

ВЕСТНИК

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

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

Научно-практический журнал

Том 9 • № 1 • 2017

Основан в феврале 2009 года

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



Санкт-Петербург
2017

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.)
С.В. Столов (д-р мед. наук)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)
Н.В. Бакулина (ответственный секретарь, д-р. мед. наук)
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)
А.М. Лила (д-р мед. наук, проф.)
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)
В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)
С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)
Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)
М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)
С.А. Сайганов (д-р. мед. наук)
Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)
А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)
В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)
С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)

Редакционный совет

Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

Члены совета

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)
А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)
А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)
Н.Н. Клишко (Санкт-Петербург)
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)
И.В. Маев (Москва)
Е.Л. Насонов (Москва)
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)
В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)
С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)
В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)
Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)
И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)
Ф. Шерперель (Франция)
Ю. Ямашита (Япония)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

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

VICE-EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Simanenkov (professor, doctor of medicine)
S.V. Stolov (doctor of medicine)

EDITORIAL BOARD

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

Editorial staff

Chairman

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

Editorial staff

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

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

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

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

Подписано в печать 22.03.2017 Формат 60x84/8. Объем 16,25 п.л.
Тираж 500 экз. Печать офсетная. Заказ №00000
Отпечатано в соответствии с представленным оригинал-макетом в типографии

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

<i>Э.Э. Топузов, М.А. Бобраков, В.К. Балашов, Е.И. Дрогомирецкая, Е.А. Ерохина, О.Н. Кислицина, А.Н. Петрышов, А.Н. Круглов, Р.Э. Топузов, Е.В. Напольская</i> РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ И ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ	7
<i>В.П. Земляной, Б.В. Сизуа, И.И. Губков, Е.А. Захаров, И.П. Мавиди, Г.А. Михайлов, Д.С. Сахно</i> ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННОГО КРОВОТЕЧЕНИЕМ.....	15
<i>В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, И.Г. Ильяшевич, А.В. Ледовая, В.В. Макиенко, Н.В. Федорова</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ	21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>С.Б. Шустов, В.П. Кицьшин, Д.С. Фролов, А.В. Макарова</i> ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	28
<i>Н.Л. Денисов, В.Б. Гриневиц, Е.В. Чернецова, Л.А. Корноухова, Ю.А. Кравчук, С.А. Парцерняк, А.Н. Мироненко</i> НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК НОВАЯ КОМПОНЕНТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ.....	34
<i>Э.И. Сайдашева, С.В. Буяновская, Ф.В.Ковшов, Ю.В. Леваднев</i> СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛАЗЕРНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ	42
<i>А.С. Парцерняк, М.А. Афлитонов, Ю.Ш. Халимов, Е.Б. Киреева, А.Н. Мироненко, С.А. Парцерняк</i> АКТИВНОСТЬ АПОПТОЗА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ, У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	48
<i>Д.Ш. Девдариани, А.В. Куликов, А.С. Багненко, И.В. Баранов, А.Б. Александров, А.В. Арно</i> ВЫБОР МЕТОДА ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ВЫСОКИХ ПЕРЕЛОМАХ МЫШЦЕЛКОВОГО ОТРОСТКА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ.....	54
<i>Т.А. Истомин, И.С. Курапеев, Ю.Б. Михалева, Е.В. Суборов, И.А. Доманская, Г.Н. Васильева</i> МАЛООБЪЕМНАЯ КАРДИОПЛЕГИЯ РАСТВОРОМ «КУСТОДИОЛ» ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	59
<i>Б.П. Филенко, В.П. Земляной, П.А. Котков</i> ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ	68
<i>А.Н. Мироненко, В.Л. Попов, О.А. Егорова</i> КЛИНИЧЕСКИЕ И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ИНФЕКЦИОННЫМИ ПРОЦЕССАМИ	73
<i>О.Ю. Кузнецова, И.Е. Моисеева</i> ОЦЕНКА ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ КАК ПРОБЛЕМЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ	79

Е.Г. Порошина, И.В. Вологодина, Е.В. Пестерева

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ..... 83

Ю.А. Сафонова, В.Д. Емельянов

АНАЛИЗ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 65 ЛЕТ..... 89

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЦИТОХРОМА P450 2C19 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ В КРЫМСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ 96

В.В. Кирьянова, В.А. Александрова, А.В. Гордейчук

УЗКОПОЛОСНОЕ ОПТИЧЕСКОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 540 НМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ..... 102

К.И. Кубачева

МОТИВАЦИЯ КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА УСПЕШНОЕ ОБУЧЕНИЕ ИНОСТРАННЫМ ЯЗЫКАМ АСПИРАНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ..... 107

ЛЕКЦИЯ

В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ..... 110

А.В. Турушева, Е.В. Фролова, Ж.М. Дегриз

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕОРИИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ 117

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.И. Головкин, А.Н. Шандурина, М.В. Фоминцева, Е.М. Первова, С.Н. Жулёв, Ю.О. Гарьшина

СЛУЧАЙ АТРОФИИ ЛЕБЕРА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ 125

CONTENTS

REVIEW

- E.E. Topuzov, M.A. Bobrakov, V.K. Balashov, E.I. Drogomireckaya, T.A. Erokhina, O.N. Kislicina, A.N. Petriashov, A.N. Kruglov, R.E. Topuzov, E.V. Napol'skaya*
RADIOFREQUENCY ABLATION AS SUPPORTING METHOD IN METASTATIC HEPATIC TUMORS TREATMENT FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS..... 7
- V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, I.I. Gubkov, E.A. Zakharov, I.P. Mavidi, G.A. Mikhailov, D.S. Sakhno*
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF STOMACH CANCER COMPLICATED BY BLEEDING..... 15
- V.I. Simanenkov, S.V. Tikhonov, I.G. Ilyashevich, A.V. Ledovay, V.V. Makiyenko, N.V. Fedorova*
EPIDEMIOLOGY, SOCIAL ASPECTS AND PATHOGENESIS OF OBESITY 21

ORIGINAL ARTICLES

- S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, D.S. Frolov, A.V. Makarova**
LATE-ONSET HYPOGONADISM EFFECTS ON CORONARY HEART DISEASE..... 28
- N.V. Denisov, V.B. Grinevich, E.V. Chernetcova, L.A. Kornouchova, U.A. Kravchuk, S.A. Partsernyak, A.N. Mironenko*
NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A NEW COMPONENT OF THE METABOLIC SYNDROME IN THE LIGHT OF MODERN METHODS OF DIAGNOSIS 34
- E.I. Saidasheva, S.V. Buynovskaya, F.V. Kovshov, Y.V. Levadnev*
THE MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND LASER TREATMENT OF AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY 42
- A.S. Partsernyak, M.A. Aflitonov, Y.Sh. Khalimov, E.B. Kireeva, S.A. Partsernyak*
THE ACTIVITY OF APOPTOSIS AND PREMATURE AGING IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MAN WITH POLYMORBID CARDIOVASCULAR DISEASE AND NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS..... 48
- D.Sh. Devdariani, A.V. Kulikov, A.S. Bagnenko, I.V. Baranov, A.B. Aleksandrov, A.V. Arno*
CHOICE METHOD OF OSTEOSYNTHESIS HIGH FRACTURES CONDYLAR PROCESS OF THE MANDIBLE 54
- T.A. Istomin, I.S. Kurapeev, Y.B. Mihaleva, E.V. Suborov, I.A. Domanskaya, G.N. Vasilieva*
LOW-VOLUME CARDIOPLEGIA BY «CUSTODIOL» SOLUTION IN CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS 59
- B.P. Filenko, V.P. Zemlyanoy, P.A. Kotkov*
TREATMENT AND RECURRENCE PREVENTION OF ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION 68
- A.N. Mironenko, V.L. Popov, O.A. Egorova*
CLINICAL AND MEDICO-LEGAL ASPECTS OF INJURIES OF THE MAXILLOFACIAL AREA AND NECK, COMPLICATED BY INFECTIOUS PROCESSES 73
- O.Yu. Kuznetsova, I.E. Moiseeva*
ASSESSMENT OF AWARENESS OF FAMILY PHYSICIANS ABOUT THE OSTEOPOROSIS AS A PROBLEM OF ELDERLY..... 79
- E.G. Poroshina, I.V. Vologdina, E.V. Pestereva*
PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND QUALITY OF LIFE OF CANCER PATIENTS WITH CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY..... 83
- Yu.A. Safonova, V.D. Emelyanov*
ANALYSIS OF STABILOMETRY BY PEOPLE OVER 65 YEARS 89

Yu.S. Rabotyagova, I.L. Klyaritskaya
INVESTIGATION OF CYTOCHROM P450 2C19 GENETIC POLYMORPHISM
AND ITS EFFECT ON THE THERAPY OUTCOME IN PATIENTS WITH GERD
IN THE CRIMEAN POPULATION 96

V.V. Kiryanova, V.A. Alexandrova, A.V. Gordeichuk
NARROWBAND OPTICAL EMISSION WAVELENGTH OF 540 NM
IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS..... 102

K.I. Kubacheva
MOTIVATION AS A FACTOR OF INFLUENCE ON THE SUCCESS OF FOREIGN LANGUAGE
TEACHING OF POSTGRADUATES IN MEDICAL SCHOOLS 107

LECTURE

V.G. Radchenko, P.V. Seliverstov
AGE-RELATED CHANGES IN THE LIVER..... 110

A.V. Turusheva, E.V. Frolova, J.M. Degryse
EVOLUTION OF THE FRAILTY CONCEPT..... 117

CASE REPORT

V.I. Golovkin, A.N. Shandurina, M.V. Fomintseva, E.M. Pervova, S.N. Zhulev, Yu.O. Garyshina
CASE REPORT ABOUT LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY:
DIAGNOSTICS AND TREATMENT 125

INSTRUCTION TO AUTOR..... 129

РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛЯЦИЯ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ И ОКОНЧАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Э.Э. Топузов, М.А. Бобраков, В.К. Балашов, Е.И. Дрогомирецкая, Е.А. Ерохина, О.Н. Кислицина, А.Н. Петряшов, А.Н. Круглов, Р.Э. Топузов, Е.В. Напольская

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

В статье отражены данные современной литературы. Проведена сравнительная оценка отдельных методов лечения: радиочастотной абляции, резекции печени, комбинации этих методов. На данный момент сравнение этих методов затруднено, так как кандидаты на резекцию обычно имеют лучшее состояние здоровья. Даже при сравнении радиочастотной абляции и резекции в сопоставимых группах больных, результаты неоднозначны. Несмотря на накопленный опыт использования радиочастотной абляции в лечении колоректального рака, многие вопросы остаются не решенными – показания и противопоказания, оптимальный размер и число опухолевых очагов, пути осуществления операции, навигация и послеоперационный мониторинг, комбинация с другими методами лечения и др. В данном обзоре рассмотрены различные взгляды на лечение больных с использованием радиочастотной абляции.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, печень, радиочастотная абляция, рецидив, летальность, выживаемость.

Актуальность

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее частых локализаций опухолей в мире и занимает второе место среди причин смерти от онкологических заболеваний в большинстве экономически развитых стран. В России рак прямой и ободочной кишки находится на 3-м месте (8,7%) в структуре онкологических заболеваний [1]. Смертность от рака ободочной кишки остается высокой, что связано с диссеминацией процесса в виде появления отдаленных метастазов. У 25% впервые выявленных больных КРР определяются синхронные метастазы, при этом у 50% пациентов в течение болезни определяются метастазы в печени. Чаще всего метастазы в печень приводят к гибели пациентов, а средняя продолжительность жизни без специфического лечения составляет 2-6 мес. Лечение КРР и метастатического поражения печени значительно улучшилось в последние годы. Использование новейших методов лечения позволили добиться длительной медианы выживаемости пациентов с метастатическим раком [2]. Резекция метастазов КРР печени является единственным методом лечения с достаточной доказательной базой. Послеоперационная летальность, по данным разных авторов, не превышает 5-8%. К сожалению резектабельность метастазов КРР не превышает 15-20%. Потребность в альтернативных подходах привела к развитию локальных методов воздействия на

метастазы КРР, таких как радиочастотная абляция (РЧА), инъекции этанола, микроволновая абляция, криодеструкция. Из них РЧА стала одним из наиболее часто используемых и эффективных методов в борьбе с метастазами КРР. За последнее десятилетие, несколько клинических исследований оценили эффективность РЧА для лечения метастатических поражений печени [3]. Благодаря применению современных методов диагностики и оперативного лечения удается достичь 5-летней выживаемости в 30-40% [4].

Мировой опыт РЧА опухолей печени насчитывает сегодня десятки тысяч клинических наблюдений. Онкологическая целесообразность этой процедуры очевидна и четко отражена в показаниях к ее проведению [5].

РЧА может быть альтернативой резекции для пациентов, у которых в послеоперационном периоде риск развития гепатоцеллюлярной дисфункции выше из-за недостаточного резерва остающейся нормальной паренхимы печени, особенно тех пациентов, у которых на фоне длительного лечения системной химиотерапии отмечаются явления гепатотоксичности. Достаточный объем, как правило, описывается как остаток по меньшей мере, от 25% до 50% в зависимости от функционального состояния печени [6].

Радиочастотная абляция подходы

Выделяются следующие доступы для проведения РЧА: открытый (в ходе лапаротомии

возможно в сочетании с резекцией печени или другим открытым оперативным вмешательством), лапароскопический, чрескожный под контролем УЗИ/КТ. РЧА хорошо переносится. Летальность после РЧА от 0% до 2%. Каждый подход требует процедурного контроля поля абляции при РЧА.

Осложнения после РЧА

Радиочастотная абляция является относительно безопасным, с низким уровнем смертности (от 0 до 2%). Для РЧА характерны все виды осложнений как и для других малоинвазивных методов. Общая частота осложнений по сводным литературным данным не превышает 7-10%. Данные многоцентровых рандомизированных исследований позволяют увидеть на достаточно большом числе наблюдений практически весь вероятный спектр осложнений и частоту их проявлений: внутрибрюшное кровотечение – 0,64-1,6%; субкапсулярные гематомы – 0,5%; повреждения протоковой системы (стриктуры (0,5%), биломы (0,2%); желчеистечения в брюшную полость – 0,2%, абсцессы – 0,9-2,4%; перитонит – 0,05%; сепсис – 0,08%; пневоторакс – 0,96%; гемоторакс – 0,1-0,32%; плеврит – 0,2-1,6%; травма внутренних органов – 0,6-1,6%; ожог от пассивных электродов – 1,6%, имплантационное метастазирование – 0,32%.

Радиочастотная абляция в сравнении с резекции или системной терапии

Медиана выживаемости после операции для пациентов с резектабельными метастазами КРР печени составляет 40 месяцев, а 10 летняя выживаемость достигает 20%. Медиана общей выживаемости после РЧА колеблется от 28 до 39 месяцев, с 5-летней выживаемостью от 17% до 25%. Опубликованные конечные точки выживаемости после РЧА трудно оценить из-за несопоставимости групп больных (различные размеры опухоли, а также различные варианты лечения до и после РЧА). Сравнить РЧА и резекцию трудно, потому что кандидаты на резекцию обычно имеют лучшее состояние здоровья, меньше сопутствующих заболеваний, меньше поражения печени, и функциональный резерв печени. Даже при сравнении РЧА и резекции в сопоставимых группах больных, результаты неоднозначны. Некоторые исследования показывают, сопоставимые результаты, в то время как другие исследования показывают преимущество выживания для резекции. Из-за успехов

химиотерапии сравнение этих методов лечения стало еще труднее.

L. Solbiati et al., проанализировали лечение 117 больных, которым выполнена РЧА 179 метастазов КРР в печени (0,9-9,6 см в диаметре). В послеоперационном периоде больным выполнялась КТ каждые 4-6 месяцев с целью контроля эффективности лечения, появления новых метастазов или местного рецидива опухоли. Так же оценивалось начальное количество и размеры метастазов на эффективность лечения. В ходе исследования получены результаты: медиана выживаемости составила 36 месяцев. 1, 2 и 3-х летняя выживаемость 93%, 69% и 46% соответственно. На выживаемость не влияло начальное количество метастазов обработанных РЧА. За время наблюдения у 77 (66%) из 117 больных отмечалось появление новых метастазов. Среднее время до появления новых метастазов составило 12 месяцев. Процент больных после РЧА без появления новых метастазов на 1 и 2 года составил 49% и 35% соответственно. Так же не было отмечено влияния начального количества метастазов на появления новых. После РЧА 179 метастазов развился местный рецидив в 70 (39%). Из них 54 случая рецидива наблюдались через 6 месяцев и 67 через 1 год. Местный рецидив не наблюдался через 18 месяцев. Частота и время местного рецидива связана с размером повреждения ($p \leq$ или $= 0,001$) Это позволило сделать вывод, что РЧА является эффективным методом лечения метастазов КРР в печени [7].

D.A. Iannitti et al., изучили лечение 123 больных с неоперабельными опухолями печени. Медиана наблюдения составила 20 месяцев. 123 больным выполнено 168 сеансов РЧА с 1 января 1988 года по 30 сентября 2001 г. 69 больных были мужчины и 54 женщины. Средний возраст составил 65 лет (от 1-89 лет). 52 больных с метастазами колоректального рака, 30 с гепатоцеллюлярной карциномой и 41 с другим опухолевым поражением. Аппарат для РЧА использовался при мощности 200 Вт. Размещение электрода и выполнение РЧА выполнялось под УЗ контролем или КТ в режиме реального времени. Конечная температура ткани превышает 50 градусов по Цельсию была достигнута во всех случаях. Начальные сеансы РЧА проводились чрескожно у 87 больных, лапаротомным доступом у 33, лапароскопически у 3. Повторные сеансы РЧА выполнялись чрескожным доступом, кроме 2 больных. Среднее число метастазов подвергшихся РЧА за 1 сеанс составило 2,7 (от 1 до

24). Средний размер опухоли 5.2 см в диаметре (от 0.5 до 15 см). Отмечался 1 летальный исход в течение 30 дней после РЧА. Не отмечалось печеночной кровоточивости, подтекания желчи. Осложнения включали печеночный абсцессы у 4 больных, временная печеночная недостаточность у 3, сегментарные инфаркты печени у 2, паралич диафрагмы у 1, системный гемолиз у 1. Это позволило сделать вывод, что РЧА является эффективным методом лечения неоперабельных больных с неоперабельными злокачественными новообразованиями печени [8].

