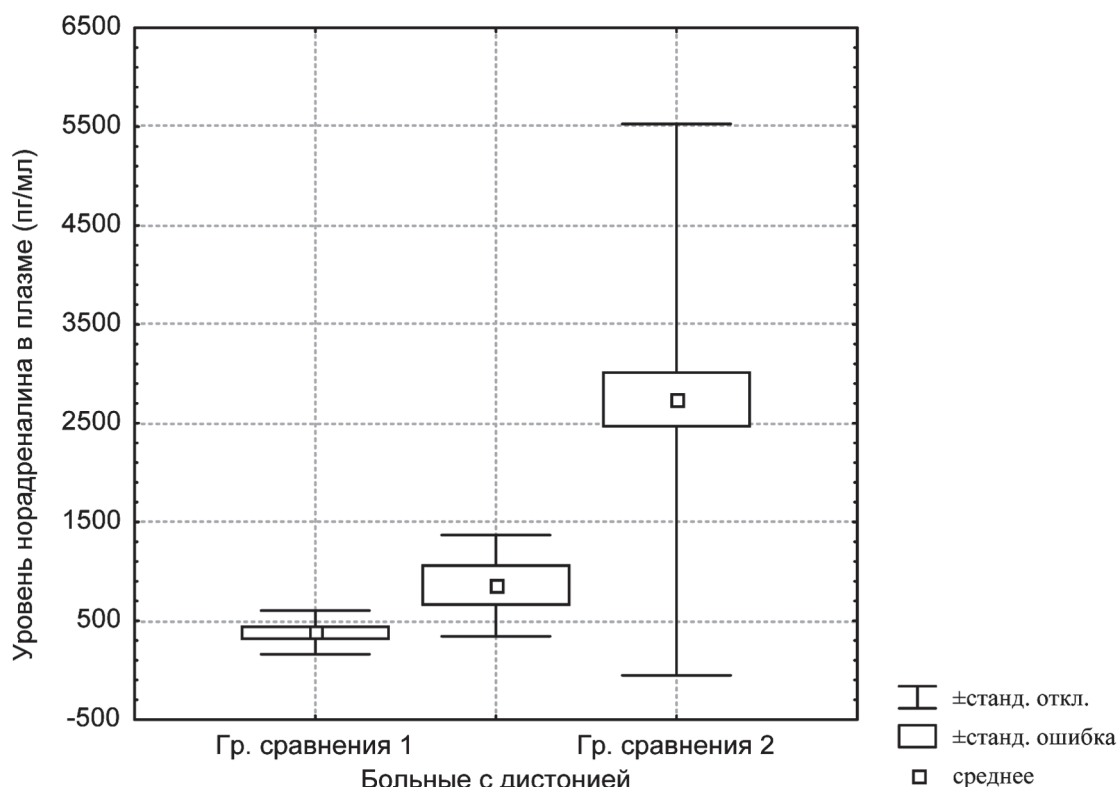


Рис. 1. Уровень НА плазмы больных МД и в группах сравнения

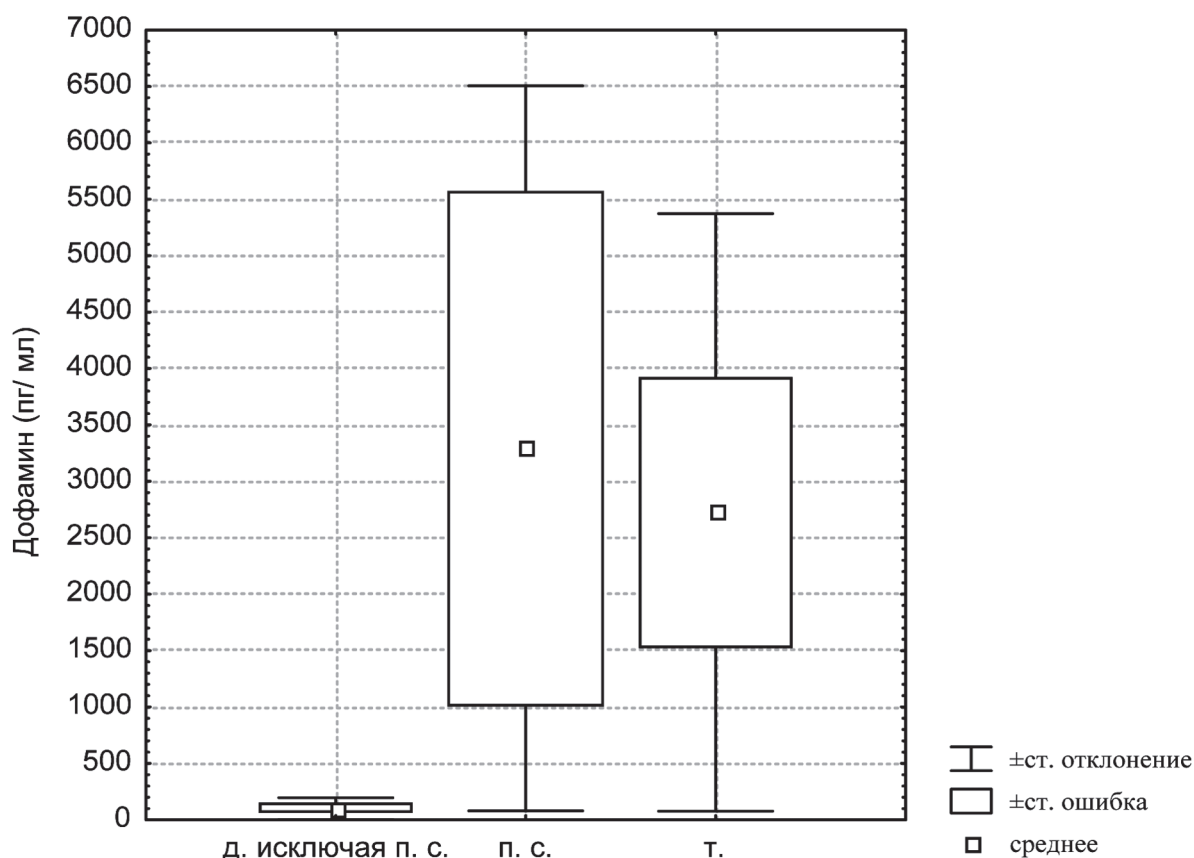


Рис. 2. Уровни ДФа плазмы крови у больных МД, писчим спазмом и эссенциальным тремором

Выявленные особенности обмена серотонина позволили использовать для лечения Д анти-серотонинергический препарат ондансетрон, успешно примененный ранее для лечения церебеллярного тремора [16]. Особенно эффективным ондансетрон оказался у больной семейной спастической кривошеей и тремором головы, у которой экскреция 5-ГИУК превышала норму в 100 раз – после разового назначения 16 мг в сутки купирование гиперкинеза продолжалось 3 месяца [17].

Заключение

Лечение как Д, так и ЭТ на современном этапе остается пока малоэффективным. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний крайне затруднительна, а зачастую просто невозможна. В данном и ряде других [18–20] исследований биогенных аминов при этих заболеваниях выявлена тенденция к повышению обмена С и НА при Д при нормальном уровне Дфа. В то же время у обследованных больных с ЭТ обнаружено резкое повышение обмена Дфа. Полученные данные открывают новые перспективы как для фармакологической коррекции,

так для дифференциальной диагностики этих двух заболеваний.

Литература

1. Дадали, Е. Изучение экскреции катехоламинов при различных формах и стадиях деформирующей мышечной дистонии / Е. Дадали // Сов. Мед. – 1980. – № 7. – С. 41–45.
2. Мальберг, С. Торсионная дистония в детском возрасте / С. Мальберг // Неврологический журнал. – 1997. – № 6. – С. 23–28.
3. Бархатова, В. Нейротрансмиттеры и экстрапирамидная патология / В. Бархатова. – М.: Медицина, 1988. – 176 с.
4. Маркова, Е. Особенности обмена серотонина при некоторых наследственных экстрапирамидных заболеваниях / Е. Маркова [и др.] // Ж. невропатол. и психиатр. – 1975. – № 6. – С. 830–833.
5. Assmann, B. Selective decrease in central nervous system serotonin turnover in children with dopa – nonresponsive dystonia / B. Assmann [et al.] // Pediatr. Res. – 2002. – № 52 (1). – P. 91–94.

6. Chase, T. N. Biochemical and pharmacologic studies of dystonia / T. Chase // *Neurology*. – 1970. – Vol. 20, Nov. Suppl. – P. 122–130.
7. Diamond, B.I. Serotonin modulation of hyperkinesias and phasic neck dystonia induced by imiodipropionitrile (IDPN) in rats / B. Diamond, K. Sethi, R. Borison // *Neurology*. – 1986. – № 36. – P. 341
8. Hornykiewicz, O., Brain neurotransmitters in dystonia musculorum deformans / O. Hornykiewicz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – № 315. – P. 347–353.
9. Naumann, M. Neurotransmitters in CSF of idiopathic adult – onset dystonia: reduced 5 – HIAA levels as evidence of impaired serotonergic metabolism / M. Naumann [et al.] // *J Neural Transm.* – 1996. – № 103 (8/9). – P. 1083–1091.
10. Tabaddor, K. Diminished ventricular fluid dopamine metabolites in adult – onset dystonia / K. Tabaddor, L. Wolfson, N. Sharpless // *Neurology*. – 1978. – Vol. 18. – P. 1254–1258.
11. Tabaddor, K. Ventricular fluid homovanillic acid and 5 – hydroxyindolacetic acid concentrations in patients with movement disorders. / K. Tabaddor, L. Wolfson, N. Sharpless // *Neurology*. 1978. – Vol. 28. – P. 1249.
12. Yan, D. Correlation between serotonergic measures in cerebrospinal fluid and blood of subhuman primate / D. Yan // *Life sci.* – 1993. – Vol 52 (8). – P. 745–749.
13. Sarrias, M. Relationship between serotonergic measures in blood and cerebrospinal fluid simultaneously obtained in humans / M. Sarrias [et al.] // *J Neurochem.* – 1990. – Vol 54 (3). P. 783–786.
14. Artigas, F. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium / F. Artigas [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1989. – Vol. 99 (3). – P. 328–332.
15. Бархатова, В. Метаболизм катехоламинов при эссенциальном треморе / В. Бархатова, И. Иванова-Смоленская // *Ж. невропатол. и психиатр.* – 1990. – № 3. – С. 10–14.
16. Rice, G. Ondansetron, a 5HT3 antagonist, improves cerebellar tremor / G. Rice [et al.] // *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1997. – № 62. – P. 282–284.
17. Бельский, В. Серотонинергические механизмы торсионной дистонии / В. Бельский // *Ж. невропатол. и психиатр.* – 2008. – № 2. – С. 98.
18. Бельский В. Метаболизм серотонина при торсионной дистонии / В. Бельский [и др.] // *Невролог. вестник* – 2009. – № 1. – P. 95–98.
19. Бельский, В. Обмен дофамина при эссенциальном треморе / В. Бельский [и др.] // *Клиническая неврология*. – 2010. – № 3. – С. 3–5.
20. Бельский В. Обмен катехоламинов при торсионной дистонии / В. Бельский [и др.] // *Нейрохимия*. – 2010. – Т. 27, № 1. – С. 1–5.

В.В. Бельский

Тел.: 8-952-246-01-11

e-mail: vadimbele@yahoo.com

РОЛЬ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЧЕЛОВЕКА В РАЗВИТИИ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

В.И. Николаев, Н.П. Денисенко, М.Д. Денисенко, А.В. Исакова

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

ROLE OF HUMAN'S PSYCHOPYSIOLOGIC CATACTERISTICS IN THE DEVELOPMENT OF EMOTIONAL STRESS

V.I. Nikolaev, N.P. Denisenko, M.D. Denisenko, A.V. Isakova

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

© Коллектив авторов, 2014

Изложены современные представления о механизмах формирования психоэмоционального напряжения, определена роль эмоционального стресса в соматической патологии. Установлено, что индивидуальные свойства личности, такие как алекситимия, сила высшей нервной деятельности, «эмоциональный баланс», во многом определяют устойчивость организма к стрессу. Знание особенностей индивидуальных механизмов развития адаптивных реакций в дальнейшем позволит осуществлять целенаправленный подбор способов предупреждения и коррекции возможных дизадаптивных проявлений эмоционального стресса.

Ключевые слова: стресс, адаптация, «эмоциональный баланс», алекситимия, тип гемодинамики.

Contemporary views on mechanisms of psychoemotional tension formation are set out; the role of emotional stress in somatic pathology is defined. Individual features of a person – such as alexitimia, force of higher nervous activity, «emotional balance» – in many respects determine the steadiness of an organism to stress. Information about the peculiarities of individual mechanisms of adaptive reaction development will allow realizing the purposeful selection of preventive methods for correction of disadaptive manifestation of emotional stress.

Key words: stress, adaptation, emotional balance, alexithymia, the type of hemodynamic.

Эмоциональный стресс (ЭС) в настоящее время – ведущий фактор развития сердечно-сосудистой патологии, расстройств органов дыхания, пищеварения, нервной системы – целого ряда заболеваний, которые принято объединять в группу психосоматических нарушений [1, 2, 3]. Значительные нагрузки на психоэмоциональный аппарат современного человека нередко приводят к перенапряжению регуляторных механизмов и становятся причиной срыва работы адаптивных систем [4, 5].

Механизмы развития общего адаптационного синдрома – неспецифической ответной реакции организма – одинаковы у различных индивидов. Однако, несмотря на общность типовых приспособительных реакций к неблагоприятным воздействиям, клинко-экспериментальные наблюдения показывают, что индивидуальные особенности функционального состояния, зависящие от многих факторов внешней и внутренней среды, и в первую очередь от генетически обусловленных свойств систем, в значительной мере предопределяют

уровень устойчивости организма к стрессу [6, 7].

Во многом индивидуальные особенности стрессоустойчивости являются следствием индивидуального стиля реагирования на стресс, определяющегося типом высшей нервной деятельности (ВНД), свойствами личности и характером вегетативной и эндокринной регуляции [8]. При изучении эмоциональных реакций человека на воздействия стресс-факторов до конца не выясненным остается вопрос, почему биологически оптимальный эмоциональный аппарат при определенных условиях оказывает повреждающее, деструктивное воздействие на соматовегетативные функции организма. В последнее время в современной литературе вводится понятие так называемой «негативной аффектации», или склонности испытывать отрицательные эмоции и создавать негативную «Я-концепцию» [9], включающую в себя три наиболее значимых эмоциональных негативных переживания: тревогу, депрессию и враждебность – переживания, наиболее часто

возникающие под воздействием стресса [10]. Люди с высокой негативной аффекцией чаще испытывают дистресс, дискомфорт и неудовлетворенность, что проявляется даже тогда, когда жизненные обстоятельства в целом благоприятны. При воздействии эмоционального стресса такие индивиды более склонны к формированию дизадаптивных расстройств, которые клинически проявляются возникновением болезней адаптации [11].

Предположение, сделанное проф. С.Л. Соловьевой, проф. В.И. Николаевым (2008 г.) [12], что значимым фактором для прогнозирования возможной дезадаптации при воздействии стресса является не уровень тревожности сам по себе, а соотношение тревожности как свойства личности, обеспеченной соответствующими физиологическими особенностями, и тревоги как состояния, позволило сформулировать представление об «эмоциональном балансе». «Эмоциональный баланс» – изменение проявлений свойств личности в условиях стресса (в активном состоянии) по сравнению с исходным состоянием. Он может быть «положительным» (когда выраженность свойств личности во время стресса возрастает), «отрицательным» (исходный уровень проявлений свойства личности выше, чем во время стресса) и «равновесным» (в условиях стресса уровень проявлений свойства личности не меняется по сравнению с исходным состоянием) [13].

Определение индивидуальных механизмов развития стресса у людей с разным типом кровообращения с учетом их индивидуальных особенностей позволяет не только изучить механизмы положительного или отрицательного действия эмоционального стресса, но и создает возможности для разработки эффективных методов оптимизации уровня эмоционального стресса.

Цель исследования – изучить особенности развития стресса у людей с разными типами кровообращения в условиях различных характеристик эмоционального ответа.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 156 здоровых волонтеров обоего пола в возрасте от 19 до 26 лет обоего пола (68,8% составили лица женского и 31,2% – мужского пола). Определяли тип гемодинамики с помощью интегральной реографии тела (использовали мониторный компьютеризированный комплекс кардиореспираторной системы

и гидратации тканей КМ-АР-01 «Диамант»), оценивали вариабельность сердечного ритма (с помощью ритмокардиографии, использовали пакет прикладных программ «КардиоКит»). В исследовании проводили оценку эмоционального состояния: тревожность (личностная (Тл), реактивная (Тр) [14]; алекситимии [15]; ИФИ – индекса функциональных изменений [16]; исследование свойств ВНД с использованием теппинг-теста [17]. Исследование проводили дважды: в исходном состоянии и при воздействии ЭС. Моделью ЭС служила ситуация экзамена.

Статистическую обработку данных проводили с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона – Уайта, Шапиро – Уилкса) методов.

Результаты и их обсуждение

В соответствии с данными реографии все испытуемые исходно были разделены на 3 группы: 1-я группа (44%) – лица с гиподинамическим типом кровообращения, 2-я (27%) – с нормодинамическим, 3-я (29%) – с гипердинамическим. Первичный анализ психологического ответа на эмоциональный стресс (вне зависимости от стрессиндуцированного изменения гемодинамики) выявил в каждой из исследуемых групп наличие всех видов эмоционального баланса:

1 – увеличение тревожности ($Tл < Tр$), расцениваемое как «положительный» эмоциональный баланс;

2 – отсутствие изменений показателя тревожности ($Tл = Tр$), т.е. «равновесный» эмоциональный баланс;

3 – снижение тревожности при ЭС ($Tл > Tр$) – «отрицательный» эмоциональный баланс.

У большинства волонтеров (90 человек), независимо от исходного типа гемодинамики, личностная тревожность была достоверно меньше, чем показатели тревожности в ответ на эмоциональный стресс ($p < 0,01$). Именно в этой группе отмечалось единообразие психологического ответа на эмоциональное воздействие вне зависимости от исходного типа гемодинамики и, что особенно интересно, вне зависимости от «стрессом вызванного» изменения типа кровообращения и сопровождалось увеличением Тр (на 21,6% в среднем по группе) ($p < 0,01$), соответствующим «умеренной тревожности». В группе с «равновесным» эмоциональным балансом (21 человек) были выявлены следующие закономерности: средние значения Тл и Тр колебались от 41,0 [39–42] балла до 43,7

[40–44] баллов ($p < 0,681$), что соответствовало «умеренной тревожности». У лиц, составивших группу испытуемых с «отрицательным» эмоциональным балансом (45 человек), уровень личностной тревожности соответствовал уровню «высокая»: 48,4 [45–51] балла ($p < 0,01$). При воздействии стресса уровень тревожности снижался (44,4 [41–50] балла, $p < 0,01$), однако соответствовал значению «умеренно высокая».

Также было установлено, что признаки алекситимии были различны в группах, определяемых эмоциональным балансом. Наименьший процент алекситимиков наблюдался в группе «отрицательного» эмоционального баланса, а наибольшее число людей, имеющих признаки алекситимии, было в группах эмоционального «равновесия» и «положительного» эмоционального баланса. Из 90 человек, имевших «положительный» эмоциональный баланс, у 7 отмечались признаки алекситимии и 23 человека были отнесены в группу риска (6,6% и 25,4%

соответственно). В группе с «отрицательным» эмоциональным балансом (всего 45 человек) у 1 человека наблюдалась алекситимия и 5 человек относились к группе риска (2,2% и 11,1% соответственно); в группе с «равновесным» эмоциональным балансом у 2 человек отмечали алекситимию и 1 человек был из группы риска (9,5% и 4,8% соответственно) (рис. 1).

При оценке силы нервной системы в зависимости от психоэмоциональной реакции было установлено, что наибольшее число волонтеров с сильным и среднесильным типом нервной системы было в группе лиц с «отрицательным» эмоциональным балансом – 16 (35,6%) и 13 (28,9%) человек соответственно (рис. 2).

Наибольшее число лиц со слабым типом нервной системы было в группе «положительного» эмоционального баланса – 16 человек (17,8%), а в группе «равновесного» эмоционального баланса наибольшее число лиц (61,9%) были волонтеры со среднеслабым типом нервной системы.

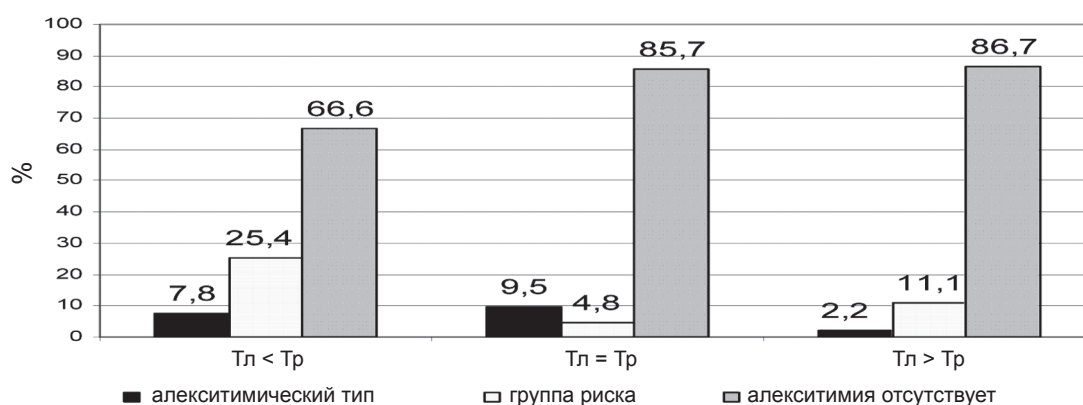


Рис. 1. Уровень алекситимии у лиц с разным типом эмоционального баланса

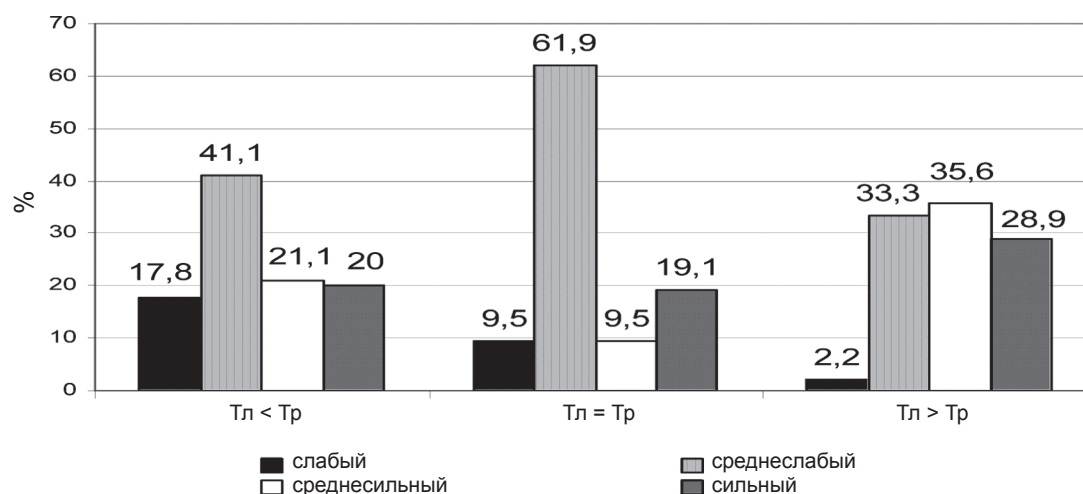


Рис. 2. Оценка силы нервной системы у лиц с разным типом эмоционального баланса

Таким образом, можно предположить, что сильный тип нервной системы способствует формированию «отрицательного» эмоционального баланса.

При выявлении изменений гемодинамики у людей с разным эмоциональным балансом нами были установлены следующие особенности: вне зависимости от вновь сформированного типа кровообращения, в целом, в группе с «положительным» эмоциональным балансом наблюдалось увеличение ЧСС с $61,1 \pm 0,09$ уд/мин до $85,8 \pm 0,15$ уд/мин ($p < 0,01$), нарастание МОК до $7,48 \pm 0,25$ л/мин, при МОК = $5,52 \pm 0,41$ л/мин в фоне ($p < 0,05$), сохранение СИ и УОК (табл. 1).

Анализ вариабельности сердечного ритма показал активацию симпатического звена регуляции, что проявилось снижением SDNN на 33,7%, и нарастание ИН на 80,2% (табл. 2).

Следует отметить, что адаптивные возможности организма у испытуемых с «положитель-

ным» эмоциональным балансом расценивались как состояние удовлетворительной адаптации (ИФИ = $2,26 \pm 0,17$ балла, $p < 0,05$); ПАРС ($4,1 \pm 0,19$ у.е., $p < 0,05$) соответствовал «выраженному функциональному напряжению» (табл. 2).

Аналогичные изменения гемодинамики и степень напряжения регуляторных систем наблюдалась у волонтеров с «равновесным» эмоциональным балансом. Наибольшие изменения гемодинамики и наивысшее напряжение регуляторных систем были выявлены среди испытуемых с «отрицательным» эмоциональным балансом. Так, поддержание МОК в период ЭС происходило за счет увеличения ЧСС при снижении УОК до $61,1 \pm 0,71$ мл при $72,8 \pm 0,25$ мл в фоновом состоянии ($p < 0,05$). Активация симпатического звена регуляции также была наибольшей в группе индивидов с «отрицательным» эмоциональным балансом, ИН составил $255,6 \pm 0,81$ у.е. ($p < 0,05$). Уровень

Таблица 1

Изменение показателей ИРГТ во время ЭС у людей с разным типом психологической реакции

Показатель	«Положительный» эмоциональный баланс		«Равновесный» эмоциональный баланс		«Отрицательный» эмоциональный баланс	
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
ЧСС, уд/мин	$69,1 \pm 0,09$	$85,8 \pm 0,15^*$	$67,8 \pm 0,21$	$84,9 \pm 0,17^*$	$68,5 \pm 0,03$	$85,1 \pm 0,05^*$
МОК, л/мин	$5,52 \pm 0,41$	$7,48 \pm 0,25^*$	$6,01 \pm 0,51$	$5,9 \pm 0,61$	$5,75 \pm 0,37$	$5,21 \pm 0,42$
УОК, мл	$79,7 \pm 0,52$	$78,0 \pm 0,51$	$78,3 \pm 0,31$	$79,1 \pm 0,34$	$72,8 \pm 0,25$	$61,1 \pm 0,71^*$
УИ, мл/м ²	$48,1 \pm 0,31$	$42,5 \pm 0,53$	$43,1 \pm 0,27$	$39,1 \pm 0,15$	$47,8 \pm 0,31$	$41,0 \pm 0,28^*$
СИ, л/м ²	$3,8 \pm 0,18$	$3,7 \pm 0,27$	$3,12 \pm 0,21$	$3,29 \pm 0,28$	$3,4 \pm 0,31$	$3,39 \pm 0,41$
КИТ, у.е.	$77,2 \pm 0,52$	$80,1 \pm 0,65$	$73,7 \pm 0,41$	$75,9 \pm 0,15$	$78,9 \pm 0,27$	$80,5 \pm 0,27$

* – достоверные различия по отношению к фоновым исследованиям, $p < 0,05$.

Таблица 2

Изменение показателей ВСР и уровня функционирования систем во время ЭС у людей с разным типом психологической реакции

Показатель	Тл < Тр		Тл = Тр		Тл > Тр	
	фон	стресс	фон	стресс	фон	стресс
SDNN, мс	$51,4 \pm 0,05$	$40,7 \pm 0,15^*$	$56,2 \pm 0,68$	$36,5 \pm 0,15^*$	$50,6 \pm 0,25$	$40,7 \pm 0,27$
RMSSD, мс	$61,5 \pm 0,15$	$40,5 \pm 0,21^*$	$45,0 \pm 0,03$	$31,1 \pm 0,29$	$52,3 \pm 0,03$	$40,7 \pm 0,25^*$
ИН, у.е.	$102,1 \pm 0,45$	$182,2 \pm 0,61^*$	$103,2 \pm 0,25$	$185,4 \pm 0,27^*$	$103,8 \pm 0,62$	$255,6 \pm 0,81^*$
LF%	$52,3 \pm 0,04$	$51,5 \pm 0,04$	$67,3 \pm 0,15$	$31,0 \pm 0,21^*$	$59,7 \pm 0,21$	$36,1 \pm 0,25$
HF%	$47,7 \pm 0,03$	$48,5 \pm 0,02$	$39,7 \pm 0,15$	$69,0 \pm 0,05^*$	$35,1 \pm 0,15$	$70,0 \pm 0,12^*$
VLF, мс ²	$121,7 \pm 0,15$	$261,0 \pm 0,15^*$	$502,1 \pm 0,27$	$183,7 \pm 0,38$	$64,9 \pm 0,27$	$30,0 \pm 0,25^*$
ПАРС, у.е.	$3,05 \pm 0,15$	$4,1 \pm 0,19^*$	$3,5 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,8$	$3,83 \pm 0,29$	$4,9 \pm 0,72^*$
ИФИ, баллы	$1,81 \pm 0,21$	$2,26 \pm 0,17$	$1,75 \pm 0,35$	$2,07 \pm 0,31$	$1,69 \pm 0,21$	$2,67 \pm 0,52^*$

* – достоверные различия по отношению к фоновым исследованиям, $p < 0,05$.

функционирования организма расценивался как возникновение напряжения механизмов адаптации (ИФИ = $2,67 \pm 0,52$ балла, $p < 0,05$), а значение ПАРС ($4,9 \pm 0,72$ у.е., $p < 0,05$) характеризовало переход «выраженного» в «резко выраженное функциональное напряжение».

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что психологическая реакция личности на ЭС не только характеризуется особыми механизмами регуляции и функции эффекторных систем организма, но и влияет на адаптивные механизмы в условиях физиологического реагирования на неблагоприятную ситуацию.

Литература

1. Пшенникова, М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М.Г. Пшенникова // Пат. физиология и эксп. терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.
2. Шабалин, А.В. Роль психологического стресса в развитии эссенциальной артериальной гипертензии / А.В. Шабалин [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – № 4 (114). – 2004. – С. 6–11.
3. Chrousos, G. The concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis / G. Chrousos, P. Gofti // JAMA. – 2002. – № 267. – Р. 1244–1252.
4. Бурлак, Е.В. Стресс и его роль в формировании дисгормональных нарушений репродуктивного здоровья / Е.В. Бурлак // Здоров'я України. – 2007. – № 10(1). – С. 2–25.
5. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский // Пат. физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – № 3. – С. 2–19.
6. Барабой, В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы / В.А. Барабой. – Киев : Фитосоциоцентр. – 2006. – 424 с.
7. Мажирина, К.Г. Исследование взаимосвязи личностных особенностей человека и выбора стратегии поведения в ситуации неопределенности / К.Г. Мажирина, О.Н. Первушина, О.А. Джафарова // Вестн. НГУ. – 2007. – Т. 1, вып. 2. – С. 48–53. – Серия «Психология».
8. Сандомирский, М.Е. Личностно-типологические характеристики и стрессоустойчивость. Соционика и социоанализ: Введение в предмет / М.Е. Сандомирский. – Уфа : РИО РУНМИЦ, 2000. – 138 с.
9. Watson, D. Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states / D. Watson, L. Clark // Psychological Bulletin. – 1984. – Vol. 96. – Р. 465–490.
10. Брайт, Д. Стресс: теория, исследования, мифы / Д. Брайт, Ф. Джонс. – СПб. : Олма-пресс, 2003. – 353 с.
11. Александровский, Ю.А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства (этиология, патогенез, специфические и неспецифические симптомы, терапия) / Ю.А. Александровский. – М. : Литтерра, 2010. – 272 с.
12. Соловьева, С.Л. Эмоциональный баланс как критерий стрессоустойчивости / С.Л. Соловьева, В.И. Николаев // Исследования по приоритетным направлениям в медицине : мат. конф. СПбГМА им. И.И. Мечникова. – СПб., 2008. – С. 237–239.
13. Николаев, В.И. Особенности формирования эмоционального напряжения и изменение гемодинамики у человека во время психоэмоционального стресса / В.И. Николаев, М.Д. Денисенко // Профилактическая и клиническая медицина. – СПб., 2010. – № 1(34). – С. 47–50.
14. Spielberger, C.D. Measuring the experience, expression and control of anger / C.D. Spielberger // Am. Psych. Assoc., 1994. – Р. 25–29.
15. Taylor, J.L. Alexithymia: concept, measurement and implications for treatment / J.L. Taylor // Amer. J. Psychiat. – 1984. – Vol. 141, № 6 – Р. 725–732.
16. Баевский, Р.М. Теоретические основы донозологической диагностики / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // Донозоология. – 2008. – № 2(3). – С. 2–13.
17. Ильин, Е.П. Дифференциальная психофизиология / Е.П. Ильин. – СПб. : Питер. – 2001. – 447 с.

В.И. Николаев

Тел.: 8 (812) 543-16-30

e-mail: kafedra33@mail.ru

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА БЕЗ ЗУБЦА Q ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ИНФАРКТ-СВЯЗАННОЙ АРТЕРИИ

О.В. Абрамова¹, С.А. Сайганов²

¹ Елизаветинская больница, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

LEFT VENTRICULAR REMODELING AS THE RESULT OF NON Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER REVASCULARIZATION OF INFARCT-RELATED ARTERY

O.V. Abramova¹, S.A. Sayganov²

¹ Elisavetinskaya clinics, Saint-Petersburg, Russia

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

© О.В. Абрамова, С.А. Сайганов, 2014

Кардиоваскулярный риск у больных не Q-формой инфаркта миокарда существенно выше, нежели у пациентов, перенесших Q-инфаркт. Прогноз внутри этой группы различается в зависимости от характера поражения коронарного русла.

Для изучения динамики нарушений локальной и глобальной сократимости в сопоставлении с прогнозом после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) без зубца Q было обследовано 36 пациентов, которым выполнялась коронарная баллонная ангиопластика со стентированием синдром-связанной артерии. В соответствии с ангиографической картиной пациенты были распределены на две группы: с одно- и многососудистым поражением.

Исследование показало, что у больных с поражением одной коронарной артерии через год наблюдения происходило почти полное восстановление локальной и глобальной сократимости левого желудочка. В группе с многососудистым поражением положительной динамики по восстановлению глобальной сократимости не наблюдалось, имело место постинфарктное ремоделирование левого желудочка с прогрессированием нарушений локальной сократимости.

Анализ данных позволяет прогнозировать наилучшие исходы у пациентов с однососудистым поражением в группе с не Q-формой ИМ. У больных с многососудистым поражением, вероятно, необходимо проводить полную реваскуляризацию, не ограничиваясь восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реваскуляризация, постинфарктное ремоделирование левого желудочка.

Patients with non Q-wave myocardial infarction have a higher cardiovascular risk compared with patients with Q-wave infarction. Prognosis in this group may be different depending on the nature of coronary lesions.

To study the dynamics of disturbance of local and global contractility in relation to prognosis after myocardial infarction (MI) without Q-wave we examined 36 patients who underwent coronary balloon angioplasty with stenting infarct – related artery. According to angiographic picture patients were distributed into 2 groups: single and multivessel disease.

The study found that after one year in patients with lesions in one coronary artery we observed almost complete recovery of both local and global left ventricular contractility. Patients with multivessel coronary disease developed postinfarct left ventricular remodeling with further progression of deterioration of local contractility without significant positive dynamics to restore global contractility.

Analysis of the data helps to predict more optimistic prognosis in patients with single-vessel disease in the group with non Q-wave MI. Patients with multivessel disease, probably require complete revascularization.

Key words: myocardial infarction, revascularization, postinfarct left ventricular remodeling.

Во время инфаркта миокарда под воздействием механических, нейрогуморальных и генетических факторов изменяются форма, размеры и функция левого желудочка. Данный процесс описан в литературе как постинфарктное ремоделирование миокарда, которое является пусковым моментом в развитии сердечной недостаточности и важным предиктором летальных исходов.

Несмотря на то, что размер зоны некроза при ИМ без зубца Q, как правило, меньше, чем при Q-образующем ИМ, у пациентов не Q-формой ИМ чаще наблюдаются случаи отсроченных событий, включающих инфаркт и возвратную ишемию миокарда [3–6].

Целью данной работы было изучение развития систолической дисфункции, как составляющей постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка, у пациентов с не Q-формой ИМ, своевременно прошедших интервенционное лечение, в зависимости от степени поражения коронарного русла.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 36 пациентов с не Q-формой ИМ после первичного чрескожного коронарного вмешательства со стентированием синдром-связанной артерии.

Диагноз ИМ выставляли на основании «Третьего универсального определения инфаркта миокарда», составленного рабочей группой Европейского общества кардиологов, Фонда американского колледжа кардиологов, Американской ассоциации сердца, Всемирной ассоциацией сердца в 2012 г. [7]. Сроки проведения реваскуляризации во всех случаях не превышали 24 часов от начала болевого синдрома. У всех больных уровень восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии соответствовал критериям TIMI III. В исследование включали пациентов без тяжелого нарушения глобальной сократимости (фракция выброса левого желудочка по Simpson $\geq 40\%$) с сердечной недостаточностью не выше III класса по Killip.

По данным коронарной ангиографии пациенты были распределены в 2 группы. Первую из них составили 16 больных с поражением только синдром-связанной артерии (однососудистое поражение). Во вторую вошли 20 пациентов с гемодинамически значимыми стенозами в двух и более коронарных артериях (многососудистое поражение). Гемодинамически значимым стенозом считали сужение просвета коронарной артерии на $\geq 70\%$.