Е.К. Abdalla et al., рассмотрели лечение 358 больных (1992-2002) с метастазами КРР после хирургического лечения +/- РЧА и 70 больных у которых диагностированы метастазы в печени во время лапаротомии, но не оперированные. Из 418 больных, 190 (45%) выполнена только резекция метастазов, 101 (24%) РЧА + резекция, 57 (14%) только РЧА и 70 (17%) лапаротомныйс биопсией или артериального инфузионного порта для химиотерапии. РЧА выполнялась больным, которым не возможно было выполнить полную резекцию метастазов. В целом наиболее часто рецидив отмечался после РЧА (84% против 64% РЧА + резекция, против 52% только резекция, $P < 0.001$). Истинный местный рецидив был наиболее распространенным после РЧА (9% больных против 5% РЧА + резекция, против только 2% только резекция, $P = 0,02$). Выживаемость была самой высокой после резекции (58% в течение 5 лет); 4-летняя выживаемость после резекции, РЧА + резекции и только РЧА были 65%, 36% и 22%, соответственно ($P < 0,0001$). Выживание для "неоперабельных" больных, получавших РЧА + резекции или только РЧА было больше, чем больных получавших только химиотерапии ($P = 0,0017$). Таким образом резекция печени является методом выбора при лечении метастазов КРР печени. По отдельности или в сочетании с резекцией для неоперабельных пациентов РЧА не обеспечивает выживаемость, сравнимой с резекцией, но обеспечивает лучшие показатели выживаемости по сравнению с нехирургическим лечением [9].

A.R. Gillams et al., проанализировали лечение 167 больных с метастазами КРР печени после РЧА. 354 сеанса РЧА выполнено 167 больным, из них 99 мужчин. Средний возраст 57 лет (34-87). Среднее число метастазов было 4.1 (1-27). Среднее максимальный диаметр был 3.9 см (1-12). 51 (31%) больной со стабильной

внепеченочной патологией. РЧА проводилась под общим наркозом, под УЗ КТ контролем одиночным или кластерным электродами. Все больные отказались от резекции или от нее отклонены. 80% получали химиотерапию. Среднее количество сеансов РЧА составляла 2.1 (1-7). За время наблюдения появилось 72 новых метастазов в печени и 71 внепеченочный метастаз. Для больных с ≤ 5 метастазов, максимальный диаметр ≤ 5 см и без внепеченочных метастазов, 5-летняя выживаемость с момента постановки диагноза составила 30% и с момента первого сеанса РЧА составила 26%. Учитывая, что 5-летняя выживаемость для работоспособных больных медиана 32%, а наш результат 5-летняя выживаемость 30% является перспективным [10].

T.F. Jakobs et al., анализировали лечение 68 больных (42 мужчин, 26 женщин, средний возраст 63 лет, диапазон: 38-87 лет) с нерезектабельными метастазами КРР в печени с 2000 по 2004 гг. РЧА выполнялась как самостоятельный метод лечения или в сочетании с химиотерапией. РЧА выполнялась под местной или общей анестезией под КТ контролем. 183 метастаза со средним диаметром 22,8 мм (5-50 мм) у 68 больных (2.7 +/- 1.1 поражения / пациента) были успешно вылечены с помощью РЧА. Не было отмечено никаких серьезных осложнений и только 4 небольшие осложнения. Выживаемость 68% за 38 месяцев. Таким образом для больных с нерезектабельными печеночными метастазами КРР, РЧА является безопасным вариантом в концепции мультимодального лечения и может привести к повышению выживаемости [11].

A.E. Siperstein et al., обобщили лечение 234 больных с метастазами КРР, которые не были кандидатами на резекцию и / или лапароскопическая РЧА с дополнением химиотерапией. Были проанализированы предоперационные факторы риска для выживания до- и послеоперационной химиотерапии. 234 подверглись 292 сеансам РЧА с 1997 по 2006 гг, в среднем через 8 мес от начала химиотерапии. 23% имели внепеченочные поражения до операции. Больные имели в среднем 2.8 поражений, с доминирующим диаметром 3.9 см. По Каплан-Мейера выживаемость составила 24 месяцев, а фактическая 3 и 5 летняя выживаемость 20.2% и 18.4%, соответственно. Медиана выживаемости была улучшена для пациентов с ≤ 3 в сравнении с > 3 поражения (27 против 17 месяцев, $p = 0,0018$); доминирующей размер < 3 против > 3 см

(28 против 20 месяцев, $p = 0,07$); РЭА <200 по сравнению с > 200 нг / мл (26 против 16 месяцев, $p = 0,003$). Наличие внепеченочных заболеваний ($P = 0,34$) или пред/ послеоперационной химиотерапии (5-FU-лейковорин по сравнению с FOLFOX / FOLFIRI против бевацизумаб) ($P = 0,11$) не изменяет медианы выживаемости. Несмотря на классическое учение, внепеченочная болезнь не оказывает неблагоприятного воздействия на выживание. В этой группе больных новые схемы химиотерапии (пре- или после операции) не влияло на общую выживаемость. Фактическая 5-летняя выживаемость после РЧА 18.4% по сравнению с химиотерапией, близкой к нулю, приводит доводы в пользу РЧА [12].

Е. Berber et al., рассмотрели лечение 158 больных с одиночным колоректальным метастазом с 1996 по 2007, 68 РЧА и 90 открытой резекции печени. Хотя группы были сопоставимы по возрасту, полу, проведенной химиотерапии и размерам опухоли, Больные РЧА как правило, имели более высокий балл по ASA и наличие внепеченочных метастазов во время лечения. Основным показанием для проведения РЧА: технические причины ($N = 25$), больные сопутствующей патологией ($N = 24$), внепеченочное поражение ($N = 10$) и решение пациента ($N = 9$). Периоперационная смертность не отмечалась в обеих группах. Частота осложнений составила 2.9% ($N = 2$) для РЧА и 31.1% ($N = 28$) для резекции. По Каплан-Мейера выживаемость составила 24 месяца для больных после РЧА с внепеченочным поражением, 34 месяцев для больных после РЧА без внепеченочного поражения и 57 месяцев для больных после резекции ($p < 0.0001$). 5-летний текущая выживаемость составила 30% для больных после РЧА и 40% для больных после резекции ($p = 0.35$) [13].

A.L. Gleisner et al., изучили лечение 258 больных с метастазами КРР в печени после резекции печени с или без РЧА с 1 января по 30 августа 2006. Среднее число поражений печени было 2, и средний размер самого большого поражения был 3,0 см. 192 больным (74,4%) выполнена резекция, 55 больным (21,3%) резекция + РЧА, и 11 больным (4,3%) РЧА. Больные, которым выполнялась резекция + РЧА имели повышенный риск к гепатоцеллюлярной недостаточности в течение 1 года по сравнению с больными, которые перенесли резекцию или РЧА по отдельности ($P < 0,05$). Больным которым выполнялась РЧА с или без резекции период до появления новых метастазов меньше, чем

у больных перенесших только резекцию. Однако совокупное распределение клинических факторов риска для резекции + РЧА заметно отличалась от таковой для резекции. Это позволяет предположить, отсутствие сопоставимости для обеспечения статистических сравнений в оценке причинно-следственных выводов относительно эффективности РЧА терапии [14].

A. Veltri et al., обобщили лечение 190 больных с неоперабельными метастазами КРР (0.5-8 см, средние, 2.9 см) 122 больных прошли 166 сеанса РЧА, чрескожно или во время операции. Техника была "простой" или "комбинированное" с сосудистой окклюзией. Среднее время наблюдения было 24,2 месяцев. Осложнения, эффективность техники, и выживаемость были статистически проанализированы. Осложнения произошли в 8.1% поражений. Полный ответ был получен в 151 поражений (81.2%), но в 49 поражениях (26.3%) наблюдался локальный рецидив в среднем через 10,4 месяцев. Устойчивый полное удаление было достигнуто в 66.7% повреждений $<$ или = 3 см по сравнению с 33.3% поражений $>$ 3 см ($p < 0,0001$). Выживаемость через 1, 3 и 5 лет были 91%, 54% и 33%, соответственно, от диагностирования метастазов КРР и 79%, 38% и 22%, соответственно, от РЧА. Среднее время выживания от РЧА была 31.5 месяца, 36.2 у пациентов с метастазами $<$ или = 3 см и 23.2 у пациентов с по меньшей мере одним поражением $>$ 3 см ($p = 0,006$). Мы пришли к выводу, что "просто" РЧА является безопасным и успешным для МТС $<$ или = 3 см, что способствует продлить жизнь [15].

N.P. Reuter et al., проанализировали лечение 192 больных с резекции печени или только РЧА метастазов КРР с августа 1995 года по июль 2007. Группы больных после РЧА и после резекции были сопоставимы: наличие внепеченочных заболеваний (15% против 9% $p = 0,19$), среднее количество поражений печени (2.8 против 2.1 $p = 0,14$) и химиотерапии (67% против 60% $p = 0,33$). Медиана времени до рецидива после РЧА меньше, чем после резекции (12,2 против 31,1 месяцев; $p < 0,001$). Повторных РЧА было больше, чем резекций 17% против 2% ($p <$ или = 0,001) соответственно. Отдаленные рецидивы после РЧА появляются у 33% больных против 14% для резекции ($p = 0,002$). Таким образом резекция более предпочтительна и должна оставаться предпочтительным вариантом выбора при метастатическом поражении печени против РЧА [16].

К. Vyslouzil et al., анализировали лечение 190 больных с метастазами КРР с 2000 года по 2003 г. Радикальную резекцию метастазов выполнена 136 больным (71,5%), РЧА метастазов выполнена 31 больному (16%) и РЧА + резекция печени выполнена 23 больным (12%). У больных оценили без рецидивный период и период без прогрессирования после одного года и выживаемость за 12, 24 и 36 месяцев после операции. Через год признаков прогрессирования не отмечалось: 115 больных (85%) после радикально резекции печени; 16 больных (52%) после РЧА; 15 больных (65%) после РЧА + резекция печени. Выживаемость больных через 12, 24 и 36 месяцев – в группе радикальной резекции метастазов 91%, 76% и 58%; в группе РЧА метастазов с последующей химиотерапией – 87%, 61% и 26%; в группе резекция + РЧА и адъювантной химиотерапией – 83%, 57%, и 30%. Таким образом РЧА в сочетании с адъювантной химиотерапией значительно продлевает выживаемость больных с метастазами КРР в печень по сравнению с применением только химиотерапии. Тем не менее, не было найдено никакой разницы в выживаемости между больными, подвергшихся РЧА метастазов и адъювантной химиотерапии и больными, перенесших резекцию метастазов в печени в сочетании с РЧА неоперабельных метастазов и последующей химиотерапией [17].

А.А. Van Tilborg et al., проанализировали лечение 100 больных с неоперабельными метастазами КРР печени (размер 0.2-8.3 см, средний 2,4 см) подверглась общей сложности 126 сеансов РЧА (237 поражений). Среднее время наблюдения составило 29 месяцев (диапазон 6-93 месяцев). Не наблюдалось прямых смертей связанных с РЧА. Серьезные осложнения были представлены у восьми больных. Местный рецидив после РЧА составил 12.7%: для опухолей с диаметром <3 см, 3-5 см и > 5 см, рецидив был 5.6% , 19.5% и 41.2%, соответственно; При центральном расположении метастазов частота рецидивов чаще, чем при периферическом расположении метастазов 21.4% против 6.5% соответственно, $p = 0,009$. Средняя выживаемость после РЧА 56 месяцев (95% доверительный интервал 45-67). В целом 1-, 3-, 5- и 8-летняя выживаемость после РЧА 93%, 77%, 36% и 24%, соответственно. РЧА с неоперабельными метастазами КРР является безопасным, эффективным и потенциально радикальным методом лечения. Долгосрочные результаты сопоставимы с результатами предыдущих исследований, использующих резекцию.

Факторы, определяющие успех – размер очага, число повреждений и местоположение [18].

С.W. Hammill et al., рассмотрели лечение 111 больных с колоректальными метастазами в печени, перенесших РЧА с 1996 по 2006 г. после РЧА. У 64 больных метастазы были технически резектабельными, у 37 не резектабельными вследствие количества и / или распределение опухоли. Медиана и 5-летняя выживаемость в потенциально резектабельной группе составили 4.3 г. и 48.7%, по сравнению с 2.2 г. и 18.4% в потенциально не резектабельной группе ($P = 0,002$). Медиана выживаемости без признаков прогрессии в резектабельной группе 15.0 месяцев, по сравнению с 16.4 месяцев в потенциально не резектабельной группе ($P = 0,796$). Лапароскопическая РЧА с резектабельными метастазами КРР может быть сопоставима с долгосрочной выживаемостью у больных перенесших резекцию печени у тщательно отобранных больных [19].

Результаты этих исследований представлены в табл. 1.

Первое рандомизированное исследование оценки эффективности РЧА было опубликовано в 2012 г. Это исследование II фазы рандомизированного исследования пациентов с неоперабельными метастазами КРР печени сравнивали только системную химиотерапию и системную химиотерапию плюс РЧА. Выживаемость без прогрессирования через 3 года составила 27,6% для комбинированного лечения по сравнению с 10,6% для системного лечения только ($P = 0,025$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 16,8 месяца (95% доверительный интервал [ДИ] 11,7 до 22,1) для комбинированного лечения в сравнении с 9,9 месяцев (95% CI, от 9,3 до 13,7) только для системного лечения. Хотя выживаемость без прогрессирования была значительно больше в группе, получавшей химиотерапию в сочетании с РЧА, никакой разницы не было видно в общей выживаемости для двух групп (в среднем 45,3 месяцев для комбинированного лечения против 40,5 месяцев для только системного лечения; $P = 0,22$).

Выводы

Хотя резекция печени в настоящее время является предпочтительным методом для резектабельных опухолей печени, некоторые ретроспективные исследования показывают, что РЧА может рассматриваться как самостоятельный метод лечения при тщательном отборе групп больных.

Выживание после радиочастотной абляции колоректального метастазов в печени [20]

Статья	Метод/доступ	Число больных	Медиана наблюдения (mo)	Выживаемость (%)			Медиана выживаемости (mo)	Медиана безрецидивной выживаемости (mo)
				1 г.	3 г.	5 г.		
Solbiati L, Radiology 2001	чрескожный	117	6-52	93	69	46	36	12
Ianitti DA, ArchSurg 2002	чрескожный	52	20	87	50	–	–	–
Abdalla EK, AnnSurg 2004	лапаротомный	57	21	–	37	22 (4y)	–	–
Gillams AR, EurRadiol 2004	чрескожный	167	17	91	40	17	32	–
Jakobs TF, AnticancerRes 2006	чрескожный	68	21.4	96	68	–	–	–
Siperstein AE, AnnSurg 2007	лапароскопический	234	24	–	20.2	18.4	24	–
Berber E, J Gastrointest Surg 2008	лапароскопический	68	23	–	–	30	24-34	9
Gleisner AL, Surgery 2008	лапаротомный	55	–	–	72.7	–	–	3 y, 7.4%
Veltri A, CardiovascIntervent-Radiol 2008	чрескожный лапаротомный	122	24	–	–	22	–	–
Reuter NP, J Gastrointest Surg 2009	лапаротомный	66	32	–	–	21	27	12.2
Vyslouzil K, ZentrChir 2009	лапаротомный	31	–	87	26	–	–	–
Van Tilborg A, Br J Radiol 2011	лапаротомный	100	29	93	77	36	56	–
Hamill CW, Ann Surg Oncol 2011	лапароскопический resectable	64	31.2	91.7	59	48.7	51	15
	лапароскопический unresectable	37		81.1	39.8	18.4	26	16.4

Ответ на лечение РЧА зависит от количества и размера опухоли. Частота ответа выше при единичном поражении печени (менее 3) и размере опухоли менее 5 см в диаметре. Лучшие результаты РЧА продемонстрированы у больных с единичным метастазом печени, в диаметре не превышающий 3 см, и находится на достаточном расстоянии от крупных сосудов и желчных структур.

РЧА является методом, раздвинувшим границы хирургической гепатологии, поскольку позволяет выполнять хирургическое лечение пациентам с множественным полисегментарным поражением печени и, в отличие от резекции органа, может применяться многократно при появлении новых очагов или при продолжении роста обработанной опухоли. Показано сочетание ре-

зекционных методов и РЧА при невозможности выполнить удаление всех метастазов КРР только резекционными методами т.е. обусловлено низким остающимся объемом и функциональной недостаточности паренхимы печени.

РЧА является эффективным методом в комбинированном лечении больных с первично неоперабельными метастазами КРР, который позволяет выполнить циторедуктивные операции с удовлетворительными ближайшими и отдаленными результатами при сохраненном качестве жизни.

РЧА заняла свое место в лечении метастатического КРР в печень, но и как любой другой метод лечения, должна включать мульти-модальный подход для определения лучших хирургических возможностей. Несмотря на

накопленный опыт, многие вопросы остаются открытыми – показания и противопоказания, оптимальный размер и число опухолевых очагов, пути осуществления операции, навигация и послеоперационный мониторинг, комбинация с другими методами лечения и др.

Литература

1. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения КРР // Современная онкология – 2006. – №2. – Т.8. – С. 7-16.

2. Adam R., Delvart V., Pascal G., Valeanu A., Castaing D., Azoulay D., Giacchetti S., Paule B., Kunstlinger F., Ghemard O., Levi F., Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival // Annals of surgery. – 2004. – Vol. 240. – № 4. – P. 644-57.

3. Ayav A., Germain A., Marchal F., Tierris I., Laurent V., Bazin C., Yuan Y., Robert L., Brunaud L., Bresler L. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence // American Journal of Surgery. – 2010. – Vol. 200. – № 4. – P. 435-439.

4. Van Tilborg A.A.J.M., Meijerink M.R., Sietses C., van Waesberghe J.H.T.M., Mackintosh M.O., Meijer S., van Kuijk C., van den Tol P. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention // British Journal of Radiology. – 2011. – Vol. 84. – № 1002. – P. 556-565.

5. Gervais D.A., Goldberg S.N., Brown D.B., Soulen M.C., Millward S.F., Rajan D.K. Society of Interventional Radiology Position Statement on Percutaneous Radiofrequency Ablation for the Treatment of Liver Tumors (Reprinted from J Vasc Interv Radiol vol 20, pg 3-8, 2009) // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2009. – Vol. 20. – № 7. – P. 342-347.

6. Curley S. A., Izzo F., Delrio P., Ellis L. M., Granchi J., Vallone P., Fiore F., Pignata S., Daniele B., Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients // Annals of surgery. – 1999. – Vol. 230. – № 1. – P. 1-8.

7. Solbiati L., Livraghi T., Goldberg S.N., Ierace T., Meloni F., Dellanoce M., Cova L., Halpern E.F., Gazelle G.S. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients // Radiology. – 2001. – Vol. 221. – № 1. – P. 159-66.

8. Iannitti D. A., Dupuy D. E., Mayo-Smith W. W., Murphy B. Hepatic radiofrequency ablation //

Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960). – 2002. – Vol. 137. – № 4. – P. 422-427.

9. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R., Hess K., Curley S.A. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases // Annals of surgery. – 2004. – Vol. 239. – № 6. – P. 818-25.

10. Gillams A.R., Lees W.R. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients // European radiology. – 2004. – Vol. 14. – № 12. – P. 2261-7.

11. Jakobs T.F., Hoffmann R.T., Trumm C., Reiser M.F., Helmlinger T.K. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients // Anticancer research. – 2006. – Vol. 26. – № 1B. – P. 671-80.

12. Siperstein A.E., Berber E., Ballem N., Parikh R.T. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience // Annals of surgery. – 2007. – Vol. 246. – № 4. – P. 559-65.

13. Berber E., Tsinberg M., Tellioglu G., Sempendorfer C.H., Siperstein A.E. Resection Versus Laparoscopic Radiofrequency Thermal Ablation Of Solitary Colorectal Liver Metastasis // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2008. – Vol. 12. – № 11. – P. 1967-1972.

14. Gleisner A.L., Choti M.A., Assumpcao L., Nathan H., Schulick R.D., Pawlik T.M. Colorectal Liver Metastases Recurrence and Survival Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection-Radiofrequency Ablation // Archives of Surgery. – 2008. – Vol. 143. – № 12. – P. 1204-1212.

15. Veltri A., Sacchetto P., Tosetti I., Pagano E., Fava C., Gandini G. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Small size favorably predicts technique effectiveness and survival // Cardiovascular and Interventional Radiology. – 2008. – Vol. 31. – № 5. – P. 948-956.

16. Reuter N.P., Woodall C.E., Scoggins C.R., McMasters K.M., Martin R.C.G. Radiofrequency Ablation vs. Resection for Hepatic Colorectal Metastasis: Therapeutically Equivalent? // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2009. – Vol. 13. – № 3. – P. 486-491.

17. Vyslouzil K., Klementa I., Stary L., Zboril P., Skalicky P., Dlouhy M., Cwiertka K., Duda M. Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases // Zentc rablat Fur Chirurgie. – 2009. – Vol. 134. – № 2. – P. 145-148.

18. Van Tilborg A.A.J.M., Meijerink M. R., C Sietses, Van Waesberghe J.H.T.M., Mackintosh M.O., Meijer S., Van Kuijk C., and Van Den Tol P. Long-

term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention // *The British Journal of Radiology*. – 2011. – Vol. 84. № 1002. – P. 556-565.

19. *Hammill C.W., Billingsley K.G., Cassera M.A., Wolf R.F., Ujiki M.B., Hansen P.D.* Outcome After Laparoscopic Radiofrequency Ablation of Technically Resectable Colorectal Liver Metastases

// *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 18. – № 7. – P. 1947-1954.

20. *Bilchik AJ, Krasny RM, Allegra D.* Radiofrequency ablation for liver tumors. In Jarnagin WR, Belghiti J, Buchler MW, et al, editors: *Blumgart's surgery of the liver, pancreas and biliary tract*, vol 2, ed 5, Philadelphia, 2012, Saunders.

*ул. Кирочная, 41;
Тел.: 8-911-017-89-03
E-mail: mishan1988@mail.ru*

Э.Э. Топузов, М.А. Бобраков, В.К. Балашов, Е.И. Дрогомирецкая, Е.А. Ерохина, О.Н. Кислицина, А.Н. Петряшов, А.Н. Круглов, Р.Э. Топузов, Е.В. Напольская. Радиочастотная абляция как вспомогательный и окончательный метод лечения метастатического поражения печени у больных колоректальным раком // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 7-14.

RADIOFREQUENCY ABLATION AS SUPPORTING METHOD IN METASTATIC HEPATIC TUMORS TREATMENT FOR COLORECTAL CANCER PATIENTS

E.E. Topuzov, M.A. Bobrakov, V.K. Balashov, E.I. Drogomireckaya, T.A. Erokhina, O.N. Kislicina, A.N. Petriashov, A.N. Kruglov, R.E. Topuzov, E.V. Napolskaya
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

In article introduced modern research data. Made a comparative evaluation of several treatment methods: radiofrequency ablation, liver resection, combination of those methods. At the moment, comparison of these methods is difficult, because liver resection candidates usually have better health status. Even when compared radiofrequency ablation and liver resection in comparable groups, results ambiguous. Despite the accumulated experience of radiofrequency ablation use in colorectal cancer treatment, Many questions remain unsolved – indications and contraindications, optimal size and number of tumor focuses, surgery implementation ways, navigation and postoperative monitoring, combination with other treatment methods and etc. In this review examined different views on treatment with radiofrequency ablation use.

Keywords: Colorectal cancer, metastases, liver, radiofrequency ablation, relapse, mortality, survival rate.

Authors

Kirochnaya ul. 41.
Tel.: 8-911-017-89-03
E-mail: mishan1988@mail.ru

E.E. Topuzov, M.A. Bobrakov, V.K. Balashov, E.I. Drogomireckaya, T.A. Erokhina, O.N. Kislicina, A.N. Petriashov, A.N. Kruglov, R.E. Topuzov, E.V. Napolskaya. Radiofrequency ablation as supporting method in metastatic hepatic tumors treatment for colorectal cancer patients // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 7-14

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННОГО КРОВОТЕЧЕНИЕМ

В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, И.И. Губков, Е.А. Захаров, И.П. Мавиди, Г.А. Михайлов, Д.С. Сахно

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

Представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросу диагностики и лечению рака желудка, осложненного кровотечением. Установлено отсутствие единогласия в выборе лечебной тактики, сроков и объема оперативного вмешательства, целесообразности и объема лимфодиссекции.

Ключевые слова: рак желудка, осложненный кровотечением, диагностика, лечение.

Рак желудка является одним из самых частых злокачественных новообразований, на который приходится почти половина всех случаев опухолей желудочно-кишечного тракта [1]. Ежегодно в мире регистрируется около 800 тысяч новых случаев рака желудка и более 600 тысяч смертей от этого заболевания [2]. В России рак желудка занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости, составляя 12,3-12,7% и уступая только раку легкого. При этом операбельность в момент установки диагноза не превышает 20,0-35,0% и сохраняется на таком уровне с середины 60-х гг. XX века. Смертность от рака желудка в России также остается высокой, достигая 16,7% [3].

Следует отметить, что в большей части специализированных хирургических отделений на долю раннего рака желудка приходится не более 25%. Около 75% больных поступают в специализированные учреждения в III-IV стадиях онкологического процесса, а в 40% случаев наблюдается осложненное течение рака желудка [4]. О поздней диагностике свидетельствует и то обстоятельство, что ежегодно в России 13,0-28,0% больным выполняются эксплоративные лапаротомии или вынужденные паллиативные операции [5], что в первую очередь свидетельствует о нерешенности проблемы ранней диагностики рака желудка.

В структуре осложнений рака желудка кровотечение встречается в 41,5% случаев, стеноз в 26,1%, а перфорация в 14,0% [6]. Следует отметить, что практически все виды осложненного рака желудка сопровождаются высоким уровнем послеоперационных осложнений, плохим прогнозом выживаемости и летальности [2]. Такие больные, как правило, госпитализируются в общехирургические стационары, реже онкодиспансеры (при известном анамнезе заболевания) и, как правило, оперируются экстренно дежурны-

ми хирургами. Выбор лечебной тактики нередко затруднителен и хирургу приходится принимать решение непосредственно во время операции, учитывая как состояние больного, так и анатомо-морфологические особенности онкологического процесса. На сегодняшний день нет четких рекомендаций по хирургическому лечению осложненных форм РЖ. Методом выбора является как выполнение радикальной, так и паллиативной резекции желудка либо гастрэктомии [5].

Клинические проявления рака желудка, осложненного кровотечением: острые желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) опухолевой этиологии наблюдаются относительно нечасто и составляют от 9,0% до 11,5% в структуре кровотечений пищеварительного тракта [7]. Кровотечения чаще возникают при локализации злокачественной опухоли ближе к малой кривизне тела или антральному отделу желудка [8]. Являясь следствием распада или изъязвления опухоли, ЖКК могут возникать при любой стадии заболевания, но всё же чаще отмечаются в III-IV стадии онкологического процесса [9]. Наиболее интенсивные кровотечения характерны при локализации злокачественной опухоли по малой кривизне желудка, где проходят ветви левой желудочной артерии [10].

Как правило, клиническая картина кровотечения довольно типична и главным, а нередко единственным, симптомом является рвота "кофейной гущей", часто многократная. Несколько реже у данной категории больных наблюдается «мелена». На этом фоне отмечается значительное снижение уровня гемоглобина. Больные жалуются на общую слабость, головокружение, наблюдаются бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, тахикардия и снижение уровня артериального давления. При тяжелых профузных кровотечениях, сопровождающихся быстрым снижением уровня

гемоглобина (ниже 50 г/л), развивается тяжелый сердечно-сосудистый коллапс со снижением уровня артериального давления до 60-40 мм рт.ст. и ниже. Пульс учащается до 120-140 уд в мин.

По данным А.И. Горбашко описанные симптомы встречаются со следующей частотой: наиболее частой жалобой больных с кровоточащим раком желудка является боль в животе (55,2%), которая локализуется, как правило, в эпигастриальной области и носит ноющий характер; рвота кровью или «кофейной гущей» отмечалась у 46,6% больных; дегтеобразный или черный стул выявлен у 40,7%, резкая слабость беспокоит 67,0% больных, головокружение имеет место в 40,72% случаев и у 10,4% больных отмечается обморок. Стоит отметить, что болевой синдром у больных кровоточащим раком желудка наблюдается значительно реже, чем у пациентов с кровоточащей язвой желудка – 88,7%. Кроме того, 41,2% больных осложненным раком желудка отмечали снижение массы тела. Необходимо иметь в виду, что скрытое кровотечение из злокачественной опухоли не распознается на фоне существующей хронической анемии и кахексии [10].

Инструментальная диагностика рака желудка, осложненного кровотечением. Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является абсолютным показанием к экстренной диагностической эндоскопии, которая обладает и возможностью лечебного воздействия на источник кровотечения. Единственным противопоказанием к проведению фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) является только агональное состояние больного, когда результаты исследования не могут повлиять на дальнейшую судьбу пациента. Диагностическая эндоскопия при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта требует хорошей подготовки врача-эндоскописта. Хотя, даже при идеальной подготовке эндоскопист в состоянии визуализировать источник кровотечения не более чем в 95,0% случаев [11].

Ряд авторов полагает, что ранняя эндоскопия должна быть выполнена всем пациентам с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в течении первых 3 ч. госпитализации. После выполнения эндоскопии пациентов целесообразно разделять на две группы — с низким и высоким риском неблагоприятного исхода. К группе больных с низким риском относят пациентов моложе 60 лет, без признаков шока, при отсутствии данных за тяжелую кровопотерю, у которых при эндоскопии выявлялись язвы желудка либо двенадцатиперстной кишки

с чистым дном, либо с пятнами гематина, без признаков продолжающегося кровотечения. В остальных случаях пациентов относят к группе с высоким риском рецидива кровотечения [11].

Несомненными достоинствами эндоскопического метода являются возможность визуальной оценки локализации, формы и размеров опухоли, а также получение материала для гистологического исследования. В то же время при всех достоинствах ее возможности зависят от характера роста и анатомического расположения выявленного образования. При обследовании пациентов с диффузно-инfiltrативным характером роста опухоли желудка чувствительность эндоскопического исследования в выявлении данной патологии составляет лишь 33,0-73,0%, а количество положительных ответов при биопсии не превышает 70,0% [12]. При оценке эффективности дифференциальной эндоскопической диагностики доброкачественных и злокачественных изъязвлений желудка возможность правильной визуальной оценки характера язвы не превышает 70%, а частота ложноотрицательных результатов предоперационной биопсии при изъязвлениях желудка может превышать 25,0% [13].

Несмотря на то, что эндоскопический метод диагностики имеет свои ограничения в дифференциальной диагностике новообразований желудка, его можно в полной мере считать «золотым» стандартом в диагностике желудочных кровотечений, в том числе опухолевого генеза.

Безусловно, что при технической возможности, пациентам с осложненным раком желудка в диагностический алгоритм необходимо включать УЗИ, а также такие лучевые методы диагностики, как рентгенологическое исследование груди или спиральная компьютерная томография (СКТ). Это позволяет правильно стадировать заболевание и выбрать адекватную схему лечения. Так, в частности трансабдоминальное УЗИ используется для выявления отдаленных метастазов. Однако точность определения глубины инвазии при РЖ не превышает 66,0% [14]. Чувствительность и специфичность обнаружения метастатического поражения лимфоузлов составляет 12,0-80,0% и 56,0-100% соответственно [15].

Значительное внимание в настоящее время уделяют эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), которая соединяет в себе возможности эндоскопии и УЗИ. Преимуществом метода является возможность дифференцировать 5 слоев стенки желудка, что позволяет в случае опухолевого поражения определить слой, из которого

исходит опухоль, а также оценить протяженность поражения стенки желудка и глубину ее инвазии [16]. Современные эндосонографические аппараты позволяют получать трехмерное изображение (3D-эндосонография, 3D-EUS). Точность определения глубины инвазии опухоли у данного метода может достигать 100% [17]. В случае РЖ осложненного кровотечением, методика ЭУС конечно способна установить и источник кровотечения, что вероятно является не основной ее технической возможностью.

Принципы хирургического лечения рака желудка, осложненного кровотечением. Нередко первым проявлением рака желудка являются осложнения, требующие хирургического вмешательства. Больные с осложненным течением рака желудка нередко поступают в стационар в крайней тяжелой состоянии, что значительно ухудшает прогноз при выполнении радикального хирургического вмешательства, либо полностью исключает возможность его выполнения. Стандарты лечения в хирургических стационарах общего профиля разработаны для пациентов с экстренной хирургической патологией, при этом в них не всегда учитываются особенности ведения больных с онкологическим заболеванием. При кровоточащем раке желудка до сих пор не обоснованы сроки операции, объем операции, целесообразность выполнения лимфодиссекции [18].

Выбор клинической стратегии в лечении местно-распространенного рака желудка, осложненного кровотечением (МРРЖОК), зависит от многочисленных факторов. В настоящее время в литературе в отношении подходов к лечению МРРЖОК существуют три основные точки зрения [4]:

1. выполнение радикальных расширенных хирургических вмешательств;
2. проведение паллиативных операций;
3. консервативная тактика, основанная на проведении гемостатической и кровозамещающей терапии.

Следует уточнить, что по современным представлениям к радикальным операциям относят субтотальную резекцию желудка или гастрэктомию с лимфодиссекцией. При выборе объема операции, независимо от того, проводят гастрэктомию или субтотальную резекцию, хирург ориентирован на размеры и распространенность опухоли, ее локализацию в желудке, возможность резекции в пределах здоровых тканей. Показано отступать от края опухоли на расстояние 5,0 см при кишечном типе и 10,0 см при ин-

фильтративном типе опухоли [19]. В последние десятилетия в основном дискутируется объем лимфодиссекции, а также значение проведения лечения в специализированных центрах.

При местно-распространенных формах рака желудка радикальными принято считать комбинированные и расширенно-комбинированные оперативные вмешательства. Следует отметить, что в течение длительного времени многие хирурги сдержанно относились к выполнению подобных вмешательств. Однако благодаря совершенствованию предоперационной подготовки и методов послеоперационного ведения больных летальность после оперативных вмешательств по поводу местно-распространенного рака желудка (МРРЖ) заметно снизилась и не превышает 10,0% [20]. Однако в целом анализ литературы показывает, что, несмотря на достигнутые успехи в хирургии рака желудка, до сих пор однозначно не решен вопрос о выборе тактики лечения при МРРЖОК.

Отмечены также трудности эндоскопической остановки кровотечения из распадающихся опухолей желудка [21]. Низкая эффективность клипирования сосудов обусловлена выраженной инфильтрацией тканей и клипсы не удерживаются, а при использовании коагуляции часто наблюдается усиление кровотечения. Зафиксирован хороший гемостатический эффект при местном обкалывании зоны кровотечения спиртом и в последующем – через некоторое время – дициноном. В литературе есть сообщения о достаточной эффективности эндоскопической аргоноплазменной коагуляции.

Помимо эндоскопических методов для остановки кровотечения при опухолях желудка возможно применение ангиографии с фармакологическим воздействием путем введения вазоконстрикторных препаратов или эмболизации [21]. Однако эффективность подобной процедуры оценить не удастся в связи, с малочисленностью подобных публикаций.

Некоторые авторы утверждают, что результаты лечения РЖ можно улучшить за счет использования более агрессивных комбинированных хирургических вмешательств, при которых помимо желудка удаляют органы или анатомические структуры, вовлеченные в онкологический процесс [22, 23].

Комбинированные операции в лечении РЖ в настоящее время получили большое распространение [22]. Так, в Японии в 90-е годы XX-го века они составляли 40% от всех оперативных вмешательств по поводу РЖ. Количество ком-

бинированных вмешательств в Европе и США составляет около 20% [23].

Наиболее частой (22,5-92,4%) операцией при РЖ является комбинация гастрэктомии со спленэктомией [22, 23]. При этом следует отметить, что послеоперационные осложнения при комбинированных операциях со спленэктомией без резекции других органов развиваются в 40,7% случаев, приводя к послеоперационной летальности в 2,1%, 5-летняя выживаемость составляет от 16,7 до 31,0%, что объяснимо наличием более распространенного опухолевого процесса [23, 24].

Операции с резекцией поджелудочной железы при РЖ характеризуются повышенным операционным риском: процент послеоперационных осложнений доходит до 42,9% [23]. Частота таких вмешательств может составлять 32,6-55,0% от числа всех комбинированных операций при раке желудка [22]. Однако показатели 5-летней выживаемости больных после подобных вмешательств находятся в пределах 0-28,0% [24]. Отдельное место в хирургии рака желудка занимает гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР). Необходимость выполнения данного вмешательства возникает при прорастании опухоли в головку поджелудочной железы или низком переходе ее на двенадцатиперстную кишку. Операции такого объема по поводу осложненного рака желудка крайне редки [24]. При этом послеоперационные осложнения развиваются у 38,4% больных, а в ранний послеоперационный период погибает 7,1% больных. Пятилетняя выживаемость после комбинированных гастрэктомий с ПДР при раке желудка составляет 17,0-28,6% [23].