Основные данные включенных в исследование больных

Характеристика пациентов	Группа 1 n = 16	Группа 2 n = 20
Возраст, лет	63 $\pm$ 1,19	60,4 $\pm$ 1,93
Мужской пол, n (%)	4 (25)	13 (65)
Локализация ИМ, n (%):		
– передний	4 (25)	2 (10)
– передне-боковой	4 (25)	11 (55)
– боковой	3 (18,7)	4 (20)
– нижний	5 (31,3)	3 (15)
Поражение КА, степень сужения в %:		
– ствол ЛКА	0	5 $\pm$ 3,44
– ПМЖА	48,75 $\pm$ 10,64	77 $\pm$ 5,76
– ОА	49,38 $\pm$ 12,75	55,75 $\pm$ 9,75
– ПКА	29,38 $\pm$ 8,72	50,25 $\pm$ 9,29

ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате Hitachi EUB 5500 выполняли дважды: на 2–3 сутки заболевания и спустя год.

Глобальную сократимость левого желудочка (ЛЖ) оценивали в режиме двухмерной ЭхоКГ путем определения фракции выброса (ФВ) методом Симпсона. Локальную сократимость оценивали по индексу локальной сократимости миокарда (ИЛС) и площади пораженного миокарда (ППМ) в процентах. При расчете ИЛС использовали модель деления ЛЖ на 16 сегментов [8]. В зависимости от степени нарушения кинетики каждому сегменту присваивали балл: 1 – без нарушений сократимости; 2 – гипокинезия; 3 – акинезия; 4 – дискинезия; 0 – сегмент не оценен. ИЛС определяли как отношение суммы баллов всех сегментов к числу оцененных сегментов. В динамике анализировали размеры и объемы ЛЖ в систолу и в диастолу.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica 6.0 for Widows». Значения непрерывных переменных представлены как средняя величина $M \pm m \cdot t_{95}$. Для сравнения показателей в группах больных показателей использовали тест Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе исходных нарушений локальной сократимости у больных с разной степенью поражения коронарных артерий значимых различий выявлено не было. Так, средние значения ИЛС в первой и второй группах составили $1,18 \pm 0,03$ и $1,16 \pm 0,03$ соответственно ($p > 0,05$). Вместе с тем, через год в группе пациентов с однососудистым поражением наблюдалась положительная динамика с практически полным восстановлением локальной сократимости (ИЛС был равен в среднем $1,05 \pm 0,02$; $p < 0,01$; рис. 1). У больных с поражением двух и более сосудов, напротив, нарушения локальной подвижности стенок ЛЖ прогрессировали, что привело к достоверному увеличению ИЛС через год до $1,20 \pm 0,04$ при исходных $1,16 \pm 0,03$; $p < 0,05$ (см. рис. 1).

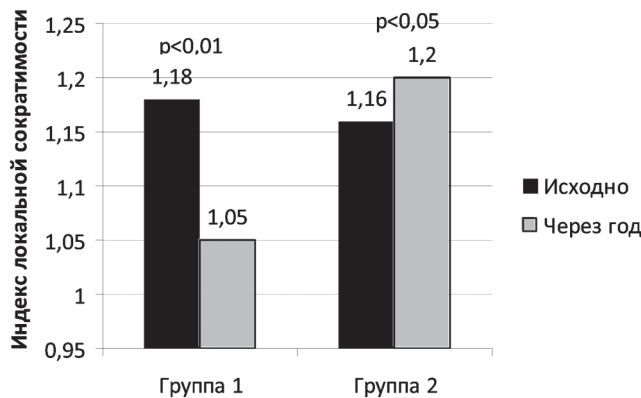


Рис. 1. Динамика индекса локальной сократимости в группах больных 1 и 2

Аналогичная динамика наблюдалась в отношении площади пораженного миокарда у больных обеих групп. При отсутствии достоверных различий при исходном исследовании ($13,2 \pm 2,3\%$ в первой группе и $10,7 \pm 1,9\%$ во второй; $p > 0,05$) через год у больных с однососудистым поражением ППМ значительно уменьшилась и составила в среднем $3,6 \pm 2,3\%$; $p < 0,05$. У больных с многососудистым поражением динамика имела противоположную направленность: площадь пораженного миокарда в среднем увеличилась до $14 \pm 3\%$; $p < 0,05$. Таким образом, в группе непроникающего ИМ с многососудистым поражением нарушения региональной сократимости прогрессировали, несмотря на реваскуляризацию инфаркт-связанной артерии.

Анализ глобальной сократимости ЛЖ показал, что у пациентов обеих групп значимого снижения ФВ не было, тем не менее у больных с однососудистым поражением ФВ была до-

стоверно выше, чем во второй группе $57 \pm 1\%$ и $53 \pm 1\%$ соответственно; $p < 0,05$. Спустя год стала заметна положительная динамика у больных первой группы: фракция выброса ЛЖ увеличилась до $63 \pm 1\%$; $p < 0,01$ (рис. 2). У пациентов с поражением двух и более сосудов также имела место тенденция к увеличению фракции выброса ЛЖ, но она была недостоверна ($55 \pm 2\%$; $p > 0,05$; см. рис. 2).

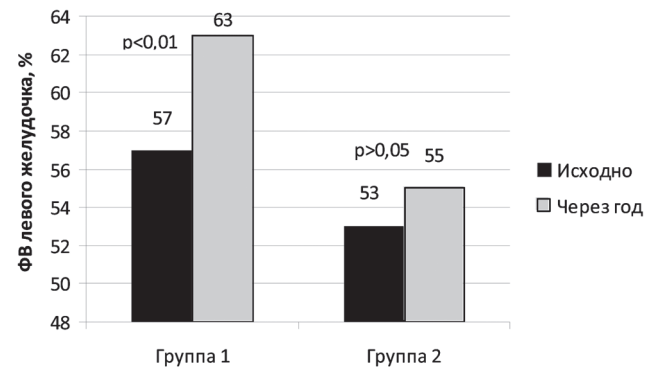


Рис. 2. Динамика глобальной сократимости в группах больных 1 и 2

В группе пациентов с многососудистым поражением конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ исходно составил (159 ± 15 мл против 136 ± 7 мл в первой группе; $p < 0,01$). Через год в первой группе больных наблюдали отчетливую положительную динамику с уменьшением КДО левого желудочка до 108 ± 2 мл. У больных с многососудистым поражением достоверной динамики показателя не наблюдалось: его средние значения через год составили 152 ± 15 мл; $p > 0,05$ (рис. 3).

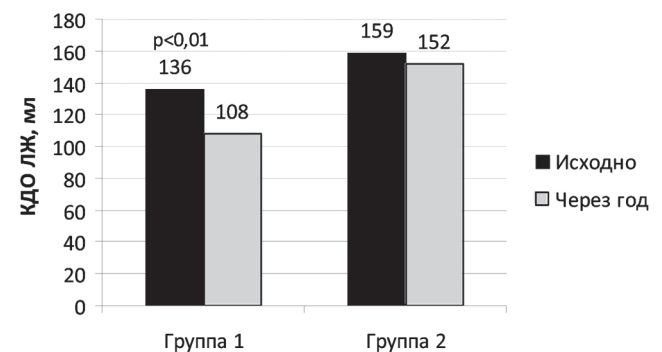


Рис. 3. Динамика диастолического объема левого желудочка в группах больных 1 и 2

Между группами были выявлены достоверные различия в диаметре левого желудочка в диастолу (ДЛЖд). В частности, исходно у больных с однососудистым поражением ДЛЖд в среднем был меньше, чем у больных второй группы (53 ± 1 мм против 56 ± 2 мм; $p < 0,05$). Через год у больных с однососудистым поражением ДЛЖд достоверно снизился до 48 ± 1 мм, тогда как у больных с многососудистым поражением ДЛЖд в динамике практически не изменился, составив, в среднем, 55 ± 2 мм.

Пациенты обеих групп сравнивались по числу развития таких неблагоприятных событий, как повторные острые коронарные синдромы (ОКС), смерть, стенокардия напряжения, прогрессирование ХСН. В группе однососудистого поражения в течение периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая вышеуказанных событий, тогда как у больных с поражением двух и более сосудов картина была иная. Неблагоприятные события в этой группе имели место у пяти пациентов: у 2 из них развился ОКС, еще у 2 – стенокардия напряжения II функционального класса, один больной умер в течение первого года наблюдения.

Вопросами постинфарктного ремоделирования миокарда стали заниматься еще в середине XX века. В его основе лежит изменение геометрии и размеров левого желудочка на фоне рубцовых и ишемических изменений миокарда. Вначале данные процессы являются компенсаторными и направлены на поддержание адекватного ударного объема в условиях пониженной глобальной сократимости ЛЖ. По мере прогрессирования изменений происходит значительное ухудшение систолической функции ЛЖ и развитие сердечной недостаточности. На скорость ремоделирования влияют величина инфаркта, размер сформировавшегося рубца и распространенность ишемии перинфарктных зон [1].

Восстановление проходимости коронарных артерий в ранние сроки уменьшает размер инфаркта и, как следствие, улучшает региональную и глобальную сократимость [9–14]. Проведенное Р. Magino и соавт. исследование показало, что у больных с проведенной первичной реваскуляризацией через 6 месяцев после ИМ происходит уменьшение объема левого желудочка [15].

Позже проводились исследования по сравнению первичной ангиопластики инфаркт-связанной артерии и тромболитической терапии. По результатам одного из них значимой разницы

в динамике размеров ЛЖ при разных способах реваскуляризации выявлено не было: постинфарктное ремоделирование ЛЖ наблюдалось примерно у трети больных [16]. К предикторам дилатации ЛЖ относят небольшой КДО левого желудочка на фоне высоких показателей ИЛС, что характерно для распространенных инфарктов [17].

Целью нашего исследования была оценка характера изменений глобальной и локальной сократимости у пациентов с одно- и многососудистым поражением при инфаркте миокарда без зубца Q.

Анализ данных показал, что у больных с ИМ без зубца Q на фоне многососудистого поражения нарушения локальной сократимости не были выше, чем у больных с поражением одного сосуда. Более того намечалась тенденция к более высоким значениям ИЛС у больных с однососудистым поражением. Миокард у данных пациентов не приспособлен к ишемии, поэтому при остром тромбозе зона повреждения у них может быть больше. Вместе с тем, после проведенной своевременной и полноценной реваскуляризации миокарда локальная сократимость в этой группе восстанавливалась полностью. У пациентов же с многососудистым поражением КА (из-за оставшихся гемодинамически значимых стенозов в КА со снижением кровообращения в их бассейнах) нарушения региональной сократимости через год прогрессировали.

Нарушения глобальной сократимости в группе с однососудистым поражением также имели более благоприятную динамику. Более того, на фоне роста глобальной сократимости наблюдалось уменьшение размеров ЛЖ. У пациентов с многососудистым поражением глобальная сократимость восстанавливалась хуже, а размеры ЛЖ не сокращались, даже несмотря на восстановление проходимости инфаркт-связанной артерии.

Плохое восстановление локальной и глобальной сократимости на фоне многососудистого поражения может быть объяснено недостаточной исходной перфузией миокарда. На фоне исходной пониженной сократимости в результате хронической нехватки кровотока острая ишемия миокарда может приводить к более длительному стазу. Последний, в свою очередь, ответствен за менее благоприятную динамику структурно-функционального статуса ЛЖ.

Таким образом, постинфарктное ремоделирование может развиваться не только на фоне

обширных рубцовых изменений, но и в результате длительного стабильного у больных с многососудистым поражением без обширной зоны некроза и рубцовых изменений.

Сохраняющиеся значимые стенозы коронарных артерий вкупе с прогрессированием нарушений глобальной сократимости вполне логично объясняют у больных с многососудистым поражением более частое развитие неблагоприятных событий: стенокардии, ОКС и смерти.

Заключение

Пациенты с не Q-формой ИМ, относящиеся к повышенной группе риска по развитию отсроченных кардиологических событий, не столь однородны. При своевременном лечении миокард пациентов с однососудистым поражением не подвергается постинфарктному ремоделированию, тем самым удается избежать прогрессирования ИБС и ее осложнений. У больных с многососудистым поражением коронарного русла, несмотря на полное восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии, более неблагоприятный прогноз как в развитии постинфарктного ремоделирования, так и по частоте появления неблагоприятных событий. Пациенты данной группы требуют контроля кардиолога со скорейшим определением вида дальнейшей полной реваскуляризации миокарда.

Литература

1. *Pfeffer, M.A.* Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161–1172.
2. *Берштейн, Л.Л.* Ремоделирование левого желудочка после острого инфаркта миокарда и возможности его прогнозирования / Л.Л. Берштейн [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина*. – 2008. – № 2. – С. 3–17.
3. *Ogawa, H.* Comparison of clinical features of non-Q-wave and Q-wave myocardial infarction / H. Ogawa [et al.] // *Am. Heart J.* – 1986. – Vol. 111. – P. 513–518.
4. *Schulze, R.A.* Coronary angiography and left ventriculography in survivors of transmural and nontransmural myocardial infarction / R.A. Schulze [et al.] // *Am. J. Med.* – 1978. – Vol. 41. – P. 1127–1130.
5. *Cannon, C.P.* Improved management of unstable angina and non-Q-wave MI / C.P. Cannon // *Contemp. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 7. P. 11–12.
6. *Wexler, L.F.* Non-Q-wave myocardial infarction following thrombolytic therapy: a comparison of outcomes in patients randomized to invasive or conservative post-infarct assessment strategies in the Veterans Affairs non-Q-wave Infarction Strategies In-Hospital (VANQWISH) trial / L.F. Wexler [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 19–25.
7. *Рабочая группа Европейского общества кардиологов, Фонда Американского Колледжа Кардиологов, Американской Ассоциации Сердца, Всемирной Ассоциацией сердца.* Третье универсальное определение инфаркта миокарда // *Росс. кардиологический журнал*. – 2013. – Т. 2, № 100, прилож. 1. – С. 6–11.
8. *Schiller, N.B.* Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms / N.B. Schiller [et al.] // *J. Am. Echocardiogr.* – 1989. – Vol. 2. – P. 358–367.
9. *White, H.D.* Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction / H.D. White [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 850–855.
10. *Bates, E.R.* The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group: Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI-1) Trial: Influence of infarct location on arterial patency, left ventricular function and mortality / E.R. Bates [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – Vol. 13. – P. 12–18.
11. *Sheehan, F.D.* Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: An important determinant of survival / F.D. Sheehan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1988. – Vol. 12. – P. 289–300.
12. *Serruys, P.W.* Preservation of global and regional left ventricular function after early thrombolysis in acute myocardial infarction / P.W. Serruys [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1986. – Vol. 7. – P. 729–742.
13. *Lotan, C.* Changes in ventricular function and coronary stenosis after successful intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction / C. Lotan [et al.] // *Cardiology*. – 1988. – Vol. 75. – P. 419–430.
14. *National Heart Foundation of Australia Coronary Thrombolysis Group.* Coronary thrombolysis and myocardial salvage by tissue plasminogen activator given up to 4 hours after

onset of myocardial infarction // Lancet. – 1988. – Vol. 1. – P. 203–207.

15. *Marino, P.* Effect of streptokinase on left ventricular modeling and function after myocardial infarction: The GISSI Trial / P. Marino, L. Zanolli, P. Zardini // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol. 14. – P. 1149–1158.

16. *Giannuzzi, P.* Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio – Echo Substudy / P. Giannuzzi [et al.] // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P. 131–138.

17. *Bolognese, L.* Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: Patterns of left ventricular dilatation and long-term prognostic implications / L. Bolognese [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2351–2357.

18. *Yang, H.* Ischemic and viable myocardium in patients with non-Q-wave or Q-wave myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a clinical study using positron emission tomography, echocardiography, and electrocardiography / H. Yang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 592–597.

О.В. Абрамова

Тел.: 8-921-985-60-77

e-mail: abramova.olja@mail.ru

ОЦЕНКА СТОИМОСТИ-ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «НЕОВАСКУЛГЕН» В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.Л. Плавинский¹, П.И. Шабалкин², А.А. Исаев³, Р.В. Деев³

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

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

³ ОАО «Институт Стволовых Клеток Человека», Москва, Россия

COST-EFFECTIVENESS OF GENOTHERAPEUTIC DRUG NEOVASCULGEN I N TREATMENT OF CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

S.I. Plavinskij¹, P.I. Shabalkin², A.A. Isaev³, R.V. Deev³

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

² Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

³ Human Stem Cells Institute OJSC, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) является тяжелым заболеванием, сопровождающимся высоким уровнем инвалидизации. Генная терапия является перспективным направлением в лечении данного заболевания. Применение Неоваскулгена, нового средства на базе гена VEGF165 для лечения ХИНК расширяет возможности для лечения пациентов с ХИНК. Есть необходимость изучить экономическую эффективность использования этого препарата. Для этого была создана марковская модель течения заболевания и откалибрована на основе данных двухлетнего клинического испытания Неоваскулгена. В качестве основного индикатора был выбран показатель числа лет, откорректированных на качества (QALY). Лечение неоваскулгеном приводило к увеличению числа QALY на 2,66, а дисконтированная общая стоимость терапии была на 472 тыс. руб. на пациента ниже к группе Неоваскулгена. Стратегия назначения Неоваскулгена является доминирующей, поскольку он дает как клинический эффект, так и экономию средств.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, генотерапия, стоимость-эффективность, Неоваскулген

Chronic lower limb ischemia (CLLI) is a severe disease with high level of disability. Genotherapy is a perspective way of treating this diseases. Use of Neovascugen, a novel VEGF165-based therapeutic product in treatment of CLLI increase possibilities of treatment of this disease. There is need to address economical effectiveness of its use. The Markov state transition model of CLLI progression in case of treatment with Neovascugen treatment and without was constructed and calibrated from 2-years clinical trial data of the drug. Number of QALY saved was used as primary effectiveness indicator. The treatment with Neovascugen increased number of QALY by 2.66 years, discounted total cost of treatment was 472 thousand rubles lower per patient in Neovascugen group. The strategy of using Neovascugen was dominating as it is both cost saving and effective.

Key words – Chronic lower limb ischemia, genoterapy, cost-effectiveness, Neovascugen.

Введение

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) – является тяжелым инвалидизирующим сосудистым заболеванием, характеризующимся облитерирующим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и, несмотря на то, что хирургическое лечение при развитии выраженной ишемии остается основным подходом к терапии, во многих случаях

выполнить операцию не представляется возможным. Более чем у трети пациентов с ХИНК развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), что сопровождается высоким уровнем инвалидизации со стойкой утратой трудоспособности, в связи с чем проблема лечения ХИНК является актуальной и социальной значимой для общества.

Открытие факторов роста сосудов [1] и появление лекарственных препаратов воздействующих на них и их рецепторы, сделало возможным проводить искусственную стимуляцию роста сосудов в пораженной конечности. В конце двадцатого века начались активные поиски терапевтических возможностей для стимуляции ангиогенеза. Одним из наиболее перспективных способов стимуляции ангиогенеза является использование генной терапии.

Эффект терапевтического ангиогенеза у людей был впервые оценен при использовании ДНК-плазмид именно с геном *veg*f. В ходе первого пилотного исследования в 1994 г. был использован эндоваскулярный катетер, на который был нанесен гель с плазмидой VEGF165, и, по всей видимости, геннотерапевтический препарат индуцировал формирование коллатеральных кровеносных сосудов [2]. Опосредованная аденовирусным вектором доставка *veg*f121 также явилась эффективной в улучшении эндотелиальной функции и резерва кровотока нижних конечностей [3]. Таким образом, генная терапия с использованием гена *veg*f выглядела на тот момент многообещающей. В дальнейших клинических исследованиях (фаза II) не удалось продемонстрировать значимых различий по первичным точкам эффективности, таким как значимое снижение частоты ампутаций [4] или увеличение длительности ходьбы через 12 недель после начала исследования [5]. Одной из наиболее перспективных новых разработок среди лекарственных препаратов для стимуляции ангиогенеза, эффективность которых была изучена в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ), является геннотерапевтический лекарственный препарат Неоваскулген, зарегистрированный в России для лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

Неоваскулген представляет собой кольцевую ДНК, несущую человеческий ген *veg*f165, кодирующий синтез эндотелиального сосудистого фактора роста. Индуцируя образование и рост коллатеральных сосудов, Неоваскулген оказывает длительный лечебный эффект и улучшает качество жизни пациентов. Развитие микроциркуляторного русла в ишемизированной ткани нижней конечности способствует насыщению тканей кислородом, увеличивает дистанцию безболевой ходьбы [6].

Однако, учитывая отсутствие препарата в системе государственного возмещения лечения и программах обеспечения больных лекарствен-

ными препаратами, в настоящее время его применение в клинической практике ограничено, что указывает на необходимость проведения клинико-экономической оценки эффективности терапии Неоваскулгеном у пациентов с ХИНК.

Материалы и методы

Основой для анализа явилась марковская модель [7, 8], созданная на основе опубликованных данных и откалиброванная на данных двухлетнего наблюдения за пациентами, входившими в РКИ по оценке эффективности и безопасности препарата Неоваскулген. В модели было предположено существование пяти состояний пациента. Первая группа – хроническая ишемия нижних конечностей с низкой вероятностью развития осложнений, таких как критическая ишемия нижних конечностей – подгруппы с ХИНК I–IIa по Покровскому – Фонтейну. Вторая группа – ХИНК с высокой вероятностью развития осложнений – подгруппы с ХИНК IIb–III по Покровскому – Фонтейну. Эта группа составляла большинство пациентов в исследовании эффективности и безопасности Неоваскулгена. В ней была достаточно высока частота ампутаций конечностей. Третьим моделируемым состоянием была КИНК, четвертым – ампутация и пятым – смерть. Вероятности развития КИНК в случае наличия ХИНК при низкой вероятности развития осложнений были взяты из совместного руководства Американской ассоциации сосудистой хирургии, американского колледжа кардиологов и американской кардиологической ассоциации [9].

Данные по сохранению конечностей при консервативной терапии КИНК взяты из работы С.В. Баранова [10]. Согласно данным 2-летнего наблюдения в исследовании Неоваскулгена, частота ампутаций в контрольной группе с тяжелой ХИНК (IIb–III) составила 10,2 на 100 человеко-лет наблюдения, а летальность – 3,4 на 100 человеко-лет наблюдения. Частота ампутаций в группе вмешательства (применения препарата «Неоваскулген») составила 6,3 на 100 человеко-лет наблюдения и летальность – 3,8 на 100 человеко-лет наблюдения. Предполагалось, что после ампутации риски смерти у пациента равны таковым при ХИНК, однако возможность развития ХИНК и КИНК во второй конечности не моделировались из-за сложности калибровки такой модели. Согласно данным РКИ Неоваскулгена, за 6 месяцев

в группе тяжелой ХИНК из состояния IIb–III перешли в менее тяжелую форму 45,4% пациентов, в контроле практически никто (менее 5%).

Все эти данные были использованы при составлении таблицы вероятностей переходов из одного состояния в другое, причем модель была откалибрована таким образом, чтобы соответствовать реально наблюдавшимся результатам через 6 месяцев наблюдения (в контроле и группе Неоваскулгена и через год (по ампутациям и летальности, где данные были приведены к годичным вероятностям на основании двухлетнего наблюдения). В качестве длины марковского цикла для обеспечения калибровки был выбран один месяц.

Для оценки эффективности матрица вероятностей использовалась для получения информации о том, сколько времени средний пациент проведет в каждом из состояний. Кроме того, если требовались расчеты с дисконтированием эффектов (при оценке количества лет качественной жизни и экономических параметров), модель анализировалась путем последовательного умножения матрицы вероятностей на протяжении 1800 циклов (150 двенадцатимесячных циклов). Это делалось для того, чтобы предсказанные вероятности остаться в любом состоянии, кроме смерти, обратились в ноль. Для оценки количества ампутаций модель модифицировалась таким образом, чтобы ампутация становилась абсорбирующим состоянием, и рассчитывалось количество новых случаев ампутаций на каждом шаге цикла.

При оценке экономических параметров учитывались следующие показатели :

- стоимость ампутации, которая складывалась из стоимости операции, госпитализации и протезирования (включая стоимость наиболее дешевого протеза с механическими модулями);
- стоимость стационарного лечения;
- стоимость амбулаторной терапии.

Оценку стоимости амбулаторной терапии проводили на основе данных о препаратах, назначавшихся в группе контроля клинического испытания препарата «Неоваскулген». Такими препаратами явились пентоксифиллин (1200 мг в день) и аспирин (100 мг в день). Предполагалось, что пациент проходит два курса амбулаторной терапии продолжительностью три месяца каждый [10], стоимость терапии рассчитывалась исходя из минимальной зареги-

стрированной стоимости препарата в Перечне ЖНВЛП*, приведенной к стоимости за мг и откорректированной на курсовую дозу, к которой были добавлены НДС (10%) и надбавка дистрибьютора (10%) [11]. При анализе затрат на ампутацию использовали тарифы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Москвы на 2012 г. [12]:

- выполнение хирургической операции: 2146,18 руб.;
- анестезиологическое пособие: 3347,56 руб.;
- пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (законченный случай лечения артериосклеротической болезни и других поражений сосудов, 21 день): 40 149,15 руб.

Стоимость протезирования была принята равной 100 тыс. руб.** Таким образом, общая стоимость ампутации составила 145 642,89 руб. Кроме того, учитывался тот факт, что пациенты с ХИНК с высокой вероятностью осложнений будут часто госпитализироваться (два раза в год) для проведения консервативного лечения. Стоимость госпитализации принималась равной стоимости пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (законченный случай лечения артериосклеротической болезни и других поражений сосудов, 21 день) составляя 40 149,15 руб. При этом предполагалось, что треть пациентов, у которых наблюдается улучшение состояния после применения препарата «Неоваскулген» (или в результате успеха другой терапии) потребуют госпитализации в течение года (данные результатов клинического исследования препарата «Неоваскулген»). Стоимость терапии препаратом «Неоваскулген» принималась равной 168 тыс. руб (данные компании-производителя). Все расходы дисконтировались под 3% годовых.

Для оценки влияния лечения препаратом «Неоваскулген» на качество жизни были проанализированы данные по оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 в течение 6 месяцев в клиническом испытании препарата Неоваскулген. Поскольку оценки SF-36 напрямую не переводятся в весовые коэффициенты качества жизни, был использован подход, предложенный Nichol и соавт. [13]. Из работы данных авторов были взяты регрессионные коэффициенты, которые позволяли перевести восемь шкал SF-36 в один показатель, индекс полезности здоровья (HUI2), который используется

* <http://www.ros-med.info/price-reestr/>

** <http://www.rusmedserv.com/prostheticsextremities/Moscowprostheticrehabilitationcenter/>

в качестве весового коэффициента для расчета количества лет жизни, откорректированных на качество (QALY). Средний возраст при расчетах был принят равным среднему возрасту группы лиц, входивших в исследование Неоваскулгена. Качество жизни при ХИНК с высокой вероятностью осложнений было принято равным таковому до начала терапии (0,749), качество жизни при ХИНК с низкой вероятностью осложнений (после проведенного лечения) было принято равным таковому после терапии препаратом «Неоваскулген» (0,843). Оценки качества жизни у пациентов с КИНК и после ампутации были взяты из работы Barshes и Belkin [14]. По результатам марковского моделирования на каждом цикле оценивалась продолжительность жизни в этом цикле с учетом качества путем умножения соответствующих вероятностей из таблицы марковской модели на коэффициенты качества жизни. Результат дисконтировался под 3% годовых, и затем данные по всем периодам суммировались, чтобы получить общую, суммарную оценку продолжительности качественной жизни в QALY. Анализ выполнялся отдельно для базового случая (терапия, аналогичная терапии в контрольной группе) и для случая терапии Неоваскулгеном. Полученные результаты сравнивались

друг с другом и оценивалась стоимость одного добавленного года качественной жизни на основании подходов, предложенных А.Н. Бариновой и О.Г. Хурцилава [15]. Стоимость одного года качественной жизни для анализа была принята равной 1,3 млн руб.

Результаты и их обсуждение

Данные клинического исследования препарата «Неоваскулген» показывают его эффективность в стабилизации состояния пациентов с ХИНК, уменьшении частоты ампутаций и улучшении качества жизни (табл. 1).

Результаты проведенного моделирования показывают, что за счет стабилизации состояния пациента с ХИНК с высокой вероятностью осложнений (стадия IIb–III по Покровскому – Фонтейну), в группе пациентов, получивших препарат, будет наблюдаться меньшее количество ампутаций (табл. 2).

В результате значительного снижения частоты ампутаций и времени пребывания в состоянии с ХИНК с высокой степенью вероятности развития осложнений (и соответственно, уменьшением числа госпитализаций) стоимость лечения одного пациента при использовании Неоваскулгена оказалась ниже, чем при использовании стандартной терапии.

Таблица 1

Результаты клинического исследования Неоваскулгена

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Частота ампутаций, на 100 ЧЛН (стадии IIb и III)	10,2	6,3
Летальность, на 100 ЧЛН (стадии IIb и III)	3,4	3,8
Изменение качества жизни (HUI2), за 6 месяцев	0,036	0,095
Количество экстренных госпитализаций в связи с прогрессированием, за два года	20%	1,7%
Общая частота негативных исходов (смерть, ампутации и экстренные госпитализации), за два года	40%	15%

Таблица 2

Результаты анализа модели

Показатель	Контрольная терапия	Неоваскулген
Количество ампутаций, на 1000 человек, в течение жизни после постановки диагноза ХИНК 2	725	111
Время с ХИНК 2, мес.*	78	9,7
Различия в стоимости терапии, руб. (с дисконтированием 3%)		-472 273

ХИНК 2 – ХИНК с высокой вероятностью развития осложнений.

* При прочих равных условиях, чем меньше, тем лучше.

С учетом 3% дисконтирования всех расходов, кумулятивные расходы на ведения одного пациента с использованием препарата «Неоваскулген» оказались на 472 273 руб. меньше, чем при использовании альтернативной терапии. При этом расходы на терапию начинали окупаться на третьем году – в первый год кумулятивные расходы составили 127 591 руб. в пользу альтернативной терапии, на втором году они уже составляли 53 243 руб. в пользу альтернативной терапии, а на третьем году расходы на госпитализации и ампутации начинали превалировать в группе альтернативной терапии, и кумулятивная стоимость составила 20 050 руб. в пользу терапии препаратом «Неоваскулген». Собственно расходы на терапию начинали превалировать в группе альтернативной терапии уже на втором году. В первый год средние расходы составили бы 94738 руб. на пациента в группе альтернативной терапии и 222 329 руб. в группе Неоваскулгена, тогда как на второй год они составили бы уже 90 452 руб. и 16 104 руб. соответственно.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что за счет снижения числа осложнений ХИНК назначение препарата «Неоваскулген» приводит к экономии 472 273 руб. на одного пациента.

Снижение частоты ампутаций и стабилизация состояния пациентов приводит к выраженному улучшению качества жизни и увеличению продолжительности качественной жизни (табл. 3)

Как видно из таблицы 3, Неоваскулген приводил к увеличению продолжительности качественной жизни, хотя влияние на общую продолжительность жизни и не отмечалось. За счет снижения количества ампутаций и уменьшения времени пребывания в состоянии с тяжелой ХИНК общая продолжительность качественной жизни увеличивалась на 2,7 года. С учетом того, что год качественной жизни оценивается

в 1,3 млн руб., можно отметить, что эффект от увеличения продолжительности качественной жизни составил 3,46 млн руб. на пациента. Поскольку терапия Неоваскулгеном была дешевле альтернативной, то стратегия назначения препарата была доминирующей и, соответственно, расчет коэффициента стоимость-эффективность был невозможен, поскольку изучаемая терапия была и дешевле и эффективнее. Однако можно отметить, что если учесть эффект экономии средств от назначения препарата и выигрыш от улучшения качества жизни, суммарный общественный эффект от назначения препарата составит 3,93 млн руб.

Необходимо, правда, отметить, что проведенный анализ не учитывал потери валового внутреннего продукта (ВВП) от нетрудоспособности пациентов (ввиду высокого среднего возраста пациентов, включенных в исследование Неоваскулгена). Вместе с тем, сравнение с опубликованными данными показывает, что экономический анализ назначения простагландинов для терапии КИНК показал, что стратегия их использования приводит к экономии средств (прямых) в размере 15,4 тыс. руб на человека [11] против 472,2 тыс. руб на человека в данном исследовании. При этом следует отметить, что авторы исследования экономической эффективности стратегии назначения простагландинов [11] использовали более высокие оценки стоимости ампутации и госпитализации (с помощью повышающих коэффициентов), однако не учитывали стоимость протезирования и долгосрочный эффект терапии.

Подводя итог проведенному исследованию, можно сделать вывод, что терапия Неоваскулгеном приводит к выраженной экономии средств системы здравоохранения, снижает количество ампутаций и улучшает качество жизни пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

Таблица 3

Влияние терапии неоваскулгеном на продолжительность качественной жизни и суммарная оценка терапии

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Средняя продолжительность жизни, лет	25,0	24,7
Количество лет, откорректированный на качество (QALY), с 3% дисконтированием	8,97	11,63
Разность, QALY		2,66
Экономический эффект по критерию «готовности платить», млн руб.		3,46

Таким образом, внедрение нового препарата для лечения ХИНК в РФ в практическое здравоохранение и его широкое использование в рамках стационарного бюджета имеет клинические и экономические преимущества.

Литература

1. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – № 6. – P. 669–676.
2. Isner, J.M. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb / J.M. Isner [et al.] // Lancet. – 1996. – Aug. – Vol. 348. – № 9024. – P. 370–374.
3. Rajagopalan, S. Adenovirus-mediated gene transfer of VEGF(121) improves lower-extremity endothelial function and flow reserve / S. Rajagopalan [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – № 7. – P. 753–755.
4. Kusumanto, Y.H. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial / Y.H. Kusumanto [et al.] // Hum. Gene Ther. – 2006. – Vol. 17. – № 6. – P. 683–691.
5. Rajagopalan, S. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication / S. Rajagopalan [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – № 16. – P. 1933–1938.
6. Червяков, Ю.В. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты / Ю.В. Червяков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18. – № 3. – С. 19–27.
7. Плавинский, С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. – СПб. : Издательский дом СПб МАПО, 2005. – 559 с.
8. Muenning, P. Designing and Conducting Cost Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care / P. Muenning, K. Khan. – San-Francisco : Jossey-Bass, 2002. – 356 p.
9. Hirsh, A.T. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric, and abdominal aortic) / A.T. Hirsh [et al.] // Journal of American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 47. – № 6. – P. 1239–1312.
10. Баранов, С.В. Место ампутации нижней конечности в комплексе лечебных мероприятий при облитерирующем атеросклерозе : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.В. Баранов. – Рязань, 2011.
11. Авксентьева, М.В. Фармакоэкономические аспекты терапии облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей / М.В. Авксентьева, Н.С. Крысанов, А.В. Чупин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 16–21.
12. Авксентьева, М.В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения препаратов из группы простаноидов для терапии облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей / М.В. Авксентьева, А.В. Чупин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 15–19.
13. Nichol, M.B. Evaluating Quality-Adjusted Life Years: Estimation of the Health Utility Index (HUI2) from the SF-36 / M.B. Nichol, N. Sengupta, D.R. Globe // Medical Decision Making. – 2001. – Vol. 21. – P. 105–112.
14. Barshes, N.R. A framework for the evaluation of value and cost-effectiveness in the management of critical limb ischemia / N.R. Barshes, M. Belkin // J Am Coll Surg. – 2011. – Vol. 213, № 4. – P. 552–566.
15. Баринова, А.Н. Оценка экономических потерь, связанных с инфекциями, передающимися половым путем, в Российской Федерации / А.Н. Баринова, О.Г. Хурцилава // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 113–118.

П.И. Шабалкин

Тел.: +7-916-122-86-20

e-mail: p.shabalkin@gmail.com

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И МИКРОСОСУДИСТАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

М.О. Пятченков

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

URIC ACID AND MICROVASCULAR DYSFUNCTION OF PEOPLE WITH METABOLIC SYNDROME

М.О. Pyatchenkov

Military medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

© М.О. Пятченков, 2014

Анализ литературы последних лет показывает, что все больше эпидемиологических отчетов подтверждают тесную ассоциацию гиперурикемии с кардиометаболическими заболеваниями. Однако патогенетические механизмы, посредством которых реализуется эта взаимосвязь, требуют дальнейшего уточнения. Также остается открытым вопрос о влиянии повышенной концентрации мочевой кислоты на состояние микроциркуляторного кровотока как одного из важнейших звеньев системы кровообращения.

Целью настоящего исследования было изучить влияние гиперурикемии на функциональные показатели системы микроциркуляции у больных метаболическим синдромом (МС). Обследовано 34 мужчины с первичной подагрой, у которых в соответствии с диагностическими критериями верифицирован МС. Группу сравнения составили 16 мужчин с МС без нарушенного обмена пуринов. При помощи высокочастотной ультразвуковой доплерографии с использованием функциональных проб установлено, что гиперурикемия способствует более выраженному ремоделированию микрососудистого русла. В группе больных с сочетанной патологией выявлено не только снижение скоростей кровотока и повышение периферического сопротивления, но и значимые нарушения адаптационного резерва системы микроциркуляции.

Ключевые слова: мочевая кислота, метаболический синдром, микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, высокочастотная ультразвуковая доплерография.