К более редким видам комбинированных оперативных вмешательств при местно-распространенном раке желудка, осложненном кровотечением относят резекции желудка или гастрэктомии с резекцией ободочной кишки. Интересно, что интраоперационный диагноз прорастания опухоли совпадает с гистологическим лишь в 42,0% наблюдений. Частота послеоперационных осложнений при комбинированных операциях с резекцией ободочной кишки находится в пределах 20,0-38,0%, послеоперационная летальность составляет 5,0-8,0%, пятилетняя выживаемость не превышает 10,0-22,0% [23].

Актуальность проблемы хирургического лечения распространенного рака желудка нашла свое отражение в том, что на 4-ом Международном конгрессе по раку желудка, прошедшем в Нью-Йорке в 2001 году. Практически все авто-

ры, представившие свой материал, сошлись во мнении, что выполнение резекционного вмешательства, в том числе и у больных диссеминированным раком желудка, может достоверно улучшить качество жизни пациентов и отдаленные результаты лечения [25].

Препятствием к выполнению комбинированных Ro-резекций у больных местнораспространенным раком желудка является прорастание опухоли в «неудаляемые» анатомические структуры, обширное регионарное метастазирование, неверная оценка границ интрамурального распространения процесса с оставлением микроскопической резидуальной опухоли по линии резекции, а также сознательный отказ от расширения объема операции из-за наличия субили декомпенсированной сопутствующей патологии. Так, К. Окаjима и соавт. (цитируется по [26]) сформулировали следующие основные задачи паллиативных оперативных вмешательств: 1) не допустить смерти на операционном столе; 2) избежать ускорения роста опухоли после операции; 3) улучшить питание больного; 4) уменьшить боли; 5) продлить жизнь больному.

Отношение к выбору вида паллиативного вмешательства за последние десятилетия значительно изменилось. Так, если 30 лет назад абсолютное большинство авторов рекомендовало формировать обходные анастомозы и «питательные» стомы, то в данный момент большинство авторов высказывается за ограничение показаний к формированию питательных стом и считает, что необходимо стремиться к формированию обходного анастомоза или выполнять паллиативные резекционные вмешательства. Однако показания к ним окончательно не определены [26]. По данным литературы, доля эксплоративных лапаротомий и симптоматических вмешательств при местно-распространенном раке желудка составляет от 6,2 до 46,4% [27]. Средняя продолжительность жизни после эксплоративной лапаротомии не превышает 4-8 месяцев, а после гастро- и еюностомии – 7-11 месяцев [26, 27].

Частота выполнения паллиативных резекций при раке желудка, по данным литературы, составляет от 2,5 до 47,0%. Послеоперационные осложнения паллиативных резекционных вмешательств наблюдаются в 5,0-40,0% случаев, а послеоперационная летальность колеблется от 4,0 до 32,0% [27]. Несмотря на такие различия в оценках, большинство исследователей едины во мнении о том, что частота послеоперационных осложнений и летальности после паллиативных

вмешательств не превышает таковые у больных, перенесших радикальные операции. Такой разброс показателей указывает на отсутствие единого мнения в отношении показаний и противопоказаний к различным видам паллиативных вмешательств.

Изучение литературы показало отсутствие единодушия в лечебной тактике при раке желудка, осложненным кровотечением. В подавляющем большинстве случаев такие пациенты попадают в общехирургические стационары и именно поэтому слепое тиражирование принятых онкологических стандартов не приемлемо. Также остаются нерешенными вопросы сроков и объема оперативного вмешательства, целесообразность и объем лимфодиссекции.

Литература

1. Чиссов В.И. Онкология; под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 560 с.
2. Ferlay J. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, D. M. Parkin [Электронный ресурс].— Lyon: IARC Press, 2004.
3. Моисеенко В.М. Современные возможности лекарственного лечения больных раком желудка // Вопр. онкол. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 244-245.
4. Джураев М.Д. Лечение рака желудка III-IV стадии. Ташкент: Изд-во им. Ибн Сина, 1997. С. 52-55.
5. Давыдов М.И., Тер Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2. №1. С. 4-12.
6. Shyh-Chuan Jwo. Clinicopathological features, surgical management, and disease outcome of perforated gastric cancer. // J. Surg. Oncol.— 2005.— Vol. 91.— P. 219-225.
7. Михайлов А.П., Данилов А.М., Напалков А.Н., Рыбакова Е.В., Губков И.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения опухолевой этиологии // Вестник хирургии, 2006.
8. Nomura A et al. A prospective study of gastric cancer and its relation to diet, cigarettes and alcohol consumption // Cancer. Res. 1990. Vol. 50. P. 627-631.
9. Iveson T. et. al. In "Textbook of Medical Oncology" // 1997. P. 159-182.
10. Горбашко А.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения // М.: Медицина. 1987. 58 с.
11. Борисов А.Е. Тактические подходы при острых хирургических заболеваниях живота и груди / под ред. А.Е. Борисова, В.П. Акимова. — СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. — 388 с.
12. Lee H. et al. When do we miss synchronous gastric neoplasms with endoscopy? // Gastrointest. Endosc. — 2010; 71 (7): 1159-65.
13. Черноусов А.Ф. и др. Язвенная болезнь желудка и рак (мифы и реальность) // Вестн. хир. гастроэнтерол. — 2006; 1: 4-10.
14. Ishigami S. et al. Preoperative assessment of the depth of early gastric cancer invasion by transabdominal ultrasound sonography (TUS): a comparison with endoscopic ultrasound sonography (EUS) // Hepatogastroenterology. — 2004. — Vol. 51, №58. — P. 1202-1205.
15. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer // Gastric Cancer. — 2009. — Vol. 12, №1. — P. 6-22.
16. Puli S. et al. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review // World J. Gastroenterol. — 2008; 14 (25): 4011-9.
17. Tsutsui A. et al. Three-dimensional reconstruction of endosonographic images of gastric lesions: preliminary experience // J Clin Ultrasound. — 2005. — Vol. 33, №3. — P. 112-118.
18. Марусова Е.О. Особенности хирургической тактики при неметастатическом раке желудка, осложненном кровотечением // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Том XIX №1 2012.
19. Dicken B.J. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions / B.J. Dicken et al. // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 241. — P. 27-39.
20. De Mazoni G. et al. Para-aortic lymph node involvement in gastric adenocarcinoma // Ann. Chir. 2001. Vol. 126 (4). P. 302-306; discussion 306-307.
21. Хрупкин В.И., Ханевич М.Д. и др. Неотложная эндоваскулярная хирургия гастродуоденальных кровотечений. — М. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2002.
22. Жерлов Г.К. Комбинированные операции при раке желудка / Г.К. Жерлов [и др.] // Российский онкологический журнал. — 1999. — №1 — С. 7-10.
23. Щепотин И.Б. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И.Б. Щепотин, С.Р. Эванс. — Киев: Книга плюс. — 2000; 228 с.
24. Хвастунов Р.А. Комбинированные операции при раке желудка / Р.А. Хвастунов, С.П. Мишарев // Избранные вопросы онкологии. — 1999. — С. 351-352.
25. Давыдов М.И. К вопросу о роли хирургии в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка // Анналы хирургии. — 2002. — №2. — С. 33-41.

26. *Вашакмадзе Л.А., Пикин О.В.* Место паллиативных операций в лечении распространенного рака желудка: современное состояние проблемы // Рос. онкол. журн. – 2000. – № 5. – С. 47-51.

27. *Goel A., Khandelwal C.* Role of palliative gastrectomy in locally advanced gastric cancer: experience of 313 cases // J. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 91, № 3. – P. 41-49.

Б.В. Сигуа

Тел.: +7-911-197-93-43

E-mail: dr.sigua@gmail.com

В.П. Земляной, Б.В. Сигуа, И.И. Губков, Е.А. Захаров, И.П. Мавиди, Г.А. Михайлов, Д.С. Сахно. Диагностика и лечение рака желудка, осложненного кровотечением // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 15-20.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF STOMACH CANCER COMPLICATED BY BLEEDING

V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, I.I. Gubkov, E.A. Zakharov, I.P. Mavidi, G.A. Mikhailov, D.S. Sakhno
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Peterburg, Russia

The article presents an analysis of domestic and foreign literature on the diagnosis and treatment of stomach cancer complicated by bleeding. The absence of unanimity in the choice of treatment strategy, timing and extent of surgical intervention, the feasibility and scope of lymphadenectomy.

Keywords: stomach cancer, complicated by bleeding, diagnosis, treatment.

Authors

B.V. Sigua

Tel.: +7-911-197-93-43

E-mail: dr.sigua@gmail.com

V.P. Zemlyanoy, B.V. Sigua, I.I. Gubkov, E.A. Zakharov, I.P. Mavidi, G.A. Mikhailov, D.S. Sakhno. Diagnosis and treatment of stomach cancer complicated by bleeding // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 15-20.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И ПАТОГЕНЕЗ ОЖИРЕНИЯ

В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, И.Г. Ильяшевич, А.В. Ледовая, В.В. Макиенко, Н.В. Федорова

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

Обзорная статья посвящена современным представлениям об эпидемиологии, факторах риска, социальных аспектах, этиопатогенезе ожирения. Особое внимание в работе уделяется влиянию микробиома, питания матери и ребенка в перинатальный период на патогенез ожирения, физиологии и патофизиологии жировой ткани.

Ключевые слова: ожирение, этиология, патогенез, генетика, эпигенетика, микробиота.

В настоящее время ожирение признается одной из ключевых проблем современной медицины, для решения которой требуются значимые финансовые затраты. В мире ежегодно организуются международные монотематические конференции, посвященные данной нозологии, проводится широкий спектр научных исследований, целью которых является повышение эффективности профилактики и лечения ожирения.

В нашей статье мы постараемся осветить наиболее интересные и современные научные работы, посвященные эпидемиологии, факторам риска, социальным аспектам и этиопатогенезу ожирения.

Эпидемиология, факторы риска, социальные аспекты ожирения

Питание матери и ребенка в перинатальный период

Большое количество работ, проводимых в последние годы, посвящено влиянию образа жизни будущей матери, питанию ребенка в перинатальный период, период грудного вскармливания на риск развития ожирения в будущем. Так особенности диеты, физическая активность, физическое и психическое здоровье беременной и кормящей женщины способны оказывать значимое влияние на риск развития ожирения у ребенка за счет различных эпигеномных механизмов, участвующих, в том числе, и в процессах фетального программирования.

В финской работе Guzzardi M.A. et al. демонстрируется, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) у беременных ассоциирован с укорочением теломер лейкоцитов крови плода [1]. При этом из предшествующих исследований известно, что носители более коротких теломер имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, увеличения окружности талии и ожирения [2]. Схожие результаты

были получены в мета-анализе мексиканских исследователей. Так выраженный набор веса в период беременности увеличивает риск развития метаболических расстройств и ожирения у потомства в будущем при сроке наблюдения от 5 до 21 года [3]

При этом не только избыточный вес будущей матери, но и выраженная недостаточность питания способны увеличивать риск развития ожирения у потомства. В Дании были обследованы пациенты, матери которых пережили голодную зиму 1944-1945 года во время Второй мировой войны. В результате было выявлено, что если период голодания матери выпадал на 2-3 триместр беременности, то риск развития ожирения у детей значимо увеличивался к 30-40 годам [4].

Следующими периодами, определяющими риск развития ожирения, является неонатальный период и период грудного вскармливания. В работе шведских исследователей было продемонстрировано, что грудное вскармливание на протяжении 4-6 месяцев обладает протективным потенциалом в плане развития ожирения, тогда как искусственное и смешанное питание лишено такого эффекта [5]. При этом эффективность грудного вскармливания определяется стереотипом питания матери. На лабораторных крысах было показано, что употребление в пищу продуктов, сходных с фаст-фудом в период лактации, обуславливает изменение компонентного состава тела новорожденных через 8-15 недель наблюдения – увеличение процента жировой ткани без значимого увеличения ИМТ [6]. В исследовании Konieszna J. et al. было продемонстрировано, что введение экзогенного лептина лактирующим крысам оказывает достоверное модулирующее влияние на структуру и функциональную активность жировой ткани у новорожденных [7].

Позитивные эффекты искусственного вскармливания определяются их компонент-

ным составом – соотношением белков, жиров и углеводов. Так потребление избыточного количества белков и жиров недоношенными детьми в неонатальный период, ассоциировано с изменением скорости основного обмена и увеличением ИМТ во взрослом возрасте (срок наблюдения $22 \pm 2,2$ года) [8].

В мета-анализе австралийских исследователей было выявлено, что продолжительное грудное вскармливание, уменьшение времени, проводимого родителями с детьми перед телевизором, применение обучающих программ для родителей в период первых 6 месяцев препятствуют увеличению ИМТ ребенка к возрасту 18-24 месяцев [9].

Социальные аспекты ожирения

Большое количество работ, связанных с различными социальными аспектами проблемы ожирения, в настоящее время проводится в северных регионах Европы.

В работе Heitmann V.L. указывается, что проводимые ранее в Дании социальные программы, направленные на борьбу с детским и взрослым ожирением, к сожалению, не были достаточно эффективными, однако позволили выявить факторы риска развития детского ожирения – избыточный вес у родителей, их низкий социально-экономический статус, избыточный вес при рождении, курение матери во время беременности, испанская или негроидная раса. Датские исследователи сфокусировались на 963 детях 2-6 лет, имеющих вышеописанные факторы риска развития ожирения. Индивидуальные и групповые программы для родителей данных детей, посвященные основам правильного питания и физической активности, способам совладения со стрессом оказались эффективными в плане предотвращения набора веса их детьми [10].

В статье Smed S. рассказывается о попытке борьбы с эпидемией ожирения за счет влияния на производителей, дистрибьюторов и продавцов продуктов питания. Данная комплексная социальная программа проводится в Дании в настоящее время. Смысл программы заключается в том, что продукты питания, содержащие избыточное количество жиров и простых углеводов, маркируются с указанием на их потенциальную вредность. Специфически и более красочно, с целью сделать их более привлекательными, маркируются полезные продукты питания. Кроме того дополнительными мерами, ограничивающими потребление вредных продуктов питания, является повышение цен, их доступность только в определенных отделах или магазинах.

Данные меры, по сути, напоминают программы по борьбе с алкоголизмом и табакокурением. Несмотря на позитивное влияние данных вмешательств на структуру закупок пищевых продуктов в участвующих в программе торговых сетях, данная мера является в настоящее время трудно выполнимой. Так датские исследователи столкнулись с непониманием и противодействием со стороны большинства производителей, ритейлеров и продавцов, которые отказались участвовать в данной программе из-за вероятного снижения доходов. В настоящее время целью датских ученых является завершение пилотного проекта, заручение поддержкой правительства, формирование законодательной базы, позволяющей апробировать данную программу в масштабах страны [11].

Исследователи из Испании оценивали маркетинг продуктов питания, в частности их рекламу на телевидении. Оказалось, что большая часть рекламируемых продуктов относилась к потенциально вредным – «fast food», продукты питания с повышенным содержанием насыщенных жиров и простых сахаров (шоколадные батончики, конфеты), причем данные рекламные ролики, как правило, демонстрировались в дневное время и в детских программах. Данный факт указывает на необходимость законодательного изменения в подходе к рекламе пищевой продукции [12].

Этиология и патогенез ожирения

Необходимо отметить, что наибольшее количество выступлений на Европейском конгрессе по изучению ожирения в последние годы посвящается вопросам этиопатогенеза ожирения: генетике и эпигенетике, метаболизму липидов, микробиоте, гормонам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), процессам, происходящим в жировой ткани – липогенезу, метаболизму и секреторной активности, процессам кислородного обмена, ангиогенеза, ремоделирования, фиброобразования и воспаления.

Генетика и эпигенетика ожирения

Масштабные генетические исследования последних лет выявили, что 99,9% генома идентично у всех людей, при этом лишь 1,5% генов являются функционально активными [13]. В настоящее время выявлено около 300 генов кандидатов, способных оказывать влияние на ИМТ. При этом изменения лишь в нескольких генах имеют более или менее четкую, но не абсолютную связь с риском развития ожирения – ген FTO, ген MC4R, ген TNF- α , ген рецептора меланокортина [14].

Считается, что активность генетического материала в клетках головного мозга определяет общее количество жира в организме, тогда как генетика адипоцитов в большей степени влияет на характер распределения жировой ткани и ее метаболическую активность [15].

Следует признать, что в настоящее время ученые не могут предсказывать риск развития ожирения исходя лишь из классического генетического анализа, в том числе и потому, что значимую роль в плане модулирования функциональной активности генов-кандидатов играют эпигеномные механизмы. По сути, генетический материал воспринимается, как hardware – аппаратная часть компьютера, тогда как эпигенетические механизмы являются software – программное обеспечение.

Основными эпигеномными механизмами регуляции активности генов являются: моделирование гистона (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование), что делает упаковку молекулы ДНК менее плотной и увеличивает возможность транскрипции генов; метилирование промотора, снижающее скорость транскрипции; синтез микро-РНК, блокирующих в свою очередь матричные РНК. Доказано, что эпигеномное влияние могут оказывать продукты питания, физическая активность, окружающая среда, прием медикаментов, стресс. Причем последствия эпигеномных влияний могут сохраняться на протяжении нескольких поколений. Так в опыте на мышах было продемонстрировано, что в случае если одна из двух генетически идентичных линий мышей получает в пищу продукты питания богатые фолиевой кислотой, витамином В12, холином, то цвет их шерсти будет другим и они будут иметь более низкий ИМТ. Причем этот измененный признак будет наблюдаться на протяжении до трех поколений. Данный факт объясняется тем, что на фоне употребления вышеописанных продуктов происходит метилирование промоторных участков ряда генов, ответственных за метаболические процессы [16].