Analysis of literature of the recent years shows that there are many epidemiological reports approving the association of giperurikemia with cardio-metabolic diseases. However pathogenic mechanisms that make this link have to be specified. The question of high concentration of uric acid influence on the state of microcircular blood flow remains still open. As it is one of the main parts of blood circulation system. The aim of this research is to investigate the influence of giperurikemia on functional measures of microcirculatory system of people with metabolic syndrome (MS). 34 men with light form of gout were examined and the metabolic syndrome was verified according to diagnostic criterial. The group consisted of 16 men with MS without external exchange of purines. With help high-frequency ultrasound dopplerography and with use of functional tests it was stated that giperurikemia leads to a more expressed remodeling of microcapilar channel. Among the group of people with pathology it was found out not only the decrease of blood flow speed and increase of peripheral resistance, but also a significant violation of adaptive reserve of microcirculatory system.

Key words: uric acid, metabolic syndrome, microcirculation, endothelial dysfunction, high-frequency ultrasound dopplerography.

МС считается всемирной эпидемией с высокой социально-экономической значимостью и определяется как кластер независимых взаимосвязанных факторов, которые повышают риск развития кардиоваскулярной патологии и сахарного диабета 2 типа. По данным одного из мета-анализов МС связан с 2-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 5-кратным увеличением риска сахарного диабета 2 типа и 1,5-кратным увеличением

смертности от всех причин [1]. Крупномасштабное многонациональное международное исследование INTERHEART показало, что наличие МС более чем в 2,5 раза повышает риск возникновения острого инфаркта миокарда [2].

Основными компонентами МС являются дислипидемия: повышенный уровень триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериальная гипертензия, дисрегуляции

гомеостаза глюкозы и абдоминальное ожирение. В последнее время другие нарушения, такие как хроническое провоспалительное и протромботическое состояния, неалкогольная жировая болезнь печени и апноэ сна рассматриваются как дополнительные компоненты к синдрому, что делает его определение еще более сложным [3].

Рядом исследований выявлена тесная взаимосвязь нарушений пуринового обмена с отдельными компонентами МС. В репрезентативной выборке взрослого населения США (NHANES III) встречаемость МС существенно возросла с увеличением уровня уратов сыворотки: с 19% при показателях мочевой кислоты (МК) менее 6 мг/дл до 71% для уровня МК 10 мг/дл или выше. Распространенность МС составляет 63% среди больных с подагрой против 25% среди лиц без подагры. Аналогичные результаты при мультицентровом исследовании были получены В.Г. Барсковой и соавт. [4], которые, обобщив данные 12 независимых медицинских центров различных регионов России, показали, что МС у больных подагрой встречается в среднем в 57% случаев. Было высказано предположение, что гиперурикемию следует рассматривать как неотъемлемую часть или суррогатный маркер для МС [5]. В 2002 г. гиперурикемия также была предложена Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) в качестве одного из основных критериев МС.

На протяжении многих десятилетий недооценивалось значение микроциркуляторных расстройств в патогенезе кардиометаболических заболеваний. Основной ролью системы микроциркуляции является обеспечение оптимального обмена газов, питательных веществ и метаболитов между кровью и окружающими тканями. Также немаловажное значение отводится участию системы микроциркуляции в ограничении значимых колебаний гидростатического давления в тонкостенных капиллярах. Это достигается на уровне артериол через поддержание оптимального сосудистого тонуса, что делает микрососуды важным местом регулирования локального и общего периферического сопротивления и, следовательно, артериального давления [6].

Регуляция тканевого кровотока и сосудистого сопротивления осуществляется за счет локальных, нейрогуморальных и миогенных механизмов. Эндотелиальные клетки поддерживают тонус сосудов, синтезируя сосудосуживающие

(тромбоксан A_2 , эндотелин-1, простагландин H_2) и сосудорасширяющие (оксид азота (NO), простагландин I_2 , эндотелиальный гиперполяризующий фактор – EDHF) средства.

Все больше экспериментальных исследований демонстрируют, что нарушения в структуре и функции микрососудов играют ключевую роль в патогенезе кардиометаболических заболеваний. Микрососудистая дисфункция выявлена у лиц с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, а также при наличии избыточной массы тела при отсутствии резистентности к инсулину и гипертонии [7]. Т.А. Вауег и соавт. показано, что кровоток в скелетных мышцах и коронарных микрососудах отрицательно коррелирует с резистентностью к инсулину, наличием ожирения и диабета 2 типа как в покое, так и при повышенных метаболических потребностях [8]. M.G. Clark [9] установил, что изменения капиллярной перфузии скелетных мышц негативно влияют на поглощение кислорода и инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы.

В патологический процесс также вовлекаются эндотелий-опосредованные сосудодвигательные реакции. Снижение доступности эндогенных вазодилататоров, необходимых для поддержания оптимального сосудистого тонуса и тканевого кровотока, связаны с усиленной продукцией активных форм кислорода в ответ на повышение уровня провоспалительных цитокинов, адипокинов и свободных жирных кислот [10]. Нарушения эндотелий-зависимой NO-опосредованной дилатации у пациентов с кардио-метаболическими заболеваниями выявлены как в более крупных артериях с использованием пробы с реактивной гиперемией, так и в микрососудистом русле с помощью неинвазивной визуализации кожи и более глубоких тканей [11]. P.M. Vanhoutte и соавт. [12] обнаружили изменения в не-NO-опосредованной вазодилатации, связанной с гиперполяризацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, при таких патологических состояниях, как диабет, ожирение и инсулинорезистентность.

Воспалительная реакция в качестве основного механизма для индукции подагры также, возможно, способствует сосудистым эффектам гиперурикемии. В качестве антиоксиданта МК уменьшает активность супероксид-аниона и, следовательно, может иметь защитную роль в воспалении и сосудистой дисфункции. Однако высокий уровень уратов в то же время является

посредником производства аминокарбонильных радикалов, которые оказывают прооксидантное воздействие на некоторые молекулы, включая липопротеиды низкой плотности, а в особых условиях уменьшают биодоступность NO путем преобразования его в глутатион [5].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют, что у больных МС есть много факторов, которые могут повлиять на оптимальное функционирование периферического микрокровотока. С учетом часто встречающегося нарушения обмена пуринов у этой категории пациентов остается открытым вопрос о вкладе сопутствующей подагры в расстройства регионарной гемодинамики, непосредственно влияющей на течение заболевания. Экспериментальные и клинические исследования подчеркивают важность детального изучения механизмов, которые регулируют тканевую перфузию с целью разработки новых терапевтических стратегий, ориентированных на микроциркуляторный уровень.

Цель исследования. Изучить состояние регионарной микрогемодинамики у больных МС. Оценить вклад сопутствующей подагры в процессы регуляции тканевого кровотока у больных МС.

Материалы и методы

Обследовано 50 мужчин (средний возраст $63,5 \pm 1,0$ лет), у которых в соответствии с критериями Adult Treatment Panel III (окружность талии (ОТ) >102 см; уровень ТГ >150 мг/дл; уровень ХС ЛПВП <40 мг/дл; артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст.; уровень гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) верифицирован МС.

У 34 больных, вошедших в исследование, согласно классификационным критериям S. Wallace и соавт. [13], диагностирована первичная подагра, на основании чего сформировано 2 группы: I – МС ($n = 16$), II – МС+подагра ($n = 34$). Группы не были сопоставимы по возрасту: $61,4 \pm 1,3$ и $64,5 \pm 1,2$ ($p > 0,05$). Согласно анамнестическим данным, впервые выявленное повышение уровня МК предшествовало или совпадало по времени с дебютом артериальной гипертензии, нарушением углеводного и липидного обмена. Длительность подагры на момент обследования составила $9,7 \pm 0,5$ года.

Критериями исключения из исследования являлись: острый подагрический артрит, вторичная подагра, острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в фазе обострения.

Всем пациентам проводили обследование, включающее общеклинический анализ крови и мочи; биохимическое исследование с определением концентрации глюкозы, МК, общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП, ТГ. Активность воспалительного процесса оценивали по уровню С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фибриногена, сиаловых кислот (СК). Выраженность повреждения сосудистой стенки определяли по количеству циркулирующих в крови эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методу J. Hladovec [14].

Анализ показателей микроциркуляции проводили с помощью высокочастотной ультразвуковой доплерографии (аппарата Минимакс-Допплер-К). Определяли линейную (V_{as} , см/с) и объемную (Q_{as} , мл/мин) скорости кровотока, индекс периферического сопротивления (RI).

Для оценки механизмов регуляции тканевого микрокровотока применяли функциональные пробы (постуральную, гиперкапническую, гипервентиляционную, холодовую). Проведение всех проб начиналось с регистрации исходных доплерографических показатели в области ногтевого валика среднего пальца кисти. При постуральной пробе рука пациента свешивается с кушетки и находится в этом положении в течение минуты, после чего укладывается при помощи исследователя в исходную позицию. Реакцию расценивали как адекватную, если при повторном тестировании фиксировалось повышение Q_{as} на 30–45% от исходного и снижение RI. Гиперкапническая проба считалась адекватной, если 30 секундная задержка дыхания вызывала снижение RI и повышение Q_{as} на 20–30%. Адекватным критерием гипервентиляционной пробы было повышение RI и снижение Q_{as} на 20–30% после 2-минутного форсированного дыхания. Холодовую пробу проводили с полным погружением кисти на одну минуту в холодную воду с температурой $2-4^{\circ}\text{C}$ и поминутной регистрацией изменений Q_{as} в контралатеральной верхней конечности. Исследование выполнялось при температуре в помещении около $20-25^{\circ}\text{C}$. В течение 15 минут до начала диагностики пациент находился в спокойном состоянии, исключалась физическая активность. За два часа до исследования испытуемый не должен был принимать пищу, курить. За двое суток отменялся прием всех вазоактивных препаратов.

Полученные результаты сопоставляли с данными аналогичных функциональных проб у здоровых лиц – группа III ($n = 30$).

Полученные результаты были обработаны с помощью прикладной программы Statistica for Windows 7.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова – Смирнова. Характеристики выборок были представлены в виде средней (M) $\pm$ стандартной ошибки среднего значения (m). Сравнения двух несвязанных групп проводили по критерию Манна – Уитни (для данных, распределение которых отличалось от нормального) и t-критерия Стьюдента (для данных из совокупностей с распределением близким к нормальному). Для анализа силы и направления связи количественных признаков выборочных данных из совокупностей с нормальным распределением или без него применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализируя степень выраженности компонентов МС, установлено, что группа больных подагрой характеризовалась достоверно более высокими показателями ОТ, гликемии натощак и ДАД (табл. 1). Отсутствие значимых различий по остальным параметрам, вероятнее всего, связано с небольшим количеством наблюдений.

Аналогичная закономерность выявлена и по другим лабораторным данным. Так, показатели, характеризующие системное воспаление, были ниже у пациентов без нарушений пуринового обмена: СРБ – $2,3 \pm 0,4$ и $12,2 \pm 2,5$ мг/л, СК – $2,4 \pm 0,1$ и $3,4 \pm 0,1$ моль/л, СОЭ – $7,6 \pm 0,7$ и $23,2 \pm 1,9$ мм/ч, фибриноген – $2,4 \pm 0,2$ и $5,2 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,05$), ЦИК – $49,8 \pm 2,3$ и $51,4 \pm 3,1$ опт. ед. ($p > 0,05$). Гиперэндотелиоцитемия была достоверно более выражена у обследуемых II группы – $6,9 \pm 0,8$ и $13,2 \pm 1,2 \times 10^4$ /л ($p < 0,05$).

У подавляющего большинства (72,2%) больных II группы на момент обследования диагностирована гиперурикемия. Средний уровень МК составил: I – $291,5 \pm 8,5$, II – $490,4 \pm 19,4$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Повышенное содержание уратов в сыворотке напрямую отражалось на активности воспалительного процесса и выраженности повреждения эндотелиальной выстилки сосудов, что подтверждено наличием достоверной корреляционной взаимосвязи между концентрацией МК и уровнем СРБ ($r = 0,59$; $p < 0,001$), фибриногена ($r = 0,45$; $p < 0,05$), СОЭ ($r = 0,69$; $p < 0,001$), ЦИК ($r = 0,46$; $p < 0,05$), ЦЭК ($r = 0,64$; $p < 0,05$).

При исследовании тканевого кровотока установлено, что доплерографические показатели в исследуемых группах I и II были значительно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2). У пациентов без нарушений обмена пуринов выявлено умеренное снижение линейной и объемной скоростей микрокровоотока: Vas была ниже на 32,4% в области ногтевого валика и на 20,6% в области тыла кисти, Qas, соответственно, падала на 21,7% и на 15,8 % ($p < 0,05$), что сопровождалось закономерным повышением сосудистого сопротивления: RI по сравнению с группой контроля был больше на 23,6% и 25% в диагностируемых областях ($p < 0,05$). Исследование системы кожной микроциркуляции больных МС и подагрой показало более значимое снижение скоростных характеристик: ногтевое ложе – $\Delta Vas = 46,3\%$, $\Delta Qas = 35,9\%$; тыл кисти – $\Delta Vas = 38,5\%$, $\Delta Qas = 37,9\%$, при увеличении RI на 32,7 и 43,8% (см. табл. 2).

Взаимосвязь уровня МК с Qas ($r = -0,57$; $p < 0,05$) и Vas ($r = -0,77$; $p < 0,05$) в области ногтевого валика в группе больных указывает на отягощающий вклад гиперурикемии в процессы ремоделирования микрососудистого русла.

Таблица 1

Основные маркеры метаболического синдрома в исследуемых подгруппах

Показатель	МС (n = 16)	МС + подагра (n = 34)
ОТ, см	$103,4 \pm 2,1$	$110,5 \pm 1,9^*$
ТГ, ммоль/л	$2,5 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$
Мах. САД, мм рт. ст.	$144,3 \pm 3,4$	$145,4 \pm 2,7$
Мах. ДАД, мм рт. ст.	$91,4 \pm 2,2$	$92,3 \pm 2,0^*$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$6,1 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,2^*$

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; различия по сравнению с данными лиц I группы: * – $p < 0,05$.

Скоростные показатели микроциркуляторного кровотока в исследуемых группах

Группы/Показатель			Qas (мл/мин)	Vas(см/с)	RI
Ногтевое ложе	1.	Здоровые	0,106±0,002 *2,3	2,003±0,051 *2,3	0,55±0,01 *2,3
	2.	МС	0,083±0,002 *1,3	1,354±0,027 *1,3	0,68±0,03 *1
	3.	МС + Подагра	0,068±0,003 *1,2	1,075±0,021 *1,2	0,73±0,01 *1
Тыльная поверхность кисти	1.	Здоровые	0,095±0,002 *2,3	1,693±0,029 *2,3	0,48±0,01 *2,3
	2.	МС	0,08±0,001 *1,3	1,344±0,027 *1,3	0,6±0,02 *1,3
	3.	МС + Подагра	0,059±0,002 *1,2	1,042±0,02 *1,2	0,69±0,01 *1,2

* – различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Исследование адаптационного резерва системы микроциркуляции выявило в исследуемых группах ряд значимых изменений. При проведении постуральной пробы, позволяющей оценить веноартериальные реакции сосудов микроциркуляторного русла, у всех обследуемых группы контроля определялось адекватное повышение Qas в области ногтевого валика на 38,8%, сопровождающееся закономерным снижением RI на 6,6%. Средний прирост Qas в группах I и II был значимо ниже, чем у здоровых лиц, однако достоверно не отличался друг от друга: 28,9 и 25,7% ($p > 0,05$) (рис. 1). Увеличение скорости кровотока сопровождалось сопоставимым падением периферического сосудистого сопротивления: – 4,2 и – 4,5% ($p > 0,05$) (рис. 2). Динамика Qas в ходе данной пробы у больных подагрой зависела от уровня общего ХС ($r = -0,61$; $p < 0,05$), МК ($r = -0,74$; $p < 0,05$), СРБ ($r = -0,41$; $p < 0,05$), ЦЭК ($r = -0,72$; $p < 0,001$).

Симпатическую регуляцию тканевого микроциркуляторного кровотока изучали с помощью проведения дыхательных проб. Расширение сосудов кожи вследствие гиперкапнии (задержки дыхания) обусловлено ослаблением на них симпатических влияний. Напротив, симпатической активацией, а также прямым действием кислорода на гладкомышечные клетки сосудов или его опосредованным влиянием через уменьшение концентрации вазодилататоров и увеличение вазоконстрикторов объясняют сокращение сосудов кожи при проведении пробы с гипервентиляцией (форсированным дыханием).

Повышение напряжения углекислого газа в крови приводило к вазодилатации капиллярной сосудистой стенки и сопровождалось ростом Qas во всех группах, однако в разной степени. ΔQas у здоровых лиц была максимальной – 25,0%, RI при этом снижался на 9,0%. У пациентов без нарушений пуринового обмена Qas повышалась

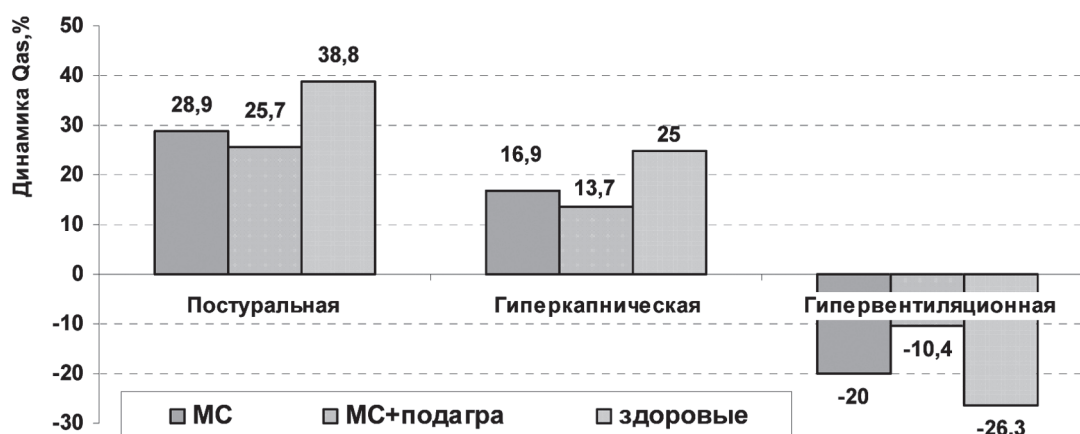


Рис. 1. Динамика Qas по результатам функциональных проб в исследуемых группах

в меньшей степени (16,9%), RI в данной группе упал на – 3,1%. У больных подагрой особо обращало на себя внимание парадоксальное повышение периферического сопротивления на 2,7% при минимальном росте Qas (13,7%) в сравнении с остальными группами ($p < 0,05$).

У пациентов II группы установлена обратная зависимость вазодилатационного потенциала с уровнем ТГ ($r = -0,48$; $p < 0,05$), МК ($r = -0,42$; $p < 0,05$), ЦЭК ($r = -0,41$; $p < 0,05$).

При выполнении функциональной пробы с форсированным дыханием наиболее выраженное снижение тканевой микрогемодикуляции (–26,3%) зарегистрировано в группе здоровых лиц, регионарное сосудистое сопротивление при этом выросло на 17%. У больных без ассоциированной подагры скорость кожного кровотока уменьшилась на 20%, что было значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Повышение RI у этих пациентов было не таким выраженным и составило 9,9%. На фоне роста RI на 6,1% 2-минутная гипервентиляция привела к снижению Qas в группе пациентов с нарушением обмена пуринов всего лишь на 10,4%. Показатели этой группы были минимальными и значимо отличались от остальных групп.

При корреляционном анализе в группе больных подагрой выявлена взаимосвязь реактивности на гипоксическую нагрузку с уровнем глюкозы крови натощак ($r = 0,57$; $p < 0,05$), МК ($r = 0,83$; $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,52$; $p < 0,05$), СОЭ ($r = 0,6$; $p < 0,01$), ЦЭК ($r = 0,62$; $p < 0,05$).

Раздражение терморецепторов в процессе холодного воздействия за счет симпатической активации приводит к спазму сосудов (артерий,

артериол, артериоло-венулярных анастомозов), что сопровождается повышением сопротивления току крови, внутрисосудистого давления и, как следствие, увеличением концентрации катехоламинов, которые путем последовательной стимуляции β_2 - и α_2 -адренорецепторов вызывают вазодилатацию за счет высвобождения эндотелиальными клетками NO. Таким образом, по данным холодной пробы можно не только судить о состоянии адренергических механизмов регуляции тонуса микрососудов, но и косвенно оценить их эндотелий-зависимый потенциал.

В группе здоровых лиц при погружении кисти в холодную воду в коже контралатеральной конечности регистрировалось снижение Qas на 14,0% по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). После прекращения холодного воздействия отмечалось постепенное увеличение скоростных показателей с достижением максимального значения в 112% от фонового к концу 3 минуты. Затем Qas постепенно снижалась, достигая значений, достоверно не отличающихся от исходных, на 6 минуте (рис. 3). У пациентов I группы был несколько иной характер реакции. Редукция Qas составила 8,5%, максимальный прирост в 108,4%, зарегистрированный на 4 минуте, достоверно отличался от аналогичного показателя группы контроля ($p < 0,05$). В группе больных МС, ассоциированным с подагрой, снижение Qas составило 7,4% и было наименьшим среди всех обследуемых ($p < 0,05$). Максимальная амплитуда реакции, зафиксированная также на 4 минуте, была значимо ниже в сравнении с остальными группами и составила 7,0% ($p < 0,05$).

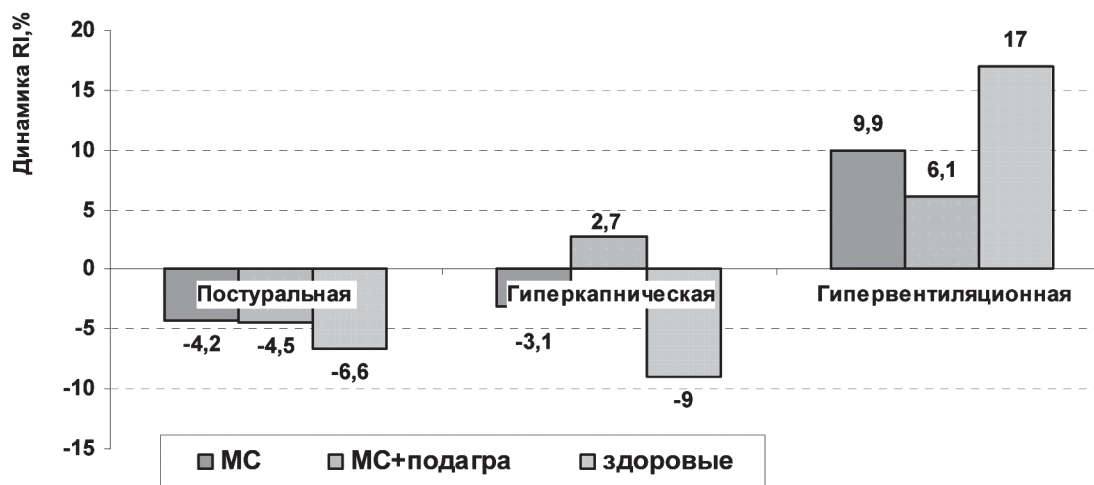


Рис. 2. Динамика RI по результатам функциональных проб в исследуемых группах

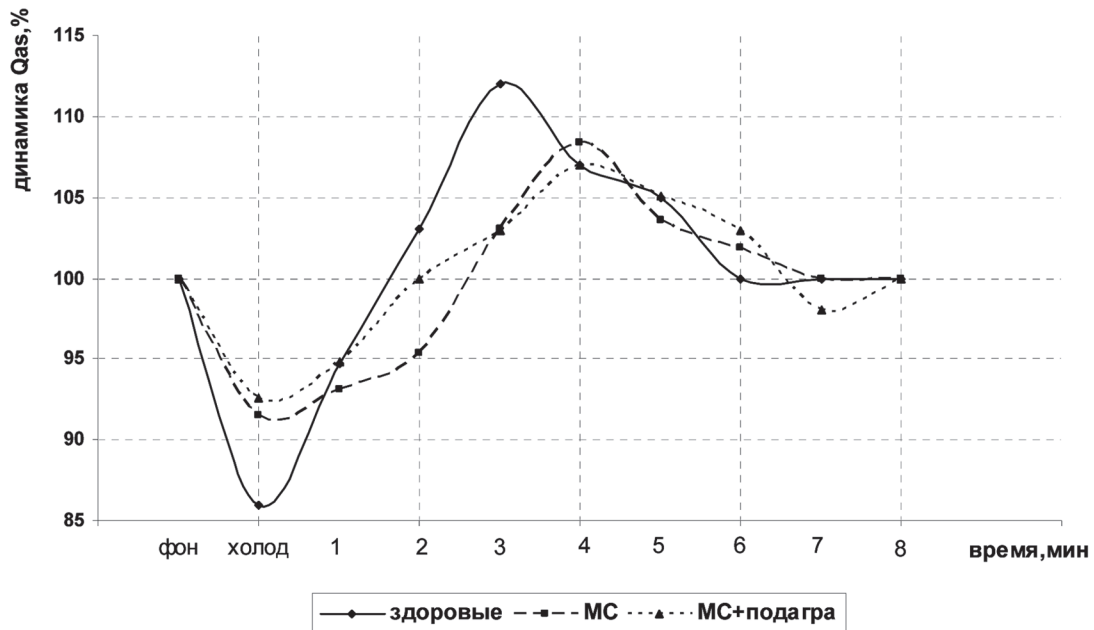


Рис. 3. Динамика Qas в ходе холодовой пробы в исследуемых группах

Средний прирост скорости кровотока (уровень эндотелий-зависимой вазодилатации) по результатам данной пробы в группе больных с подагрой значимо коррелировал с уровнем ХС ($r = -0,47$; $p < 0,05$), МК ($r = -0,88$; $p < 0,001$), СРБ ($r = -0,47$; $p < 0,05$), СОЭ ($r = -0,53$; $p < 0,05$), ЦЭК ($r = 0,78$; $p < 0,001$).

Заключение

Хорошо известно, что гиперурикемия индуцирует большое количество трансформаций на клеточном уровне в сосудистой ткани, которые могут быть потенциальным связующим звеном подагры и кардиометаболических заболеваний [15]. Активность одного из этих механизмов, воспаления, значимо преобладала в группе больных подагрой. Повышение маркеров системного воспаления (СРБ, СК, СОЭ, фибриноген, ЦИК) происходило параллельно с прогрессированием гиперурикемии.

Также у пациентов с нарушенным обменом пуринов средние показатели глюкозы крови натощак были достоверно выше, чем в I группе, что обычно считается причиной сниженного клиренса МК вследствие гиперинсулинемии. Одним из возможных объяснений связи между увеличением ОТ у больных подагрой и гиперурикемией может стать то, что повышенный уровень МК предрасполагает к увеличению производства цитокинов и снижению секреции адипонектина, основной функцией которого является окисление и расщепление жиров, что в свою очередь предотвращает развитие ожирения [16].

Результаты нашего исследования еще раз подтвердили роль гиперурикемии в нарушении целостности сосудистого эндотелия. Количество ЦЭК у обследуемых группы II значимо превышало аналогичный показатель группы сравнения. Морфологические изменения не могли не отразиться на его функциональных способностях. Уровень эндотелий-зависимой вазодилатации по данным холодовой пробы в группе больных подагрой был минимальным и зависел от концентрации МК и активности воспалительного процесса.

Доказано, что МК, несмотря на свои антиоксидантные свойства, при определенных условиях непосредственно реагирует с разными химическими веществами, включая эндогенные вазодилататоры. Ураты уменьшают биодоступность NO, имеющего важное значение для сосудистой релаксации, путем снижения его продукции эндотелием и преобразованием в другие молекулы, такие как глутатион [17]. МК и повышенная активность ксантиноксидазы (фермента, который приводит к ее гиперпродукции) как изолированно, так и посредством кумулятивного действия могут вызывать окислительный стресс, способствующий инсулинорезистентности, воспалению, гиперактивности ренин-ангиотензин альдостероновой системы и прогрессированию дисфункции эндотелия, что, в конечном счете, ускорят развитие и прогрессирование коморбидных состояний у больных подагрой [18]. Недостаточная, а в некоторых случаях парадоксальная динамика Qas и RI в ходе

постуральной, гиперкапнической и гипервентиляционной пробы у больных с нарушенным обменом пуринов может свидетельствовать о масштабах ремоделирования стенки сосуда с вовлечением в патологический процесс всех регуляторных механизмов. Полученные данные дают возможность считать МК новым потенциальным маркером микрососудистой дисфункции у больных МС.

Учитывая тот факт, что изменения структуры и функции сосудов микроциркуляторного русла являются предиктором субклинических нарушений системного кровотока, внедрение в клиническую практику таких методов исследования, как высокочастотная ультразвуковая доплерография позволяет выявить начальные признаки микроангиопатий, обеспечивает понимание последовательности патологических событий, что лежит в основе обоснованных терапевтических вмешательств у пациентов с МС.

Выводы

У больных МС нарушенный обмен пуринов сопутствует более выраженным расстройствам регионарной гемодинамики, что может быть следствием нарушений процессов регуляции тканевого кровотока, опосредованных гиперурикемией.

Литература

1. *Mottillo, S.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. Vol. 56. – P. 1113–1132.
2. *Mente, A.* INTERHEART Investigators. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries / A. Mente [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2390–2398.
3. *Kassi, E.* Metabolic syndrome: definitions and controversies / E. Kassi [et al.] // BMC Med. – 2011. – № 9. – P. 48.
4. *Барскова, В.Г.* Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования / В.Г. Барскова [и др.] // Научн.-практ. ревматол. – 2012. – Т. 50. – № 6. – С. 15–18.
5. *Jin, M.* Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases / Ming Jin [et al.] // Front Biosci. – 2012. – Vol. 17. – № 1. – P. 656–669.
6. *Musa, M.G.* The microvasculature: a target for nutritional programming and later risk of cardio-metabolic disease / M.G. Musa, C. Torrens, G.F. Clough // Acta Physiologica. – 2014. – Vol. 210. – № 1. – P. 31–45.
7. *De Boer, M.P.* Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension / M.P. De Boer [et al.] // Microcirculation. – 2012. – № 19. – P. 5–18.
8. *Bauer, T.A.* Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes / T.A. Bauer [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – № 30. – P. 2880–2885.
9. *Clark, M.G.* Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle / M.G. Clark // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 295. – P. 732–750.
10. *Goodwill, A.G.* Oxidant stress and skeletal muscle microvasculopathy in the metabolic syndrome / A.G. Goodwill, J.C. Frisbee // Vasc. Pharmacol. – 2012. – Vol. 57. – P. 150–159.
11. *Kabutoya, T.* The time course of flow-mediated vasodilation and endothelial dysfunction in patients with a cardiovascular risk factor / T. Kabutoya [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2012. – № 6. – P. 109–116.
12. *Vanhoutte, P.M.* Endothelial dysfunction and vascular disease / P.M. Vanhoutte [et al.] // Acta Physiol. (Oxf). – 2009. – Vol. 196. – P. 193–222.
13. *Wallace, S.L.* Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout / S.L. Wallace [et al.] // Arthr. Rheum. – 1977. – Vol. 20. – P. 895–900.
14. *Петрищев, Н.Н.* Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев [и др.] // Клин. лаб. диагност. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
15. *Chaudhary, K.* Uric Acid – Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome / K. Chaudhary [et al.] // Cardiorenal Med. – 2013. – Vol. 3. – P. 208–220.
16. *Sowers, J.R.* The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome / J.R. Sowers, A. Whaley-Connell, M.R. Hayden // Cardiorenal Med. – 2011. – № 1. – P. 5–12.
17. *Zharikov, S.* Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells / S. Zharikov [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2008. – Vol. 295. – № 5. – P. 1183–1190.
18. *George, J.* Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress / J. George, A. Struthers // Vasc. Health Risk Manag. – 2009. – № 5. – P. 265–272.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН

*Н.И. Глушков, М.А. Иванов, П.Б. Бондаренко, В.В. Зайцев, Т.А. Новицкая, Н.С. Коплярова,
Ж.М. Пиханова, А.С. Шаповалов, М.А. Афлитонов, А.В. Гурина*

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

RISK FACTORS OF DEVELOPMENT AND PECULIARITIES OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN WOMEN

*N.I. Glushkov, M.A. Ivanov, P.B. Bondarenko, V.V. Zaycev, T. A. Novitskaya, N.S. Kopyarova,
Zh. M. Pikhanova, A.S. Shapovalov, M.A. Aphlitionov, A.V. Gurina*

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

© Коллектив авторов, 2014

В настоящей работе анализируются наблюдения над 70 женщинами с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (основная группа), а также 30 пациентками, оперированными по поводу нарушений коронарного кровотока (контрольная группа). Учитывались факторы риска атеросклероза и их влияние на развитие атеросклероза. Отмечено влияние дислипидемии на тяжелое течение периферического атеросклероза. Аналогичным образом сказывалось влияние артериальной гипертензии (даже в контролируемом варианте). Декомпенсированный вариант течения сахарного диабета негативно влиял на атеросклеротические поражения артерий конечностей.

Ключевые слова: периферическая артериальная болезнь, женщины, факторы риска

In this paper we present the data of examinations of 70 women with atherosclerotic lesion of arteries of the lower extremities (the treatment group), and 30 female patients, who underwent interventions on the subject of the coronary blood flow disturbances (the control group), provided the basis of this study. The risk factors for atherosclerosis and their influence on the development of atherosclerosis were recognized. Signs of dyslipidemia reliably contributed to the severe course of the peripheral arterial disease. Arterial hypertension had similar effect (even in the controlled cases). Decompensation of diabetes mellitus exerts negative impact upon the course of the atherosclerotic lesion of arteries of extremities.

Key words: peripheral atherosclerotic disease, women, risk factors.

Введение

Последние годы характеризуются увеличением числа больных с распространенным атеросклерозом; растет и встречаемость периферической артериальной болезни (РАД) [1]. В проводимых исследованиях роль и значение РАД в отношении качества жизни, социальной активности, выживаемости, развития осложнений трактуется неоднозначно, однако указанное заболевание является предиктором развития инфаркта миокарда и неблагоприятных последствий цереброваскулярной болезни [2]. Существуют неодинаковые точки зрения на влияние факторов риска РАД у мужчин и женщин, а также на гендерные различия течения периферической артериальной болезни, в т.ч. в послеоперационном периоде [3]. Помимо общепринятых факторов риска РАД у женщин, выделяют и специфические обстоятельства, которые не-

достаточно изучены, поскольку аналитические исследования преимущественно охватывают лиц мужского пола [4]. Определенные факторы риска относятся к модифицируемым, что необходимо учитывать при составлении программы лечения и реабилитации [5].

Полностью нельзя опровергнуть вероятность большей частоты РАД у женщин; на фоне длительного времени преобладания асимптомного течения с последующим быстрым развитием критической ишемии нелегко определить с оптимальными способами оказания помощи [6, 7]. Особенности развития РАД у женщин отображаются и на перспективах лечения. Неоднозначны существующие представления об итогах реконструктивных вмешательств по поводу РАД у лиц женского пола [8].

Поражение магистральных артерий у женщин прогрессирует в более позднем возрас-

те и отличаются «злокачественным» течением [9, 10]. Неудовлетворительный в ряде случаев прогноз требует уточнения основных факторов, предрасполагающих к развитию атеросклеротического процесса у женщин.

Цель исследования. Изучить факторы риска и особенности течения периферической артериальной болезни (PAD) у лиц женского пола.

Материалы и методы

В основу работы легли наблюдения над 70 женщинами в возрасте от 30 до 70 лет с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (основная клиническая группа), а также 30 лиц женского пола, оперированных по поводу нарушений коронарного кровообращения (контрольная группа). Учитывались факторы риска PAD и их влияние на развития заболевания, наличие в анамнезе использования гормональных контрацептивов, гормонозаместительной терапии и статинов, индекс массы тела, раннее развитие менопаузы, признаки гирсутизма как проявление эндокринных расстройств, характер поражения измененного сегмента артерий (окклюзия, субокклюзия, умеренный стеноз – 50–70%), вариант течения сахарного диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии. В ходе исследования использованы данные дуплексного сканирования, ангиографии, КТ-ангиографии.

Статистическая обработка. При осуществлении статистического анализа решались следующие задачи: 1) организация базы данных, содержащей совокупность результатов проведенного наблюдения. Статистическое описание распределения и получения аналитических группировок; 2) статистическая проверка выдвигаемых в ходе анализа рабочих гипотез, численное описание закономерностей и условий, связывающих факторные и результативные учетные признаки. Полученная в ходе исследования информация подверглась статистической оценке качественной и количественной репрезентативности с помощью непараметрического критерия согласия Пирсона χ^2 и вычислявшихся на его основе критериев взаимной сопряженности, позволявших оценивать силу статистической связи. Расчет проводился в среде Microsoft Excel. Для статистической меры связи использовался скорректированный коэффициент сопряжения корреляции Пирсона. Оценка доверительной значимости коэффициента сопряженности проводилась на основе статистической значимости

критерия χ^2 . Достоверным считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Значительное влияние на течение периферического атеросклероза у женщин оказывает повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов: у половины обследованных больных имел место окклюзионный характер поражения ($p = 0,0004$; рис. 1).

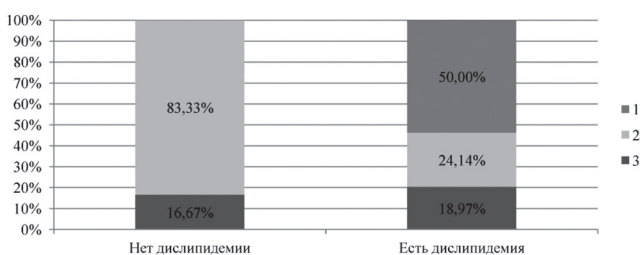


Рис. 1. Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и наличия дислипидемии ($p = 0,0004$).

По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стенотического поражения артерий.

На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

Артериальная гипертензия (АГ) (как контролируемая, так и резистентная) достоверно ($p = 8,90E-005$) увеличивала вероятность тяжелого течения атеросклеротического процесса: окклюзионные изменения периферических артерий встречались в четыре раза чаще стенотических у пациенток с неконтролируемой формой гипертонической болезни (рис. 2).

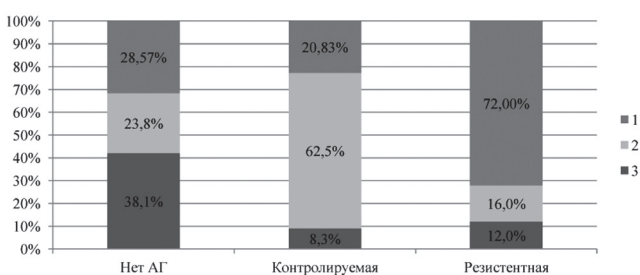


Рис. 2. Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и артериальной гипертензии у лиц из основной группы ($p < 0,05$). По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза артерий.

На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

В ходе исследования было выявлено, что у 77,78% больных с резистентным к медикаментозной терапии сахарным диабетом (СД) наблюдалось тяжелое течение облитерирующего процесса периферических артерий ($p = 0,0009$; рис. 3).

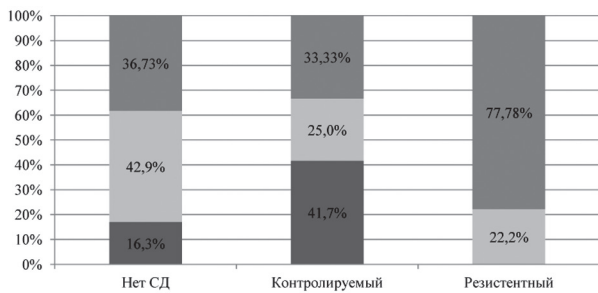


Рис. 3. Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и сахарного диабета ($p = 0,0009$).

По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза периферических артерий.

На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

Анализ эффективности приема статинов показал значительное снижение вероятности окклюзии периферических артерий в случае использования названных лекарственных средств: отсутствие критического стеноза выявлялось в четыре раза чаще у лиц, применявших данный вариант лечения ($p = 0,03$; рис. 4).

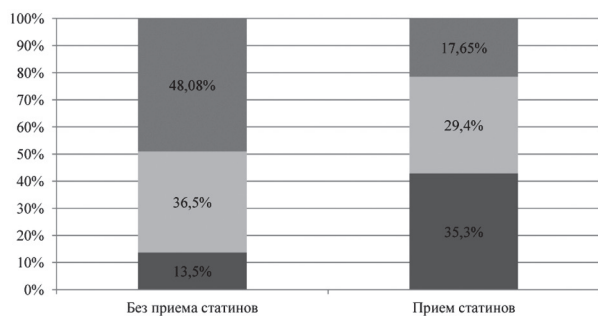


Рис. 4. Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и приема статинов у лиц из основной группы ($p = 0,03$). По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза периферических артерий. На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

У пациенток с мультифокальным атеросклеротическим процессом изменения со стороны периферических артерий оказались более выраженными: некритический характер стенотического поражения артериального русла регистрировался в десять раз реже, чем у пациенток без проявлений ишемической болезни сердца ($p = 0,009$; рис. 5).

В сравнительном плане в контрольной группе (с поражением коронарных сосудов) сахарный диабет не является статистически значимым фактором риска в отличие от артериальной гипертензии, которая в высокой степени располагала к ишемическим поражениям миокарда ($p = 0,0006$).

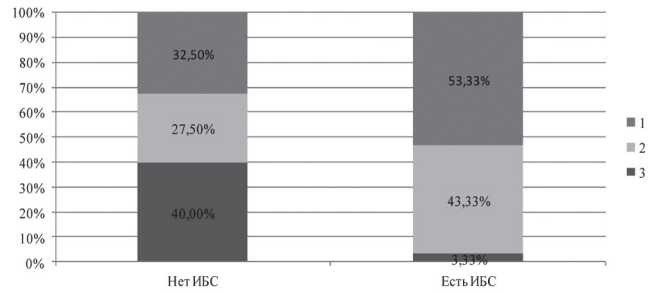


Рис. 5. Взаимосвязь степени стеноза периферических артерий и ишемической болезни сердца у лиц из основной группы ($p = 0,009$).

По оси ординат – количество больных (%) с разной степенью стеноза периферических артерий. На графике обозначена степень стеноза: 1 – окклюзия; 2 – субокклюзия; 3 – умеренная степень стеноза

Различные факторы риска predisполагают к развитию периферического атеросклероза [11, 12]. В значительной степени это касается изменений артериальной стенки у лиц женского пола. Среди общепринятых факторов риска обязательным являются обсуждения варианта артериальной гипертензии, которая может играть роль и в плане осложнений распространенного атеросклероза. По результатам гистологического исследования гипертоническая болезнь особенно значительно влияет на «злокачественное» течение окклюзионного процесса на уровне периферических артерий в случае неконтролируемого варианта колебаний артериального давления [13, 14]. В проведенном исследовании отмечены периоперационные колебания артериального давления, преимущественно среди женщин в возрасте более 70 лет, тогда как у мужчин подобные отклонения регистрируются чаще после 60 лет. У каждого второго мужчины с PAD зарегистрированы колебания артериального давления в периоперационном периоде, тогда как у женщин указанная особенность встречается в одном наблюдении из четырех. В анализируемых ранее исследованиях речь шла о факте артериальной гипертензии без уточнения ее разновидностей [15].

Не менее значимым признаком принято считать дислипидемию, в том числе повышение уровня триглицеридов, ЛПНП, снижение ЛПВП с учетом возможностей коррекции указанного фактора риска [16]. В нашем исследовании развитие окклюзионных поражений периферических артерий достоверно чаще встречались при условии измененного липидного спектра крови, что открывает возможности для корректирующих мероприятий профилактического плана.

Сахарный диабет предрасполагает к ишемическим нарушениям у больных PAD [17]. Не являются исключением и лица женского пола. Сопоставления влияния декомпенсированного и компенсированного вариантов сахарного диабета продемонстрировало более высокий риск первого из них в отношении осложнений периферического атеросклероза у обследованных пациенток. У пациенток, страдающих PAD, наблюдается более быстрое развитие функциональных расстройств со значительным снижением физического функционирования. Более значимые нарушения физического функционирования могут быть связаны с асимптомным течением PAD у лиц женского пола. Увеличение уровня выраженности воспалительного процесса в сосудистой стенке отражается на исходах вмешательств. Повышение уровня С-реактивного белка и фибриногена связано с ухудшением проходимости венозного трансплантата у женщин, которым производились реконструктивные вмешательства на фоне PAD.

Своеобразным камнем преткновения в плане назначения адекватного консервативного лечения у больных атеросклерозом периферических артерий является использование статинов (в т.ч. с учетом возможных отклонений печеночных тестов) [18]. По результатам состоявшегося исследования статины положительно сказывались на проходимости периферических артериальных сосудов, что дополнительно подтверждает их значительный лечебный потенциал у обозначенной категории больных.

Длительное время обсуждается взаимное влияние периферического атеросклероза и ИБС. Риск ИМ значительно возрастает при поражении периферических артерий [19]. С другой стороны, усложняющиеся артериальные проблемы следует рассматривать как следствие неуклонного прогрессирования мультифокального атеросклероза. В анализируемом исследовании была подтверждена взаимосвязь между наличием поражения артерий конечностей и постинфарктным атеросклерозом, а также стенокардией II – III функционального класса. Похожие результаты получены и в других исследованиях без подразделения на разновидность указанного заболевания [20].

Подводя итоги, следует охарактеризовать некоторые особенности обстоятельств риска и течения периферического атеросклероза у лиц женского пола, в частности ассоциации с ише-

мическими изменениями миокарда, негативным влиянием со стороны «злокачественной» артериальной гипертензии, дислипидемиями, а также неблагоприятно развивающегося сахарного диабета. При этом сохраняется возможность сдерживающего воздействия на периферическую окклюзионную болезнь посредством статинов.

Выводы

Отмечено существенное влияние артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии и приема статинов на течение атеросклеротического процесса на уровне нижних конечностей у женщин. У больных с ишемической болезнью сердца чаще встречаются окклюзии периферических артерий. Данные факторы важны в аспекте течения и прогноза заболевания и требуют более тщательной коррекции с достижением целевых значений артериального давления, глюкозы и липидов крови.

Литература

1. Vouyouka, A.G. Arterial vascular disease in women / A.G. Vouyouka, K.C. Kent // J Vasc Surg. – 2007. – Vol. 46. – P. 295–302
2. Gordon, T. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs / T. Gordon, W.B. Kannel // The Framingham study // JAMA. – 1972. – Vol. 221. – P. 661–666.
3. McDermott, M. Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning / M. McDermott, P. Greenland, K. Liu // J Am Geriatr Soc. – 2003. – Vol. 51. – P. 222–228.
4. Criqui, M. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease / M. Criqui, R. Langer, A. Fronek // N Engl J Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 381–386.
5. Fowkes, F.G. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study / F.G. Fowkes [et al.] // Am J Epidemiol. – 1992. – Vol. 135. – P. 331–340.
6. McDermott, M.M. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study / M.M. McDermott [et al.] // Circulation – 2000. – Vol. 101. – P. 1007–1012.
7. Caes, F. Small artery syndrome in women / F. Caes, B. Cham, P. Van den Brande // Surg Gynecol Obstet. – 1985. – Vol. 161. – P. 165–170.

8. *Lindgren, H.* Gender differences in outcome after stent treatment of lesions in the femoropopliteal segment / H. Lindgren [et al.] // *Scand J Surg.* 2012. – Vol. 101, № 3. – P. 177–183.
9. *Hooi, J.D.* Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study / J.D. Hooi [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2001. – Vol. 153. – P. 666–672.
10. *McDermott, M.M.* Women with peripheral arterial disease experience faster functional decline than men with peripheral arterial disease / M.M. McDermott [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 707–714.
11. *Adler, A.I.* Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes / A.I. Adler [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 894–899.
12. *Dogan, M.I.* Abdominal obesity is associated with a lower ankle-brachial index in women with polycystic ovary syndrome / M.I. Dogan, I. Tasci, F. Bulucu // *Angiology.* – 2013. – Vol. 64, № 2. – P. 105–111.
13. *Newman, A.* Lower extremity arterial disease in older hypertensive adults / A. Newman, K. Sutton-Tyrrell, L. Kuller // *Arterioscler Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 555–562.
14. *Vogt, M.T.* Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women / M.T. Vogt [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 465–469.
15. *Newman, A.B.* Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index / A.B. Newman [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 487–489.
16. *Sasaki, J.* Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low dose simvastatin / J. Sasaki [et al.] // *Circ J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 810–824.
17. *Tseng, C.H.* Prevalence and risk factors of peripheral arterial obstructive disease in Taiwanese type 2 diabetic patients / C.H. Tseng // *Angiology.* – 2003. – Vol. 54. – P. 331–338.
18. *McDermott, M.M.* Gender differences in cholesterol-lowering medication prescribing in peripheral artery disease / M.M. McDermott [et al.] // *Vasc Med.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 428–435.
19. *Agarwal, A.K.* Prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus and its correlation with coronary artery disease and its risk factors / A.K. Agarwal [et al.] // *Physicians India.* – 2012. – Vol. 60. – P. 28–32.
20. *Conen, D.* Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study / D. Conen [et al.] // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – P. 432–435.

М.А. Иванов

Тел.: 8-921-325-98-14

e-mail: iv30407302007@yandex.ru

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИБРЮШНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Е.А. Ерохина, Э.Э. Топузов, Р.Э. Топузов, О.Н. Кислицына

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

COMPLEX DIAGNOSTICS OF INTRAABDOMINAL COMPLICATIONS IN COLORECTAL CANCER SURGERY

E.A. Erokhina, E.E. Topuzov, R.E. Topuzov, O.N. Kislitsyna

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

© Коллектив авторов, 2014

В работе изучены результаты лечения больных, оперированных по поводу колоректального рака. Проведен анализ послеоперационных внутрибрюшных осложнений, обсуждаются сроки их появления и значимость первых клинических признаков. Оценено влияние пола и возраста на развитие осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, послеоперационный период, осложнения, диагностика.

We studied the outcome of patients undergoing surgery for colorectal cancer. Postoperative intra-abdominal complications were analyzed, the timing of their occurrence and significance of the first clinical signs was discussed. The influence of gender and age on the development of complications was evaluated.

Key words: colorectal cancer, postoperative period, complications, diagnostics.

Введение

Рак толстой кишки занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости во всем мире [1, 2]. Из-за трудностей диагностики большинство больных поступают в специализированные стационары в позднем периоде болезни [3]. В лечении колоректального рака ведущим является хирургическое вмешательство [4]. Результаты операции зависят от многих причин: длительности и стадии опухолевого процесса, опыта хирурга, сопутствующих заболеваний и особенно от характера послеоперационных внутрибрюшных осложнений (ПВБО), частота которых иногда достигает 30–40% [5, 6]. Современные медицинские технологии и опыт ведущих хирургов позволяют расширить объем оперативного вмешательства, однако и такие условия не исключают развитие ПВБО: перитонита, несостоятельности кишечных швов, абсцессов брюшной полости, перфораций острых язв, кишечной непроходимости, осложнений со стороны колостомы, кровотечений и др. [7, 8].

Диагностика ПВБО трудна даже с использованием компьютерной, магнитно-резонансной томографий, ультразвуковых методик и лапароскопии [9]. Тяжелое состояние больных, раздражение брюшины и кишечный парез после

хирургического вмешательства маскируют первые признаки развития осложнений, затрудняют диагностику и задерживают сроки их хирургической коррекции [10, 11].

Цель исследования – изучить возможности комплексной диагностики ПВБО для улучшения результатов хирургического лечения больных колоректальным раком.

Материал и методы

Изучены результаты лечения 1355 больных, перенесших хирургические вмешательства на толстой кишке по поводу верифицированного рака за период с 1999 по 2012 г. в хирургических клиниках СЗГМУ им. И.И. Мечникова и Александровской больницы № 17 Санкт-Петербурга. Гистологической структурой опухоли в 95% наблюдений явилась аденокарцинома различной степени дифференцировки. Мужчин было 580 (41,7%), женщин – 775 (58,24%). Большая часть больных (63,7%) оперирована по поводу злокачественных опухолей прямой и сигмовидной кишок.

В послеоперационном периоде ПВБО развились у 139 (10,2%) больных: мужчин было 79 (56,8%), женщин – 60 (43,1%) в возрасте от 35 до 89 лет. Средний возраст составил 67 ± 2 лет.

Характер послеоперационных внутрибрюшных осложнений представлен в таблице 1

Таблица 1

**Структура послеоперационных
внутрибрюшных осложнений в хирургии рака
толстой кишки**

Осложнение	Частота осложнения	
	п	%
Несостоятельность кишечных швов	54	38,8
Кишечная непроходимость	23	16,6
Абсцессы	14	10,0
Кровотечение	11	7,9
Перфорация острых язв	11	7,9
Перитонит без четко выявленного источника	10	7,2
Несостоятельность колостомы	8	5,8
Некроз низведенной кишки	5	3,6
Мезентериальный тромбоз	3	2,2
Всего	139	100%

Перед основной операцией пациентам проводилось комплексное обследование для определения локализации и гистологической структуры опухоли с использованием современных методик функциональной, лучевой и эндоскопической диагностики, исследования свертывающей системы, клинических и биохимических показателей крови и мочи, наличия сопутствующих заболеваний. Хирургические вмешательства выполнялись под общим обезболиванием.

С целью своевременного выявления послеоперационных осложнений, применялась схема

клинико-лабораторного мониторинга, включающая динамическое наблюдение за состоянием больных, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенологические методы, компьютерная томография. Особое внимание уделялось клиническим проявлениям и срокам развития осложнений. Статистический анализ исследования выполнен с помощью Microsoft Excel и пакета Statistica 6.0. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Частота послеоперационных осложнений у мужчин и женщин была неодинакова (табл. 2).

Анализ результатов исследования показал, что ПВБО с учетом объема и травматичности операций, развивались чаще у мужчин – 14,1%, чем у женщин – 7,7% ($p < 0,05$). Причем у мужчин увеличение осложнений наблюдалось преимущественно в возрасте 50–59 лет (24,0%). Замечено отличие и в характере осложнений: среди мужчин было больше больных с перитонитом без четко выявленного источника (80,0%), с кровотечениями (72,7%), абсцессами (64,0%).

Изучение зависимости частоты внутрибрюшных осложнений от расположения опухоли в толстой кишке показало, что они чаще развивались при первично-множественном раке и при локализации опухоли в поперечной ободочной кишке и селезеночном изгибе.

Анализ частоты послеоперационных внутрибрюшных осложнений в зависимости от вида операции представлен в таблице 3. Их количество варьировало от 3,9 до 28,6%. Большинство наблюдалось после операций с формированием кишечных соустьев – 12,0%.

Таблица 2

Частота развития послеоперационных внутрибрюшных осложнений у мужчин и женщин

Возраст	Мужчины				Женщины			
	всего оперировано		с осложнениями		всего оперировано		с осложнениями	
	п	%	п	%	п	%	п	%
30–39	8	0,5	2	25,0				
40–49	48	3,39	2	8,33	14	3,0	1	7,1
50–59	75	5,3	18	24,0	112	8,1	8	7,1
60–69	210	15	32	15,2	249	17,8	16	6,4
70–79	205	14,6	22	10,7	296	21,3	25	8,4
80 и старше	34	2,4	3	8,8	104	7,4	10	9,6
Всего	580	41,75	79	14,1	775	58,24	60	7,7
Итого	1355							

Частота послеоперационных внутрибрюшных осложнений в зависимости от вида оперативного вмешательства на толстой кишке

Вид операции	n больных	Число осложнений	
		n	%
Правосторонняя гемиколэктомия	209	22	10,5
Обходной илеотрансверзоанастомоз	67	5	7,4
Резекция поперечной ободочной кишки	28	8	28,6
Левосторонняя гемиколэктомия	87	10	11,5
Левосторонняя гемиколэктомия типа Гартмана	45	8	17,8
Резекция сигмовидной кишки	149	15	10,0
Резекция сигмовидной кишки типа Гартмана	95	6	6,3
Передняя резекция прямой кишки	139	15	10,7
Передняя резекция прямой кишки типа Гартмана	51	2	3,9
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	65	8	12,3
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	89	9	10,0
Субтотальная колэктомия	12	3	25,0
Формирование anus praeternaturalis	223	15	6,7
Реконструктивно-восстановительные операции	96	13	13,5
Всего	1355	139	10,2

Известно, что результаты хирургического лечения колоректального рака зависят и от предоперационной подготовки толстой кишки. В наших исследованиях среди 518 пациентов, оперированных экстренно, внутрибрюшные осложнения развились у 63 (12,1%). В группе из 837 больных, оперированных в плановом порядке, такие осложнения наблюдались у 76 (9,0%) ($p>0,05$). Однако летальность в этих группах отличалась. В группе больных, оперированных экстренно, она составила 8,3%, среди плановых — 4,3% ($p<0,05$).

На рисунке 1 представлены основные симптомы ПВБО, клиническая картина которых не была однородной.

Важно подчеркнуть, что появление одного какого-либо симптома не всегда являлось признаком развивающегося осложнения. А вот совокупность нескольких клинических проявлений свидетельствовала о неблагоприятном течении послеоперационного периода.

Как правило, у больных с послеоперационными внутрибрюшными осложнениями появлялись жалобы на ухудшение самочувствия

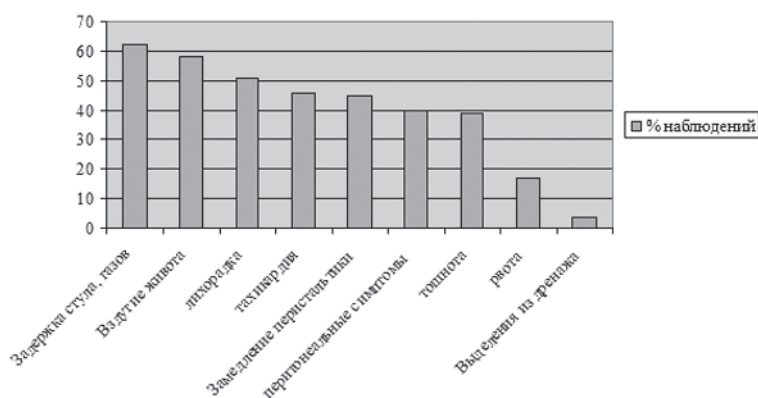


Рис. 1. Основные симптомы послеоперационных внутрибрюшных осложнений и их частота

на фоне относительно стабильного состояния, слабость, тошноту, иногда икоту, рвоту. Нередко появлялись тахикардия, повышение температуры, вздутие живота и затрудненное отхождение газов. В дальнейшем при развитии перитонита газы не отходили вообще. В первые дни после операции выслушивалась вялая перистальтика, но с развитием осложнений кишечные шумы исчезали. У 38% больных на 3–4 сутки появлялся жидкий стул в небольших количествах до трех раз и более. У 62,0% больных стула не было. Отчетливые перитонеальные симптомы наблюдались далеко не у всех больных, что затрудняло диагностику и приводило к отсрочке хирургической коррекции.

Выраженные перитонеальные симптомы свидетельствовали о распространенном перитоните и появлялись чаще на 5–6 сутки после операции. Иногда при несостоятельности кишечных швов признаки раздражения брюшины были слабо выражены, но по дренажу, стоявшему в зоне анастомоза, появлялось отделяемое с запахом кишечного содержимого, а иногда появлялся жидкий кал и отходили газы. При введении метиленового синего в прямую кишку краситель появлялся в отделяемом из дренажа, стоящего в зоне анастомоза. У больных с кровотечением одним из главных диагностических признаков было поступление свежей крови по дренажам.

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография оказались необходимыми в диагностике абсцессов брюшной полости.

У 17% пациентов с несостоятельностью кишечных швов на сонографии визуализировался инфильтрат, при распространенном перитоните в брюшной полости определялась жидкость. Рентгенологический метод помог подтвердить наличие ранней послеоперационной кишечной непроходимости в 72,0% наблюдений: на снимках определялись раздутые петли кишок и уровни жидкости. Введение контрастного вещества в кишку при подозрении на несостоятельность анастомоза не использовали, так как считаем, что тугое наполнение раствором сульфата бария может спровоцировать расхождение кишечных швов. Необходимо отметить, что данные инструментальных методов исследования сопоставлялись с развивающейся клинической картиной и только в совокупности диагностировали послеоперационные осложнения.

Сроки появления первых признаков ПВБО представлены на рисунке 2.

Динамическое наблюдение за больными показало, что первые клинические признаки осложнений появлялись на 3–5 сутки после операции, за исключением внутрибрюшного кровотечения и мезентериального тромбоза, которые отмечены в первые двое суток. Симптомы несостоятельности анастомоза появлялись на 3–5 сутки, острой кишечной непроходимости и перитонита без четко выявленного источника – на 5 сутки, перфорации острых язв – на 6–8 сутки, с 8 суток признаки абсцессов брюшной полости.

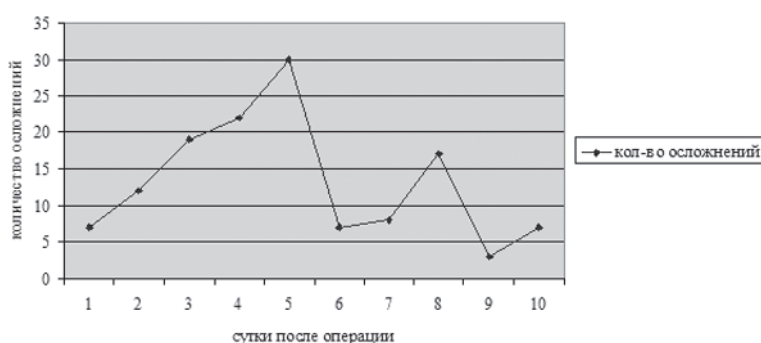


Рис. 2. Сроки появления первых признаков послеоперационных внутрибрюшных осложнений

Выводы

1. Из 1335 оперированных больных по поводу колоректального рака послеоперационные внутрибрюшные осложнения наблюдались у 139 (10,2%).

2. Полученные данные позволяют обратить внимание на тенденцию, отнесенную к фактору риска: увеличение числа осложнений у мужчин (до 24,0%), особенно в возрасте 50–59 лет по сравнению с женщинами ($p < 0,05$).

3. Наибольшее число ПВБО наблюдалось при локализациях опухоли в поперечной ободочной кишке (22,9%), селезеночном изгибе (22,4%) и первично-множественном колоректальном раке (35,9%) ($p < 0,005$). Из хирургических операций чаще ПВБО отмечены при резекции поперечной ободочной кишки (28,9%) ($p < 0,005$).

4. Первые клинические признаки ПВБО чаще появлялись на 3–5 сутки послеоперационного периода. Главным в их диагностике являлось тщательное наблюдение за состоянием больных. Инструментальные методы исследования важны в диагностике ПВБО только в сочетании с клиническими данными, полученными в динамике.

Литература

1. Воробьев, Г.И. Основы колопроктологии / Г.И. Воробьев. – М.: МИА, 2006. – 432 с.
2. Факторы риска развития несостоятельности аппаратного анастомоза после выполнения передней и низкой передней резекции прямой кишки / П.В. Царьков [и др.] // «Пироговская хирургическая неделя»: материалы форума. – СПб., 2010. – С. 416–417.
3. Топузов, Э.Г. Рак ободочной кишки, осложненный кишечной непроходимостью / Э.Г. Топузов, Ю.В. Плотников, М.А. Абдуллаев. – СПб., 1997. – 155 с.

4. Справочник по колопроктологии / Ю.А. Шелыгин [и др.]; под. ред. Ю.А. Шелыгина. – ЛитТерра, 2012. – 608 с.

5. Методы профилактики и прогнозирования послеоперационных осложнений у больных раком прямой кишки / Н.И. Глушков [и др.] // Вестник Северо-Западного гос. мед. университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – № 1. – С. 8–14.

6. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric for very low rectal adenocarcinoma / T. Akasu [et al.] // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Jan; № 1 (14). – P. 104–111.

7. Kube, R. Anastomotic leakag after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumourfree survival / R. Kube [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2010. – Feb; № 2 (36). – P. 120–124.

8. Szynglarewicz, B. Postoperative complications of curvative treatment for rectal cancer in males with sphincter-preserving total mesorectal excision / B. Szynglarewicz [et al.] // Pol. Merkur. Lekarski. – 2007. – № 23 (137). – P. 101–351.

9. Woeste, G. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery/ G. Woeste [et al.] // World J. Surg. – 2010. – Jan; № 1 (34). – P. 140–146.

10. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах на толстой кишке / В.П. Земляной [и др.] // Актуальные вопросы колопроктологии: материалы конференции. – Ростов-на-Дону, 2001. – С. 28.

11. Influencing factors of symptomatic anastomotic leakage after anterior resection of the rectum for cancer / Z.J. Cong [et al.] // World J. Surg. – 2009. – Jun; № 6 (33). – P. 1292–1297.

Е.А. Ерохина

Тел.: 8911-215-14-02

e-mail: erokhinaea@yandex.ru

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКУУМНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

А.И. Шугаев, С.С. Мосоян, Ю.В. Гребцов

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

FIRST EXPERIENCE OF USING VACUUM THERAPY IN TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

A.I. Shugaev, S.S. Mosoyan, Yu.V. Grebtsov

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

© А.И. Шугаев, С.С. Мосоян, Ю.В. Гребцов, 2014

Обсуждается первый опыт использования метода вакуумной терапии аппаратом «Супрасорб CNP P1» у 6 больных острым деструктивным панкреатитом на стадии септической секвестрации. Представлено детальное описание использованного метода. Отмечены возможные осложнения при несоблюдении принципа отграничения сальниковой сумки от свободной брюшной полости. Из пяти больных на стадии септической секвестрации до лапаротомии повышение внутрибрюшного давления I–II степени диагностировано в 4 случаях. В 1 наблюдении выявлен синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), проявлявшийся стойким повышением внутрибрюшного давления с колебаниями от 18 до 22 мм рт. ст., выраженным парезом ЖКТ, легочной и печеночной недостаточностью.

После проведения вакуумной терапии у всех пациентов, за исключением больного с СИАГ, наблюдалось снижение внутрибрюшного давления (ВБД) и увеличение абдоминального перфузионного давления (АПД) по сравнению с дооперационными значениями. Дана положительная оценка дренажной функции метода. За счет большой сорбционной емкости пенистой повязки такие больные реже перевязывались, у них наблюдали менее выраженную интоксикацию.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, стадия септической секвестрации, вакуумная терапия.

The article deals with the first experience of using the method of vacuum therapy based on the apparatus «Suprasorb CNP P1» in 6 patients having acute destructive pancreatitis at the stage of septic sequestration. Detailed description of the used method is presented. Possible complications caused by incompliance with the principle of delimiting the omental bursa from free abdominal cavity were noted. In five patients at the stage of septic sequestration before the laparotomy, I-II degree increase of the intra-abdominal pressure was diagnosed in 4 cases. In 1 patient, the intra-abdominal hypertension syndrome (IAHS) was revealed, that declared itself by persistent increase of the intra-abdominal pressure with fluctuations from 18 to 22 millimetres of mercury, expressed paresis of gastrointestinal tract, pulmonary and hepatic insufficiency.

After the vacuum therapy all the patients except for the patient with IAHS, showed reduction of the intra-abdominal pressure (IAP) and increase of the abdominal perfusion pressure (APP) compared with the presurgical values. The drainage function of the method was assessed as positive. Due to significant sorption capacity of the foamy bandage, such patients underwent less frequent dressing, they showed less expressed intoxication.

Key words: acute destructive pancreatitis, septic sequestration stage, vacuum therapy.

Актуальность темы

Актуальность острого панкреатита прежде всего объясняется сохраняющейся высокой летальностью. Так, если общая летальность при этой патологии колеблется от 3,1 до 6,3%, то при деструктивных его формах за последние годы существенной динамики не произошло и она варьирует в пределах 20–30%, достигая при гнойных его осложнениях свыше 50% [1–4].

В последнее время в лечении гнойных ран начали применять вакуум-терапию дозированным отрицательным давлением. При этом различные варианты вакуум-воздействия можно разделить на несколько групп [5]. В первой из них вакуум используется в качестве средства, обеспечивающего удаление воспалительного экссудата из раны (различные варианты аспирационного лечения гнойников). Вторую

группу составляют методы непосредственного воздействия дозируемым вакуумом на рану во время операции или в послеоперационном периоде. При этом наблюдается механическое очищение от гноя, некротических тканей и микробов. Такое разделение, по мнению автора, является условным. Главное заключается в том, что при всех вариантах обнаруживается один и тот же эффект, связанный с изменением местного кровообращения, основу которого составляет способность низкого вакуума создавать направленное движение жидкости, обеспечивающее оптимальные условия локальной микроциркуляции.

Идея использования вакуум-терапии в лечении острого панкреатита на стадии септической секвестрации представляется оправданной, однако достаточного опыта его использования в нашей стране еще нет. На конференции «Вакуумная терапия ран у детей и взрослых» (2013 г.) был представлен всего один доклад, посвященный этой методике в лечении ОП [6], в котором авторы поделились опытом использования трехпросветного перфузионно-аспирационного дренирования при лечении гнойно-некротических осложнений инфицированного панкреонекроза у 10 больных, что по существу является вариантом активной дренажной аспирации.

Цель и задачи исследования

1. Оценить возможности использования вакуумной терапии в лечении секвестральных полостей при ОДП.
2. Определить дренажную функцию метода и влияние его на внутрибрюшное давление и абдоминальное перфузионное давление.

Материалы и методы

Провели клиническую апробацию этого метода у 6 больных ОДП на стадии септической секвестрации.

Вакуумную терапию проводили аппаратом «Супрасорб CNP P1» (рис.).

Внутрибрюшное давление (ВБД) измеряли непрямым методом через уретральный катетер по М. Cheatham et al. [7], путем измерения давления в мочевом пузыре с использованием закрытой системы фирмы UnoMeter™ Abdo-Pressure TM.

Абдоминальное перфузионное давление (АПД) определяли по разнице между средним артериальным давлением (СрАД) и внутрибрюшным (АПД = СрАД – ВБД). Среднее артериальное давление рассчитывали по формуле:

$$\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3$$
, где ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление. В норме АПД выше 60 мм рт. ст.



Аппарат «Супрасорб CNP P1»

Интраабдоминальную гипертензию (ИАГ) диагностировали в случаях устойчивого повышения ВБД более 12 мм рт. ст., которое регистрировалось как минимум при трех стандартных измерениях с интервалом в 6 часов.

Синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) диагностировался при наличии ИАГ и полиорганной недостаточности.

Для оценки степени внутрибрюшной гипертензии использовали классификацию J.M. Burch et al. [8], согласно которой I степень соответствует 12–15 мм рт. ст., II степень – 16–20 мм рт. ст., III степень – 21–25 мм рт. ст., IV степень – свыше 25 мм рт. ст.

Статистическая обработка выполнена в оболочке программных средств Excel 5.0 и Statistika for Windows IBM – совместимого компьютера. При анализе использованы общеизвестные и широко применяющиеся в научных исследованиях статистические понятия: среднее значение, стандартное отклонение. Сравнение совокупностей проводилось на уровне значимости $p < 0,05$, то есть вероятность напрасно отвергнуть проверяемую гипотезу не превышает в каждом случае 5%.

Результаты и их обсуждение

Суть использованной методики сводилась к следующему. После вскрытия гнойных полостей и выполнения некр- или секвестрэктомии формируется бурсооментостома. Это важное условие при использовании вакуум-терапии в лечении ОДП. Первое использование этого

метода без отграничения от свободной брюшной полости привело к диссеминации гнойного процесса по брюшине. Этот случай исключен для последующего анализа.

Для направленного движения гнойного экссудата и мелких секвестров секвестральные полости лучше дренировать перчаточными марлевыми дренажами до уровня трехмерной пленки, которая вырезается по размеру наружного отверстия бурсостомы до уровня швов, фиксирующих края бурсостомы к брюшине. Затем вырезается и укладывается пенная повязка, которая не должна выходить за кожные края раны брюшной стенки. Силиконовая дренажная трубка отрезается по размеру раны и укладывается на пенную повязку через отдельный прокол передней брюшной стенки. Поверх дренажной трубки укладывается антимикробная повязка «Kerlix» (если это марка) либо обычная марлевая повязка, пропитанная антисептиком. Следующим, очень важным моментом является герметизация раны с использованием полупроницаемой пленки «Супрасорб». Завершающим моментом является присоединение дренажа к аппарату, выбор давления (мы использовали 50 мм рт. ст.).

Из пяти анализируемых больных на стадии септической секвестрации до лапаротомии повышение внутрибрюшного давления I–II степени диагностировано в 4 случаях. В 1 наблюдении выявлен СИАГ, проявившийся стойким повышением внутрибрюшного давления с колебаниями от 18 до 22 мм рт. ст., выраженным парезом ЖКТ, легочной и печеночной недостаточностью.

После проведения вакуумной терапии у всех пациентов, за исключением больного с СИАГ, наблюдалось снижение ВБД и увеличение АД по сравнению с дооперационными значениями. У 3 больных уже на 2-е сутки на фоне проводимой терапии отмечалось снижение внутрибрюшного давления до 10–11 мм рт. ст., в среднем с $16 \pm 1,5$ мм рт. ст. до $10,7 \pm 0,75$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что является пороговым значением в развитии интраабдоминальной гипертензии и может говорить о разрешении ИАГ. Абдоминальное перфузионное давление у этих больных повышалось до 67–74 мм рт. ст., в среднем с $54,1 \pm 2,3$ мм рт. ст. до $69,7 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

За счет большой сорбционной емкости пенной повязки мы не видели проявлений дерматита вокруг бурсооментостомы, смена повязки производилась в среднем один раз в трое суток.

Заключение

Первый опыт использования вакуумной терапии в лечении ОДП на стадии септической секвестрации указывает на перспективность этого метода. При его использовании мы не только наблюдали снижение внутрибрюшного давления и увеличение абдоминального перфузионного давления, но и констатировали более быстрое очищение секвестральных полостей за счет направленного движения экссудата и мелких секвестров, создаваемого отрицательным давлением. За счет большой сорбционной емкости пенной повязки такие больные реже перевязывались, у них наблюдали менее выраженную интоксикацию.