Работы группы ученых из центра эпигенетики и метаболизма Калифорнийского университета посвящены взаимосвязи циркадного ритма и нарушений метаболизма, в частности ожирения. Нарушение циркадного ритма способно оказывать серьезное влияние на здоровье человека и приводить к инсомнии, депрессии, ишемической болезни сердца, онкопатологии, метаболическим расстройствам и ожирению. Проблема нарушения циркадного ритма ста-

ла особенно актуальна в XX и XXI веке после появления искусственных источников освещения. В настоящее время, учитывая повсеместное распространение компьютеров и интернета, ситуация усугубляется еще и тем, что у человека находящегося за компьютером до самого момента отхождения ко сну за счет выраженной стимуляции рецепторного аппарата сетчатки происходит наиболее выраженное нарушение циркадного ритма. Последние исследования демонстрируют, что солнечный свет обладает доказанным эпигеномным влиянием, регулируя порядка 7-10% транскрипции генов, ответственных за синтез большого количества регуляторных белков, участвующих в процессах обмена веществ. Известно, что при равной калорийности рациона повышение веса развивается у человека, который употребляет большую часть продуктов во второй половине дня, особенно ночью, за счет количественно-качественных изменений процессов метаболизма [17].

Физиология и патофизиология жировой ткани

Вопрос о происхождении адипоцитов в настоящее время не до конца решен. Клетки предшественники адипоцитов, распределенные в жировой ткани, обуславливают возможность появления новых клеточных элементов. В нескольких работах было продемонстрировано, что адипоциты могут образовываться из клеток костного мозга *in vitro*. Для подтверждения данной гипотезы шведскими исследователями было проведено элегантное исследование. Чрезкожная биопсия жировой ткани была проведена 65 пациентам, которым в прошлом (3-31 года назад) проводилась аллогенная трансплантация костного мозга по поводу заболеваний органов кроветворения. Биопсия и генетический анализ клеток жировой ткани позволил выявить, что 10% адипоцитов реципиентов были представлены потомками клеток костного мозга донора. Данный факт указывает на возможность происхождения адипоцитов из стволовых клеток костного мозга, однако требуется проведение дополнительных научных исследований для окончательного подтверждения данной гипотезы [18].

В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы, регулирующие липогенез *de novo* у пациентов с инсулинорезистентностью и ожирением. Давно известно, что, несмотря на то, что у пациента с ожирением резистентностью к инсулину обладает и жировая и печеночная ткань, процесс липогенеза в адипоцитах тормозится, а в гепатоцитах стимулируются. В исследовании на мышах с ожирением

было продемонстрировано, что вышеописанное отличие липогенеза обуславливается цитокинами, продуцируемыми тканевыми макрофагами. При ожирении и в жировой ткани и в печени отмечается субклиническое воспаление гистологически проявляющееся инфильтрацией тканей иммунокомпетентными клетками, при этом макрофаги жировой ткани и Купферовские клетки печени за счет продукции различного спектра цитокинов обуславливают противоположное влияние на липогенез *de novo* [19].

В настоящее время много внимания уделяется адипоцитам, располагающимся вне жировой ткани. Отмечено, что адипоциты мышечной ткани (IMAT – inter-muscular adipose tissue) играют важную роль в развитии периферической инсулинорезистентности. Такие внутримышечные скопления жировой ткани, как правило, часто инфильтрируются макрофагами, активно продуцирующими различные интерлейкины. Данные провоспалительные интерлейкины, обладающие паракринным эффектом, модулируют чувствительность инсулиновых рецепторов на миоцитах, что приводит к развитию инсулинорезистентности на уровне и мышечной ткани [20].

Давно отмечено, что увеличение объема жировой ткани ассоциировано с нарастанием ее провоспалительной активности. На конгрессе активно обсуждались причины данного процесса, среди которых рассматриваются особенности ангиогенеза и кислородного обмена растущей жировой ткани.

Эндотелий сосудов жировой ткани играет важную роль регулятора транспорта клеточных элементов, гормонов, макро и микронутриентов, кислорода, адипокинов. У пациентов с ожирением отмечается повышение ангиогенной активности в жировой ткани, что связано с продукцией макрофагами, адипоцитами проангиогенных субстанций, стимулирования ангиогенеза гипоксией. В данном случае жировая ткань как бы старается обеспечить себя большим количеством нутриентов. Постоянные и интенсивные процессы проангиогенеза в жировой ткани обуславливают собой процессов регуляции, что приводит к эндотелиальной дисфункции, привлечению иммунокомпетентных клеток и формированию провоспалительного фенотипа жировой ткани [21].

Процессы обмена кислорода в жировой ткани играют важную роль в патогенезе ожирения. В настоящее время ключевым механизмом данного явления признается нарушение кровоснабжения и возникающая гипоксия нарастающего

объема жировой ткани. В исследованиях на пациентках с ожирением было показано, что у них значительно снижена интенсивность кровотока в подкожной жировой ткани по сравнению со здоровыми добровольцами. Дополнительные сложности оксигенации жировой ткани обусловлены увеличением размеров адипоцитов. Возникающая гипоксия адипоцитов обуславливает экспрессию чувствительных к гипоксии генов, привлечение в жировую ткань иммунокомпетентных клеток и развития асептического воспаления [22].

Недостаточность витамина D

Дефицит витамина D часто выявляется у пациентов с ожирением, причем концентрация витамина в плазме крови обратно пропорциональна индексу массы тела [23]. Вышеописанная закономерность объясняется повышением объема распределения жирорастворимого витамина D у пациентов с ожирением – витамин D депонируется в жировой ткани и его концентрация в плазме крови снижается; меньшей скоростью перехода эргокальциферола в кальцитриол в коже под воздействием ультрафиолетового облучения у пациентов с ожирением; частым ношением пациентами с ожирением закрытой одежды из-за стеснительности, что уменьшает площадь кожи, доступной для солнечного света [24]. В некоторых работах указывалось, что дефицит витамина D в свою очередь сам по себе способен провоцировать развитие ожирения. В данном контексте интересным видится исследование, в котором период наблюдения за женщинами 38-60 лет с ожирением составил 35 лет. В начале исследования в группе низкого уровня витамина D в плазме крови ИМТ составил 25,2 кг/м², в группе нормальных значений концентрации витамина D ИМТ составил 23,8 кг/м² (p<0,05); индекс отношения окружностей талии к бедру был также достоверно выше у пациенток со сниженным уровнем витамина D. Через 35 летний период схожие отличия в ИМТ и отношении окружностей талии к бедру сохранялись, но достоверного изменения данного соотношения между уровнем витамина D и индексами не отмечалось. Данный факт может свидетельствовать о том, что изменение уровня витамина D в плазме крови все-таки является вторичным по отношению к ожирению [25].

ЖКТ и микробиом

В последнее время в научной медицинской литературе уделяется большое внимание связи ЖКТ, в частности микробиома, с метаболическими процессами, происходящими в макроор-

ганизме. ЖКТ способен оказывать прямое влияние на жировую ткань посредством нутриентов, желчных кислот, гормонов ЖКТ – глюкагоноподобный пептид 1, гастроинтестинальный пептид, бактериальные метаболиты, в частности короткоцепочечные жирные кислоты и липополисахариды.

В настоящее время доказано, что роль желчных кислот гораздо более обширна, чем регуляция реологии желчи и всасывания жирных кислот. Обнаружено, что желчные кислоты являются лигандами для рецепторов FXR и TGR5, локализованных в различных тканях и органах и регулирующих обмен глюкозы, липидов, потребление энергии. В частности роль желчных кислот значительна в регуляции процессов постпрандиального метаболизма. В исследовании на животных было продемонстрировано, что агонисты FXR рецепторов способны снижать вес и позитивно влиять на метаболический профиль. Кроме того применение секвестрантов желчных кислот оказывает положительное влияние на уровень глюкозы и HbA1c. Вышеописанные факты указывают на возможность исследования новых подходов в лечении ожирения [26].

В ЖКТ человека обитают более 2000 видов бактерий, при этом доминирующими являются три типа – Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes [27]. Выявлено, что развитие дисбиоза обуславливает нарушение проницаемости кишечного барьера, что за счет возникающей эндотоксинемии, приводит к развитию и прогрессированию воспаления в жировой ткани и развитию метаболических расстройств. В работе немецких исследователей оценивалось влияние четырехнедельной гипокалорийной диеты, содержащей повышенное количество растительной клетчатки, на проницаемость кишечного барьера у пациентов с ожирением. Данное вмешательство привело к уменьшению веса и снижению проницаемости кишечного барьера, что было ассоциировано с улучшением метаболического профиля [28].

Важная роль кишечного микробиома в процессе потребления и расхода энергии была продемонстрирована в работе израильских ученых. В данном исследовании лабораторные мыши были рандомизированы на 3 группы: 1 группа – группа сравнения; 2 группа – лабораторные животные, которым проводилось желудочно-кишечное шунтирование; 3 группа – лабораторные животные, которым проводилась фекальная трансплантация от мышей второй группы. Тот факт,

что вес мышей на фоне нормокалорийного питания из контрольной группы остался неизменным, а вес животных и из второй и из третьей группы снизился, свидетельствует о важной роли кишечного микробиома в регуляции процессов потребления и расхода энергии [29].

В исследовании Le chatelier et al. пациенты с ожирением были разделены на две группы в зависимости от количества генов в фекалиях: LGC (Low Gene Count) и HGC (High Gene Count). При этом пациенты из группы LGC характеризовались более высоким весом, более выраженной инсулинорезистентностью, дислипидемией, более выраженным системным воспалением. Большая выраженность системного воспаления ассоциировалась с повышенным содержанием следующих бактерий: *Cl. bolteae*, *Cl. symbiosum*, *Cl. clastridiofarme*, *Cl. ramosum*, а меньшая с *F.prausnitzii*, *R. Inulinivorans*, *Co. eutactus*, *M. smitnii* [30].

Кроме того было показано, что у пациентов после бариатрического хирургического вмешательства возникают следующие позитивные изменения в микробиоте: увеличение количества водород продуцирующих и водород потребляющих, метанпродуцирующих бактерий, бутират продуцирующих бактерий, что ассоциировано с повышенным потреблением микробиотой энергии из пищи, позитивным влиянием на иммунитет хозяина изменением экспрессии генов, регулирующих обменные процессы [31]. В настоящее время продемонстрировано, что коррекция микробиоты в частности методом фекальной трансплантации способна влиять на течение СД 2 типа за счет снижения инсулинорезистентности, однако работ демонстрирующих влияние трансплантации на течение ожирения в настоящее время еще не имеется [32].

Литература

1. *Guzzardi M.A.* Maternal adiposity and infancy growth predict later telomere length: a longitudinal cohort study // *J Obes.* – 2016. – Vol. 40. – №7. – P. 1063–9.
2. *Fretts A.M., Howard B.V., Siscovick D.S. et al.* Processed Meat, but Not Unprocessed Red Meat, Is Inversely Associated with Leukocyte Telomere Length in the Strong Heart Family Study // *J Nutr. J Obes.* – 2016. – №12. – P. 63–71.
3. *Pérez-Morales M.E., Bacardí-Gascón M., Jiménez-Cruz A.* Childhood overweight and obesity prevention interventions among Hispanic children in the United States: systematic review // *Nutr Hosp.* – 2012. – Vol. 27. – №5. – P. 1451–21.

4. Kyle U.G., Pichard C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. — 2006. — Vol. 9. — №4. — P. 388–94.
5. Bammann K., Peplies J., De Henauw S. et al. Early life course risk factors for childhood obesity: the IDEFICS case-control study // *Plos one*. — 2006. — Vol. 19. — №2. — P. 37–44.
6. Castro H., Pomar C.A., Picó C. Cafeteria diet overfeeding in young male rats impairs the adaptive response to fed/fasted conditions and increases adiposity independent of body weight // *Int J Obes (Lond)*. — 2015. — Vol. 39. — №3. — P. 430–7.
7. Konieczna J., Palou M., Sánchez J. et al. Leptin intake in suckling rats restores altered T3 levels and markers of adipose tissue sympathetic drive and function caused by gestational calorie restriction. — 2015. — Vol. 39. — №6. — P. 959–66.
8. Sipola-Leppänen M., Vääräsmäki M., Tikanmäki M. et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm // *Am J Epidemiol*. — 2015. — Vol. 181. — №11. — P. 861–73.
9. Baur L.A. Management of child and adolescent obesity // *World Rev Nutr Diet*. — 2015. — №113. — P. 163–7.
10. Döring N., Hansson L.M., Andersson E.S. et al. Primary prevention of childhood obesity through counselling sessions at Swedish child health centres: design, methods and baseline sample characteristics of the PRIMROSE cluster-randomised trial // *BMC*. — 2014. — №147. — P. 1471–80.
11. Jensen J.D., Smed S. Cost-effective design of economic instruments in nutrition policy // *Int J Behav Nutr Phys Act*. — 2007. — №4. — P. 14–29.
12. Campos D., Hernández-Torres J.J., Agil A. et al. Analysis of food advertising to children on Spanish television: probing exposure to television marketing // *Arch Med Sci*. — 2016. — Vol. 12. — №4. — P. 799–807.
13. Moraes F., Góes A. A decade of human genome project conclusion: Scientific diffusion about our genome knowledge // *Biochem Mol Biol Educ*. — 2016. — Vol. 44. — №3. — P. 215–23.
14. Srivastava A., Srivastava N., Mittal B. Genetics of Obesity // *Indian J Clin Biochem*. — 2016. — Vol. 31. — №4. — P. 361–71.
15. Pigeyre M., Yazdi F.T., Kaur Y. et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity // *Clin Sci (Lond)*. — 2016. — Vol. 130. — №12. — P. 943–86.
16. Kühnen P., Handke D., Waterland R.A. Interindividual Variation in DNA Methylation at a Putative POMC Metastable Epiallele Is Associated with Obesity // *Cell Metab*. — 2016. — №16. — P. 1531–50.
17. Orozco-Solis R., Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses // *Neuroscience*. — 2014. — №264. — P. 76–87.
18. Rydén M., Uzunel M., Hård J.L. Transplanted Bone Marrow-Derived Cells Contribute to Human Adipogenesis // *Cell Metab*. — 2015. — Vol. 22. — №3. — P. 408–17.
19. Negrin K.A., Roth Flach R.J., DiStefano M.T. et al. IL-1 signaling in obesity-induced hepatic lipogenesis and steatosis // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 12. — №9. — P. 40–7.
20. Coles C.A. Adipokines in Healthy Skeletal Muscle and Metabolic Disease // *Adv Exp Med Biol*. — 2016. — Vol. 900. — №9. — P. 133–160.
21. Xue Y., Xu X., Zhang X.Q. et al. Preventing diet-induced obesity in mice by adipose tissue transformation and angiogenesis using targeted nanoparticles // *Proc Natl Acad Sci*. — 2016. — Vol. 113. — №20. — P. 5552–7.
22. Hodson L. Adipose tissue oxygenation: Effects on metabolic function // *Adipocyte*. — 2014. — Vol. 3. — №1. — P. 75–80.
23. Haq A., Svobodová J., Imran S. et al. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries // *J Steroid Biochem Mol Biol*. — 2016. — Vol. 6. — №13. — P. 31–8.
24. Li Y.X., Zhou L. Vitamin D Deficiency, Obesity and Diabetes // *Cell Mol Biol (Noisy-legrand)*. — 2015. — Vol. 61. — №3. — P. 35–8.
25. Karani S. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple // *PLoS Med*. — 2013. — Vol. 10. — №2. — P. 83–89.
26. Kuipers F., Bloks V.W., Groen A.K. Beyond intestinal soap—bile acids in metabolic control // *Nat Rev Endocrinol*. — 2014. — Vol. 10. — №8. — P. 488–98.
27. Ron S., Shai F. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body // *PLoS*. — 2014. — Vol. 14. — №8. — P. 48–58.
28. Muhammad J. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature // *J Obes*. — 2016. — №3. — P. 434–58.
29. Kulecka M., Paziewska A., Zeber-Lubecka N. et al. Prolonged transfer of feces from the lean mice modulates gut microbiota in obese mice // *Nutr Metab (Lond)*. — 2016. — Vol. 13. — №1. — P. 57–63.
30. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature*. — 2013. — Vol. 29. — №500. — P. 541–546.

31. *Palleja A., Kashani A., Allin K.H.* Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota // *Genome Med.* – 2016. – Vol. 8. – №1. – P. 67–73.

32. *Woting A., Blaut M.* The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. – №4. – P. 202–216.

C.B. Тихонов
E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

В.И. Симаненков, С.В. Тихонов, И.Г. Ильяшевич, А.В. Ледовая, В.В. Макиенко, Н.В. Федорова. Эпидемиология, социальные аспекты и патогенез ожирения // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 21-27.

EPIDEMIOLOGY, SOCIAL ASPECTS AND PATHOGENESIS OF OBESITY

V.I. Simanenko, S.V. Tikhonov, I.G. Ilyashevich, A.V. Ledovay, V.V. Makiyenko, N.V. Fedorova
North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

The article presents modern data on epidemiology, risk factors, social aspects, etiology, pathogenesis of obesity, particular attention is paid to the influence of maternal nutrition and child in the perinatal period, genetics and epigenetics, microbiome in the pathogenesis of obesity, physiology and pathophysiology of adipose tissue.

Keywords: obesity, etiology, pathogenesis, genetic, epigenetic, microbiota.

Authors
S.V. Tikhonov
E-mail: sergeyvt2702@gmail.com

V.I. Simanenko, S.V. Tikhonov, I.G. Ilyashevich, A.V. Ledovay, V.V. Makiyenko, N.V. Fedorova. Epidemiology, social aspects and pathogenesis of obesity // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 21-27.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.Б. Шустов, В.П. Кицышин, Д.С. Фролов, А.В. Макарова

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

Обследован 161 мужчина (средний возраст 58 (52; 64) лет): у 60 пациентов верифицирован возрастной андрогенный дефицит и ишемическая болезнь сердца, у 80 — ишемическая болезнь сердца и нормальный уровень тестостерона крови, у 21 пациента не имелось андрогенного дефицита и ишемической болезни сердца. Оценивали данные эхокардиографии, холтеровского мониторирования, компьютерной томографии миокарда, коронарографии, определяли наличие депрессии. Выявлено, что снижение уровня тестостерона у мужчин с ишемической болезнью сердца ассоциировано с уменьшением фракции выброса левого желудочка, атипичным ангинозным синдромом и субклинической депрессией. У мужчин с ишемической болезнью сердца и андрогенодефицитом отмечается снижение вариабельности сердечного ритма, а число экстрасистол и длительность безболевого депрессии сегмента ST больше, чем у лиц с ишемической болезнью сердца без андрогенодефицита. У мужчин с нормальным уровнем тестостерона выявлена отрицательная корреляция между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций по реваскуляризации миокарда. По данным коронарографии у лиц с уровнем свободного тестостерона менее 9 нг/мл отмечается более тяжелое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с уровнем свободного тестостерона более 9 нг/мл.