Литература

1. Савельев, В.С. Панкреонекрозы / В.С. Савельев. – М., 2008. – С. 49–51, 76–77, 80.
2. Багненко, С.Ф. Хирургическая панкреатология / С.Ф. Багненко, А.А. Курыгин, Г.И. Синенченко. – СПб.: Речь, 2009. – 608 с.
3. Шугаев, А.И. Острый панкреатит / А.И. Шугаев, И.Н. Гера, С.С. Мосоян // Пособие для врачей. – СПб., 2009. – 87 с.
4. Beger, H.G. Severe acute pancreatitis: clinical course and management / H.G. Beger, B.M. Rau // World. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. (13) 38. – P. 5043–5051.
5. Ларичев, А.Б. Вакуум-терапия ран: диалектика терминологического единства и разнообразия / А.Б. Ларичев // Матер. междунар. научно-практ. конф. «Вакуумная терапия ран у детей и взрослых», Москва, 16–17 апреля. – 2013. – С. 35–36.
6. Мокеев, О.А. Метод дренирования клетчаточных пространств в лечении панкреонекроза / О.А. Мокеев, А.С. Мухин // Матер. междунар. научно-практ. конф. «Вакуумная терапия ран у детей и взрослых», Москва, 16–17 апреля. – 2013. – С. 44–45.
7. Cheatham, M.L. Intraabdominal pressure: a revised method for measurement / M.L. Cheatham, K. Safcsak // J. Amer. Coll. Surg. – 1998. – Vol. 186. – P. 594–595.
8. Burch, J.M. The abdominal compartment syndrome / J.M. Burch [et al.] // 1996. – Vol. 76, № 4. – P. 833–842.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ФЕРМЕНТАТИВНОЙ ФАЗЕ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

С.С. Мосоян

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

COMPARING VARIOUS METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF FERMENTATION STAGE ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

S.S. Mosoyan

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

© С.С. Мосоян, 2014

В статье анализируются результаты лечения 226 больных острым деструктивным панкреатитом (ОДП), из которых у 58 больных в ферментативной фазе (первые 5 суток от начала заболевания) проводилась консервативная терапия, а 168 человек были оперированы. В группе оперированных больных у 102 использованы лапароскопические методики, а 66 больных были оперированы лапаротомным доступом. Показаниями к оперативному лечению в раннем периоде ОДП были: разлитой перитонит, тяжелая эндогенная интоксикация при наличии жидкости в свободной брюшной полости и (или) сальниковой сумки и (или) в забрюшинной клетчатке, сочетание ОП с острым холециститом, желчная гипертензия. Показано, что при использовании лапароскопических методик в ферментативной фазе острого деструктивного панкреатита улучшаются результаты лечения: снижается частота гнойных осложнений со стороны поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки, уменьшаются сроки пребывания больных в стационаре. Однако, несмотря на явные преимущества малоинвазивных вмешательств, после лапароскопических операций наблюдается повышение интенсивности перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, что определяет целесообразность проведения антиоксидантной терапии в ближайшем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, ферментативная фаза, лапароскопические и лапаротомные методы оперативного лечения, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита,

This article is dedicated to analysis of the results of treatment of 226 patients with Acute Destructive Pancreatitis (ADP), of which 58 patients in the fermentation stage (first 5 days upon illness onset) received conservative therapy, and 168 people underwent surgery. In the group of patients who underwent surgery, laparoscopic technique was applied to 102 patients, and 66 patients were operated with laparotomy access. Indications for surgical treatment in the early period of ADP were such as: diffuse peritonitis, severe endogenous intoxication in the presence of free fluid in the abdomen cavity and (or) in the saclesser omental sac and (or) in the suprapеритонеal tissue; ADP being accompanied with acute cholecystitis, biliary hypertension. Use of laparoscopic techniques in the fermentation phase of acute destructive pancreatitis has evidently improved the outcomes of treatment: reduced frequency rate of septic complications affecting the pancreas and retroperitoneal fat, reduced inpatient term. However, despite the clear advantages of minimally invasive intervention, after laparoscopy we observed increase in the intensity of lipid peroxidation and decreased antioxidant protection that determines usefulness of application of antioxidant therapy in the immediate postoperative period.

Key words: acute destructive pancreatitis, fermentation stage, laparoscopic and laparotomic methods of surgical treatment, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Актуальность темы исследования

Эндовидеохирургия активно вытесняет традиционные методы лечения заболеваний органов брюшной полости, и острого панкреатита в частности [1–5].

Однако наряду с положительными моментами эндовидеохирургии рассматриваются и некоторые отрицательные стороны, связанные с пневмоперитонеумом. В частности, имеются сведения о том, что при большом карбо-

ксериперитонеуме наблюдается снижение функции легких за счет механического сдавления легочных капилляров и уменьшения ударного объема сердца, сочетание которых приводит к накоплению в крови углекислоты. В свою очередь, изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови за счет увеличения бикарбонатов оказывают негативное влияние на сердечную деятельность. При большом пневмоперитонеуме часто наблюдаются нарушения сердечного ритма, которые манифестируют в момент формирования карбоксиперитонеума и в ближайшем периоде после его устранения [6].

Избыточная концентрация углекислого газа в крови при карбоксиперитонеуме приводит к снижению тонуса сосудистой стенки, следствием чего является вазодилатация и снижение общего периферического сосудистого сопротивления. С другой стороны, центральный механизм контроля сосудистого тонуса реагирует на гиперкапнию как на стрессорный фактор и активирует симпатoadреналовую систему. В конечном результате развивается вазоконстрикция, которая приводит к росту сосудистого сопротивления [7].

Наряду с этим резкое повышение внутрибрюшного давления, обусловленное массивным карбоксиперитонеумом, приводит к снижению кровотока в нижней полой вене, что сопровождается нарушением гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла внутренних органов, развитием ацидоза и повреждением клеточных структур различной степени тяжести, ускоренному липолизу жировой ткани. Образующиеся в избытке свободные жирные кислоты подвергаются перекисному окислению. При этом происходит сдвиг тканевого баланса антиоксидантов и прооксидантов в пользу последних.

Цель исследования сводилась к сравнительной оценке результатов лечения больных ОДП, оперированных в раннем периоде ОДП с использованием лапароскопических методик и лапаротомным доступом.

Материалы и методы

Основу исследования составляют результаты лечения больных 226 больных острым деструктивным панкреатитом из которых у 58 больных в ферментативной фазе (первые 5 суток от начала заболевания) проводилась консервативная терапия, а 168 человек были оперированы. В группе оперированных больных у 102 исполь-

зованы лапароскопические методики (основная группа), а 66 были оперированы лапаротомным доступом (контрольная группа).

Показаниями к оперативному лечению в раннем периоде ОДП были: разлитой перитонит, тяжелая эндогенная интоксикация при наличии жидкости в свободной брюшной полости и (или) сальниковой сумки и (или) забрюшинной клетчатке, сочетание ОДП с острым холециститом, желчная гипертензия.

Независимо от способа вмешательства содержание оперативного пособия было однотипным: удаление токсичного экссудата из брюшной полости и забрюшинных клетчаточных пространств. При наличии распространенного пропитывания забрюшинной клетчатки, захватывающего собственно забрюшинное пространство, проксимальные отделы паракольных клетчаточных пространств и клетчатку корней брыжеек поперечной ободочной и тонкой кишок, производим декомпрессию этих отделов после предварительного введения под брюшину физиологического раствора или 0,25% раствора новокаина, желательного с ингибиторами протеаз. Раннее удаление токсичного экссудата из забрюшинной клетчатки является важным дезинтоксикационным элементом, по эффективности сравнимым подчас с форсированным диурезом и даже плазмаферезом.

По определенным показаниям производим вмешательства на желчном пузыре (хронический калькулезный и острый холецистит) и внепеченочных протоках (холедохолитиаз).

Завершая вмешательство, промываем брюшную полость раствором антисептика с тщательной эвакуацией оставшейся жидкости, введением новокаина в корень брыжейки поперечной ободочной кишки и дренированием. С этой целью устанавливаем 10 мм силиконовые дренажи в места вскрытия забрюшинной клетчатки и в сальниковую сумку. Наряду с этим устанавливаем дренажи в малый таз и в подпеченочное пространство.

Дренажи удаляем при отсутствии поступления по ним отделяемого из брюшной полости. При отсутствии гнойных осложнений деструктивного панкреатита, дренажи из забрюшинных пространств и сальниковой сумки удаляем на 10–12-е сутки. При инфекционных осложнениях – оставляем для эвакуации гнойного содержимого.

У больным с ОДП на диагностическом этапе выполняем УЗИ и ФГДС с осмотром большого дуоденального соска. При обнаружении в ходе ФГДС взбухающего отечного соска или

ущемленного в нем конкремента, а также выраженной механической желтухе с наличием холедохолитиаза производим эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ) с экстракцией конкрементов из холедоха. При неудачной попытке извлечения ущемленного конкремента в ходе ФГДС с ЭПСТ выполняем чрескожную чреспеченочную холецистостомию (при отсутствии деструкции или гнойного воспаления желчного пузыря, с контролем проходимости пузырного протока).

При неудачных попытках купирования желтухи малоинвазивными вмешательствами повторные попытки не производим, а выполняем лапаротомию с ревизией холедоха и холедохолитотомией, а при безуспешности – трансдуоденальную папиллосфинктеротомию с извлечением конкремента.

Сравнительная оценка проводилась с учетом динамики лабораторных данных (клинический анализ крови, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), сроков пребывания в стационаре, частоты развития осложнений и летальности.

Оценка тяжести ОДП проводилась по системе прогнозирования тяжести острого панкреатита по А.Д. Толстому [8].

Для диагностики ОДП и определения жидкостных коллекторов в серозных полостях, поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке проводилось УЗИ на аппарате «Aloka SSD-260» в режиме реального времени с помощью секторального датчика с частотой излучения 3,5 МГц. Компьютерная томография производилась на аппарате Toshiba Aquilion 16. Магнитно-резонансная томография на аппарате General Electric 1 Tesla.

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) после различных способов оперативного лечения ОП оценивалось у 30 больных, оперированных в

ферментативной фазе, из них 20 – лапароскопически и 10 человек – лапаротомным доступом.

Состояние ПОЛ оценивали по уровню малонового диальдегида в плазме крови по методам А.Я. Майоре и Э.С. Берман в модификации В.Б. Гаврилова и соавт. [9].

Характеристику антиоксидантной системы оценивали по восстановленному глутатиону (ВГ) в крови по методу G.L. Ellman в модификации E. Beitler, O. Duron, B.N. Kelly [9].

Статистическая обработка выполнена в оболочке программных средств Excel 5.0 и Statistika for Windows IBM – совместимого компьютера. Сравнение совокупностей проводилось на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Лейкоцитоз свыше 10 тысяч со сдвигом формулы влево наблюдался у 80,2% больных ОДП уже при поступлении.

В процессе лечения при неосложненных формах ОДП в обеих группах отмечалась тенденция к снижению числа лейкоцитов по сравнению с данными при поступлении, наиболее ярко представленная у пациентов основной группы. Статистически достоверная разница в общем числе лейкоцитов между сравниваемыми группами больных наблюдалась при панкреатите средней тяжести на 3–5-е сутки, а при тяжелом – на 7–9-е сутки после оперативных вмешательств.

Сравнительная характеристика по этому критерию демонстрируется в таблице 1.

Увеличение общего числа лейкоцитов происходило преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов. Повышение числа палочкоядерных клеток диагностировано у 69,2% больных с ОП средней тяжести и у 86,1% пациентов с тяжелым панкреатитом. При неосложненном течении ОДП уменьшение числа этого вида клеток в основной группе происходило

Таблица 1

Динамика лейкоцитов в периферической крови у больных ОДП в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Степень тяжести ОДП	Сравниваемые группы	Число лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$			
		при поступлении	1-е сутки после операции	3–5-е сутки	7–9-е сутки
Средней тяжести	Основная	12,4 $\pm$ 3,2	10,1 $\pm$ 2,9	8,6 $\pm$ 3,0	8,1 $\pm$ 2,6
	Контрольная	13,2 $\pm$ 3,4	15,9 $\pm$ 4,1	14,8 $\pm$ 3,9*	12,3 $\pm$ 2,8*
Тяжелая	Основная	16,3 $\pm$ 3,9	14,1 $\pm$ 3,8	13,1 $\pm$ 2,8	8,9 $\pm$ 3,1
	Контрольная	16,9 $\pm$ 4,1	16,8 $\pm$ 4,3	17,3 $\pm$ 3,2	12,3 $\pm$ 2,4*

* – достоверность отличий в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

к 7–9-м суткам лечения, в контрольной – только к 12–15-м суткам.

После операции снижалась эндогенная интоксикация, о чем свидетельствуют динамика и ЛИИ. Характеристика его значений в сравниваемых группах представлена в таблице 2.

При динамическом исследовании лейкоцитарного индекса интоксикации установлено что в контрольной группе определяется явная тенденция к его росту по отношению к его значениям до операции и по сравнению с основной группой, что можно объяснить большей травматичностью лапаротомного доступа. Достоверная разница в значениях ЛИИ между основной и контрольной группами определялась только к 5–7-м суткам послеоперационного периода.

Результаты лечения в зависимости от вида лечения и характера оперативных вмешательств представлены в таблице 3.

Общая характеристика результатов лечения оперированных больных в сравниваемых группах представлена в таблице 4.

Сравнительный анализ двух видов операций показал, что выполнение оперативных вмешательств лапаротомным доступом сопровождается более длительным пребыванием пациентов в стационаре, большей частотой гнойных осложнений и летальности, что связано, очевидно, с высокой травматичностью лапаротомного доступа и инфицированием панкреонекроза. Поэтому оперативное лечение с использованием малоинвазивных эндовидеохирургических методик в раннем периоде ОДП имеет явные преимущества по сравнению с лапаротомным доступом.

Состояние ПОЛ и АОЗ после различных способов оперативного лечения представлено в таблице 5.

Таблица 2

Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации в группах больных, оперированных в ферментативной фазе ОДП ($M \pm m$)

Группы сравнения	ЛИИ / периоды исследования до и после операции		
	до операции	3-и сутки после	5–7-е сутки после
Контрольная	3,9±0,83	5,6±1,3	2,7±0,4
Основная	4,03±1,1	3,8±1,45	1,8±0,3*

* – достоверность отличий по сравнению с исходными данными до операции.

Таблица 3

Результаты лечения в сравниваемых группах

Критерии оценки	Консервативная терапия	Контрольная группа	Основная группа
Число наблюдений	58	66	102
Койко-день	13,3±2,4	36,5±8,2*	23,2±4,7**

* – достоверность отличий по сравнению с консервативной терапией ($p < 0,05$); ** – достоверность отличий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 4

Частота развития гнойных осложнений при различных видах оперативного вмешательства в ферментативной фазе ОДП

Всего оперировано в ферментативной фазе 168 чел.	Лапароскопия		Лапаротомия	
	n	%	n	%
Число больных в группах	102	100%	66	100%
Число гнойных осложнений в поздних периодах	12	11,8%	17	25,8%

Таблица 5

Характеристики МДА и ВГ у больных острым панкреатитом, оперированных лапароскопически (ЛС) и лапаротомным доступом (ЛТ) в ферментативной фазе ($M \pm m$)

Контроль	Характер операции	Больные ОП. Периоды наблюдений (сутки после операции)		
		1-е	3–4-е	12–13-е
МДА (нмоль /мл)				
5,6±0,4	ЛС	17,2±1,6	17,9±1,8	8,7±1,3*
	ЛТ	18,3±2,4	11,8±1,6* , **	9,1±1,6
ВГ (ммоль/л)				
0,82±0,02	ЛС	0,38±0,05	0,39±0,04	0,6±0,07*
	ЛТ	0,3±0,06	0,34±0,06	0,63±0,09*

* – достоверность отличий по сравнению с предыдущим периодом; ** – по сравнению с ЛС в соответствующем периоде наблюдения.

Из таблицы 5 следует, что после лапароскопических операций непосредственно после вмешательства сохраняется высокая интенсивность перекисных процессов (МДА = 17,2±1,6 нмоль/мл). Аналогичная ситуация прослеживалась и в группе больных, оперированных лапаротомным доступом, МДА в которой был на средних значениях 18,3±2,4 нмоль/мл. Разница между ними по этому показателю статистически недостоверна ($p > 0,05$). Существенная разница в интенсивности ПОЛ прослеживалась во втором периоде наблюдений. Так, если после лапаротомных доступов МДА = 11,8±1,6 нмоль/мл, статистически достоверно ниже его значений в 1-е сутки послеоперационного периода, то после эндовидеохирургических операций МДА = 17,9±1,8 нмоль/мл, не отличаясь от предыдущего периода наблюдения. В сравниваемых группах практически однотипно прослеживалось снижение антиоксидантной защиты. У больных, оперированных лапаротомным доступом, концентрация восстановленного глутатиона составляла 0,34±0,06 мкмоль/мл, после эндовидеохирургических вмешательств – 0,39±0,04 мкмоль/мл. Разница в значениях этого показателя статистически недостоверна ($p > 0,05$).

В третьем периоде наблюдений (12–13-е сутки после операции) при неосложненном течении ОДП значения концентраций МДА в сравниваемых группах были практически одинаковыми: после лапароскопических операций МДА = 8,7±1,3 нмоль/мл, после лапаротомных – 9,1±1,6 нмоль/мл, разница статистически недостоверна ($p > 0,05$). Состояние антиоксидантной защиты в сравниваемых группах в этом периоде было также однотипным (см. табл. 5).

Заключение

Использование эндовидеохирургических методик в ферментативной фазе острого деструктивного панкреатита в отличие от операций из лапаротомного доступа улучшает результаты лечения: менее выраженная эндогенная интоксикация, снижается частота гнойных осложнений со стороны поджелудочной железы и брюшинной клетчатки, уменьшаются сроки пребывания больных в стационаре. Однако, несмотря на явные преимущества малоинвазивных вмешательств, после лапароскопических операций наблюдается повышение интенсивности перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, что определяет целесообразность проведения антиоксидантной терапии в ближайшем послеоперационном периоде.

Литература

1. Гальперин, Э.И. Малоинвазивные технологии в лечении больных с гнойными осложнениями панкреонекроза / Э.И. Гальперин [и др.] // Анн. хирургической гепатол. – 2002. – Т. 7. – № 1. – С. 195.
2. Малков, И.С. Малоинвазивные вмешательства в лечении больных с локализованными инфицированными формами панкреонекроза / И.С. Малков [и др.] // Анналы хирургии. – 2005. – № 4. – С. 47–50.
3. Шугаев, А.И. Острый панкреатит / А.И. Шугаев, И.Н. Гера, С.С. Мосоян // Пособие для врачей. – СПб., 2009. – 87 с.
4. Андреев, А.В. Чрескожная чресфистульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия в комплексном малоинвазивном лечении пан-

креонекроза / А.В. Андреев [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. Приложение. – 2012. – С. 45.

5. *Багненко, С.Ф.* Применение миниинвазивных вмешательств при гнойных осложнениях острого деструктивного панкреатита / С.Ф. Багненко [и др.] // Матер. научно-практ. конф. Избранные вопросы неотложной, хирургической и терапевтической гастроэнтерологии 25–26 марта. – СПб., 2013. – С. 7–10.

6. *Голубев, А.А.* Об изменении газового состава крови на этапах выполнения лапароскопической холецистэктомии / А.А. Голубев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 1999. – № 2. – С. 17.

7. *Уразов, И.Х.* Изменения функции внешнего дыхания и центральной гемодинамики и их коррекция при лапароскопической холецистэктомии у больных хроническим калькулезным холециститом : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И.Х. Уразов. – 2007.

8. *Толстой, А.Д.* Деструктивный панкреатит и парапанкреатит / А.Д. Толстой [и др.]. – СПб., 1999. – 125 с.

9. *Гаврилов, В.Б.* Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118–122.

С.С. Мосоян

Тел.: 8-921-948-47-65

e-mail: mos_sark@mail.ru

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКЦИЕЙ МОЧЕТОЧНИКОВ*Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.М. Загазежев*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия**PALLIATIVE TREATMENT FOR PATIENTS WITH URETERAL OBSTRUCTION***B.K. Komyakov, B.G. Guliev, A.M. Zagazhehev*

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

© Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.М. Загазежев, 2014

Паллиативное дренирование верхних мочевых путей выполнено 325 больным с обструкцией мочеточников различного генеза. Из них у 300 пациентов диагностированы онкологические заболевания, у 25 – рецидивные протяженные стриктуры мочеточников. Ввиду тяжелого состояния больных из-за прогрессирования онкологического заболевания и невозможности восстановления проходимости мочеточника применялись различные методы паллиативного дренирования верхних мочевых путей. Пункционная нефростомия выполнена у 163 (50,2%), стентирование мочеточника – у 112 (34,5%), эндопротезирование – у 36 (11,0%) и нефровезикальное шунтирование у 14 (4,3%) больных. Полученные результаты показали, что при внутренних методах дренирования удается достичь лучшей медико-социальной реабилитации больных с опухолевой обструкцией мочеточников.

Ключевые слова: мочеточник, обструкция, стентирование, эндопротезирование, нефровезикальное шунтирование.

We used palliative methods for drain of upper urinary tract in 325 patients with ureteral obstruction. 300 patients had oncologic diseases, 25 patients had recurrent ureteral strictures. Considering the grave condition of patients as a result of progressing oncological disease and recovery inability of ureter patency the different methods of palliative treatment have been used. Percutaneous nephrostomy was performed in 163 (50,2%), ureter stenting in 112 (34,5%), endoprosthesis replacement in 36 (11,0%) and nephrovesical bypass in 14 (4,3%) patients. Our results have shown that with internal drain methods we manage to achieve better medical and social patient rehabilitation with tumor ureter obstruction.

Ключевые слова: ureteral obstruction, ureter stenting, endoprosthesis replacement, nephrovesical bypass.

Введение

Несвоевременная диагностика опухолей органов малого таза часто приводит к сдавлению мочеточников и нарушению уродинамики верхних мочевых путей (ВМП). При длительной обструкции мочеточников развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), и большинство больных при этом может погибнуть от метаболических изменений, а не от основного заболевания. Распространенность опухолевого процесса, тяжелое соматическое состояние пациентов не всегда позволяют провести радикальную операцию или химиолучевую терапию. Единственной возможностью продления жизни этих больных является дренирование ВМП с использованием различных методов отведения мочи [1–3]. Наиболее простым и надежным среди них является чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС) [3–6]. Отрицательной стороной данной операции служит наличие по-

стоянного наружного дренажа, необходимость ухода за ним и его периодической замены. Внедрение мочеточниковых стентов из полиуретана и никелида титана позволило обеспечить внутреннее дренирование ВМП в течение длительного времени [6–10]. Практический интерес представляют также недавно появившиеся нефровезикальные стенты, используемые для обходного подкожного дренирования ВМП [6, 11–14].

Материал и методы

В основу настоящей работы положены результаты клинических наблюдений 325 больных с обструкцией ВМП, обусловленной новообразованиями органов малого таза и рецидивными протяженными сужениями мочеточников, находившихся на лечении в нашей клинике с 2004 по 2014 г. Мужчин было 142 (43,7%) и женщин – 183 (56,3%). Возраст их колебался

от 28 до 76 лет, в среднем составил $50,6 \pm 7,4$ лет. Основной причиной обструкции ВМП у 299 (92,0%) наблюдаемых нами больных были опухоли органов малого таза. У остальных 25 (7,7%) пациентов были диагностированы рецидивные протяженные стриктуры мочеточников, развившиеся после неоднократных безуспешных реконструктивных операций на ВМП или лучевой терапии. Рак женских половых органов диагностирован у 168 (51,7%), прямой или сигмовидной кишки – у 74 (22,8), простаты – у 56 (17,2%) больных. В 1 (0,3%) случае показанием к дренированию было нарушение уродинамики у больной с болезнью Бурневилля – Прингла. Одностороннее нарушение уродинамики диагностировано у 206 (63,4%), двухстороннее – у 119 (36,6%) больных. Хронический пиелонефрит (ХП) выявлен у 286 (88,0%), нарушение функции почек – у 278 (85,5%) больных, в том числе у 68 (24,5%) из них была выявлена латентная стадия, у 164 (59,0%) – компенсированная, у 46 (16,5%) – интермиттирующая стадия ХПН.

Все больные были оперированы. Ввиду их тяжелого состояния из-за прогрессирования онкологического заболевания и невозможности восстановления проходимости ВМП после неоднократных реконструктивных операций на мочеточнике (25 пациентов) применялись только различные методы дренирования ВМП. Причины обструкции ВМП и используемые методы дренирования ВМП приведены в таблице 1.

Таким образом, пункционная нефростомия выполнена у 163 (50,2%), стентирование мочеточника – у 112 (34,5%), эндопротезирование – у 36 (11,0%) и нефровезикальное шунтирование – у 14 (4,3%) больных.

Результаты и их обсуждение

У 135 (82,6%) больных ЧПНС выполняли под комбинированным ультразвуковым и рентгенологическим контролем, у 28 (17,1%) – только под ультразвуковым наведением. В 132 (89,2%) случаев проводилось дренирование одной почки, в 16 (10,8%) – обеих почек. Двустороннюю ЧПНС осуществляли у тех онкологических больных, у которых после дренирования почек и ликвидации явлений азотемии существовала возможность проведения химиолучевой терапии или реконструктивной операции. У тяжелых пациентов с неблагоприятным прогнозом и отсутствием перспективы какого-либо дополнительного лечения дренировали только одну, наиболее функционально сохраняющую почку. Считаем, что у таких больных нет необходимости в ЧПНС с обеих сторон, так как она не увеличивает выживаемость, а пациент обрекается на оставшуюся жизнь с двумя наружными дренажами. Большинству больных нефростома устанавливалась пожизненно, особенно при невозможности выполнения внутреннего дренирования ВМП.

Стентирование мочеточника выполнено у 112 (34,5%) больных. В 94 (84,0%) случаях стент устанавливали ретроградным, в 18 (16,0%) – антеградным доступом. С целью определения оптимальных сроков использования стентов при обструкции мочеточников и установления критериев, влияющих на их функцию, каждые 4 недели 92 (28,3%) больным проводились клинические, ультразвуковые и рентгенологические исследования. Учитывали возраст и пол пациентов, оценивали размеры используемых стентов, локализацию обструкции мочеточника и ее протяженность, дооперационный

Таблица 1

Характер методов дренирования верхних мочевыводящих путей, выполненных больным с обструкцией мочеточников

Причины обструкции мочеточников	Метод дренирования			
	ЧПНС	Мочеточниковый стент	Нитиновый эндопротез	Нефровезикальный шунт
Рак мочевого пузыря	35	10	–	–
Опухоли женских половых органов	66	80	7	7
Рак прямой или сигмовидной кишки	40	7	4	4
Рак предстательной железы	22	5	–	2
Болезнь Бурневилля – Прингла	–	–	1	–
Протяженные облитерации мочеточника	–	–	24	1
Всего	163	112	36	14

уровень креатинина и стадию гидронефроза. Нарушением функции стента в течение 3 месяцев считали его окклюзию за период наблюдения, проявляющуюся болевым синдромом, обострениями ХП и персистирующим гидронефрозом. У больных с единственной почкой признаками ухудшения проходимости стента являлась олигурия. Для минимизации влияния пузырно-мочеточникового рефлюкса через стент на степень гидронефроза всем больным ультразвуковое исследование почек выполняли при пустом мочевом пузыре. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Из нее видно, что при опухолевой обструкции мочеточников такие показатели, как пол больных, наличие болей до стентирования, локализация и протяженность обструкции мочеточника в течение 3 месяцев наблюдения достоверно на функцию стента не влияли. При использовании стентов 6 и 7 Шр результаты нарушения их проходимости были практически

одинаковыми (38,2% и 37,5%). Если устанавливался стент 4,7 Шр, то этот показатель составил 50,0%, однако достоверной разницы мы не получили. Среди изучаемых критериев на результаты стентирования достоверно влияли дооперационная стадия гидронефроза и уровень содержания креатинина крови. Так, у пациентов с нормальной функцией стента в течение 3 месяцев средний уровень креатинина составил 168 ± 15 мкмоль/л, а при нарушении его проходимости – 292 ± 28 мкмоль/л ($p < 0,05$). Высокое содержание креатинина отмечалось у пациентов с выраженной стадией гидронефроза, у которых также наблюдался высокий процент нарушения функции стента ($p < 0,05$). Проподимость дренажа через 3 месяца была нормальной только у 55 (59,8%) из 92 больных. При дальнейшем наблюдении результаты дренирования ухудшались до 30 (30,8%) через 4 месяца и 12 (13,0%) спустя 5 месяцев. Таким образом, после стентирования мочеточников у онкологических больных

Таблица 2

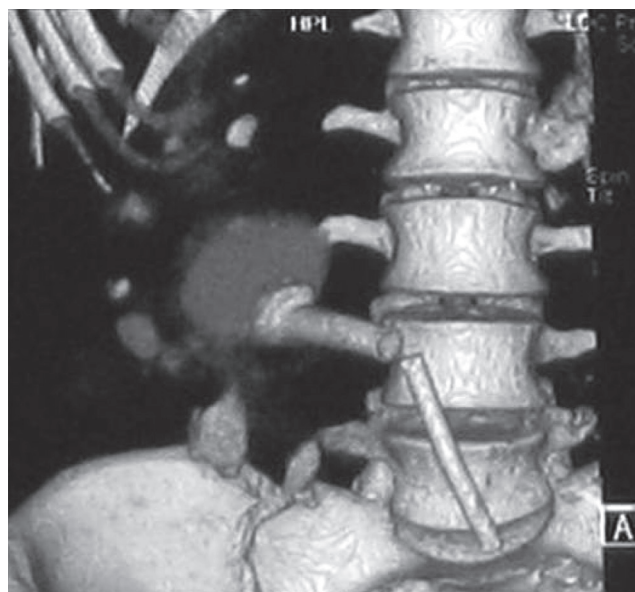
**Критерии, влияющие на результаты стентирования мочеточников
при опухолевой обструкции ВМП в течение 3 месяцев**

Критерии эффективности стентирования мочеточника	Количество обследованных больных (n = 92)	Количество больных с хорошей функцией стента в течение 3 мес.		P
		абс.	%	
Пол:				
– мужчины	10	6	60,0	> 0,05
– женщины	82	49	59,8	
Болевые ощущения:				
– есть	24	13	54,2	> 0,05
– нет	68	40	58,8	
Стадия гидроуретеронефроза				
– гиперкинетическая	8	7	87,5	< 0,05
– дискинетическая	47	33	70,2	
– гипокинетическая	37	15	40,5	
Протяженность обструкции:				
– менее 5 см	50	32	64,0	> 0,05
– более 5 см	42	23	54,8	
Локализация обструкции:				
– верхняя треть	–	–	–	> 0,05
– средняя треть	25	15	60,0	
– нижняя треть	67	40	59,7	
Размеры стента (Шр):				
– 7	40	25	62,5	> 0,05
– 6	34	21	61,8	
– 4,7	18	9	50,0	
Системная химиотерапия после установки стента:				
– да	50	35	70,0	< 0,05
– нет	42	20	47,6	

с обструктивной уropатией в течение 3 – 5 месяцев в большинстве случаев (до 87,0%) происходит нарушение функции стентов. С этих позиций мы считаем, что вопрос о замене стента должен ставиться через 3 месяца после его установки.

Эндопротезирование мочеточника нами выполнено 36 больным. У 24 из них показаниями к данной операции были рецидивные сужения ВМП, а у 12 – опухолевые обструкции мочеточников. У 13 пациентов были диагностированы протяженные сужения брюшного отдела мочеточника, у 6 – пиелоуретерального сегмента, у 4 – мочеточника пересаженной почки и у одного образовалась стриктура уретерокаликаноанастомоза после операции Нейверта. Причиной стеноза мочеточника у 4 больных была опухоль прямой кишки, у 7 – рак шейки матки. Больной с нарушением уродинамики ВМП из-за сдавления ангиолипоматозными узлами (болезнь Бурневилля – Прингла), металлический протез был установлен в пиелоуретеральный сегмент единственной правой почки. Показаниями к эндопротезированию мочеточника были неэффективность пластических операций на ВМП и желание больных избавиться от наружных дренажей. Во всех случаях использовали нитиноловые стенты из никелида титана. У 31 больного устанавливали отечественный эндопротез фирмы «МИТ», а у 5 дренирование ВМП осуществляли стентом Memokath 051. Антеградно эндопротез был установлен 9 (25,0%), а ретроградно – 27 (75,0%) больным. За время наблюдения (от 8 до 65 месяцев) результаты эндопротезирования у 23 (63,9%) больных были хорошими, у 10 (27,8%) – удовлетворительными, в 3 (8,3%) случаях – неудовлетворительными. Неудовлетворительные результаты были связаны с обструкцией эндопротеза пролиферативной тканью, наблюдавшейся через 8, 12 и 18 месяцев после операции. Выполнена уретероскопия с реканализацией нитинолового стента. За период наблюдения 6 из 10 онкологических пациентов умерли от прогрессирования опухолевого заболевания. Двум больным была выполнена нефрэктомия: в одном случае по поводу гнойного пиелонефрита, а в другом – из-за отсутствия функции трансплантированной почки. Но проходимость нитинолового эндопротеза у этих 8 пациентов до конца была адекватной. В отдаленные сроки у больной с болезнью Бурневилля – Прингла наблюдалась обструкция ВМП вследствие сдавления мочеточника увеличивающимися ангиолипоматозными узлами, расположенными ниже ранее установленно-

го в пиелоуретеральный сегмент эндопротеза. Поэтому ретроградно был установлен второй нитиноловый стент в верхнюю треть правого мочеточника (рис.).



Мультиспиральная компьютерная томограмма больной с болезнью Бурневилля – Прингла после эндопротезирования пиелоуретерального сегмента двумя эндопротезами

Нефровезикальное обходное шунтирование мы произвели 14 (4,3%) больным. У 2 (14,2%) был использован Detour шунт 27 Шр, а у 12 (85,8%) – нефровезикальный стент 8,5 Шр. В положении больного в латеропозиции выполняли пункцию полостной системы почки, бужирование свища до 10 Шр. Затем проксимальный конец стента по жесткой струне устанавливали в почечную лоханку, шунт подкожно проводили в надлобковую область, рану в поясничной области ушивали. После этого под ультразвуковым контролем производилась пункция мочевого пузыря, бужирование свищевого хода. Дистальный конец шунта по струне устанавливали в мочевой пузырь, поэтому необходимости выделения его передней стенки и выполнения цистотомии не было. Для исключения миграции несколькими швами стент фиксировали к подкожной клетчатке. Рану над лоном ушивали, на несколько дней устанавливали уретральный катетер. У 8 больных почку дополнительно дренировали нефростомой, которая позволяла выполнять антеградную пиелоуретерографию и пиеломанометрию. В последних 4 случаях нефростому не устанавливали. Мочевой пузырь в течение нескольких дней дренировали уретральным катетером. При адекватной проходимости шунта нефро-

стомический дренаж удаляли, выполняли экскреторную урографию и больных выписывали на амбулаторное лечение. Все они находятся под динамическим наблюдением, им каждые три месяца после операции проводятся лабораторные анализы и ультразвуковое исследование почек, а через каждые 6 месяцев выполняется внутривенная урография. При нарушении функции шунта его можно менять на новый. Для этого в области поясничной раны нефровезикальный шунт выделяется на небольшом протяжении, пересекается и по струне под рентгенологическим контролем устанавливаются проксимальный и дистальный концы шунта. Замена нефровезикального шунта была произведена у 4 больных. Использование подобного метода отведения мочи из почки позволило избавить данного пациента от необходимости постоянной жизни с нефростомическим дренажом и улучшить его социальную реабилитацию. Относительным противопоказанием к нефровезикальному шунтированию является малая емкость мочевого пузыря и стриктура уретры.

Заключение

Таким образом, различные способы дренирования ВМП позволяют продлить жизнь с опухолевой обструкцией мочеточников. Пункционная нефростомия является эффективным и малотравматичным методом отведения мочи. Отсутствие наружных дренажей при внутренних способах дренирования ВМП позволяет улучшить качество жизни таким пациентам. Перспективным способом дренирования ВМП наряду с стентированием являются эндопротезирование мочеточника и нефровезикальное шунтирование.

Литература

1. Кан, Д.В. Урологические осложнения при лечении онкологических заболеваний органов малого таза / Д.В. Кан, В.И. Пронин – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
2. Новикова, Е.Г. Стриктуры мочеточников у больных раком шейки матки / Е.Г. Новикова [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 28–34.
3. Комяков, Б.К. Внутреннее дренирование верхних мочевыводящих путей / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев // Онкоурология. – 2010. – № 2. – С. 78–83.
4. Lau, M.W. Urinary tract obstruction and nephrostomy drainage in pelvic malignant disease / M.W. Lau [et al.] // Brit. J. Urol. – 1995. – Vol. 76, № 5. – P. 565–569.
5. Allen, D.J. Percutaneous urinary drainage and ureteric stenting in malignant disease / D.J. Allen [et al.] // Clinical Oncology – 2010. – Vol. 22. – P. 733–739.
6. Комяков, Б.К. Реканализация верхних мочевых путей / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев – СПб.: Диалект. 2011. – 224 с.
7. Ganatra, A.M. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents / A.M. Ganatra, K.R. Loughlin // J. Urol. – 2005. – Vol. 174, № 6. – P. 2125–2128.
8. Гулиев, Б.Г. Результаты эндопротезирования мочеточника нитиоловыми стентами / Б.Г. Гулиев, А.М. Загазев // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – № 2. – С. 34–38.
9. Barbalias, G.A. Metal stents: a new treatment of malignant ureteral obstruction / G.A. Barbalias [et al.] // J. Urol. – 1997. – Vol. 158, № 1. – P. 54.
10. Lopez-Martinez, R.A. The use of metallic stents to bypass ureteral strictures secondary to metastatic prostate cancer: experience with 8 patients / R.A. Lopez-Martinez, S. Singireddy, E.K. Lang // J. Urol. – 1997. – Vol. 158, № 1. – P. 50.
11. Lloyd, S.N. The detour extra-anatomic stent – a permanent solution for benign and malignant ureteric obstruction? / S.N. Lloyd [et al.] // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 52. – P. 193–198.
12. Schmidbauer, J. Nephrovesical subcutaneous ureteric bypass: long-term results in patients with advanced metastatic disease – improvement of renal function and quality of life / J. Schmidbauer [et al.] // Eur. Urol. – 2006. – Vol. 50, № 11. – P. 1073–1078.
13. Aminsharifi, A. Pyelovesical bypass graft for palliative management of malignant ureteric obstruction: Optimizing the technique by percutaneous access to the bladder using a split Amplatz sheath / A. Aminsharifi [et al.] // Urology – 2010. – Vol. 76. – P. 993–995.
14. Muller, C.O. Long-term outcome of subcutaneous pyelovesical bypass in extended ureteral stricture after renal transplantation / C.O. Muller, P. Meria, F. Desgrandchamps // J. Endourol. – 2011. – Vol. 25, № 8. – P. 1389–1392.

Б.К. Комяков

Тел.: 8-921-912-52-89

e-mail: komyakovbk@mail.ru

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ЧРЕЗБРЫЖЕЕЧНАЯ ПЛАСТИКА ПРИ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТЕРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА СЛЕВА

Б.Г. Гулиев, Р.В. Алиев

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

LAPAROSCOPIC TRANSMESENTERIC PLASTY IN LEFT URETEROPELVIC JUNCTION OBSTRUCTION

B.G. Guliev, R.V. Aliev

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

© Б.Г. Гулиев, Р.В. Алиев, 2014

В настоящее время лапароскопическая трансперитонеальная пластика является методом выбора при оперативном лечении больных со стриктурой пиелоуретерального сегмента. Стандартная методика данного вмешательства подразумевает мобилизацию толстой кишки, ее медиальную тракцию для выделения мочеточника и лоханки, что увеличивает продолжительность операции и ее травматичность. При стриктурах пиелоуретерального сегмента слева имеется возможность выполнения пиелопластики через брыжейку толстой кишки. Целью нашей работы являлась оценка эффективности лапароскопической чрезбрыжеечной пиелопластики при первичных сужениях пиелоуретерального сегмента слева. В нашей клинике 16 больным с обструкцией пиелоуретерального сегмента слева лапароскопическая пиелопластика выполнена чрезбрыжеечным доступом. Интраоперационных осложнений и конверсий не было. К резекции расширенной лоханки прибегали в 4 (25%) случаях, нижнеполярные сосуды были выявлены у 7 (43,7%) пациентов. В двух случаях диагностирован гидронефроз левой половины подковообразной почки. За период наблюдения результаты операции у 15 (93,7%) пациентов были успешными. В одном случае выявлен рецидив стриктуры, произведена ретроградная эндопиелотомия. Время выполнения чрезбрыжеечной лапароскопической пиелопластики ($85,4 \pm 18,4$ мин) было достоверно меньше, чем продолжительность операции стандартным доступом ($108,2 \pm 24,6$ мин). Таким образом, у больных с гидронефрозом слева и низким индексом массы тела перспективным для выполнения лапароскопической пиелопластики является чрезбрыжеечный доступ.

Ключевые слова: стриктура пиелоуретерального сегмента, пластика, лапароскопия

At present laparoscopic pyeloplasty is choice method for surgical treatment of patients with ureteropelvic junction obstruction. During using of standard technique colon was mobilized and retracted medially for identification of ureter and kidney pelvis that prolonged operative time and its trauma. We have ability for performing laparoscopic pyeloplasty in left ureteropelvic obstruction via transmesocolic approach. The aim of the present study was to describe the efficiency of the laparoscopic transmesenteric pyeloplasty in primary ureteropelvic obstruction. 16 patients with ureteropelvic junction obstruction underwent laparoscopic transmesocolic pyeloplasty in our clinic. All patients were completed laparoscopically, no open conversions were needed. In 4 (25%) cases we performed resection of large kidney pelvis, in 7 (43,7%) patients were diagnosed aberrant vessels. In two cases were diagnosed hydrophrosis of left part of horseshoe kidney. During observation period 15 (93,7%) patients had good postoperative results. One patient with recurrent stricture underwent retrograde endopyelotomy. Operative time in laparoscopic transmesocolic pyeloplasty ($85,4 \pm 18,4$ min) was statistically less than in operation through standard technique ($108,2 \pm 24,6$ min). Transmesocolic approach is perspective method during laparoscopic pyeloplasty in patients with left hydronephrosis and less index of body mass.

Key words: ureteropelvic junction obstruction, pyeloplasty, laparoscopy.

Введение

В настоящее время эндовидеохирургические операции широко применяются при лечении различных урологических заболеваний, в том числе и гидронефроза [1–4]. За последние два десятилетия во многих клиниках при обструкции пиелоуретерального сегмента (ПУС) вы-

полняется лапароскопическая пиелопластика (ЛП), эффективность которой составляет более 90%. Стандартная методика чрезбрыжеечной ЛП подразумевает мобилизацию толстой кишки, смещение её медиально, выделение мочеточника и суженного ПУС, что значительно удлиняет время операции. Альтернативой

стандартной ЛП при гидронефрозе слева является выполнение операции через брыжейку толстой кишки. При данной методике нет необходимости в мобилизации кишки и технически несложно выделить хорошо визуализируемые через мезоколон расширенную лоханку и мочеточник. В зарубежной литературе встречаются единичные публикации о результатах чрезбрыжеечного выполнения ЛП [5–7]. Мы приводим результаты подобной операции у 16 больных с гидронефрозом слева.

Материалы и методы исследования

С 2010 по 2014 г. в клинике урологии СЗГМУ им. Мечникова ЛП выполнена 86 больным. В 44 (51,2%) случаях операция произведена справа, в 42 (48,8%) – слева. У 16 (38,1%) из 42 больных с гидронефрозом слева ЛП произведена чрезбрыжеечным доступом. Среди них мужчин было 7, женщин – 9. Все пациенты имели индекс массы тела от 24 до 27 кг/м². Диагноз гидронефроза установлен на основании ультразвукового исследования почек, экскреторной урографии, мультиспиральной компьютерной томографии почек и динамической сцинтиграфии.

Чрезбрыжеечную ЛП выполняли в положении больного на правом боку. Брюшную полость пунктировали иглой Вереша в области пупка, производили инсуффляцию до 12 мм рт. столба, устанавливали троакар 11 мм. Затем под визуальным контролем по подключичной линии устанавливали троакары 6 мм ниже реберной дуги и в подвздошной области и дополнительный четвертый троакар 6 мм по передней аксилярной линии. Через брыжейку нисходящей толстой кишки идентифицировали мочеточник и расширенную лоханку. Затем вскрывали брыжейку над мочеточником. На данном этапе нужно избегать травмы крупных сосудов, в особенности нижней мезентериальной вены. Далее выделяли мочеточник и лоханку, накладывали лигатуру на лоханку и подтягивали ее в сформированное в брыжейке кишки окно, резецировали суженный ПУС. При наличии нижнеполярных сосудов (7 больных) проводили транспозицию мочеточника кпереди от них, спатулировали мочеточник на протяжении 1,5 см, используя викрил 4/0 узловыми швами формировали заднюю стенку пиелoureteroанастомоза. Далее антеградно по струне устанавливали стент диаметром 6 или 7 Шр и ушивали переднюю стенку анастомоза. Герметичность его проверяли путем тугого заполнения мочевого пузыря стерильным раствором. На фоне

пузырно-лоханочного рефлюкса лоханка расширялась и при подтекании жидкости из анастомоза накладывались дополнительные швы. В конце операции кзади от толстой кишки формировали туннель в забрюшинной клетчатке, через который диссектор выводили на кожу и устанавливали страховой дренаж. При этом он располагался ретроперитонеально, что исключало попадание мочи в брюшную полость при несостоятельности анастомоза. Дефект брыжейки кишки ушивали непрерывным швом. В послеоперационном периоде всем больным проводилась противовоспалительная и симптоматическая терапия. Дренаж извлекали на 3–4 сутки, выписывали больных на амбулаторное лечение. Мочеточниковый стент удаляли через 4–5 недель. Больных после ЛП наблюдали в динамике, им через 6 и 12 месяцев выполняли экскреторную урографию, ультразвуковое исследование почек и динамическую сцинтиграфию.

Для обоснования достоверности результатов исследований проводилась статистическая обработка всех цифровых показателей. с использованием пакета программ Statistica 6,0 for Windows, Microsoft Excel. Анализ достоверности различия средних величин проведен по критерию Стьюдента (t-критерия). Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Всем 16 больным успешно выполнена чрезбрыжеечная ЛП по Хайнс-Андерсону. Интраоперационных осложнений и конверсий не было. К резекции расширенной лоханки прибегали в 4 (25%) случаях, нижнеполярные сосуды были выявлены у 7 (43,7%) пациентов. В двух случаях диагностирован гидронефроз левой доли подковообразной почки. Среднее время операции составило $85,4 \pm 18,4$ мин, что было короче классической ЛП слева ($108,2 \pm 24,6$ мин). Объем кровопотери был минимальным. Среднее время госпитализации составило 2,3 дня. За период наблюдения в течение 20,6 месяцев (от 8 до 26 месяцев) осложнений мы не наблюдали, и у 15 (93,7%) пациентов проходимость ПУС была адекватной. В одном случае выявлен рецидив стриктуры ПУС, выполнена ретроградная эндопиелотомия с баллонной дилатацией.

Сравнительный анализ результатов чрезбрыжеечной и стандартной ЛП слева приведен в таблице 1.

Результаты стандартной и чрезбрыжеечной лапароскопической пиелопластики слева

Исследуемые показатели	Стандартная ЛП слева (n = 22)	Чрезбрыжеечная ЛП слева (n = 16)
Время операции, мин	108,2±24,6*	85,4±18,4
Объем кровопотери, мл	60,6±22,4	45,8±20,8
Длительность обезболивания, дни	1,4±0,8	1,4±0,6
Длительность госпитализации, дни	2,4±1,2	2,3±1,4

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

Из таблицы видно, что при чрезбрыжеечной ЛП продолжительность операции было достоверно ниже, чем при обычной методике ($p < 0,05$). Наблюдаемая разница между объемом кровопотери не была статистически достоверной. Приводим клиническое наблюдение успешной чрезбрыжеечной ЛП у больной с гидронефрозом слева.

Больная, 36 лет, госпитализирована в клинику урологии в экстренном порядке с почечной коликой слева. В стационаре выполнены экскреторная урография, ультразвуковое исследование и компьютерная томография почек. На урограммах функция правой почки удовлетворительная, слева на отсроченных снимках контрастирования полостной системы нет. На компьютерной томографии резкое расширение полостной системы левой почки (рис. 1).

На основании обследования установлен диагноз стриктура ПУС слева, гидронефроз слева 2 стадии. В положении больной на правом боку установлены троакары по вышеописанной методике. При лапароскопии через брыжейку

толстой кишки хорошо визуализируется расширенная лоханка левой почки и верхняя треть мочеточника, которые выделены через окно в брыжейке кишки. Произведена резекция суженного ПУС, на стенке 7 Шр сформирован пиелоуретероанастомоз. Установлен дренаж, дефект в брыжейке толстой кишки ушит. Послеоперационных осложнений не было, дренаж удален на 3-е сутки, и больная выписана на амбулаторное лечение. При обследовании через 14 месяцев по данным УЗИ и экскреторной урографии функция почек своевременная, слева – умеренное расширение полостной системы, справа нарушения уродинамики ВМП нет (рис. 2). В настоящее время состояние больной удовлетворительное, жалоб нет



Рис. 1. Компьютерная томограмма больной 36 лет. Гидронефроз слева



Рис. 2. Экскреторная урограмма через 14 мес. после чрезбрыжеечной ЛП слева. Функция обеих почек своевременная, умеренно расширена полостная система левой почки

В данном клиническом случае успешно выполнена ЛП чрезбрыжеечным доступом.

В настоящее время методом выбора при оперативном лечении больных с первичными сужениями ПУС является ЛП. Впервые данная операция выполнена Schuessler W.W. и соавт. в 1993 г. [8]. ЛП можно выполнить чрезбрюшинным и ретроперитонеальным доступами. При трансперитонеальной ЛП имеется большая рабочая полость, что облегчает выполнение как пиелопластики, так и других операций на почке и мочеточнике. Кроме того, при этом доступе меньше наносится хирургическая травма, легче выполняется инфуляция и анатомические структуры брюшной полости более понятны, что облегчает ориентацию хирурга. В настоящее время широко внедряется робот-ассистированная ЛП, но из-за высокой стоимости она выполняется в единичных клиниках.

Мобилизация толстой кишки при стандартной ЛП, необходимость ее максимально-го отведения для визуализации и выделения мочеточника, значительно удлиняет время операции. При гидронефрозе слева альтернативой стандартной методике является чрезбрыжеечная ЛП. Впервые подобный доступ к левой почке описан D.L. Nicol и M. Smithers [9], которые рассматривали его как наиболее прямой путь к сосудам почки. P. Wadwha и A. Nema [10] использовали данный доступ при лапароскопической резекции суженного ПУС тазоводистопированной почки. O. Castillo et al. [11] выполнили 11 чрезбрыжеечных ЛП с достоверным снижением времени операции с 117 мин до 88,6 мин. Эффективность ЛП за время наблюдения в 21,5 мес составила 91%. N. Gupta et al. [12] чрезбрыжеечную робот-ассистированную ЛП выполнили у 24 больных. Среднее время операции составило 125,3 мин, время формирования анастомоза – 43,5 мин. Спустя год после операции результаты ЛП были удовлетворительными у 23 из 24 больных. У оперированных нами 16 больных время операции составило 85,4 мин, сроки госпитализации – 2,3 дня, а эффективность за период наблюдения в 20,6 мес – 93,7%. Полученные нами и другими авторами результаты показывают, что при чрезбрыжеечной ЛП, по сравнению с стандартной методикой, достоверная разница наблюдается только в продолжительности операции. Достоверной разницы в сроках госпитализации и интенсивности послеоперационной боли после стандартной и чрезбрыжеечной ЛП слева не было.

Использование чрезбрыжеечного доступа у больных с высокой массой тела и толстой брыжейкой кишки является сомнительным и опасным, так как трудно визуализировать мочеточник и лоханку, а также существует высокая опасность травмы мезентериальных сосудов и кровотечения. При гидронефрозе слева стандартная мобилизация толстой кишки может быть необходимой в тех случаях, когда нужно максимально выделить почку для удаления камней из ее полостной системы или в анамнезе больного были операции на левой почке. Основным преимуществом чрезбрыжеечной ЛП является прямой доступ к ПУС с незначительной манипуляцией на кишке и укорочением времени операции. При данной операции теоретически существует опасность травмы мезентериальных сосудов, однако в литературе и в нашей серии оперированных больных подобных осложнений не было. На наш взгляд, оптимальными кандидатами к чрезбрыжеечному выполнению ЛП слева являются пациенты с низким индексом массы тела и невыраженной жировой клетчаткой брыжейки толстой кишки.

Заключение

Лапароскопическая пиелопластика является малоинвазивным и эффективным способом лечения больных с обструкцией ПУС и не уступает по эффективности открытой пластике. У больных с гидронефрозом слева и низким индексом массы тела ЛП можно выполнить чрезбрыжеечным доступом, позволяющим сократить время операции и снизить ее травматичность.

Литература

1. Гулиев, Б.Г. Трансперитонеальная лапароскопическая пиелопластика / Б.Г. Гулиев, А.С. Шипилов // Эндоскопическая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 26–31.
2. Комяков, Б.К. Лапароскопическая пластика при первичных сужениях пиелоуретерального сегмента / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, Р.В. Алиев // Урология – 2013. – № 6. – С. 81 – 84.
3. Singh, O. Laparoscopic dismembered pyeloplasty for ureteropelvic junction obstruction: Experience with 142 cases in a high-volume center / O. Singh [et al.] // J. Endourol. – 2010. – Vol. 24, № 9. – P. 1431–1434.
4. Wagner, H.C. Laparoscopic dismembered pyeloplasty: Technique and results in 105 patients / H.C. Wagner [et al.] // World. J. Urol. – 2010. – Vol. 28. – P. 615 – 618.

5. *Ramalingam, M.* Transmesocolic approach to laparoscopic pyeloplasty: our 8-year experience / M. Ramalingam [et al.] // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. – 2008. – Vol. 18, № 2. – P. 194–198.
6. *Shadpour, P.* Prospective clinical trial to compare standard colon-reflecting with transmesocolic laparoscopic pyeloplasty / P. Shadpour [et al.] // BJU Int. – 2012. – Vol. 110, № 11. – P. 1814–1818.
7. *Sedlacek, J.* Transmesocolic laparoscopic pyeloplasty in children: a standard approach for the left-side repair / J. Sedlacek [et al.] // J. Pediatr. Urol. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 171–177.
8. *Schuessler, W.W.* Laparoscopic dismembered pyeloplasty / W.W. Schuessler [et al.] // J. Urol. – 1993. – Vol. 150. – P. 1795–1799.
9. *Nicol, D.L.* Laparoscopic approach to the left kidney avoiding colonic mobilization / D.L. Nicol, M. Smithers // J. Urol. – 1994. – Vol. 152. – P. 1967.
10. *Wadhwa, P.* Transmesocolic laparoscopic reconstruction of ureteropelvic junction obstruction in pelvic kidney associated with extrarenal calices / P. Wadhwa, A. Hemal // J. Endourol. – 2006. – Vol. 20. – P. 180.
11. *Castillo, O.A.* Transmesocolic pyeloplasty: experience of a single center / O.A. Castillo [et al.] // J. Endourol. – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 415–418.
12. *Gupta, N.P.* Transmesocolic robot-assisted pyeloplasty: single center experience / N.P. Gupta, [et al.] // J. Endourol. – 2009. – Vol. 23, № 6. – P. 945–948.

Б.Г. Гулиев

Тел.: 8-921-945-34-80

e-mail: gulievb@mail.ru

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ НОРМА КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС

С.Л. Соловьева, В.И. Николаев

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

INDIVIDUAL NORM AS THE CRITERION OF STRESS REACTION

S.L. Solovjeva, V.I. Nikolaev

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

© С.Л. Соловьева, В.И. Николаев, 2014

В работе обосновывается понятие индивидуальной нормы. В качестве индивидуальной нормы предлагается понятие эмоционального баланса как соотношения эмоциональных характеристик личности и эмоциональных компонентов текущих эмоциональных состояний. Рассматриваются эмоциональные компоненты, составляющие «негативную аффективность» – тревога, депрессия, враждебность. Приводятся результаты экспериментальных исследований эмоционального баланса на модели больных хронической сердечной недостаточностью (в стадии компенсации и декомпенсации) и на модели здоровых в ситуации эмоционального стресса.

Ключевые слова: индивидуальная норма, стресс, эмоциональный баланс, негативная аффективность, тревога, депрессия, враждебность.

The definition of individual norm is discussed. The emotional balance (a ratio of emotional personality characteristics and emotional components of current emotional states) is proposed as individual norm. Discusses the emotional components that make up the «negative affectivity» – anxiety, depression and hostility. The results of experimental research of emotional balance on the model of chronic heart failure (in the stage of compensation and decompensation) and model healthy in a situation of emotional stress are discussed.

Key words: individual rate, stress, emotional balance, negative affectivity, anxiety, depression and hostility.

Введение

Одной из ключевых теоретических и практических проблем современной теоретической и клинической психологии и медицины является проблема нормы и патологии. При любых видах деятельности врача или психолога на первый план выступает квалификация изучаемого феномена как нормального или патологического [1].

Каждый из многочисленных подходов к определению нормы (статистический, идеологический, адаптационный, феноменологический и др.) имеют свои положительные и отрицательные стороны.

Индивидуальная норма имеет особенно большое значение на практике и может использоваться для оценки изменения соматического и психического состояния пациента под воздействием формирующегося заболевания или проводимой терапии, позволяя оценить ее эффективность. Еще большая роль индивидуальных особенностей личности возникает при действии повреждающих факторов малой интенсивности, особенно стрессогенного характера.

Целью исследования явилось определение значимости индивидуальной нормы реакции на стресс у людей в физиологических и патологических условиях функционального состояния.

Материал и методы

Проведено обследование 130 больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обоего пола в возрасте 49–57 лет. Для оценки характеристики патологического процесса (стадия компенсации или декомпенсации) использовали клинические, электрофизиологические и биохимические показатели. Для реализации задачи по изучению тревожности и тревоги, а также агрессивности и враждебности использовались методика диагностики показателей и форм агрессии А. Баса и А. Дарки (адаптация А.К. Осницкого) и опросник для измерения уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера – Ханина (1976).

Для всех компонентов негативной аффективности были введены термины:

– положительный эмоциональный баланс, при котором показатель свойства личности

(тревожности) был больше показателя состояния (тревоги);

– отрицательный эмоциональный баланс, когда показатель свойства личности (тревожности) оказался меньше показателя состояния (тревоги).

В качестве контроля было предпринято исследование индивидуальной нормы у здоровых волонтеров, в котором сравнивался уровень тревожности и тревоги, агрессивности и агрессии, депрессивности (пессимизма) и депрессии в нейтральной социальной ситуации и в ситуации эмоционального стресса. В качестве модели эмоционального стресса использовалась ситуация экзамена. В исследовании участвовало 306 здоровых волонтеров обоего пола в возрасте от 19 до 26 лет. Все испытуемые были подвергнуты тестированию основных психологических свойств личности в условиях физиологического и психологического комфорта.

Уровень тревожности оценивали по шкале Ч. Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина; уровень депрессии определяли по методике В. Зунга в адаптации Т.И. Балашовой; исследование агрессивности проводили с помощью опросника Ч. Спилбергера. Алекситимию оценивали по Торонтской алекситимической шкале (TAS).

Оценивалась системная гемодинамика, вариабельность сердечного ритма. Психофизиологические методы исследования включали также вычисление индекса функциональных изменений (ИФИ) и определение уровня испытываемого стресса (УИС). Для оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности вычисляли вегетативный индекс Кердо. Силу нервной системы определяли с помощью теппинг-теста.

При обработке результатов исследований использовали статистический пакет Windows Statistical 6,0. Анализ достоверности различия средних величин проводили с помощью параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона – Уайта, Шапиро – Уилкса) методов.

Результаты и их обсуждение

В последнее время все чаще стали формулироваться представления об индивидуальной норме. Индивидуальная норма предполагает сравнение состояния человека не с другими людьми, а с состоянием, в котором человек обычно пребывал раньше и которое соответствует его личным (а не физиологическим или предписываемым обществом) целевым установкам, жизненным ценностям, возможностям и

обстоятельствам жизни. Другими словами, индивидуальная норма есть идеальное с точки зрения индивида, а не доминирующей социальной группы или ближайшего окружения состояние, учитывающее работоспособность и возможности самореализации конкретного человека. Так, В.Е.Каган отмечает, что индивидуальная норма, по существу, есть индивидуальная мера отклонения от физиологической, статистической и идеальной норм, свойственных данному конкретному человеку. М. Перре, У. Бауман отмечают, что «когда состояние человека оценивают как «больше не являющимся нормальным», то, как правило, за основу берут его собственную субъективную норму [2].

Как правило, в клинической психологии оценка соответствия норме проводится в отношении когнитивных, эмоциональных, мотивационно-волевых компонентов психических явлений. Так, например, существует давняя традиция выявления эмоциональных «факторов риска» для возникновения психосоматической и пограничной нервно-психической патологии. Эмоции человека выполняют важную адаптивную функцию, определяя в каждом конкретном случае целесообразность и интенсивность взаимоотношений с окружающим миром. В то же время при крайней степени интенсивности или продолжительности эмоционального переживания эмоции могут, нарушая гомеостатическое равновесие, играть дезадаптивную роль. Показано, что интенсивные переживания страха и тревоги, враждебности и агрессивности, депрессии и печали могут спровоцировать начало самых различных патологических процессов в организме.

В этом случае все три эмоционально-негативных переживания приобретают конструктивное психологическое содержание и становятся значимым ресурсом личности, повышающим способность к адаптации. Однако адаптивная норма эмоциональной реакции, которая носит среднестатистический характер, не всегда применима при оценке индивидуальных реакций людей на стресс.

Гипотеза проверялась экспериментально в исследованиях кафедр психологии и педагогики и патологической физиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В частности, экспериментальные исследования, проведенные в лаборатории кафедры психологии и педагогики, на 130 больных хронической сердечной недостаточностью в стадиях компенсации или декомпенсации показали, что относительный баланс между тре-

возможностью, как свойством личности и тревогой, как состоянием соответствовал компенсации, а нарушение баланса – декомпенсации хронической сердечной недостаточности (рис. 1).

«Отрицательный баланс» между тревожностью, как личностным свойством и тревогой, как его реализацией на уровне состояния (то есть преобладание тревоги как состояния над свойственной данному лицу тревожностью как личностной чертой), положительно коррелировал с такими клиническими характеристиками декомпенсированных больных ХСН, как стенокардия III–IV функциональных классов ($p<0,01$), наличие аритмий ($p<0,01$), артериальная гипертензия III степени ($p<0,01$), выраженное нарушение толерантности к физическим нагрузкам ($p<0,01$), гиперхолестеринемия ($p<0,01$) и гиперфибриногенемия ($p<0,01$). Соотношение между тревожностью как свойством личности и ее реализацией на уровне психического состояния в виде тревоги оказалось более значимым для прогнозирования декомпенсации хронической сердечной недостаточности, чем просто уровень тревожности или уровень тревоги [3].

Аналогичным образом у больных в стадии декомпенсации был выявлен дисбаланс между агрессивностью как личностным свойством и его реализацией в виде высокого уровня враждебности, как психического состояния (рис. 2).

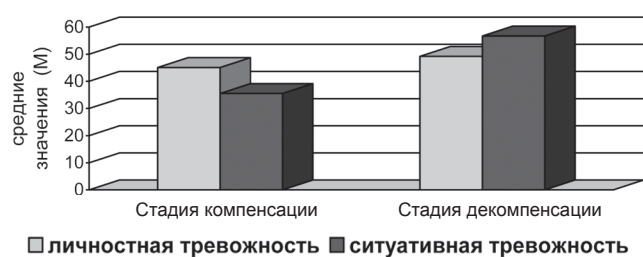


Рис. 1. Уровень ситуативной и личностной тревожности у больных ХСН в стадиях компенсации и декомпенсации

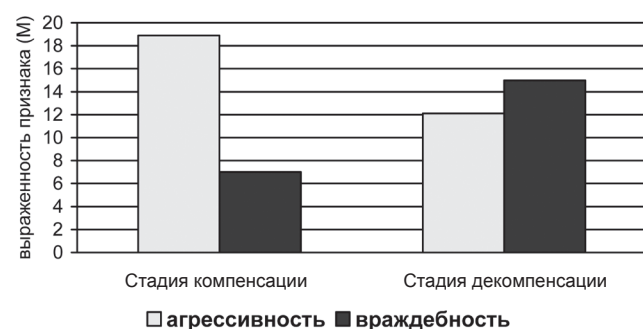


Рис. 2. Агрессивность и враждебность у больных ХСН в стадиях компенсации и декомпенсации

«Отрицательный баланс» между агрессивностью, как личностным свойством и враждебностью, как его реализацией на уровне состояния (то есть преобладание враждебности как состояния над агрессивностью как врожденной личностной чертой) положительно коррелировал со всеми клиническими характеристиками декомпенсированных больных ХСН: стенокардия III–IV функциональных классов ($p<0,01$), наличие аритмий ($p<0,01$), артериальная гипертензия III степени ($p<0,01$), выраженное нарушение толерантности к физическим нагрузкам ($p<0,01$), гиперхолестеринемия ($p<0,01$) и гиперфибриногенемия ($p<0,01$).

По результатам проведенного исследования больные хронической сердечной недостаточностью в стадии компенсации характеризовались «положительным балансом» между проявлением свойств личности (агрессивность и тревожность) и их реализацией на уровне состояний (враждебность и тревога), а в стадии декомпенсации – «отрицательным балансом» [3].

Таким образом, предварительные исследования позволяют предположить, что эмоциональный баланс между компонентами негативной аффективности как соотношение между устойчивыми психофизиологическими характеристиками личности и текущими ответами на стрессовые воздействия определяют индивидуальную норму реакции на стресс. Эмоциональный баланс в отношении тревоги, враждебности, а, возможно, и других эмоций, может использоваться при прогнозировании психосоматических последствий стрессовых реакций.

В соответствии с гипотезой исследования у здоровых лиц фактором прогнозирования дезадаптации при воздействии эмоционального стресса является не уровень тревожности сам по себе, а соотношение тревожности как свойства личности, обеспеченной соответствующими физиологическими особенностями, и тревоги как состояния. Аналогично соотношение агрессивности как свойства личности и враждебности как состояния, а также депрессивности как свойства личности (пессимизма) и депрессии как состояния также имеет значение в определении индивидуальной нормы реакции [4].

По данным проведенного исследования, в ситуации эмоционального стресса у здоровых людей в группе с «положительным» эмоциональным балансом наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений с $61,1 \pm 0,09$ уд/мин до $85,8 \pm 0,15$ уд/мин ($p<0,01$), нарастание минутного объема кровообращения (МОК)

до $7,48 \pm 0,25$ л/мин, при МОК = $5,52 \pm 0,41$ л/мин в фоне ($p < 0,05$), сохранение сердечного индекса и ударного объема крови (УОК).

У испытуемых с «отрицательным» эмоциональным балансом работа миокарда во время эмоционального стресса происходила со значительными энергетическими тратами – тахикардия при уменьшении УОК. Данная адаптивная реакция проходила за счет преобладания симпатического контура регуляции. При этом активность регуляторных систем приобретала силу резко выраженного функционального напряжения [5].

Таким образом, по данным исследования, «отрицательный эмоциональный баланс» отражает напряжение механизмов адаптации в период стресса: нарушения гемодинамики, регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, функции тиреоидной системы. Нарастание признаков дезадаптации в период эмоционального стресса отмечалось только у лиц, имеющих «отрицательный» эмоциональный баланс.

Заключение

Таким образом, индивидуальная норма определяется не среднестатистическим уровнем тревоги, депрессии, враждебности, а соотношением всех компонентов негативной аффективности на уровне состояний и свойств личности. Значимым для прогнозирования дезадаптации под воздействием стресса является не уровень тревоги сам по себе, а соотношение тревожности как свойства личности, обеспеченной соответствующими физиологическими ресурсами, и тревоги как состояния. Аналогично соотношение агрессивности как свойства личности и враждебности как состояния, а также депрес-

сивности как свойства личности (пессимизма) и депрессии как состояния может использоваться для оценки индивидуальной нормы реакции на стресс.

Полученные результаты в экспериментально-психологических исследованиях позволяют говорить о том, что индивидуальная норма отражает «психофизиологическую цену» реакции на стресс у здоровых, а у больных – степень изменения психофизиологических функций при воздействии болезни.

Литература

1. *Клиническая психология* : учебник для студ. высш. учеб. заведений. В 4 т. / под ред. А.Б. Холмогоровой. – Т. 1. Общая патопсихология. – М. : Академия, 2010. – 464 с.
2. *Клиническая психология* / под ред. М. Перре, У. Бауманна. – СПб. : Питер, 2002. – 1312 с.
3. *Михайлова, Т.В.* Психологические факторы в декомпенсации хронической сердечной недостаточности : автореф. дисс. ... канд. психол. наук / Т.В. Михайлова. – СПб., 2006. – 26 с.
4. *Денисенко, М.Д.* Формирование адаптивной реакции у людей с разным типом гемодинамики и эмоциональным балансом в условиях эмоционального стресса / В.И. Николаев, С.Л. Соловьева, М.Д. Денисенко // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2, Т. 2 (39). – С. 359.
5. *Соловьева, С.Л.* Эмоциональный баланс как критерий индивидуальной нормы реакции / С.Л. Соловьева, В.И. Николаев // Психосоматическая медицина – 2008 : сборник материалов III Международного конгресса. – СПб. : Человек, 2008. – С. 79–80.

В.И. Николаев

Тел.: 8 (812) 543-16-30

e-mail: kafedra33@mail.ru

АКУСТИЧЕСКИЙ СТРЕСС У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

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, Мюнхен, Германия

ACOUSTIC STRESS IN PREMATURE NEONATES: CAUSES OF APPEARANCE AND METHODS OF CORRECTION

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), München, Germany

© Коллектив авторов, 2014

При рождении ребёнок испытывает воздействие многокомпонентного стресса, приводящего к нарушению процессов адаптации и усугублению имеющейся патологии. Особенно уязвимым оказывается недоношенный ребёнок – «перемещённый плод» по Н. Als. Один из важнейших стрессоров для него – резкое изменение акустической среды. «Акустический стресс» обусловлен как лишением внутриутробной акустической среды, так и возникновением новой «механизированной» среды стационара. Важную роль в поддержании стресса играет нарушение взаимоотношений мать – ребёнок. Технологии коррекции акустической среды являются эффективными и безопасными терапевтическими методами, хотя многие аспекты требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: недоношенный ребёнок, акустическая среда, нейропластичность, перинатальный акустический стресс, музыкотерапия.

After birth, an infant suffers from multi-component stress, which disturbs adaptation processes and increases concomitant pathology. A premature infant – a «displaced fetus» by H. Als – appears especially vulnerable. One of the most actual stressors for him is a sharp change of acoustic environment. «Acoustic stress» is caused both by lack of intrauterine acoustic environment and by appearance of new «mechanized» hospital environment. Disturbance of mother-infant communication plays an essential role in maintenance of the stress. Technologies of acoustic environment correction are proved to be effective and safety therapeutic methods, though many aspects require further research.

Key words: premature infant, acoustic environment, neuroplasticity, perinatal acoustic stress, music therapy.

Введение

При рождении ребёнок испытывает воздействие многокомпонентного стресса, приводящего к нарушению процессов адаптации и усугублению имеющейся патологии. Особенно уязвимым оказывается недоношенный ребёнок, который, по выражению Н. Als, является «перемещённым плодом» [1]. В отличие от доношенного новорождённого, он во многом ещё не имеет адекватных физиологических механизмов, позволяющих адаптироваться к внешней среде. Значимость развития методик выхаживания недоношенных детей, направленных на снижение перинатального стресса и создание условий, способствующих оптимальному течению периода адаптации, становится всё более актуальной в связи с тем, что в настоящее время

в России приняты законодательные акты о необходимости выхаживания недоношенных детей с массой тела при рождении 500 г и более, при сроке беременности 22 недели и более. При этом неизбежен рост патологии недоношенных, последствия которой будут реализовываться в старших возрастных категориях.

Одним из важнейших стрессоров для новорождённого ребёнка, прежде всего недоношенного, является резкое изменение акустической среды при рождении. «Акустический стресс» обусловлен как лишением привычной для него пренатальной (внутриутробной) акустической среды, так и возникновением новой «механизированной» акустической среды стационара. Под «акустическим стрессом» подразумевается не какой-то особенный вид стресса, а лишь один из

важных компонентов перинатального стресса, требующий соответствующей дополнительной терапевтической коррекции.

Пренатальная акустическая среда и её значение

Пренатальная акустическая среда представляет собой сочетание физиологических звуков и шумов, влияющих на плод в утробе беременной женщины. Фоновый шум преимущественно создаётся биением сердца матери, дыхательными шумами, шумами перистальтики и сосудистыми шумами, слышимыми в матке как очень громкие звуки (кровоток в сосудах брюшной полости, малого таза и плаценты, пульсация крупных сосудов и пуповины), а также движениями матери, включая её шаги; менее значимы шумы, производимые самим плодом. Вокализации матери, а также отдельные звуки внешней среды способны преодолевать фоновый уровень. [2, 3] Учитывая то, что плод находится в жидкой среде, обладающей высокой звукопроводимостью, на него постоянно воздействуют достаточно сильные акустические колебания, к которым он адаптирован. В литературе приводятся различные данные о громкости внутриутробной среды, с оценкой фонового шума от 28 [4] до 80 дБ и с пиками до 95 дБ [5]. Более точными являются данные, полученные с помощью гидрофона, размещённого в полости матки. Так, R. Gagnon с соавторами (1992) получил фоновый шум 60 дБ для 100 Гц и менее 40 дБ для 200 Гц и выше, однако тем же методом в других работах получены пики до 90 дБ [6]. При этом внешние стимулы в той или иной степени подвергаются аттенуации (ослаблению). Эффект аттенуации обеспечивают передняя брюшная стенка беременной женщины, стенка матки и амниотическая жидкость, в которой находится плод. Этот эффект по-разному выражен для различных звуковых частот – наибольшей проникающей способностью обладают низкие частоты. При этом звуки, возникающие в организме матери (прежде всего её голос), аттенуируются лишь частично, что зависит также и от расположения головки плода и проведения их по сосудам матери [3]. Таким образом, ткани матери и амниотическая жидкость являются фильтром пропускания низких частот, защищающим плод от негативного воздействия громких высокочастотных шумов внешней среды, в то время как мать с плодом, напротив, составляют единую акустическую систему.

Различными авторами указываются разные сроки возникновения слуха у плода. Так, Н.Н. Володин и П.И. Сидоров пишут о том, что слух у плода появляется на 14–18-й неделе внутриутробного развития [7], E.W. Rubel (1984) также указывает, что улитка начинает функционировать с 18-й недели гестации [2]. P.G. Hepper и B.S. Shahidullah получили зарегистрированный с помощью ультразвука поведенческий ответ на внешнее звуковое воздействие с 19-й недели гестации [8]. R.E. Lasky и A.L. Williams отмечают, что функция слуха появляется у плода после 20-й, а S.N. Graven и J.V. Browne – с 25-й недели [9, 10]. Н.П. Шабалов указывает на появление «кохлеопальпебрального рефлекса» с 26-й недели [11]. А.А. Лазаревич зарегистрировала отоакустическую эмиссию у недоношенных с 30-й недели гестации [12]. Таким образом, слуховой анализатор функционирует у плода на протяжении всего 3-го триместра беременности. Однако пороговые уровни слуха приближаются к нормам у взрослых лишь к 35-й неделе гестации [9, 13].