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, ишемическая болезнь сердца, стентирование, коронарография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, компьютерная томография миокарда, депрессия.

Введение. Несмотря на высокую распространенность, возрастной андрогенный дефицит (ВАД) изучен недостаточно полно. Актуальность проблемы связана с тем, что дефицит андрогенов проявляется не только нарушением половой функции, но и ассоциирован со многими возрастными заболеваниями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет, остеопороз и др.), ухудшая их течение и прогноз [1, 2].

Данные литературы и клинической практики свидетельствуют о том, что проблема ВАД при ИБС является весьма важной в связи с сохраняющейся актуальностью коронарной болезни сердца, как основной причины летальности в мире [3].

Предполагается, что метаболические факторы риска выступают в качестве объединяющего звена между андрогендефицитным состоянием и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В литературе встречаются данные о негативном влиянии возрастного гипогонадизма у мужчин на углеводный и липидный обмены, развитие абдоминального ожирения, что, в свою очередь, вероятно, способствует ранней манифестации кардиоваскулярной патологии [4].

Вместе с тем, при анализе литературных источников обращает на себя внимание факт наличия разных точек зрения на проблему воз-

растного снижения уровня тестостерона и его влияния на кардиоваскулярную патологию. В одних исследованиях не выявляются ассоциации между исследуемыми параметрами, а в других обнаруживается негативное влияние сниженных уровней андрогенов на некоторые факторы риска коронарной болезни сердца [5, 6].

Цель исследования. Изучение особенностей течения ИБС, данных коронарографии, функциональных нагрузочных проб и суточного мониторирования ЭКГ у мужчин с ВАД.

Материалы и методы. Обследован 161 мужчина в возрасте 40–75 лет, средний возраст составил 58 (52; 64) лет. Обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – с наличием ИБС и ВАД (60 пациентов), 2-я – с ИБС и без ВАД (80 больных), 3-я – без ИБС и без ВАД (группа контроля, 21 пациент). Все группы пациентов были сопоставимы по возрасту. Диагноз ИБС устанавливали на основе совокупности стандартизованных критериев диагностики данного заболевания при наличии типичной клинической симптоматики, анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда, результатов нагрузочных проб и эхокардиографических признаков, определении при коронарографии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по количеству пе-

ренесенных инфарктов миокарда (47,6 и 44,4% соответственно).

Коронарография и операция по реваскуляризации коронарных артерий (стентирование) в 1-й группе пациентов ранее выполнялась 18-ти больным, во 2-й группе – 35 пациентам. У всех пациентов, подвергшихся стентированию, был сахарный диабет 2 типа. По данным коронарографии был рассчитан суммарный балл по шкале SyntaxScore [7], учитывающей локализацию и характер поражения коронарных артерий и позволяющей оценить тяжесть поражения коронарного русла в цифровом формате.

ВАД верифицировали по снижению концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л при наличии клинических признаков андрогенодефицита [8], с учетом содержания лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона и определением глобулина, связывающего половые гормоны и свободного тестостерона. Для выявления клинических признаков андрогенодефицита использовали опросник AMS (Aging Males' Symptom rating scale) [9]. Уровень депрессии оценивали в баллах с помощью шкалы Бека [10]. Пациентам проводили эхокардиографию, выполняли суточное мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда в покое и с нагрузкой аденозинтрифосфатом (АТФ). Дефект перфузии по результатам ОФЭКТ в покое и при нагрузке оценивался по сегментам, соответствующим бассейнам кровоснабжения коронарных артерий: LAD – передняя нисходящая коронарная артерия, LCX – огибающая коронарная артерия, RCA – правая коронарная артерия, TOT – общий дефект перфузии, в процентах от площади пораженных сегментов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, данные представлены как Me (25; 75%), где Me – медиана, 25; 75% – интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей.

Сравнение количественных показателей проводили с помощью рангового метода Вилкоксона (для зависимых переменных) и U-теста

Манна-Уитни (для независимых групп). Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана (R).

Результаты и их обсуждение. Клиническая оценка пациентов по шкале Бека позволила установить, что в группе мужчин с коронарной болезнью сердца и возрастным андрогенодефицитом уровень депрессии оказался достоверно выше, чем у пациентов 2-й и 3-й групп (10,5 (8; 13) против 6,5 (5; 9) и 5 (4,5; 6,5) баллов соответственно, $p < 0,001$) и соответствовал легкой ее выраженности – субдепрессии.

При анализе суточной записи ВСР в 1-й группе по сравнению со 2-й было выявлено достоверное снижение показателей SDNN (138 (104; 153,3) против 162 (120; 204) мс; $p < 0,05$) и RMSSD (29,5 (20,7; 34,5) против 38,5 (24; 96) мс; $p < 0,05$), что свидетельствовало об уменьшении парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, имеющего кардиопротективное значение.

Атипичный характер ангинозной боли у мужчин с ВАД встречался значительно чаще по сравнению с больными коронарной болезнью сердца и нормальным уровнем тестостерона (35,7 против 11,1% мужчин, $p = 0,03$). При андрогенодефицитном состоянии ангинозный синдром часто характеризовался болью в грудной клетке колюще-давящего характера, сопровождавшейся чувством жара в груди (с распространением на лицо) и потливостью. Учитывая, что приступы стенокардии у таких пациентов возникали на фоне выраженных вегетативных расстройств, вероятно, атипичный характер стенокардических приступов был обусловлен нарушением вегетативной регуляции.

Анализ эхокардиографических данных показал, что систолическая дисфункция встречалась значительно чаще в группе мужчин с ИБС и гипотестостеронемией по сравнению с больными коронарной болезнью сердца без ВАД (47,6 против 17,8% случаев; $p < 0,05$) и составляла 54,8 (50,5; 59)%, что было существенно ниже, чем в группах лиц с ИБС без ВАД ($p < 0,01$) и в контрольной группе ($p < 0,001$). Также выявлена умеренная отрицательная связь между уровнем общего тестостерона и размерами восходящего отдела аорты ($R = -0,32$; $p = 0,03$), вертикальным размером обоих предсердий ($R = -0,25$; $p = 0,04$) и конечным диастолическим размером левого желудочка ($R = -0,28$; $p = 0,006$).

Оценка эктопической активности миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ

показал, что у больных ИБС с ВАД по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тестостерона отмечалось большее количество суправентрикулярных (32,5 (15,5; 151) против 13 (5; 55); $p=0,04$) и желудочковых экстрасистол (55,5 (9; 437) против 16 (1; 89); $p=0,03$).

При исследовании преходящих ишемических изменений ЭКГ по результатам холтеровского мониторирования у пациентов с ИБС корреляционный анализ позволил выявить отрицательную связь средней силы между уров-

нем общего тестостерона в крови и количеством безболевого эпизодов депрессии сегмента ST ($R= -0,29$; $p<0,01$).

При исследовании дефекта перфузии в покое и после внутривенного введения АТФ по данным сцинтиграфии миокарда в обеих основных группах получены сходные данные в виде достоверного увеличения общего дефекта перфузии, что свидетельствует о преходящей ишемии сердечной мышцы на фоне нагрузки (табл. 1).

Таблица 1

**Нарушения перфузии миокарда по данным ОФЭКТ у больных ИБС
в покое и при нагрузке АТФ, Ме (25; 75%)
(в % соотношении от общей площади кровоснабжения миокарда коронарными артериями)**

Бассейны коронарных артерий	Дефект перфузии в миокарде, %	
	ИБС с ВАД (n=42)	ИБС без ВАД (n=45)
	В покое:	
LAD	0 (0; 20)	0 (0; 6)
LCX	15 (0; 36)#	1,5 (0; 19)
RCA	7 (0; 40)	0 (0; 13)
TOT	3 (2; 19)	5,5 (0; 17)
	При нагрузке:	
LAD	3 (0; 24)*	4 (0; 14)**
LCX	19 (8; 53)	15,5 (0; 28)***
RCA	13 (0; 39)	8 (0; 32)***
TOT	7 (3; 25)***	10,5 (3; 22,5)***

Примечание: *, **, *** – различия между показателями, полученными до и после нагрузки АТФ статистически значимы (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$); # – различия между показателями в 1-й и во 2-й группах пациентов статистически значимы (# – $p<0,05$).

Однако в группе с ИБС и ВАД значимый прирост дефекта перфузии миокарда был отмечен только в зоне кровоснабжения левой нисходящей артерии ($p<0,05$) и при оценке суммарного нарушения перфузии ($p<0,001$). При этом в группе с коронарной болезнью сердца без андрогенодефицита значительный прирост дефекта перфузии миокарда зафиксирован в зонах кровоснабжения как левой, так и правой коронарной артерии ($p<0,01$). Вероятно, полученные результаты свидетельствуют о преобладании в группе мужчин с гипотестостеронемией крупноочаговых кардиосклеротических изме-

нений и меньшей обратимости ишемических изменений.

При межгрупповом сравнении больных ИБС с ВАД и без него у пациентов 1-й группы в покое выявлено значимое нарушение дефекта перфузии в зоне кровоснабжения левой огибающей коронарной артерии ($p<0,05$), что, по-видимому, является следствием большей зоны кардиосклероза в зоне перфузии данной артерии.

По данным коронарографии, выполненной пациентам перед первым стентированием коронарных артерий, выявлена связь между уровнем свободного тестостерона крови и состоянием

коронарного русла. Так, у пациентов с ИБС и уровнем свободного тестостерона крови более 9 нг/мл количество баллов по шкале Syntaxscore было достоверно меньше, чем при содержании свободного тестостерона крови менее 9 нг/мл: $21,50 \pm 2,22$ баллов и $26,12 \pm 2,58$ баллов соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, пациенты с высоконормальным уровнем тестостерона реже подвергаются повторным оперативным вмеша-

тельствам на сердце, таким как стентирование или аорто-коронарное шунтирование ($R = -0,67$; $p < 0,05$).

На основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также некоторых данных литературы составлена схема, отражающая особенности патогенеза и течения ИБС у мужчин с возрастным андрогенодефицитом (рис. 1).

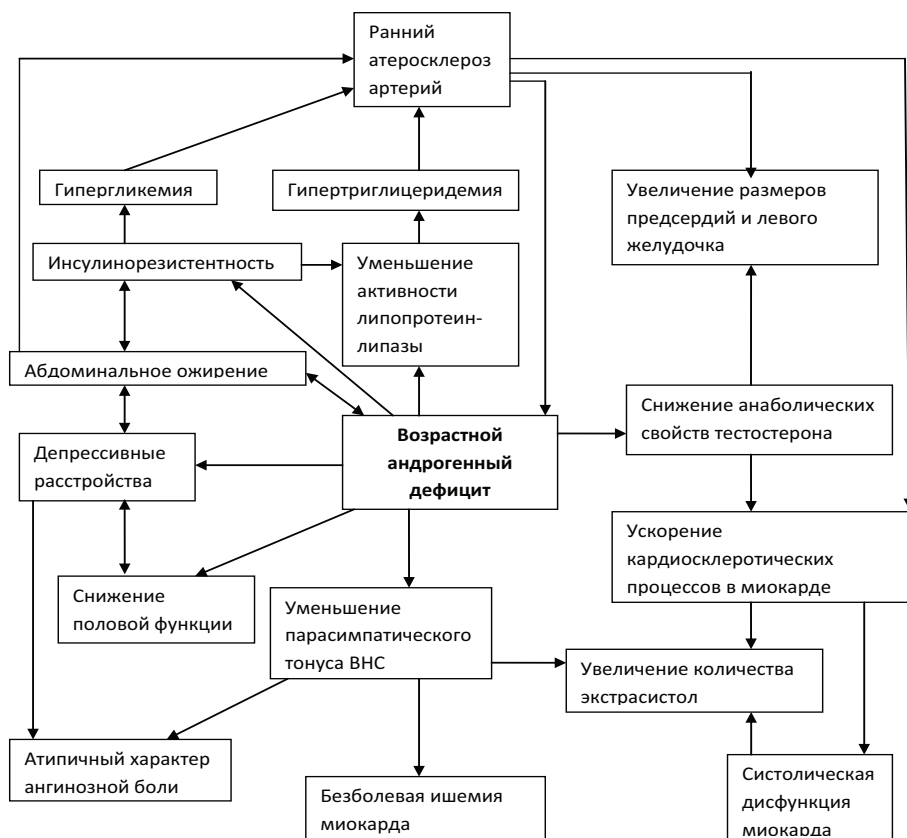


Рис. 1. Особенности развития кардиоваскулярных нарушений у мужчин с ИБС и ВАД.

Выводы.

1. Снижение уровня тестостерона у мужчин с ишемической болезнью сердца сопровождается снижением фракции выброса левого желудочка и ассоциируется с субклинически выраженной депрессией.

2. Ангинозный синдром у мужчин с ишемической болезнью сердца и андрогенодефицитным состоянием в 43% случаев имеет атипичный характер, также отмечается снижение показателей variability сердечного ритма, характеризующих суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения.

3. У мужчин с ишемической болезнью сердца и андрогенодефицитом длительность безболевого

депрессии сегмента ST, количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол превышает показатели у лиц с ишемической болезнью сердца и нормальным уровнем тестостерона.

4. У мужчин с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и нормальным уровнем тестостерона выявлена отрицательная корреляция между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций по реваскуляризации миокарда, а также по данным коронарографии у лиц с уровнем свободного тестостерона менее 9 нг/мл отмечается более тяжелое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с уровнем свободного тестостерона более 9 нг/мл.

Литература

1. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит. – М.: Практическая медицина, 2006. – 239 с.
2. Иванов Н.В., Сильницкий П.А., Ворохобина Н.В. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 98–105.
3. *Khaw K., Dowsett M., Folkard E. et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study // *Circulation* – 2007. – Vol. 116. – P. 2694–2701.
4. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2014. – 128 с.
5. *Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M.* Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 11. – P. 870–875.
6. *Traish A.M., Saad F., Feeley R.J., Guay A.* The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease // *J. Androl.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 477–494.
7. *Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al.* The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *Euro-Intervention*. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 219–227.
8. *Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al.* Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // *Aging male*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 5–15.
9. *Heinemann L.A.* Aging Males' Symptoms scale: a standardized instrument for the practice // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – P. 34–38.
10. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al.* An inventory for measuring depression // *Arch. gen. psychiatry*. – 1961 Jun. – Vol. 4. – P. 561–571.

А.В. Макарова

Тел.: +7(911)910-67-25

E-mail: av-kalash@mail.ru

С.Б. Шустов, В.П. Кицышин, Д.С. Фролов, А.В. Макарова. Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 28–33.

LATE-ONSET HYPOGONADISM EFFECTS ON CORONARY HEART DISEASE*S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, D.S. Frolov, A.V. Makarova**

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

A total of 161 men with at a mean age of 58 (52; 64) years were available for examination. Sixty of them presented with coronary artery disease and confirmed late-onset hypogonadism, 80 had coronary artery disease and normal testosterone, 21 had no coronary artery disease and no hypogonadism. The study included echocardiography, Holter monitoring, heart computed tomography, coronarography and estimation of depression level. We found that low testosterone in patients with coronary artery disease is associated with decreased left ventricular ejection fraction, atypical anginal syndrome and subclinical depression. Men with androgen deficiency and ischemic heart disease have lower heart rate variability, longer time of ST interval depression and greater amount of extrasystoles, than patients with ischemic heart disease and no androgen deficiency. There is a negative correlation between total testosterone and amount of myocardial revascularisation operations in men with normal testosterone. Patients with free testosterone <9pg/ml have more severe coronary artery disease than men with free testosterone >9pg/ml according to coronary angiography.

Key words: Late-onset hypogonadism, coronary heart disease, stenting, coronarography, echocardiography, Holter monitoring, heart computed tomography, depression.

Authors

A.V. Makarova

Tel.: +7(911)910-67-25

E-mail: av-kalash@mail.ru

S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, D.S. Frolov, A.V. Makarova. Late-onset hypogonadism effects on coronary heart disease // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 1. – P. 28-33.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК НОВАЯ КОМПОНЕНТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

*Н.Л. Денисов¹, В.Б. Гриневиц¹, Е.В. Чернецова¹, Л.А. Корноухова³,
Ю.А. Кравчук¹, С.А. Парцерняк², А.Н. Мироненко²*

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,

² Городская больница № 15,

³ Северо-Западный центр доказательной медицины, Санкт-Петербург,
Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования стало изучение биохимической модели морфологических изменений в печени у пациентов с различными формами неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), избыточной массой тела и абдоминальным ожирением (АО). Морфологические изменения в печеночной ткани определялись с помощью неинвазивного метода диагностики Стеатоскрин. В рамках исследования оценивалась взаимосвязь между цитолитическим синдромом, формами НАЖБП и различными проявлениями метаболического синдрома (МС). По результатам исследования, морфологически НАЖБП была подтверждена у 98% обследованных с помощью неинвазивного диагностического теста Стеатоскрин. Прогрессирование различных форм НАЖБП достоверно коррелировало с различными метаболическими нарушениями (дислипидемией, нарушениями углеводного обмена, инсулинорезистентностью (ИР), степенью ожирения), нарастающими по мере прогрессирования НАЖБП.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, инсулинорезистентность.

В конце 20 века многими авторами МС рассматривался в рамках понятия "смертельный квартет" (J. Kaplan, 1989 г.), включающий в себя АО, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), артериальную гипертензию (АГ) и гипертриглицеридемию. На сегодняшний день НАЖБП является одной из самых актуальных проблем современной гепатологии и большинством авторов обсуждается вопрос – можно ли рассматривать НАЖБП как новую компоненту МС? В процессе многочисленных исследований было выявлено, что у пациентов с АО, а, так же, другими метаболическими нарушениями, которые включает в себя "смертельный квартет" в большом проценте случаев выявляются нарушения функции печени в виде различных форм НАЖБП. При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, она колеблется от 75 до 93%, причем неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) выявляется у 18,5-26%, фиброз – 20-37%, цирроз печени у 9-10% больных [2, 4, 10]. И хотя НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, НАСГ при отсутствии своевременного лечения в 40-50% случаев может приводить к циррозу печени (ЦП), а в 3% – к

развитию гепатоцеллюлярной карциномы [8]. В патогенезе развития НАЖБП, так же, как и в формировании МС, главную роль играет ассоциированная с ожирением инсулинорезистентность (ИР), в условиях которой наряду с нарушениями углеводного и липидного обменов, нарушениями гемодинамики, эндотелиальной дисфункцией, происходят изменения в печеночных клетках. Общность патогенеза НАЖБП и МС, высокая распространенность НАЖБП у пациентов с другими его проявлениями, позволяет рассматривать НАЖБП как печеночное проявление МС. Другой, не менее актуальной проблемой является вопрос диагностики НАЖБП, который на сегодняшний день имеет ряд сложностей, особенно на ранних стадиях развития. Главным образом это связано с необходимостью исключения различной печеночной патологии с использованием инвазивных методов диагностики, которые наряду с преимуществами имеют и ряд серьезных недостатков. "Золотым стандартом" диагностики НАЖБП, стадий ее развития и активности процесса является пункционная биопсия печени [1, 12] с гистологической оценкой по шкалам. [12]. Биопсия сложный инвазивный метод, имеющий определенный процент осложнений вплоть до летального исхода. По данным 9 многоцентро-

вых исследований, количество летальных исходов варьирует от 0 до 3,3 на 1000 биопсий печени [4, 9, 22, 23]. Поводом для отказа от биопсии печени служит также страх пациентов перед ее проведением. Таким образом, биопсия печени, будучи «золотым стандартом» для определения степени ФП и ЦП, имеет существенные недостатки, главные из которых: инвазивность, ошибки биоптата, влияние «человеческого фактора», зависимость результата от качества биоптата, ошибка, заложенная в самой процедуре биопсии и высокая стоимость самой процедуры. [2, 12, 19, 23].