Важным для адаптации плода к шумной внутриутробной среде является эффект габитуации («привыкания») – снижение выраженности ответа на повторяющийся стимул, рассматривающийся как форма научения. По данным L.R. Leader и соавторов, габитуацию к звукам у плода можно наблюдать уже с 23-й недели гестации [14], т.е. практически с появлением у него функции слуха.

При этом рецепция различных частот созревает у плода в разные сроки развития. Так, P.G. Hepper и B.S. Shahidullah, вычитая из интенсивности подаваемых извне звуков различных частот соответствующие коэффициенты аттенуации, получили результат, демонстрирующий значительно более раннее восприятие плодом низких частот (100, 250 и 500 Гц), чем высоких (1000 и 3000 Гц). Авторы предположили, что разница в созревании восприятия различных частот связана с разным способом их кодирования [8]. K.J. Gerhardt и R.M. Abrams установили, что величина звуковой изоляции плода зависит не только от степени аттенуации звука биологическим фильтром, но и от других факторов. Для частот ниже 250 Гц она варьирует от 10 до 20 дБ, а для 500–2000 Гц – от 40 до 50 дБ [5] И лишь на поздних сроках гестации способность воспринимать акустические колебания различных частот достигает уровней взрослого.

Таким образом, плод на протяжении почти всего внутриутробного развития слышит прак-

тически только низкочастотные звуки. Однако плод не способен слышать и внешние звуки частотой менее 500 Гц, если фоновый шум внутри матки превышает их интенсивность хотя бы на 10 дБ. Другими словами, плод может слышать внешний звук, только если его интенсивность в воздушной среде превышает 60 дБ [6].

Пrenатальная акустическая среда является важным компонентом внутриутробной среды, в которой плод существует на протяжении всего своего развития и стабильность которой необходима для поддержания его гомеостаза. При нарушении внутриутробной акустической среды (например, в ответ на внезапный сильный звуковой раздражитель) у плода может быть получена реакция в виде мигания («кохлеопальпeбральный рефлекс»), вздрагивания, движений в конечностях, урежения дыхания и сердцебиений [11], то есть по сути та же неспецифическая реакция, что и на любой стрессор, нарушающий гомеостаз. А Э.К. Айламазян в 1984 г. на основании реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС) на стресс был разработан звуковой тест, используемый как функциональная нагрузочная проба при записи кардиотокографии [15].

Также доказано влияние пренатальной акустической среды на развитие ЦНС плода, прежде всего на нейронную организацию и миелинизацию, пик которой (5 месяцев гестации – первые 3 года жизни) совпадает с периодом наиболее интенсивного развития слуха [16]. В литературе приводятся данные о значимом влиянии средовых факторов уже на первичные невральные связи [2, 17, 18]. В основе нейронной организации лежат механизмы нейропластичности [16], которая, в первую очередь, зависит от условий окружающей среды.

В связи с вышесказанным многие исследователи полагают, что пренатальное восприятие акустической стимуляции, особенно голоса матери, – это предтеча постнатального речевого развития [2, 19, 20], а преобладание во внутриутробной акустической среде низких частот позволяет сфокусировать развитие слуха плода на частотах речи [8, 21]. F.J. Schwartz и R. Ritchie (2007) пишут: «Поскольку фетальный слух является, вероятно, важнейшим компонентом обучения, «акустическое развитие» плода во 2-й и 3-й триместры беременности чуть ли не более важно, чем любое обучение в последующей жизни человека» [20].

Ещё с 80-х гг. XX века появляются работы, демонстрирующие, что плод не просто рефлекторно реагирует на акустическое воздействие,

но способен дифференцировать различные звуки в зависимости от их биологической значимости, информационного и эмоционального содержания [22–24]. Более того, он, по-видимому, способен запоминать голос, тональности, гармоника и даже просодию родного языка [25–27]. Значимость влияния внутриутробной среды на развитие головного мозга ребёнка наглядно продемонстрировано в мета-анализе 212 исследований «Наследуемость IQ», показавшем, что внутриутробная среда в действительности вносит 20% вклад в «унаследованный» компонент IQ у близнецов, разлучённых после рождения [28].

Влияние перинатального акустического стресса на новорождённых

При рождении ребёнок подвергается воздействию многокомпонентного стресса. В родах он испытывает нарастающую гипоксию в момент схваток, сильнейшее механическое воздействие при изгнании его из утробы матери, прохождении по родовым путям, вызывающее «болевого стресс». Сразу после рождения условия жизни ребёнка радикально изменяются; он попадает в совершенно другую окружающую среду и испытывает «экологический – психофизиологический стресс» (по Шабалову Н.П.), теряя ощущение комфорта. В новой окружающей среде значительно понижена температура по сравнению с внутриматочной («температурный стресс»), появляются гравитация («гравитационный стресс»), необходим иной тип дыхания («оксидантный стресс») и способ получения питательных веществ («пищевой стресс»), возникает масса зрительных, тактильных, звуковых и других раздражителей («сенсорный стресс»), что сопровождается изменениями практически во всех функциональных системах организма [11].

При выхаживании новорождённых и особенно недоношенных детей неонатологи стараются минимизировать действие факторов перинатального стресса. Ребёнка помещают в кувез, где создают оптимальную температурную среду; с помощью аппаратов, подающих различные газовые, а также питательные смеси, пытаются максимально обеспечить метаболический комфорт; при необходимости используют гнёзда для воссоздания тактильного комфорта, покрывают кувез тканью для защиты ребёнка от избыточного света. Однако в отечественных клиниках до сих пор практически не используют технологии для обеспечения акустического комфорта.

Таким образом, новорождённый продолжает испытывать сильнейший акустический стресс в постнатальном периоде. Он не просто лишается привычной внутриутробной акустической среды, но и подвергается воздействию множества громких и хаотичных шумов, от постоянного низкочастотного шума работы мотора кувеза до резких высокочастотных нефилтрованных звуков сигналов мониторов [2].

Уровень шума в отделении интенсивной терапии может колебаться от 38 дБ в некоторых шведских стационарах до 75 Шабалову 90 дБ, что значительно превышает уровень, рекомендованный Американской академией педиатрии (AAP) и Национальным согласительным комитетом (среднечасовой эквивалентный уровень в 45-50 дБ по шкале громкости А, с пиками до 65 дБ) [2, 29–31]. Так, по данным R.E. Lasky и A.L. Williams, уровни звука в различных отделениях соответствовали нормам AAP (не выше 45 дБ А) лишь в 5,51% времени измерения, зато превышали 90 дБ в 6,3% [32, 33].

При этом кувез не защищает ребёнка от вредных акустических воздействий. По данным A.W. Gottfried (1985) и M.K. Philbin (2000), шум внутри кувеза, в среднем, составляет 50–109 дБ [34]. К примеру, постукивание пальцами по кувезу создаёт шум в 80 дБ, закрытие окна кувеза – 100–110 дБ, звонящий телефон может создать шум в 114 дБ, а опускание головного конца – 120 дБ, что определено как болевой порог ощущений [2, 30, 34]. И хотя современные технологии позволили создать закрытый инкубатор, уменьшающий шум окружающей среды на 10% (в то время как матка уменьшала внешние шумы на 45%), кувез всё ещё не способен защитить ребёнка от акустических воздействий среды стационара и часто, наоборот, сам по себе повышает уровень шума [2, 34]. Кроме того, на ребёнка воздействует шум от работы медицинской аппаратуры, хлопанья дверей, голосов персонала, крика других детей, уборки помещения, передвижения аппаратуры, работы систем коммуникации и прочих техногенных факторов [20, 34]. Крик самого младенца также значительно усиливается внутри кувеза [35].

Длительный акустический стресс оказывает сильное возбуждающее действие на хрупкую нервную систему недоношенных, что провоцирует возникновение гипоксемии, резких перепадов ЧСС и артериального давления, учащение эпизодов апноэ с брадикардией, изменения мозгового кровотока, вследствие чего повышается риск развития не только церебральной

ишемии, но и внутрижелудочковых кровоизлияний [20, 35]. Возможно развитие повышенной возбудимости ребёнка (из-за чего иногда применяют седативные средства) [2] или же, наоборот, угнетения ЦНС. Помимо вышеперечисленных эффектов, такое акустическое воздействие может вызывать нарушение цикла «сон – бодрствование», вплоть до развития депривации сна [34]. В итоге снижаются весовые прибавки, нарушается развитие ЦНС, что приводит к замедлению роста окружности головы. Впоследствии возрастает риск задержки психоречевого развития, низкого уровня IQ, развития психоэмоциональных и других функциональных нарушений [20].

Постоянный шум в отделении интенсивной терапии новорождённых выше 45 дБ может привести к повреждению улитки. Естественно, частота нейросенсорной тугоухости у недоношенных детей повышается по мере снижения их гестационного возраста при рождении. Эта тенденция может быть связана не только с тем, что у более недоношенных детей слуховой анализатор оказывается менее зрелым к рождению, но и с увеличением периода воздействия шума стационара за счёт пролонгированной механической вентиляции и других громких вмешательств, удлинения сроков госпитализации, а также терапии сопутствующей патологии ототоксическими препаратами [2, 9, 13, 36, 37]. Тем не менее, результаты воздействия громких звуков могут быть сравнимы с эффектами ототоксических препаратов [34].

Исследование влияния шума отделений интенсивной терапии новорождённых на благополучие и долгосрочное развитие недоношенных детей показало, что высокая частота речевых расстройств, выявляемых у преждевременно рождённых детей, может быть частично обусловлена нарушением анализа звуков, связанным с пребыванием в шумной среде стационара [2, 35, 38, 39].

Нарушение саморегуляции новорождённого и его связи с матерью

Во время беременности формируется теснейшая физическая, химическая, физиологическая и психологическая связь в диаде мать – ребёнок. Важным фактором формирования этой связи является пренатальная акустическая среда. M.N. Eagle (1984) установил, что сразу после рождения доношенный ребёнок способен узнавать объект, с которым он уже знаком через одно чувство (например, слух), посредством другого

чувства (например, зрения). D. Stern назвал эту способность «перекрёстно-модальное осознание». Оно может наблюдаться у недоношенных, начиная с 36 недели гестации. D. Stern рекомендует одновременное появление голоса и лица матери перед новорождённым, что должно способствовать развитию ребёнка и его социальной коммуникации [2, 40]. Таким образом, способность к саморегуляции ребёнка, закладывающаяся в процессе взаимодействия между ним и матерью, начинается ещё пренатально.

При патологических родах и преждевременном рождении ребёнка контакт с матерью, как правило, оказывается ограниченным или невозможным. Это происходит как вследствие физической изоляции ребёнка от матери, так и по состоянию каждого компонента диады.

Чем более незрелым является ребёнок к моменту рождения, тем менее способен он к саморегуляции и тем менее адаптированным оказывается к влиянию внешней среды. С другой стороны, удлинняется его пребывание в стрессогенных условиях отделения интенсивной терапии, а терапевтический процесс оказывается более агрессивным. В итоге дети, ЦНС которых наименее приспособлена к работе в условиях сильного стресса, вынуждены наиболее долго пребывать в условиях переживания разлуки с матерью, психоэмоциональной депривации, избыточной внешней стимуляции и инвазивных болезненных манипуляций [2].

Согласно «Модели синактивной организации поведенческого развития» (H. Als, 1982), ребёнок реагирует на стресс комплексно через видимые проявления со стороны различных субсистем: вегетативной, двигательной, регулирующей поведенческое состояние и обеспечивающей внимание и взаимодействие [34], постепенно формирующихся в онтогенезе.

Если стимул по своим характеристикам (длительности, интенсивности, структуре, времени воздействия) благоприятен для ребёнка, то поведение ребёнка направлено на поиск, достижение и восприятие этого стимула. Если же стимул неблагоприятный, ребёнок его активно избегает, пытается от него защититься, держаться подальше. Таким образом, поведенческая реакция субсистем ребёнка – средство коммуникации. В ответ на стимул он демонстрирует или баланс и способность к саморегуляции, или стресс и дезорганизацию [34].

Внешними проявлениями работы вегетативной нервной системы являются паттерн дыхания, частота и ритмичность сердечных сокра-

щений, изменение цвета кожи, стабильность/нестабильность работы внутренних органов и автономные движения, такие как дёргания и тремор. Работа двигательной системы проявляется двигательными паттернами, колебаниями тонуса мышц туловища и лица и постуральным репертуаром, а также гримасами. Состояния ребёнка варьируют от сна до активного бодрствования, тревожности, крика. Стойкость и модуляции каждого состояния, переход из одного состояния в другое показывают текущее функционирование организма. Важно наличие чёткой смены фаз в цикле «сон – бодрствование», ритмичного эмоционального крика в ответ на адекватный стимул и способности к самоуспокоению [2, 34]. Позже всего в онтогенезе появляется коммуникабельность ребёнка, способность к социальному взаимодействию.

Важно подчеркнуть, что речь в данном случае идёт не о какой-либо стойкой органической патологии, приводящей к появлению субоптимальных признаков, а именно о реакции ребёнка на стресс и способности справиться с ним. Однако дезорганизованное поведение ребёнка само по себе приводит к избыточной потере энергии [20], что ухудшает его состояние и усугубляет имеющуюся патологию.

В физиологических условиях мать помогает ребёнку справиться со стрессом, саморегуляция оказывается эффективной, в итоге развивается социальное взаимодействие ребёнка с матерью и с окружающими людьми. Однако в условиях патологии мать сама испытывает сильный стресс и не может помочь ребёнку.

Матери недоношенных детей 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 своего ребёнка. Эти чувства создают барьер, затрудняющий формирование позитивных эмоциональных связей с новорождённым [2, 41]. Новорождённый же имеет развитый «эмоциональный интеллект» [20], 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. Доказано, что стресс матери легко передаётся ребёнку в младенческом возрасте, в том числе

вербально [42]. Поэтому голос матери, находящейся в состоянии стресса или страдающей психическими девиациями, может не помочь, а, наоборот, усугубить состояние новорождённого.

Таким образом, проблему «акустического стресса» следует понимать как комплексную нейрорепедиатрическую и клинико-психологическую проблему, связанную с патологией диады мать – ребёнок и усугубляемую преждевременными родами. Грубая смена акустической среды, к которой недоношенный новорождённый оказывается не подготовлен, может вызвать не только функциональные, но и органические изменения в его ЦНС и органе слуха, а через дисфункцию различных субсистем новорождённый ребёнок соматизирует стрессогенное воздействие окружающей среды. Наконец, психологические расстройства не только у ребёнка, но и у его матери, поддерживают состояние стресса у обоих элементов диады, формируя своеобразный «порочный круг».

Методы снижения акустического стресса

Основным терапевтическим средством, позволяющим, по данным многих авторов, существенно улучшить состояние ребёнка, является музыкотерапия. Под «музыкой» в широком смысле слова в литературе понимается любое акустическое лечебное воздействие. Так, F.J. Schwartz и R. Ritchie называют записанную акустическую среду беременной женщины «внутриутробной музыкой» [20]. Возможно, корректнее было бы говорить об «акустической терапии» или «акустической поддержке» недоношенных детей.

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» [13, 43]. F.J. Schwartz и R. Ritchie сформулировали основные требования к музыке: она должна быть простой, содержать мягкие ритмы, плавные и лирические мелодии, простые гармоник и иметь мягкий оттенок. Такая музыка успокаивает ребёнка. По мнению авторов, при хорошей клинической переносимости у недоношенных детей допусти-

мо применять музыку интенсивностью в 80 дБ [20], хотя рядом американских авторов рекомендовано не превышать в отделениях интенсивной терапии новорождённых среднечасовой эквивалентный уровень звукового давления в 50–55 дБ, с пиками не выше 70 дБ [44]. Благодаря своим акустическим свойствам, музыка способна не только успокаивать ребёнка, но и маскировать шум, в том числе в условиях стационара [13]. «Музыка» организма матери (записанный внутриутробный акустический фон во время беременности, стук сердца, голос матери), кроме того, частично воспроизводит утраченную после преждевременных родов акустическую среду и создаёт новорождённому ощущение контакта с матерью, чувство стабильности и защищённости [20], что особенно ценно при невозможности физического или психологического контакта с ней («акустическая маматерапия»).

Тем не менее, имеются отдельные работы [45, 46], в которых не получен положительный эффект от воздействия музыки на недоношенных детей, а в работе G.B. Malloy (1979) записанная инструментальная музыка оказалась эффективнее голоса матери. Однако эти работы, как правило, имели малый объём выборки, оценивали какой-то один показатель эффективности или же были проведены с методическими нарушениями [45, 46, 47]. Абсолютное большинство авторов сообщает о значимом положительном воздействии музыки на недоношенных детей.

К сожалению, в существующей в России клинической практике практически (если не считать лечебно-охранительный режим) не проводятся мероприятия, обеспечивающие «акустический комфорт» новорождённых. И лишь отдельные исследователи занимаются проблемой музыкотерапии детей раннего возраста [48].

В развитых странах на протяжении более 40 лет развивается музыкотерапия новорождённых детей различной степени недоношенности (первые работы были опубликованы ещё V. Katz и M. Segall в 1971 г.) [47]. В настоящее время это самостоятельное направление не только в научной, но и в клинической медицине, включающее в себя различные виды акустической терапии, проводимые, как правило, сертифицированным врачом-музыкотерапевтом, имеющим основное музыкальное образование, а также базовые знания в области неонатологии и психотерапии и прошедшим специальные курсы обучения. Основным ориентиром эффективности и без-

опасности проводимых мероприятий является клиническое наблюдение за состоянием ребёнка с оценкой благополучия по всем субсистемам, описанным Н. Als. Принципиально, различные виды музыкотерапии новорождённых можно разделить на рецептивные, направленные преимущественно на самого ребёнка, и активные, направленные также и на вовлечение родителей (особенно матери) в терапевтический процесс [2]. Последний подход считается более перспективным, но на сегодняшний день изучен недостаточно. Кроме того, он является более ресурсоёмким, в том числе требует работы полимодального специалиста, владеющего не только музыкально-терапевтическими навыками, но и семейной перинатальной психотерапией, для чего требуется многолетняя специальная подготовка. Следовательно, это направление оказывается малодоступным. С другой стороны, простейшие музыкально-терапевтические процедуры (колыбельные песни, классическая музыка, «внутриутробная» музыка, женский голос и их сочетания) во многочисленных исследованиях и длительной (с 1998 г.) клинической практике доказали свою эффективность и безопасность, являются, по сути, банальной сестринской процедурой, не требуют постоянного присутствия родителей и существенных финансовых затрат [20] и потому кажутся нам более перспективными для широкого внедрения на территории нашей страны.

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. 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.
3. Parncutt, R. Prenatal development / R. Parncutt / In McPherson G.E., ed. / The child as musician. – Oxford, England: Oxford University Press, 2006. – P. 1–31.
4. Spence, M.J. Newborn Infants Prefer the Maternal Low-Pass Filtered Voice, But Not the Maternal Whispered Voice / M.J. Spence, M.S. Freeman // Infant Behavior and Development. – The University of Texas at Dallas, 1996. – Vol. 19. – P. 199–212.
5. Gerhardt, K.J. Fetal hearing: characterization of the stimulus and response / K.J. Gerhardt, R.M. Abrams // Seminars in Perinatology. – 1996. – Vol. 20, № 1. – P. 11–20.
6. Gerhardt, K.J. Das fetale Hören: Implikationen für das Neugeborene / K.J. Gerhardt, R.M. Abrams / 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. 41–52.
7. Перинатальная психология и психиатрия : учебное пособие для студ. учреждений высшего мед. профессионального образования. В 2 т. Т. 1 / под ред. Н.Н. Володина, П.И. Сидорова. – М. : Академия, 2009. – 304 с.
8. Hepper, P.G. Development of fetal hearing / P.G. Hepper, B.S. Shahidullah // Archives of Disease in Childhood. – 1994. – Vol. 71. – P. F81–F87.
9. Lasky, R.E. The Development of the Auditory System from Conception to Term / R.E. Lasky, A.L. Williams // NeoReviews. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. e141–e152.
10. Graven, S.N. Auditory Development in the Fetus and Infant / S.N. Graven, J.V. Browne // Newborn and Infant Nursing Reviews. – 2008. – Vol. 8. – № 4. – P. 186–193.
11. Шабалов, Н.П. Неонатология : учебное пособие. В 2 т. Т. 1. – 5-е изд., испр. и доп. / Н.П. Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 736 с. : ил.
12. Лазаревич, А.А. Скрининг-исследование слуховой функции у недоношенных детей различного гестационного возраста : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.А. Лазаревич. – М., 2009. – 26 с.
13. 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.
14. Leader, L.R. Fetal responses to vibrotactile stimulation, a possible predictor of fetal and neonatal outcome / L.R. Leader [et al.] // Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 1984. – Vol. 240, № 4. – P. 251–256.
15. Айламазян, Э.К. Акушерство : учебник для мед. вузов. – 4-е изд., доп. / Э.К. Айламазян. – СПб. : СпецЛит, 2003. – 528 с. : ил.
16. Пальчик, А.Б. Лекции по неврологии развития / А.Б. Пальчик. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 368 с. : ил.
17. Linderkamp, O. Time Table of Normal Foetal Brain Development / O. Linderkamp, L. Janus,

- R. Linder, D.B. Skuoppa // The International Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine. – 2009. – Vol. 21, № 1/2. – P. 4–16.
18. Fox, S.E. How the Timing and Quality of Early Experiences Influence the Development of Brain Architecture / S.E. Fox, P. Lewitt, C.A. Nelson III // Child Development. – 2010. – Vol. 81, № 1. – P. 28–40.
19. McMahon, E. Auditory brain development in premature infants: the importance of early experience / E. McMahon, P. Wintermark, A. Lahav // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2012. – Vol. 1252. – P. 17–24.
20. 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
21. Standley, J.M. Music therapy with premature infants. Research and developmental interventions / J.M. Standley. – Silver Spring, MD: American Musical Therapy Association, Inc. – 2003. – 175 p.
22. DeCasper, A.J. Prenatal Maternal Speech Influences Newborns' Perception of Speech Sounds / A.J. DeCasper, M.J. Spence // Infant Behavior and Development. – 1986. – Vol. 9. – P. 133–150.
23. Fifer, W.P. Psychobiology of newborn auditory preferences / W.P. Fifer, C. Moon // Seminars in Perinatology. – 1989. – Vol. 13, № 5. – P. 430–433.
24. Arya, R. Maternal Music Exposure during Pregnancy Influences Neonatal Behaviour: An Open-Label Randomized Controlled Trial / R. Arya, M. Chansoria, R. Konanki, D.K. Tiwari // International Journal of Pediatrics. – 2012. DOI: 10.1155/2012/901812.
25. James, D.K. Fetal learning: a prospective randomized controlled study / D.K. James, C.J. Spencer, B.W. Stepsis // Ultrasound Obstetrics and Gynecology. – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 431–438.
26. Tafuri, J. Musical elements in the vocalizations of infants aged 2–8 months / J. Tafuri, D. Villa // British Journal of Music Education. – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 73–88.
27. Mampe, B. Newborns' cry melody is shaped by their native language / B. Mampe, A.D. Friederici, A. Christophe, K. Wermke // Current Biology. – 2009. – Vol. 19, № 23. – P. 1994–1997.
28. Devlin, B. The heritability of IQ / B. Devlin, M. Daniels, K. Roeder // Nature. – 1997. – Vol. 388, № 6641. – P. 468–471.
29. 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.
30. American Academy of Pediatrics. Noise: A hazard for the fetus and newborn // Pediatrics. – 1997. – Vol. 100, № 4. – P. 724–727.
31. White, R.D. Recommended Standards for Newborn ICU Design / R.D. White // Report of the Eighth Consensus Conference on Newborn ICU Design. – Clearwater Beach, Florida, 2012. – 40 p.
32. Williams, A.L. Noise in contemporary neonatal intensive care / A.L. Williams, W. van Drongelen, R.E. Lasky // The Journal of the Acoustical Society of America. – 2007. – Vol. 121, № 5. – Pt 1. – P. 2681–2690.
33. Lasky, R.E. Noise and Light Exposures for Extremely Low Birth Weight Newborns During Their Stay in the Neonatal Intensive Care Unit / R.E. Lasky, A.L. Williams // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, № 2. – P. 540–546. DOI: 10.1542/peds.2007-3418.
34. Fischer, C.B. Was willst du mir sagen? Individuelle beziehungsgeführte Pflege auf der Neugeborenenintensivstation zur Förderung der Entwicklung des frühgeborenen Kindes / C.B. Fischer, H. Als / In: Nöcker-Ribaupierre M., Hg. / Hören – Brücke ins Leben. Musiktherapie mit früh- und neugeborenen Kindern. Forschung und klinische Praxis. 2. Auflage. – Wiesbaden: Reichert, 2012. – P. 19–39.
35. Wachman, E.M. The effects of noise on preterm infants in NICU / E.M. Wachman, A. Lahav // Archives of Diseases in Childhood Fetal and Neonatal Education. – 2011. – Vol. 96, № 4. – P. F305–F309.
36. Nzama, N.P. Noise in a neonatal unit: guidelines for the reduction or prevention of noise / N.P. Nzama, A.G. Nolte, C.S. Dörfling // Curationis. – 1995. – Vol. 18, № 2. – P. 16–21.
37. 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.
38. Gorski, P.A. Handling preterm infants in hospitals. Stimulating controversy about timing of stimulation / P.A. Gorski, L. Huntington, D.J. Lewkowicz // Clinical Perinatology. – 1990. – Vol. 17, № 1. – P. 103–112.
39. Graven, S. The full-term and premature newborn: Sound and the developing infant in

the NICU: Conclusions and recommendations for care / S. Graven // *Journal of Perinatology*. – 2000. – Vol. 20. – P. 88–93.

40. *Stern, D.* The issue of vitality / D. Stern // *Nordic Journal of Music Therapy*. – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 88–102.

41. *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.

42. *Waters, S.F.* Stress Contagion: Physiological Covariation Between Mothers and Infants / S.F. Waters, T.V. West, W.B. Mendes // *Psychological Science* (in press). – 2014. – 26 p. DOI: 10.1177/0956797613518352

43. *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.

44. *Philbin, M.K.* Recommended permissible noise criteria for occupied, newly constructed

or renovated hospital nurseries / M.K. Philbin, A. Robertson, J.W. Hall 3rd // *Advances in Neonatal Care*. – 2008. – Vol. 8, № 5. – Suppl. – P. S11–S15. DOI: 10.1097/01.ANC.0000337267.47599.80.

45. *Calabro, J.* The effects of recorded sedative music on the physiology and behavior of premature infants with a respiratory disorder / J. Calabro, R. Wolfe, H. Shoemark // *Australian Journal of Music Therapy*. – 2003. – Vol. 14. – P. 3–19.

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

47. Hodges, A.L. Preterm infants' responses to music: an integrative literature review / A.L. Hodges, L.L. Wilson // *Southern Online Journal of Nursing Research*. – 2010. – Vol. 10, № 3. URL: <http://www.snrs.org>.

48. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорождённых / под ред. Г.В. Яцык. – М. : ПедиатрЪ, 2012. – 156 с.

A.C. Иова

e-mail: alexandr.iova@spbmapo.ru

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СТРОМАЛЬНОЙ ОПУХОЛЮ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ С ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ КРОВОПОТЕРИ

*В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, А.Б. Сингаевский, А.В. Никифорова, Е.П. Бурлаченко,
Д.В. Гуржий, П.А. Котков*

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

THE CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF THE PATIENT WITH GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR, LOCATED IN THE ILEUM, COMPLICATED WITH RECURRENT GASTROINTESTINAL BLEEDING, ACCOMPANIED BY THE HEMORRHAGE OF MODERATE SEVERITY

V.P. Zemlyanoi, B.V. Sigua, A.B. Singayevskii, A.V. Nikiforenko, E.P. Burlachenko, D.V. Gurzhii, P.A. Kotkov
North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

В статье приведен клинический случай гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) тонкой кишки, явившийся причиной рецидивирующих кишечных кровотечений. Описанное наблюдение демонстрирует значительные диагностические трудности, возникающие при выявлении редких опухолей с труднодоступной для диагностики локализацией.

Ключевые слова: кишечное кровотечение, гастроинтестинальная стромальная опухоль.

The article presents a clinical case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine, which was the cause of recurrent intestinal bleeding. This observation demonstrates significant diagnostic difficulties in identifying rare tumors, located in places, inaccessible for diagnostic methods.

Key words: intestinal bleeding, gastrointestinal stromal tumor.

В современной мировой литературе на сегодняшний день описано 144 причины желудочно-кишечных кровотечений [1]. Только в 15% наблюдений источник кровотечения локализуется ниже связки Трейтца – в тонкой кишке в 1% случаев, а в ободочной и прямой кишке – в 14% наблюдений [2, 3]. Следует отметить, что летальность при желудочно-кишечных кровотечениях с неустановленным до операции источником составляет 80% [3, 4].

Одним из источников желудочно-кишечного кровотечения является гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST). В структуре всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта GIST составляют примерно 1% и могут развиваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но с разной частотой: в желудке – 60%; в тонкой кишке – 25%; в толстой кишке – 8%; в прямой кишке – 5%; в пищеводе – 2%. Патогномоничных симптомов GIST на настоящий момент не выявлено, а при локализации опухоли в труднодоступных для диагно-

стики отделах кишечника, как правило, является случайной находкой [5–7].

Приводим клиническое наблюдение из собственной практики. Пациент М., 46 лет, поступил в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова СЗГМУ им. И.И. Мечникова 03.02.2014 г. в плановом порядке с диагнозом направления «образование ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненное рецидивирующими кишечными кровотечениями».

Из анамнеза известно, что с августа 2013 г. отмечались эпизоды кишечного кровотечения, в связи с чем неоднократно обследовался. Дважды выполнялась фиброколоноскопия и в обоих случаях органической патологии со стороны толстой кишки обнаружено не было. Кроме того, дважды был госпитализирован с клинической картиной рецидивирующего кишечного кровотечения с тяжелой степенью кровопотери (снижение уровня гемоглобина до 46 г/л), однако после консервативного лечения выписывался без установленного источника кровотечения.

В условиях клиники пациенту была выполнена МРТ органов брюшной полости и малого таза (05.02.2014 г.), по результатам которой обнаружено объемное кистозно-солидное образование в проекции ректосигмоидного отдела толстой кишки примерно в 11 см от наружного сфинктера, циркулярно суживающее просвет кишки.

Учитывая полученные данные, повторно выполнены фиброколоноскопия и ирригоскопия, в ходе которых патологических объемных образований толстой кишки не обнаружено. Учи-

тывая данные анамнеза, клиническую картину, а также инструментальные данные, высказано предположение о связи кистозно-солидного образования брюшной полости с просветом кишечника и выставлены показания к диагностической лапароскопии. При обзорной лапароскопии (26.02.2014 г.) выявлено округлое образование, свободно располагающееся в малом тазу, диаметром до 10 см, исходящее из стенки подвздошной кишки в 80 см от илеоцекального угла и прорастающее в ее брыжейку (рис.).



Препарат: участок тонкой кишки с опухолью

Кроме того, по поверхности висцеральной и париетальной брюшины определяются множественные просовидные высыпания до 5 мм в диаметре. Осуществлена лапароскопическая мобилизация участка кишки с патологическим образованием, отступив от края образования по 30 см в проксимальном и дистальном направлениях, затем выполнены минилапаротомия, экстракорпоральная резекция тонкой кишки с формированием энтеро-энтероанастомоза по типу «конец-в-конец».

В раннем послеоперационном периоде отмечались явления субкомпенсированного нарушения кишечного пассажа, которые разрешились с помощью консервативных мероприятий. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после оперативного вмешательства.

Результат гистологического исследования: патологическое образование тонкой кишки представлено опухолью до 10 см в диаметре плотной эластической консистенции, на разрезе белесоватого цвета с множественными кровоизлияниями, придающими узлу слоистый вид. Кроме того, со стороны слизистой оболочки тонкой кишки определяется устье свищевого хода, соединяющего просвет кишки с опухолью, которое и являлось источником повторявшихся кишечных кровотечений. Микроскопически образование представлено структурами злокачественной неэпителиальной опухоли, построенной по типу GIST с наличием веретеновидных структур, очагами ангиоматоза, расстройствами кровообращения, массивными кровоизлияниями, врастающей в слизистую оболочку и выступающей в просвет кишки, с местно-деструктирующим ростом по серозной оболочке. Аналогичную структуру имеют и просовидные высыпания, покрывающие поверхность брюшины. Кроме того, был проведен иммуногистохимический анализ, в результате которого выявлена веретенноклеточная опухоль тонкой кишки, инфильтрирующая все слои стенки, с низкой митотической активностью (3 митоза на 50 полей зрения $\times 40$), кровоизлияниями размером не

менее 3 см. Мелкие узелки опухоли аналогичного строения диаметром 0,8–1,0 см, частью связанные с серозной оболочкой брыжейки. Фрагменты стенки тонкой кишки и жировой ткани без элементов опухоли. Заключение: наиболее вероятно, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST) тонкой кишки (CD 117+++), 3 митоза в 50 полях $\times 40$. В настоящее время пациент получает химиотерапию и находится под наблюдением районного онколога.

Приведенный клинический случай свидетельствует о значительных трудностях, возникающих при выявлении редких опухолей с труднодоступной для диагностики локализацией, когда лишь инвазивный метод исследования позволяет поставить правильный диагноз.

Литература

1. Щербаха, А.Н. Синдром Дъелафуа / А.Н. Щербаха [и др.] // Хирургия Донбасса. – 2013. – № 3. – С. 87–89.
2. Бисенков, Л.Н. Госпитальная хирургия / Л.Н. Бисенков, В.М. Трофимов. – СПб. : Лань, 2005. – 896 с.
3. Степанов, Ю.М. Желудочно-кишечные кровотечения / Ю.М. Степанов, В.И. Залевский, А.В. Косинский. – Днепропетровск : Лира, 2011. – 232 с.
4. Верткин, А.Л. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общей медицинской практике / А.Л. Верткин // Русский мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 1–5.
5. Колесник, Е.А. Лечение стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST) / Е.А. Колесник // Онкология. – 2009. – № 4. – С. 289–292.
6. Серяков, А.П. Гастроинтестинальные стромальные опухоли / А.П. Серяков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 4. – С. 49–57.
7. Casali, P.G. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up / P.G. Casali [et al.] // Ann. Oncol. – 2008. – N 19. – P. 35–42.

Б.В. Сузга

Тел.: 8-911-197-93-43

e-mail: dr.sigua@gmail.com

ЧЕТЫРЕ СЛУЧАЯ ПЛАСТИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ 2–7 ЛЕТ. ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРОНХОСКОПИЙ, АЭРОЗОЛЕЙ ИЛОПРОСТА И 3% РАСТВОРА NaCl

А.В. Орлов^{1,4}, М.С. Кузьмина², Л.А. Желенина², В.С. Матвеев³

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

² СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

FOUR CASES OF PLASTIC BRONCHITIS IN CHILDREN AGED 2–7 YEARS. TREATMENT WITH A BRONCHOSCOPY, AEROSOL THERAPY (ILOPROST AND 3% SOLUTION OF NaCl)

A.V. Orlov^{1,4}, M.S. Kuzmina², L.A. Jelenina², V.S. Matveev³

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

² Saint-Petersburg Pediatric University, Saint-Petersburg, Russia

³ State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Children's Hospital of St. Olga, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Пластический бронхит является крайне редким заболеванием. Стандартов его лечения пока не разработано. Имеются данные по достаточной эффективности отдельных методов лечения и безуспешности других. Каждая публикация по эффективному лечению пластического бронхита представляет интерес.

Представлены 4 случая пластического бронхита у детей в возрасте от 2,5 до 7 лет с последующим наблюдением от 7 до 10 лет. Лечение проведено в трех случаях с использованием бронхоскопий, а в одном случае с успехом использовались аэрозоли 3% NaCl и илопроста.

Ключевые слова: пластический бронхит, дети, аэрозоли 3% NaCl, илопроста.

lastic bronchitis is an extremely rare disease. Its treatment standards have not yet been developed. There are sufficient data on the effectiveness of individual treatments and the failure of others. Each contribution to the effective treatment of plastic bronchitis is of interest. There are 4 cases of plastic bronchitis in children aged 2.5 to 7 years with follow-up from 7 to 10 years. Treatments conducted in three cases using the bronchoscopy, and in one case, have been successfully used 3% NaCl aerosols and iloprost.

Key words: plastic bronchitis, children, aerosols 3 % NaCl, and iloprost.

Пластический бронхит (фибринозный бронхит, псевдомембранозный бронхит, бронхиальный круп) – редкое заболевание. Наиболее характерной чертой пластического бронхита является выкашливание больным слепков, повторяющих строение бронхиального дерева [1, 2].

Заболевание было впервые описано Галеном, который полагал, что пациенты выкашливают легочные вены [2].

Прогноз заболевания в целом благоприятный у больных молодого возраста. При острой форме заболевания описаны случаи смерти. Возраст больных пластическим бронхитом колеблется в широких пределах: заболевание описано у 3-недельного младенца и у 75-летнего мужчины. Однако чаще пластический бронхит

встречается у лиц в возрасте от 10 до 30 лет и несколько чаще – у мужчин [1].

Вопрос об этиологии заболевания до сих пор остается нерешенным. Полагают, что пластический бронхит может быть либо первичным хроническим идиопатическим, либо вторичным при ряде других заболеваний [1,2].

Заболевания, с которыми сочетается пластический бронхит

Пластический бронхит у детей раннего возраста обычно сочетается с пороками сердца, которые сопровождаются сбросом венозной крови в артериальное русло [2–7]. Обычно заболевание выявляется после оперативного лечения. Появление фибринозных слепков сочетается

с наличием сердечной недостаточности, отмечается при аномалиях лимфатических сосудов, воспалительных заболеваниях, иногда сочетается с экссудативной энтеропатией. Чаще всего описывается развитие пластического бронхита после операции Фонтена (соединение верхней и нижней полых вен в несколько этапов с легочной артерией при атрезии трехстворчатого клапана или других пороках сердца, когда хирургическое создание двух равноценных желудочков невозможно). В этих случаях при неэффективности бронхоскопического удаления слепков перевязка грудного лимфатического протока и пересадка сердца может уменьшить образование слепков у части пациентов [2, 8–11].

В ряде случаев пластический бронхит отмечается у больных с бронхиальной астмой [1, 12–14]. В этих случаях слепки обычно содержат большое количество эозинофилов [2, 14–15]. В литературе имеются единичные сообщения о случаях пластического бронхита у больных муковисцидозом [2, 16]. Описаны случаи пластического бронхита после гриппа H1N1 [2, 17, 18] и у больных талассемией [2, 19]. Экспериментально показана возможность развития пластического бронхита при вдыхании токсических газов или аспирации агрессивной жидкости [2, 13].

Следует дифференцировать фибринозные слепки бронхов при пластическом бронхите и густой секрет при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе [2]. В части случаев следует дифференцировать слепки от гнойного секрета при инородном теле бронхов.

Пластический бронхит не встречается при хронической обструктивной болезни легких, бронхоэктатической болезни и бактериальной пневмонии [2].

Диагноз пластического бронхита подтверждается при обнаружении слепков бронхов, которые получены при выкашливании или бронхоскопии [1–3]. Бронхоскопическое удаление слепков обычно описывается у дошкольников с бронхиальной астмой, обструктивными бронхитами, которые сопровождаются ателектазами [2, 4, 14, 19–25].

Обычно указывается на слабую выраженность воспалительной реакции бронхов при идиопатическом хроническом пластическом бронхите [1, 2]. Подчеркивается различие слепков при первичном пластическом бронхите и при бронхиальной астме: в первом случае они могут иметь длину до 10–15 см и ветвиться до 7-го порядка, во втором случае – слепки небольшие по длине и часто не имеют разветвлений [1].

Микроскопическая картина слепков бронхов при пластическом бронхите характеризуется наличием полосок фибрина и слежавшейся слизи, инфильтрированных лимфоцитами, плазматическими клетками, иногда эозинофилами; постоянно имеется банальная кокковая флора. Цвет слепков обычно белый или желтоватый (при бронхолегочном аспергиллезе – желто-серый), консистенция плотная [1].

По микроскопическому исследованию слепков можно выделить два типа пластического бронхита: тип 1 и 2 (клеточный и бесклеточный). Клеточный тип характеризуется наличием в слепках лимфоцитов, эозинофилов и ассоциируется с астмой и аллергией и другими состояниями, не связанными с патологией сердечно-сосудистой системы. Бесклеточный тип пластического бронхита характерен для пациентов с пороками сердца и более рефрактен к терапии [2, 3, 9, 15].

Клиническая картина

Помимо выкашливания слепков бронхов, для заболевания характерны сильный, нередко приступообразный кашель, одышка, боли или неприятные ощущения в груди, часто на стороне поражения. Интенсивность перечисленных симптомов зависит от величины образовавшегося в бронхах слепка, то есть от протяженности бронхиального дерева, подвергшегося окклюзии [1, 2]. Этим же фактором определяется и объем ателектазов – одного из постоянных симптомов пластического бронхита (в литературе описаны случаи ателектаза целого легкого).

При бронхоскопии в остром периоде заболевания в главных и долевыми бронхах обнаруживают плотные белые или серые массы, полностью обтурирующие их просвет [1, 2, 24]. Они довольно плотно связаны со стенкой бронха и удалить их с помощью электроотсоса часто невозможно; извлекают их обычно бронхоскопическими щипцами.

Течение заболевания может быть острым или, что наиболее характерно, рецидивирующим [1, 22]. С выделением слепка бронхов ателектаз расправляется, рентгенологическая картина обычно нормализуется.

Лечение

С учетом редкости заболевания стандартов лечения до настоящего времени не разработано. Можно говорить о большей или меньшей вероятности эффекта от различных лечебных мероприятий [2].

Не получено эффекта от применения бета-2-агонистов [2], ингаляционных стероидов. Ингаляционные стероиды могут оказывать определенный эффект при 1-м типе пластического бронхита, если при исследовании слепков выявляется большое количество эозинофилов [2, 6]. Не отмечено терапевтического эффекта от применения дорназы-альфа [2]. Муколитические препараты (ацетилцистеин) могут быть эффективны в случаях пластического бронхита у пациентов с муковисцидозом [16].

Описывается положительный эффект от применения ингаляций урокиназы [7].

Имеются сообщения об эффективности длительного применения препаратов тканевого активатора пламиногена (tPA), который способствует деполимеризации фибрина [2, 26–28], препарат может использоваться в течение нескольких месяцев. Венталис (Илопрост) – тканевой активатор пламиногена для ингаляций зарегистрирован в России. Высокая стоимость этих препаратов ограничивает их использование.

В последние годы появились публикации об эффективности ингаляций гепарина. Действие гепарина связано с уменьшением секреции муцина и препятствием активации образования фибрина. Гепарин обладает противовоспалительной активностью, он относительно недорог и не раздражает дыхательные пути. Дозы гепарина, указываемые авторами, для ингаляций варьируют от 5000 ЕД*3–4 раза в день до 20000 ЕД*2 раза в день [2, 29–31].

Есть данные, что ингаляции холинолитических препаратов могут уменьшить формирование фибринозных сгустков [2].

У пациентов облегчается откашливание сгустков при ингаляции гипертонических (3–6%) растворов поваренной соли [2].

Отдельные сообщения касаются эффективности низких доз макролидов (азитромицин или кларитромицин). Азитромицин используется у детей в дозе 250 мг*3 раза в неделю [4, 32, 33].

Достаточно эффективным может оказаться лигирование грудного протока при доказанных аномалиях лимфатических сосудов в грудной клетке [9–11].

Если пластический бронхит развивается после операции Фонтана, то наиболее эффективной в тяжелых случаях можно признать пересадку сердца [2, 8].

Во всех случаях невозможности самостоятельного откашливания сгустков применяется бронхоскопическое удаление фибрина (неоднократные бронхоскопии).

Для более эффективного удаления сгустков фибрина применяются аппаратные методы:

1) аппарат «Vest» для высокочастотной компрессии грудной клетки;

2) помощник кашля – «CoughAssist devise» (например, фирмы Philips Respironics).

Рекомендуются также различные дыхательные упражнения и лечебная физкультура [2].

В таблице 1 приводятся обобщающие сведения по заболеваниям, сочетающимся с пластическим бронхитом. В таблице 2 содержится информация и по лечебным мероприятиям [2].

Имеется интернациональный Регистр по пластическому бронхиту для сбора сведений о пациентах по всему миру (www.clinicaltrials.gov identifier NCT 01 66 394 8). Это позволяет проверять гипотезы и тестировать имеющиеся в распоряжении методы лечения.

С 2002 по 2013 г. мы наблюдали 4 детей (2,5 года, 6 лет, 6,5 лет, 7 лет) с пластическим бронхитом.

Таблица 1

Заболевания, сочетающиеся с пластическим бронхитом

Доказано	Возможно	Маловероятно
Врожденные пороки сердца после операции Фонтана	Пороки сердца с цианозом	Муковисцидоз
Талассемия с острым поражением легких	Нелегочные лимфатические аномалии	Хроническая обструктивная болезнь легких
Врожденные аномалии лимфатических сосудов легких	Тяжелая (фатальная) астма с формированием эозинофильных слепков	Бронхоэктазы
Грипп А с поражением легких	Аллергический бронхолегочный аспергиллез	Бактериальная пневмония
Ингаляция токсичных газов		

Рекомендации по лечению

Доказательно	Отдельные сообщения по эффективности	Нет доказательств
Очищение легких с применением приборов для компрессии легких (VEST) и помощник кашля (Cough Assist devise)	Гипертонические растворы соли 3–6%	Аэрозоли β-агонистов
Аэрозоли гепарина	Низкие дозы макролидов	Дорназа альфа (Пульмозим)
Аэрозоли tPA	Системные или ингаляционные стероиды (только для случаев эозинофильных слепков)	Муколитики (например, ацетилцистеин)
Бронхоскопическое удаление сгустков	Перевязка грудного лимфатического протока	Отхаркивающие
Трансплантация сердца		Антибиотики (исключая макролиды)

У всех течение заболевания было подострым: кашель с постепенным усилением, возникновением ателектазов (у всех ателектазы сегментов нижней доли левого легкого или её доли), развитием бронхообструктивного синдрома. Пациенты были госпитализированы из-за неэффективности лечения обструктивного синдрома и при появлении ателектазов. У всех пациентов с ателектазами проведены бронхоскопии, при которых выявлена полная окклюзия соответствующих долевых и сегментарных бронхов светло-желтыми плотными массами, которые невозможно было удалить электроотсосом, но удавалось частично извлечь бронхоскопическими щипцами. При удалении эти массы являлись слепками, повторяющими строение бронхов. При цитологическом исследовании выявлено, что слепки состоят из фибрина и клеток крови

(1-й тип сгустков). Содержание клеток в этих сгустках было различным. Нейтрофилы составляли от 30 до 90%, макрофаги от 8 до 26%, эозинофилы от 3 до 30%, лимфоциты от 3 до 15%. У трех пациентов (6 и 7 лет) проведено от 4 до 6 бронхоскопий с полным удалением сгустков. В последующем у двух пациентов в течение 3 лет развились астматические приступы, была назначена противоастматическая базисная терапия. Рецидивов пластического бронхита у них при наблюдении в течение 6 и 10 лет не отмечено.

В 2013 г. у пациента 2,5 лет был выявлен ателектаз 8 сегмента левого легкого, установлен диагноз пластический бронхит. При бронхоскопии в просвете всех бронхов нижней доли левого легкого обнаружены сгустки фибрина, которые лишь частично с трудом удалось извлечь бронхоскопическими щипцами (рис. 1, 2).



Рис. 1. Эндоскопическая картина нижней доли левого легкого у пациента А. 20.11.2013 г.

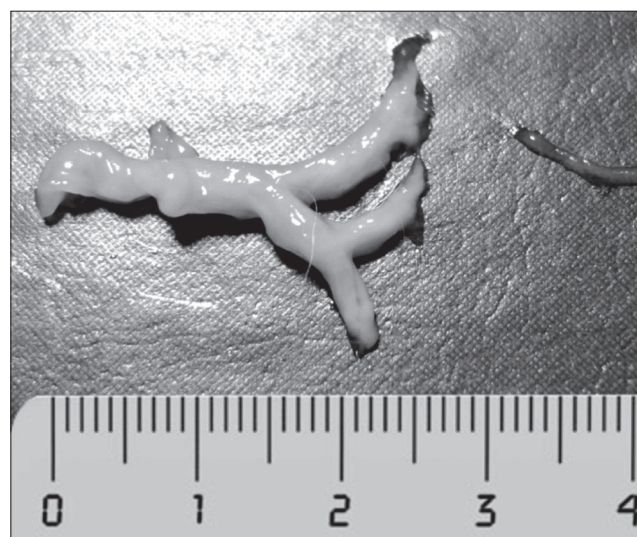


Рис. 2. Слепок фибрина, удаленный у пациента А. при бронхоскопии. 20.12.2013 г.

При цитологическом исследовании сгустков подтверждено формирование их из фибрина. Клеточный состав: нейтрофилы 90% и эозинофилы 10%. Установлен диагноз пластического бронхита, 1-й тип. Удаление сгустков фибрина не давало достаточного эффекта (при следующей бронхоскопии фибрин вновь заполнял очищенные бронхи). Впервые у этого пациента для стимуляции эндогенной фибринолитической активности и облегчение удаления слепков фибрина в дополнение к проводимому лечению были применены ингаляции препаратов Вентавис (2,5 мкг*4 р в первый день, затем 5 мкг*4 р) и гипертонического раствора (3%) раствора NaCl. (рис. 3). Препарат «Вентавис»

разводили в физиологическом растворе, учитывая стабильность подобных растворов около 15 дней [34]. Кроме ингаляционной терапии, с целью улучшения дренажных функций бронхов, использован аппарат «Vest» (жилет) для высокочастотной компрессии легких. При такой комплексной терапии удалось полностью очистить бронхи от сгустков фибрина. Рентгенологически ателектаз С8 справа расправлен (рис. 4). Использование ингаляций препарата «Вентавис» и гипертонического NaCl в комплексной терапии пластического бронхита оказалось эффективным, побочных эффектов, осложнений от примененной терапии мы не отметили.

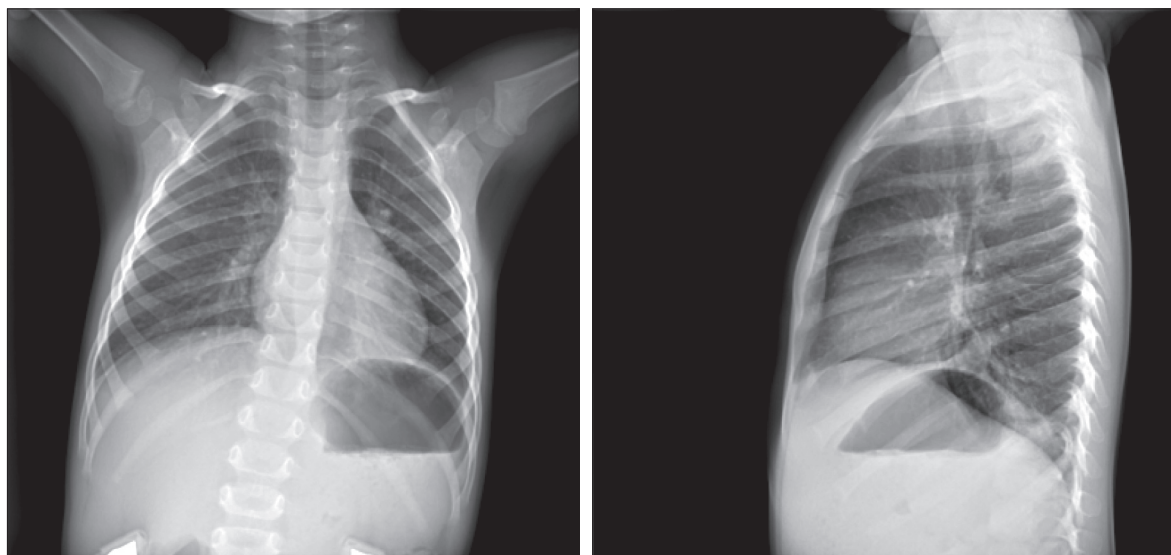


Рис. 3. Рентгенограммы пациента А. при поступлении в стационар.
18.11.2013 г.

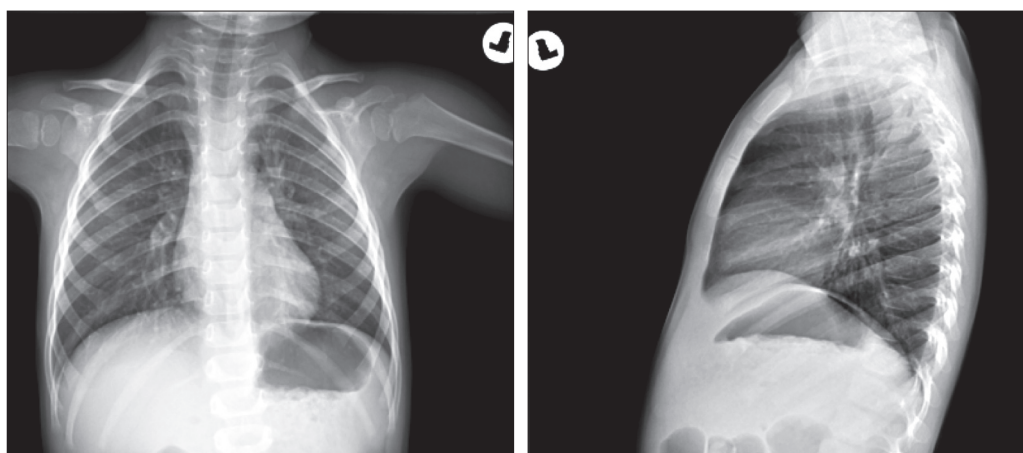


Рис. 4. Рентгенограммы пациента А. при выписке из стационара.
30.12.2013 г.

Литература

1. *Рачинский, С.В.* Бронхиты у детей / С.В. [и др.]. – Л.: Медицина, 1978. – С. 120–123.
2. *Paediatric Respiratory Medicine 1st Edition ERS| handbook.* – 2013. – P. 577–581.
3. *Спринджук, М.В.* Бронхолегочные осложнения в кардиохирургии / М.В. Спринджук [и др.] // ГУ РНЦП Кардиология, Республика Беларусь. – 2008. – № 2. – С. 149–157.
4. *Do, P.* Successful management of plastic bronchitis in a child post Fontan: case report and literature review / P. Do [et al.] // *Lung.* – 2012. – Vol. 190. – P. 463–468.
5. *Goldberg, D.J.* Rare problems associated with the Fontan circulation / D.J. Goldberg [et al.] // *Cardiol Young.* – 2010. – Vol. 20. – P. 113–119.
6. *Onoue, Y.* Effective use of corticosteroid in a child with life-threatening plastic bronchitis after Fontan operation / Y. Onoue [et al.] // *Pediatr Int.* – 2003. – Vol. 45, № 1. – P. 107–109.
7. *Quasney, M.W.* Plastic bronchitis occurring late after the Fontan procedure: treatment with aerosolized urokinase/ M.W. Quasney [et al.] // *Crit Care med.* – 2000. – Vol. 28, № 6. – P. 2107–2111.
8. *Laubisch, J.E.* Treatment of plastic bronchitis by orthotopic heart transplantation / J.E. Laubisch [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1193–1195.
9. *Nayar, S.* Treatment of plastic bronchitis/ S. Navar [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2007. – Vol. 83, № 5. – P. 1884–1886.
10. *Parikh, K.* Successful treatment of plastic bronchitis with low fat diet and subsequent thoracic duct ligation in child with fontan physiology / K. Parikh [et al.] // *Lymphology*, 2012. – Vol. 45, № 2. – P. 47–52.
11. *Shah, S.S.* Plastic bronchitis: is thoracic duct ligation a real surgical option? / S.S. Shah [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – Vol. 81. – P. 2281–2283.
12. *Khemiri, M.* Plastic bronchitis: report of a pediatric case / M. Khemiri [et al.] // *Rev Pneumol Clin.* – 2008. – Vol. 64, № 5. – P. 234–237.
13. *Koga, T.* Pulmonary hyperinflation and respiratory distress following solvent aspiration in a patient with asthma: expectoration of bronchial casts and clinical improvement with high-frequency chest wall oscillation / T. Koga [et al.] // *Respire Care.* – 2004. – Vol. 49, № 11. – P. 1335–1338.
14. *Pawar, S.S.* Management of plastic bronchitis in a child with mild intermittent asthma / S.S. Pawar. [et al.] // *Ann Otol Rinol Laryngol.* – 2011. – Vol. 120, № 11. – P. 697–699.
15. *Madsen, P.* Plastic bronchitis: new insights and a classification scheme/ P. Madsen [et al.] // *Paediatric respire Rev.* – 2005. – Vol. 6. – P. 292–300.
16. *Mateos-Corral, D.* Plastic bronchitis as an unusual cause of mucus plugging in cystic fibrosis / D. Mateos-Corral [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2009. – Vol. 44, № 9. – P. 939–940.
17. *Deng, J.* Plastic bronchitis in three children associated with 2009 influenza A(H₁N₁) virus infection / J. Deng [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P. 1486–1488.
18. *Kim, S.* Recurrent Plastic Bronchitis in a Child with 2009 Influenza A (H1N1) and Influenza B Virus Infection/ S Kim [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2012. – Vol. 27, № 9. – P. 1114–1119.
19. *Veras, T.N.* Plastic bronchitis in a child with thalassemia alpha / T.N. Veras [et al.] // *J. Pediatr.* – 2005. – Vol. 81, № 6. – P. 499–502.
20. *Akhter, J.* Flexible fiberscope directed removal of mucus plugs in a child with plastic bronchitis / J. Akhter [et al.] // *J Bronchol.* – 2004. – № 11. – P. 112–114.
21. *Moser, C.* Plastic bronchitis and role of bronchoscopy in the acute chest syndrome of sickle cell disease / C. Moser [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 120. – P. 608–613.
22. *Preciado, D.* Aggressive bronchoscopic management of plastic bronchitis/ D. Preciado [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 74, № 7. – P. 820–822.
23. *Silva, R.C.* Endoscopic treatment of plastic bronchitis / R.C Silva // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2011. – Vol. 137, № 4. – P. 401–403.
24. *Szekely, E.* Pediatric Bronchology/ E. Szekely; E. Farkas. – Budapest. – 1978. – P. 456
25. *Wilson J.* Fenestration of the Fontan circuit as treatment for plastic bronchitis/ J Wilson [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2005. – Vol. 26. P. 717–719.
26. *Costello, J.M.* Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature / J.M. Costello [et al.] // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 109, № 4. – P. 67.
27. *Gibb, E.* Management of Plastic Bronchitis With Topical Tissue-type Plasminogen Activator / E. Gibb [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130. – P. 446.
28. *Heath, L.* Prospective, long-itudinal study of plastic bronchitis cast pathology and

responsiveness to tissue plasminogen activator / L. Heath [et al.] // Paediatr Cardiol. – 2011. – Vol. 32. – P. 1182–1189.

29. *Eason, D.E.* Aerosolized heparin in the treatment of Fontan related plastic bronchitis / D.E. Eason [et al.] // Cardiol Young. – 2013. – Vol. 23. – P. 1–3.

30. *Shmitz, J.* Plastic bronchitis/ J. Shmitz [et al.] // Pneumologie. – 2004. – Vol. 58, № 6. – P. 443–448.

31. *Walker, P.A.* Treatment of plastic bronchitis using serial flexible bronchoscopy and aerosolized heparin therapy / P.A Walker [et al.] // Eur J Pediatr Surg. – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 157–160.

32. *Kanoh, S.* Macrolides as immunomodulatory medications. Mechanisms of action and clinical applications / S. Kanoh [et al.] // Clin Microbiol Rev. – 2010. – Vol. 23. – P. 590–615.

33. *Schultz, K.D.* Treatment of cast bronchitis with low-dose oral azithromycin / K.D. Schultz [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2003. – Vol. 35. – P. 135–143.

34. *Opitz, C.F.* Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation / C.F. Opitz [et al.] // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24. – P. 356–365.

A.B. Орлов

Тел.: +7-921-752-18-72

e-mail: orlovcf@rambler.ru

АССОЦИИРОВАННЫЙ РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Семенова, М.В. Фоминцева

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

ASSOCIATED MULTIPLE SCLEROSIS

S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, L.A. Semenova, M.V. Fominceva

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

© Коллектив авторов, 2014

В статье приводятся случаи ассоциации рассеянного склероза (РС) с другими аутоиммунными заболеваниями, известные по литературным источникам, и описывается собственное наблюдение сочетания РС и псориаза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, псориаз, аутоиммунные заболевания.

The article cites the cases of the association of multiple sclerosis (MS) and other autoimmune diseases, presented in the literature, and contains the own clinical case. We describe a 59-year-old man with a history of psoriasis in combination with MS.

Key words: multiple sclerosis (MS), psoriasis, autoimmune diseases.

Введение

РС относится к мультифакториальным заболеваниям с полигенным механизмом наследования, при котором ближайшие родственники больных занимают промежуточное биомедицинское положение между больными и здоровыми (модель Эдвардса-Фальковера). Сами же больные конституционально относятся к атлетически-пикническому типу с сильно выраженными диспластическими чертами развития (Bergman P. et al., 1978). Дальнейшие исследования добавили индекс полового диморфизма, который у женщин больных РС выявлялся в 81,9% случаев (против 39,2% в группе контроля), и сочетание множественных морфологических регионарных дисплазий с прогрессивным течением РС (Доронин Б.М., 1994; Куряченко Ю.Т., 2001, 2004). Таким образом, преморбидная «слабость» в условиях полигенности может приводить к перекрёстным патологическим процессам как аутоиммунного (в 5,6%), так и другого (в 5,2%) характера и даже к сочетанию разных нозологических форм у одного и того же больного (Regal A.R. et al., 2005). Так, известны случаи поражения зрительного нерва, спинного мозга и периферических нервов при красной волчанке, напоминающие синдром рассеянного склероза (Hackett E.R. et al., 1974; Allen I.V. et al., 1979; Devos P. et al., 1984; Al-Husaini A., Jamal G.A., 1985), случаи оптико-неврита, синдрома РС и миастении с различными типами антигенов гистосовместимости

(Achari A.N. et al., 1976; Ghezzi A. et al., 1984; Somer H. et al., 1989), необычные случаи сочетания РС и БАС, подтверждённые клинко-морфологически (Hader W.J. et al., 1986; Toscano A. et al., 2001). У родственников больных РС довольно часто наблюдается псориаз (Annunziata P. et al., 2000). Интерес к теме «псориаз-рассеянный склероз» в последнее время возобновился в связи с успешными клиническими испытаниями фумаратов для лечения РС (Schilling S. et al., 2005; Brune N., Schimrigk S., 2005), которые до этого 30 лет использовались для лечения псориаза.

Материал и методы исследования

Приводим анализ собственного клинического наблюдения.

Больной Ф., 59 лет, инженер, работает. С 30 лет страдает вульгарным псориазом.

Неврологические проблемы появились в августе 2013 г. когда утром при пробуждении ощутил онемение и «скованность» правой кисти.

При УЗИ сосудов головы и шеи выявлены признаки умеренной венозной дисциркуляции в вертебрально-базилярном бассейне.

При ЭНМГ нервов правой руки данных за нарушение проведения нервного импульса по сенсорным и моторным волокнам не получено.

На МРТ головного и шейного отдела спинного мозга выявлено два очага:

1) на уровне С2 – гиперинтенсивный на Т2ВИ и гипоинтенсивный на Т1ВИ очаг с нечеткими контурами размерами 17×5 мм;

2) на границе Варолиева моста и средней ножки мозжечка слева – гиперинтенсивный на T2ВИ и гипоинтенсивный на T1ВИ очаг с нечёткими контурами размерами 6×3 мм.

Вазоактивная и метаболическая терапия по месту жительства привела к некоторому улучшению движений в руке.

Через год появилась слабость в ногах при ходьбе. На повторной МРТ визуализирован новый очаг в левой гемисфере, располагающийся перивентрикулярно у заднего рога бокового желудочка и перпендикулярно средней сагиттальной плоскости гиперинтенсивный на T2ВИ, FlairИП и гипоинтенсивный на T1ВИ размерами 24×14 мм со слабой интенсивностью МР-сигнала на DWI.

Новых лечебных назначений по месту жительства не сделано.

Через полгода обратился в нашу клинику с жалобами на слабость в правой кисти, слабость в ногах, пошатывание при ходьбе, общую повышенную утомляемость и замедление мыслительных процессов: «стало трудно думать».

На МРТ после в/в контрастирования выявлены множественные очаги (10) в обеих гемисферах, расположенные перивентрикулярно, субкортикально, субэпендимально с накоплением контрастного вещества по пе-

риферии перивентрикулярного очага около тела бокового желудочка слева. Визуализирована также кистозная трансформация шишковидной железы, церебральная ангиодистрофия, гидроцефалия.

Неврологически: парез взора вверх, недостаточность конвергенции, мелкоразмашистый вертикальный нистагм при взгляде вверх, положительные симптомы орального автоматизма, гиперрефлексия с расширением рефлексогенных зон на правой руке и ноге, уступчивость в дистальных отделах, кожные брюшные рефлексы не выявляются, в ногах лёгкий симптом складного ножа, симптом Бабинского, синкинезия Штрюмпеля и клонус на правой стопе, негрубая интенция при ПНП с обеих сторон, в позе Ромберга – пошатывание в обе стороны. Тазовые функции контролирует.

При записи ЗВП латентность P100 слева – 103, справа – 108 мс, морфология всех компонентов потенциалов (N75, P100, N 145) сохранена.

Анализ СМЖ: свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов каппа – 0,71 (норма – до 0,5), лямбда – 1,4 (норма до 0,1 мкг/мл), определён интратекальный патологический синтез IgG (3 тип по Anderson et al., 1994).

Лейкоцитарное фенотипирование: HLAB7 и B27 не выявлены.

Таблица 1

Параметры провоспалительного цитокинового звена иммунитета (пг/мл)

Продукция спонтанная	Индукцированная	Содержание в сыворотке
TNFα 3 (0–50)	1719* (500–1500)	2 (0–50)
IFNγ 146 (0–50)	764 (1000–5000)	25 (0–50)

TNF – фактор некроза опухолей альфа; IFN – интерферон гамма; в скобках – нормальные показатели; * – значимые изменённые показатели.

Таблица 2

Функциональная активность лимфоцитов

Условия реакции бласттрансформации лимфоцитов	Индекс стимуляции
Спонтанная пролиферация (3-суточная культура)	0,5 (0,5–1,5)
ФГА (15 мкг/мл)	30,9 (13,0–60,0)
PWM (5 мкг/мл)	4,7 (3,0–10,0)
Спонтанная пролиферация (7-суточная культура)	1,2 (0,5–2,0)
ОБМ (2,5 мг/мл)	1,3* (0,0–1,1)
ОБМ (15 мг/мл)	0,8 (0,0–1,1)

ФГА – фитогемагглютинин; PWM – митогенлаконоса; ОБМ – основной белок миеллина; в скобках – нормальные показатели; * – значимые изменённые показатели.

Таким образом, при инструментальном и лабораторном обследовании определён цереброспинальный умеренно активный демиелинизирующий процесс с преобладанием цитотоксической направленности в отношении миелинообразующих олигодендроглиоцитов: сенсibilизация ОБМ Т-хелперов 1-го типа – Th1 с индукцией TNF α (Melzietal G.V., 2011). При правильном лечении предполагается редукция патологического процесса в связи с отсутствием прогностически неблагоприятных лейкоцитарных антигенов как для «рассеянного склероза», так и для «псориаза» и преобладания свободных лёгких цепей лямбда, не характерных для прогрессирующего РС.

В связи с тем, что в настоящее время имеется на вооружении только один селективный иммунодепрессант, подавляющий активность TNF α , – это тимодепрессин, и что, по сообщению Ральфа Голда из Германии, препарат фумаровой кислоты фумадерм подавляет активность очагов демиелинизации в 90% случаев (см. интернет-ресурс Alisa 46068/09/02/2013), нами выбрана терапевтическая комбинация тимодепрессина (5 циклов в/м введения 1,0), ферретаба (по 1 капс./сут в течение 3 мес.) и отвара дымянки (2 ст. л. на 0,5 кипятка).

После 3-месячного курса лечения при протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга признаков активности очагов демиелинизации не выявлено, в крупных очагах – признаки атрофического процесса. Соотношения концентраций основных метаболитов: NAA/Cho = 2,7–2,4; NAA/Cr = 3,0–3,1; NAA/Cho+Cr = 1,6–1,8. Пики лактата и липидов – выше изолинии, их концентрации – 6,68–18,3. Концентрация глутамин/глутамата – до 4,57–5,70.

Субъективная симптоматика улучшилась: немотивированная утомляемость исчезла, ловкость в правой кисти увеличилась, вышел на работу.

Объективно: нистагм не определяется, брюшные рефлексy восстановились, тонус в ногах обычный, клонус в правой стопе не вызывается, сохраняется правосторонняя гемигиперрефлексия, на кистях – флексорные патологические пирамидные знаки, стопные экстензорные феномены не вызываются.

Рекомендована ощелачивающая и антиоксидантная терапия.

Заключение

У пожилого мужчины, длительное время страдающего вульгарным псориазом, в процессе естественного старения мозга с катаболизмом

белого и серого вещества (церебральная ангиодистрофия, смешанная заместительная гидроцефалия, атрофическая трансформация пинеальной железы и атрофические процессы в очагах демиелинизации) произошла онтогенетическая активизация интратекальных воспалительно-аллергических процессов с сенсibilизацией иммунокомпетентных клеток к основному белку миелина. Отечественные препараты, подавляющие активность провоспалительных цитокинов (тимодепрессин, ферритаб, дымянка), улучшили его субъективное и объективное клиническое состояние до восстановления работоспособности. Следует отметить, что начало поражения ЦНС со спинального очага при РС с парезом кисти хорошо изучено в Научном центре неврологии РАМН (Куликова С.Н., 2013), где показано, что парез кисти при ремитирующем РС, обусловленный спинальным поражением, сопровождается нейропластическими процессами с функциональной перестройкой коры головного мозга.

Литература

1. *Bergman, P.* Typy somatyczne chorych na stwardnienie rozsiane/ P. Bergman, A. Kedzia, Z. Rajchel // Neurol. Neurochir. pol. – 1978. – Vol. 22, N.1. – P. 15–22.
2. *Доронин, Б.М.* Морфофункциональные показатели и соматотип в устойчивости к действию фенотипических факторов развития демиелинизирующих процессов : автореф. дисс. ... д-ра мед наук / Б.М. Доронин. – Новосибирск: 1994. – 30 с.
3. *Куряченко, Ю.Т.* Клинико-конституциональные особенности патогенеза рассеянного склероза : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Ю.Т. Куряченко. – Новосибирск : 2001. – 37с.
4. *Regal, A.R.* Coexistence of Multiple sclerosis and autoimmune disease / A.R. Regal // Abstr. ofECTRIMS. – Thessaloniki, 2005. – p. 333.
5. *Hackett, E.R.* Optic Neuritis in Systemic Lupus Erythematosus / E.R. Hackett [et al.] // Arch.Neurol. (Chic). – 1974. – Vol. 31, №1. – P. 9–11.
6. *Allen, I.V.* Systemic Lupus Erythematosus Clinically Resembling Multiple Sclerosis with unusual pathological and ultrastructural features / I.V. Allen [et al.] // J. neurol. neurosurg. psychiatr. – 1979. – Vol. 42, № 5. – P. 392–401.
7. *Al-Husaini, A.* Myelopathy as the main presenting feature of systemic lupus erythematosus / A. Al-Husaini, G.A. Jamal // Europ. Neurol. – 1985. – Vol. 24, № 2. – P. 94–106.

8. *Devos, P.* Sclerose en plaques et maladie lupique / P. Devos [et al.] // *Rev. neurol.* – 1984. – Vol. 140, № 8/9. – P. 513–515.
9. *Somer, H.* Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis. Epidemiological survey and immunological findings / H. Somer, K. Muller, E. Kinunen // *J. neurol. Sci.* – 1989. – Vol. 89, № 1. – P. 37–48.
10. *Achari, A.N.* Multiple Sclerosis and Myasthenia gravis. A Case Report with single fiber electromyography / A.N. Achari, J.V. Tronteij, R.J. Campos // *Neurology.* – 1976. – Vol. 26, № 6(1). – P. 544–546.
11. *Ghezzi, A.* Case of myasthenia gravis associated with optic neuritis / A. Ghezzi [et al.] // *J. neurol.* – 1984. – Vol. 231, № 2. – P. 94–95.
12. *Hader, W.J.* The concurrence of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis / W.J. Hader, B. Rozdilsky, C.P. Nair // *Canad J. neurol. Sci.* – 1986. – Vol. 13, № 1. – P. 66–69.
13. *Toscano, A.* Unusual association of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. A report of 4 cases. / A. Toscano, M.G. Grasso, M.C. Fazio // *Abstr. of ECTRIMS.* – Dublin, 2001. – P. 412.
14. *Annunziata, P.* High frequency of psoriasis in relatives of on Italian MS population / P. Annunziata, P. Morana, S. Pluchino // *Abstr. of ECTRIMS.* – Copenhagen, 2000. – P. 240.
15. *Schilling, S.* Fumarate therapy ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / S. Schilling // *Abstr. of ECTRIMS.* – Thessaloniki, 2005. – P. 197.
16. *Brune, N.* Oral fumarate therapy alters cytokine production in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / N. Brune, S. Schimrigk // *Abstr. of ECTRIMS.* – Thessaloniki, 2005. – P. 643.
17. *Melzi, G.V.* Alpha-tumor necrosis factor (TNF) levels in CSF from patients with demyelinating inflammatory CNS diseases / G.V. Melzi [et al.] // *Abstr. of ECTRIMS.* – Amsterdam, 2011. – P. 615.
18. *Alisa 46068* [Электронный ресурс] – Режим доступа: www.woman.ru/health/medley7/thread/3745392/922.
19. *Куликова, С.Н.* Парез кисти при ремитирующем рассеянном склерозе (динамическое клинико-нейровизуализационное исследование) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 30 с.

С.В. Лобзин

e-mail: Sergei.Lobzin@spbmapo.ru

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. Подписуточные 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.