В настоящее время взгляд клиницистов обращен в сторону таких методов диагностики фиброза, как биопрогностические лабораторные тесты (Стеатоскрин, Фибротест, Фибромаск), эластометрия печени, УЗДГ сосудов печени и селезенки с расчетом индексов фиброза и портальной гипертензии [1, 8, 14, 20, 24, 29].

Стеатоскрин – это комплекс расчётных тестов, позволяющих определить степень гистологической активности при наиболее распространённых формах патологии печени. Диагностика проводится без биопсии, для расчёта используются результаты исследований крови и минимальные анамнестические данные. [8, 24, 29].

Цель нашего исследования – изучение клинико-биохимической модели морфологических изменений в печени у пациентов с различными формами НАЖБП, избыточной массой тела и АО с помощью неинвазивного метода диагностики – Стеатоскрин.

Материалы и методы: Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 59 лет с избыточной массой тела (ИМТ > 25 кг/м²) и абдоминальным ожирением (окружность талии ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин) и НАЖБП (по данным ультразвукового исследования печени), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: сахарный диабет I или II типа, морбидное и вторичное ожирение, тяжелые соматические и психические заболевания, злоупотребление алкоголем, использование гепатотоксичных препаратов, вирусные гепатиты, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания. В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии, ИМТ). Проводилось биохимическое исследование крови с целью выявления наличия или отсутствия

синдрома цитолиза, нарушений углеводного и липидного обменов, определялся уровень инсулина крови. Степень выраженности изменений в печеночной ткани. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании неинвазивного метода диагностики Стеатоскрин, который проводился всем включенным в исследование пациентам (лаборатория Biopredictive, Франция). Комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП проводилась по шкале Стеатоскрин в соответствии с уровнями тяжести стеатоза и фиброза. Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания. Определялись следующие показатели: гаптоглобин, альфа2 макроглобулин, АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий холестерин, аполипопротеин А1, гаммаглутаминтранспептидаза, глюкоза, триглицериды. Уровни липидов, глюкозы и трансаминаз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария. При уровне гликемии плазмы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышенная гликемия натощак, при уровне гликемии больше 11,1 ммоль/л диагностировался СД. Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Liaison фирмы DiaSorin (Италия). Референтные значения: 3,21–16,32 Ед/л. Косвенный показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)*инсулин натощак (Ед/л)/22,5. ИР диагностировалась при индексе НОМА ≥2,7. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистического пакета Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США) и программы Microsoft XL. Данные представлены в виде значений медиан, интерквартильных интервалов и частотных показателей. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение: В исследование включено 49 пациентов с абдоминальным ожирением в возрасте от 18 до 59 лет. Масса тела включенных в исследование составила 90,0 [83; 100] кг, Индекс массы тела (ИМТ) – 32,5 [29,07; 34,8], окружность талии (ОТ) – 101 [95; 109] см. В зависимости от наличия или отсутствия цитолитического синдрома все пациенты были

разделены на 2 группы: группа стеатоза - 22 обследованных (45%) и группа стеатогепатита (уровень трансаминаз превышал норму более, чем в 2 раза) – 27 обследованных (55%). В нашей работе большинство обследованных пациентов с ожирением имели НАСГ (55%), что не согла-

суется с результатами исследований по распространенности клинических форм НАЖБП при ожирении [2, 15]. Возрастные характеристики и гендерный состав всех обследуемых пациентов представлен в табл 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу в исследуемых группах

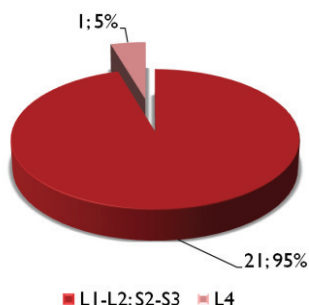
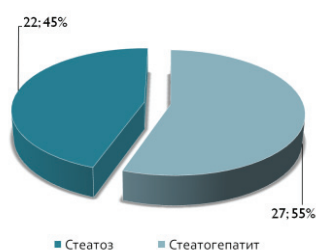
N=49

Показатель	Стеатоз (n=22)		Стеатогепатит (n=27)	
	Мужчины	Женщин	Мужчины	Женщины
Число наблюдений, абс., (%)	11 (50)	11 (50)	15 (48)	16 (52)
Средний возраст, (лет)	42,1 (31,0-53,0)	45,3 (33,0-54,0)	53,7 (18,0-59,0)	47,0 (32,0-59,0)

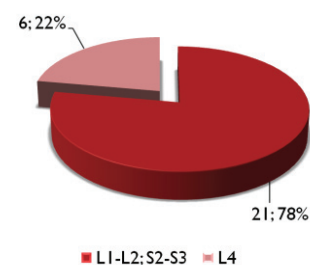
По литературным данным, распространенность НАСГ среди данной категории больных составляет 18,5–26%, что можно объяснить различной выборкой обследованных: все пациенты в нашем исследовании имели абдоминальное ожирение, а в других работах обследовались больные с различными типами ожирения [16, 19]. Пациентам обеих групп выполнено исследование Стеатоскрин, по результатам которого каждая из групп была разделена на 2 подгруппы. После проведения стеатоскрин у пациентов в группе стеатоза у 95% обследованных (21 человек) были подтверждены стеатоз и фиброз легкой и средней степени тяжести в соответствии

со шкалой стеатоскрин. Фиброзные изменения в печени тяжелой степени на фоне стеатоза выявлены у 5% (1 пациент). В группе обследованных с НАСГ у 78% (21 человек) были подтверждены стеатоз и фиброз легкой и средней степени и у 22% (6 человек) был подтвержден тяжелый фиброз печени при отсутствии стеатоза. (рис. 1).

Проведенное нами сопоставление результатов Стеатоскрин у пациентов с различными формами НАЖБП с различными уровнями метаболических параметров: триглицеридов, степенью выраженности цитолитического синдрома подтверждает высокую диагностическую информативность Стеатоскрин для ве-



L- уровень фиброза
S- уровень стеатоза



L- уровень фиброза
S- уровень стеатоза

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия синдрома цитоллиза (а), и характера патологических изменений в печеночной ткани по результатам Стеатоскрин. (б, в)

рификации изменений в печеночной ткани при НАЖБП и допускает не использовать пункционную биопсию печени. По данным литературы, практическая значимость диагностики НАЖБП до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50% [3, 8]. В нашем же исследовании у 98% пациентов, обследованных с помощью неинвазивной методики Стеатоскрин были выявлены патологические изменения в печеночной ткани различных

уровней. В процессе корреляционного анализа у пациентов в группе с нормальным уровнем трансаминаз была выявлена достоверно положительная взаимосвязь уровня триглицеридов со степенью выраженности стеатоза по результатам Стеатоскрин и достоверно отрицательная взаимосвязь с уровнем выраженности синдрома цитолиза (рис. 2).

Что закономерно, поскольку избыточное образование триглицеридов в гепатоцитах,

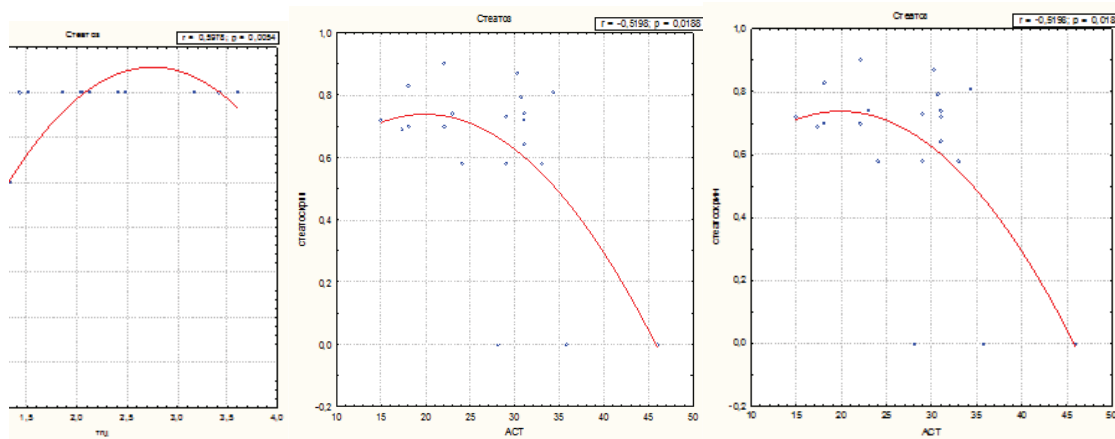


Рис. 2. Взаимосвязь концентрации в крови триглицеридов и трансаминаз и различных уровней патологических изменений в печени (стеатоза и фиброза) по результатам Стеатоскрин

вследствие массивного поступления свободных жирных кислот в печень, приводит к развитию стеатоза, а также секреции повышенного количества триглицеридов в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), способствующих накоплению продуктов их перекисного окисления и в итоге к повреждению гепатоци-

тах и к их некрозу [7, 18]. Кроме того в процессе сравнительного анализа было определено, что как значения ИМТ, так и ОТ были достоверно выше у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз (рис. 3).

Уровень общего холестерина в сыворотке крови обследованных составил 6,9 [5,9; 7,25]

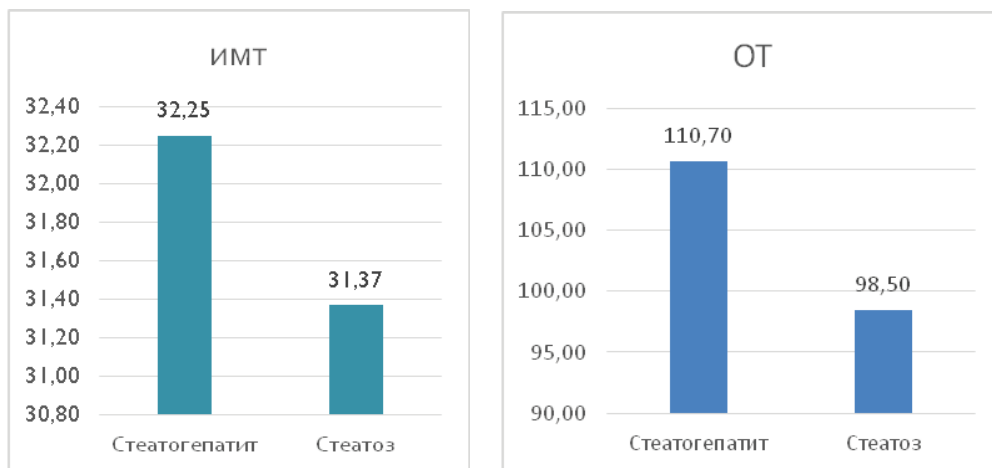


Рис. 3. Индекс массы тела у пациентов с АО и различными формами НАЖБП (p<0,05)

ммоль/л, триглицеридов – 2,6 [2; 2,8] ммоль/л. В целом, дислипидемия была выявлена у 85,7% пациентов с ожирением и различными формами НАЖБП. Из них у 85,5% уровень общего холестерина был выше 5,2 ммоль/л, у всех – гипертриглицеридемия (1,7 ммоль/л и выше). Кроме того, в процессе сравнительного анализа было выявлено, что в группе стеатоза средние уровни

триглицеридов и общего холестерина были достоверно выше, чем у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз (рис. 4, $p < 0,05$).

Таким образом, гипертриглицеридемию и гиперхолестеринемию при АО можно рассматривать в качестве косвенного маркера наличия НАЖБП.

Средний уровень гликемии натощак в плазме крови у обследованных составил 5,9 [5,5; 6,4]

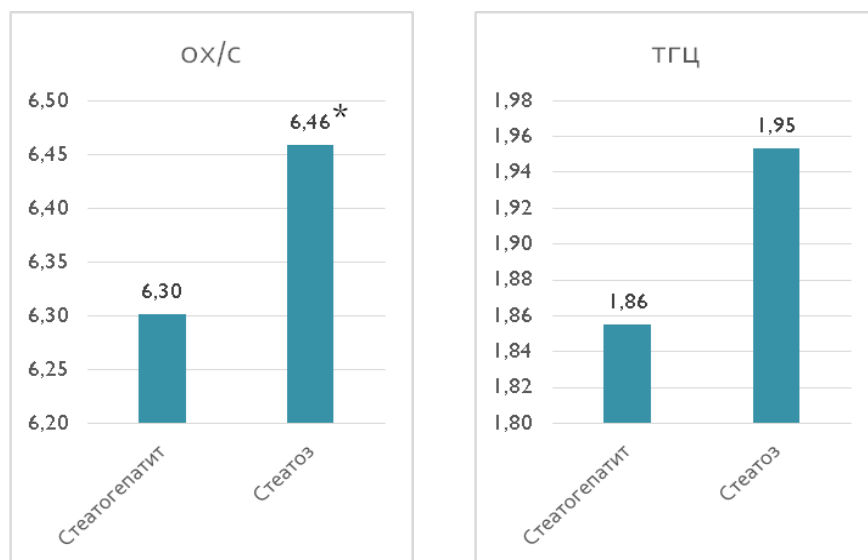


Рис. 4. Значения общего холестерина и триглицеридов у пациентов с различными формами НАЖБП

ммоль/л. При этом различные нарушения углеводного обмена были выявлены у 60,6% пациентов с НАЖБП (30 чел.): Средняя концентрация инсулина в сыворотке натощак составила 16,5 [11; 23,5] Ед/л, критерий НОМА-IR – 4,0 [2,92; 6,9]. В целом, ИР (по индексу НОМА-IR) имели 84,8% (42 человека) пациентов с НАЖБП. При этом в группе пациентов со стеатозом в процессе корреляционного анализа была получена достоверно положительная взаимосвязь уровня инсулина крови с наличием жировой дистрофии, выявляемой по данным УЗИ (рис.5)

При сравнении показателей углеводного обмена и липидов на разных клиничко-морфологических стадиях НАЖБП получены следующие результаты: у лиц со стеатозом печени дислипидемия наблюдалась в 72,7%, нарушения углеводного обмена – в 36,3%, ИР – в 45,4%; при НАСГ – 77,7%, 22,2% и 88,8% пациентов соответственно. Наши результаты не противоречат данным литературы по частоте выявления метаболических нарушений у больных НАЖБП. Так, к примеру, Marchesini G. и Bugianesi E. соавт. показали тесную ассоциацию НАЖБП с параметрами (МС) – более чем у 90% пациентов

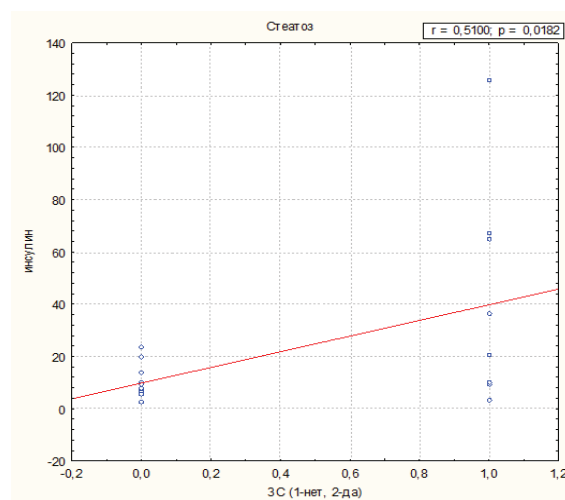


Рис. 5. Взаимосвязь уровня инсулина с наличием жировой дистрофии печени по данным УЗИ у пациентов с нормальным уровнем трансаминаз

с НАЖБП и ожирением имелся хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005), а по мере увеличения числа составляющих МС, вероятность наличия НАЖБП возрастала [5, 11].

С нашей точки зрения, полученные результаты представляют большой практический интерес, поскольку свидетельствуют о тесной взаимосвязи НАЖБП с различными проявлениями МС, и объективно указывают на важность ранней диагностики НАЖБП. По данным клинических исследований, повышенный уровень сывороточных трансаминаз выявляется лишь у 20-21% пациентов с НАЖБП и не определяет стадию и активность процесса [12, 14]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования фиброзных изменений печени, определенных в нашем исследовании с помощью неинвазивной методики – Стеатоскрина. Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают уже имеющиеся данные о взаимосвязи АО, ИР, встречаемости различных форм НАЖБП. Кроме того, высокий уровень трансаминаз и триглицеридов у больных с АО в сочетании с ИР достоверно коррелирует с уровнями тяжести патологических изменений в печеночной ткани, определяемых с помощью Стеатоскрина.

Выводы

1. Стеатоскрин является информативной неинвазивной методикой для скрининговой диагностики патологических изменений (стеатоза и фиброза) в печеночной ткани у пациентов с АО и различными формами НАЖБП.

2. Метаболические нарушения отмечаются у абсолютного большинства обследованных с различными формами НАЖБП. Среди лиц со стеатозом печени дислипидемию имели 72,7%, нарушения углеводного обмена – 36,3%, ИР – 45,4%; при НАСГ – 77,7%, 22,2% и 88,8% пациентов соответственно, причем, как правило, они носили сочетанный характер и нарастали по частоте и выраженности при прогрессировании НАЖБП.

3. Повышение активности трансаминаз печени отмечается чаще у обследованных с НАСГ, однако нормальные показатели трансаминаз (45% обследованных) не исключают вероятность существования фиброзных изменений в печени.

4. Большинство обследованных с различными формами НАЖБП имели ИР (69,3%) и другие компоненты «смертельного квартета», что позволяет рассматривать НАЖБП как возможный компонент МС.

5. Выявлена взаимосвязь выраженности ожирения с синдромом цитолиза у пациентов с различными формами НАЖБП.

Литература

1. *Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Шульпекова Ю.О.* Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. М.:ООО «Издательский дом М-Вести», 2014.

2. *Никитин И.Г.* Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Российские Медицинские Вести 2015; XV(1):41–6.

3. *Мязин Р.Г.* Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. Consilium medicum. 2015.

4. *Чернецова Е.В., Денисов Н.Л.* Окружность талии и индекс массы тела у пациентов с абдоминальным ожирением и различными стадиями фибротических изменений в печеночной ткани при НАЖБП, определяемых с помощью неинвазивных методов диагностики – Стеатоскрина. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2016; 26(5, Приложение 48):69.

5. *Чернецова Е.В., Денисов Н.Л.* Оценка взаимосвязи выраженности изменений в печени – стеатоза, фиброза, с метаболическими параметрами (общего холестерина, триглицеридов) у пациентов с абдоминальным ожирением и с различными формами НАЖБП. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2016; 26(5, Приложение 48):69.

6. *Чернецова Е.В., Денисов Н.Л.* Изучение зависимости уровней маркеров воспалительно-некротических изменений в печени и прогрессированием стадий НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением с помощью неинвазивных методов диагностики – Стеатоскрина. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2016; 26(5, Приложение 48):69.

7. *Pais R, Rusu E, Zilisteanu D, Circiumaru A, Micu L, Voiculescu M, Poynard T, Ratziu V.* Prevalence of steatosis and insulin resistance in patients with chronic hepatitis B compared with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2014; 40(9):1081-93.

8. *Shukla A., Kapileswar S., Gogtay N., Joshi A., Dhore P., Shah C., Abraham P., Bhatia S.* Study of FibroTest and hyaluronic acid biological variation in healthy volunteers and comparison of serum hyaluronic acid biological variation between chronic liver diseases of different etiology and fibrotic stage using confidence intervals. Clinbiochem. 2015; 48 (10-11):652.

9. Pais R., Rusu E., Zilisteanu D., Circiumaru A., Micu L., Voiculescu M., Poynard T., Ratziu V. Prognostic value of liver fibrosis and steatosis biomarkers in type-2 diabetes and dyslipidaemia. *World J Gastroenterol.* 2014; 40(9):1081-93.
10. Grattagliano I., Ubaldi E., Napoli L., Marulli C.F., Nebiocolombo C., Cottone C., Portincasa P. Utility of noninvasive methods for the characterization of nonalcoholic liver steatosis in the family practice. The "VARES" Italian multicenter study. *Annals of Hepatology.* 2013; 12(1): 70-77.
11. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016 May; 20(2):205-14.
12. Sebastiani G., Alshaalan R., Wong P., Rubino M., Salman A., Metrakos P., Deschenes M., Ghali P. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease: *World J Gastroenterol.* 2015; 21(22): 6820–6834.
13. Kanwar P., Kowdley K.V. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2016; 20(2):225-43.
14. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades. *World J Hepatol.* 2014; 12(6):894–900.
15. Kanwar P., Kowdley K.V. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2015;20(2):205-14.
16. Athyros V.G., Tziomalos K., Katsiki N., Doumas M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Low-fasting triglyceride levels are associated with non-invasive markers of advanced liver fibrosis among adults in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(1):106-16.
17. Golabi P., Sayiner M., Fazel Y., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Indian J Gastroenterol.* 2015; 34(4):281-5.
18. Kleiner D.E., Makhlouf H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis.* 2016; 20(2):293-312.

Е.В. Чернецова

Тел. (812) 271-26-11, +79643781897

E-mail: katemed@list

Н.Л. Денисов, В.Б. Гриневич, Е.В. Чернецова, Л.А. Корноухова, Ю.А. Кравчук, С.А. Парцерняк, А.Н. Мироненко. Неалкогольная жировая болезнь печени как новая компонента метаболического синдрома в свете современных методов диагностики // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 34-41.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AS A NEW COMPONENT OF THE METABOLIC SYNDROME IN THE LIGHT OF MODERN METHODS OF DIAGNOSIS

*N.V. Denisov¹, V.B. Grinevich¹, E.V. Chernetcova¹, L.A. Kornouchova³,
U.A. Kravchuk¹, S.A. Partsernyak², A.N. Mironenko²*

¹ The department of the second therapy (Advanced Medical)
Military Medical Academy named after Kirov,

² City hospital №15,

³ Northwest Medical Center, Russia , St. Petersburg

The aim of the research was to study the biochemical model of morphological changes in the liver of patients with different forms of non-alcoholic fatty liver disease NAFLD, overweight and abdominal obesity (AO). Morphological changes in liver tissue were determined by non-invasive method Steatoskreen . The study evaluated the relationship between the cytolytic syndrome, forms of NAFLD and various manifestations of metabolic syndrome (MS). According to the survey, morphologically NAFLD was confirmed in 98% of patients using non-invasive diagnostic test Steatoskreen . The progression of different forms of NAFLD was significantly correlated with various metabolic disorders (dyslipidemia, impaired glucose metabolism, insulin resistance, obese) increases with the progression of NAFLD.

Keywords: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, NASH, insulin resistance.

Authors

E.V. Chernetcova

Tel. +7 (812) 271-26-11, +79643781897

E-mail: katemed@list.ru

N.V. Denisov, V.B. Grinevich, E.V. Chernetcova, L.A. Kornouchova, U.A. Kravchuk, S.A. Partsernyak, A.N. Mironenko.

Non-alcoholic fatty liver disease as a new component of the metabolic syndrome in the light of modern methods of diagnosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. ?-?

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛАЗЕРНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЗАДНЕЙ АГРЕССИВНОЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Э.И. Сайдашева^{1,2}, С.В. Буяновская^{1,2}, Ф.В.Ковшов^{1,2}, Ю.В. Леваднев²

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

² Детская городская больница №1, Санкт-Петербург, Россия

Представлены сравнительные результаты диагностики и лазерного лечения 63 глубоко недоношенных младенцев с задней агрессивной формой ретинопатии недоношенных, разделенных на две группы: 1(основную) – 39 (62%) детей, которым кроме стандартных офтальмологических методов обследования была выполнена ФАГ сетчатки с помощью ретинальной камеры RetCam3; 2 (контрольную) группу составили 24 (38%) ребенка без ФАГ. Определены ангиографические признаки, позволяющие диагностировать начало заболевания и его рецидив. Установлена разница в эффективности лазерного лечения в группах наблюдения: 87,2% в 1 группе и 79,2% во 2 группе. Показана безопасность и высокая информативность метода ФАГ в лечебно-диагностическом процессе задней агрессивной ретинопатии у младенцев со сроком гестации 22-30 недель.

Ключевые слова: задняя агрессивная ретинопатия недоношенных, флюоресцентная ангиографии, диагностика, лазерное лечение, младенцы.

Введение. В результате огромных достижений в области современной перинатальной медицины, интенсивного развития высоких технологий в реанимации новорожденных сохранение жизни глубоко недоношенных детей становится достаточно обнадеживающим мероприятием, о чем свидетельствует последовательное снижение младенческой смертности в РФ [1]. Одновременно актуальной представляется проблема сохранения зрительных функций у данной категории младенцев, представляющих группу высокого риска развития тяжелой ретинопатии недоношенных (РН), в частности задней агрессивной (ЗАРН), которая чаще других форм приводит к развитию терминальных стадий заболевания и необратимой слепоте с раннего детства. Этому способствуют как сложности в диагностике ЗАРН в связи с ее ранним атипичным развитием и молниеносным течением, так и трудности в лазерном лечении, связанные с определением сроков, объема хирургического вмешательства и контроля за его эффективностью [2,3]. Поэтому поиск возможностей оптимизации лечебно-диагностического процесса при ЗАРН остается чрезвычайно актуальной задачей офтальмопедиатрии, решение которой позволит существенно снизить уровень детской инвалидности по зрению по причине РН.

С начала 1960-х годов методика флюоресцентной ангиографии (ФАГ) стала основой диагностики в лечении сосудистых заболеваний сетчатки и широко применяется в офтальмологической практике [4]. Благодаря возможности

использования ретинальных педиатрических камер (RetCam) технология ФАГ в последние годы стала доступной в неонатальной офтальмологии [5-9], а в ряде зарубежных клиник данная методика включена в лечебно-диагностический стандарт оказания офтальмологической помощи недоношенным детям с активной РН. Учитывая отсутствие в отечественной научной литературе публикаций, посвященных опыту целенаправленного применения внутривенной ФАГ у глубоко недоношенных младенцев с ЗАРН считаем представление результатов нашего многолетнего исследования актуальным и своевременным.

Цель. Оценить роль ФАГ в лечебно-диагностическом процессе при ЗАРН у глубоко недоношенных младенцев.

Материал и методы. Настоящее проспективное исследование проводилось в условиях крупнейшего в РФ неонатального центра (на 188 коек, в том числе 68 коек – реанимационные) при ДГБ №1, где выхаживается 78% глубоко недоношенных новорожденных Санкт-Петербурга. В период с июля 2012 г. по июль 2016 г. под нашим наблюдением находились 63 недоношенных ребенка с ЗАРН. Гестационный возраст (ГВ) пациентов варьировал от 22 до 30 недель (средний ГВ – $26,2 \pm 2,0$ недель), средняя масса тела (МТ) при рождении составляла $890,9 \pm 264,5$ г, а минимальная – 490 г. Абсолютное большинство детей – 49 (77,8%) родились с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), менее 1000 г.

Исследуемые пациенты были разделены на две группы: 1 – основную и 2 – контрольную. В 1 (основную) группу включены 39 (62%) детей с ЗАРН, которым кроме стандартных офтальмологических методов обследования была выполнена ФАГ сетчатки до и после хирургического вмешательства с целью уточнения показаний к проведению ЛКС и контроля за её результатами; 2 (контрольную) группу составили 24 (38%) ребенка также с ЗАРН, которым скрининг, мониторинг РН и ЛКС осуществляли стандартно, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» (2013) и без использования ангиографии сетчатки. Исследуемые группы сравнения были равнозначны по основным клиническим характеристикам (таб. 1).

Таблица 1

Сравнительные характеристики детей в группах исследования

Группа детей	Количество детей	ГВ средний (нед.)	МТ при рождении средняя (г)
1 (основная)	39 (62%)	26,4±2,0	903,2±258,8
2 (контрольная)	24 (38%)	25,9±1,9	871,1±277,9
Всего:	63 (100%)	26,2±2,0	890,9±264,5

Офтальмологическое обследование включало: офтальмоскопию с помощью непрямого бинокулярного офтальмоскопа («Heine», Германия) и набора асферичных линз; широкопольную ретинальную педиатрическую камеру экспертного класса RetCam3 («Clarity», США), оснащенную блоком для проведения флюоресцентной ангиографии сетчатки и линзой с углом обзора глазного дна 130°. Максимальный мидриаз достигался однократной инстилляцией в оба глаза пациента лекарственного препарата «Мидримакс» (комбинация тропикамида 0,8% и фенилэфрина 5%) за 30 минут до начала процедуры.

Лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС) проводили транспупиллярным (ТП) доступом с помощью аппаратов «IRIDEX» (США) с длиной волны 532 нм и 810 нм через налобный бинокулярный офтальмоскоп в неонатальной операционной или непосредственно в условиях кувеза и не позднее 72 часов после выявления медицинских показаний. Параметры подбирались индивидуально: мощность в среднем составляла 200-250 мВт, время экспозиции – 0,1-0,2 сек. Применялась только панретинальная (сливная) методика ЛКС, а количество коагулятов зависело от площади ава-

скулярной сетчатки. Оценку результатов лазерного лечения проводили через 5-7 дней, через 4-6 недель и через 12 недель. Анестезиологическую поддержку хирургического лазерного вмешательства осуществляли с использованием эндотрахеальной методики (кислород+севаран), местно – инстилляцией 0,4% раствора инокаина.

В качестве дополнительного метода исследования в основной группе пациентов мы проводили ФАГ сетчатки до и/или после лазерного лечения. Все манипуляции, связанные с применением ФАГ, выполнялись поэтапно, согласно утвержденному внутриведомственному протоколу: получение разрешения главных профильных специалистов Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (неонатолог, детский офтальмолог) и Этического Комитета учреждения до начала исследования, заключение консилиума (в составе не менее двух врачей-офтальмологов, лечащего врача пациента и заведующего отделением) о необходимости проведения процедуры, оформление информированного согласия родителя.

Отбор детей для выполнения ФАГ осуществлялся во время скрининга и мониторинга РН. К процедуре допускались только дети в стабильном соматическом состоянии и после постановки пробы на определение чувствительности больного к флюоресцеину натрия (отсутствие аллергической реакции). Исследование выполнялось в условиях специализированного офтальмологического кабинета и в присутствии врача неонатолога-реаниматолога и не требовало общей анестезии. Дополнительно резервировалась койка в отделении интенсивной терапии новорожденных для быстрого купирования неблагоприятной системной реакции в случае ее возникновения.

Программное обеспечение RetCam3 позволяет получать цифровой видеоролик высокого качества в реальном времени, проводить кадровой просмотр, документирование и сохранение персональных ангиографических данных (изображений) пациента. Техника проведения ФАГ: после инстилляцией местного анестетика и установки неонатальных векорасширителей, в локтевую вену ребенка через тefлоновый катетер в виде болуса вводился 10% раствор флюоресцеина натрия, после чего катетер промывали 2 мл физиологического раствора. Доза красителя подбиралась индивидуально, в зависимости от фактической МТ ребенка (минимальная МТ на момент проведения ФАГ составляла 1230 г) из расчета в среднем 7,5 мг/кг. Вся процедура, включая подготовку к ней, длилась в среднем 10 минут. В момент введения контраста начинали

непрерывную видео регистрацию всех фаз ангиографии. Интерпретация полученных ангиограмм основывалась на выявлении феноменов флюоресценции, которые отличаются от проявлений при нормальной ангиографии, в частности – гипо-и гиперфлюоресценции [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили по программе Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение. Первичная ЛКС (№1) была проведена при достижении пациентами обеих групп в среднем $33,8 \pm 1,4$ недель постконцептуального возраста (ПКВ). Среднее количество потребовавшихся лазеркоагулятов на один глаз пациентов в группах сравнения

было достаточно велико, но различалось незначительно, что свидетельствует о локализации патологического процесса в зоне I глазного дна и широкой площади аваскулярной сетчатки, характерных для ЗАРН. Статистически значимая разница наблюдалась в длительности операции (табл. 2). Так на выполнение коагуляции в основной группе в среднем затрачивалось $45,1 \pm 6,4$ минут, что на 30% ($13,6 \pm 3,2$ мин.) меньше, чем в группе контроля – $58,7 \pm 9,6$ минут. Однако эффективность ЛКС, характеризующаяся индуцированным регрессом заболевания, в исследуемых группах достоверно различалась: 87,2% в 1 группе и 79,2% во 2 группе (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительные данные лазерного лечения в группах исследования

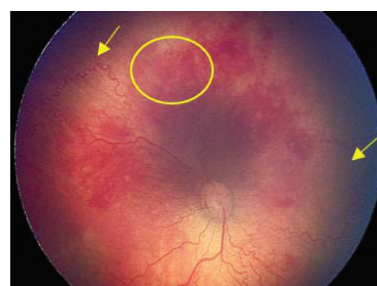
Группа детей	Количество детей	ПКВ при ЛКС №1 (нед.)	Кол-во лазерных коагулятов (среднее /1глаз)	Длительность операции (мин.)	Эффективность ЛКС
1	39 (62%)	$33,8 \pm 1,2$	$2420,9 \pm 572,5$	$45,1 \pm 6,4$ *	34 (87,2%) *
2	24 (38%)	$33,8 \pm 1,7$	$2399,8 \pm 758,9$	$58,7 \pm 9,6$	19 (79,2%)
Всего	63 (100%)	$33,8 \pm 1,4$	$2413,2 \pm 640,7$	$51,9 \pm 8,0$	53 (84,1%)

Примечание. * - отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,05$.

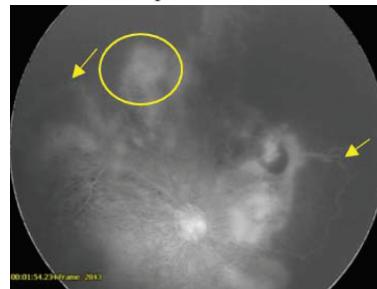
Несмотря на то, что использовалась единая методика проведения коагуляции (панретинальная ТП ЛКС), сроки выполнения хирургического лечения и объем существенно не отличались в исследуемых группах эффективность лечения в 1 группе была на 8,0% выше, чем во 2 группе. Более высокий результат первичного лазерного лечения в 1 группе был достигнут благодаря применению ФАГ до ЛКС, что позволило в ходе исследования обнаружить ряд значимых для ранней диагностики РН сосудистых изменений сетчатки, которые невозможно было объективно определить стандартными способами обследования. В частности, на флюоресцентных ангиограммах легко определялись границы васкуляризированной и аваскулярной сетчатки, обозначалась конкретная площадь патологического процесса. Это повлияло на выбор тактики хирургического вмешательства с проведением адресной ЛКС и дополнительной коагуляцией областей ишемии сетчатки и зоны у сосудистых аркад перед фиброваскулярной пролиферацией, благодаря чему нам удалось сократить не только время операции, но и длительность наркоза.

Наиболее значимым ангиографическим признаком ЗАРН было появление множественных локальных участков гиперфлюоресценции – «клубочки Флинна», описанных G. Anselmetti,

R.E. Bianchi et al. (2008). Данный феномен подтверждает наличие перфузии – повреждение эндотелия новообразованных сосудов с просачиванием красителя в стекловидное тело и указывает на максимальную активность и агрессивность процесса (рис. 1).



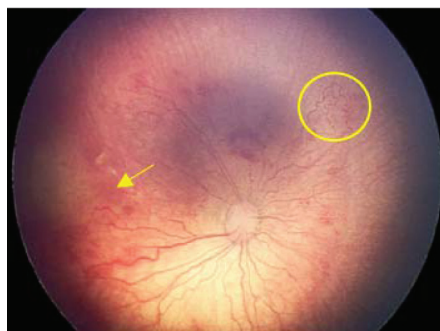
Цветное изображение глазного дна



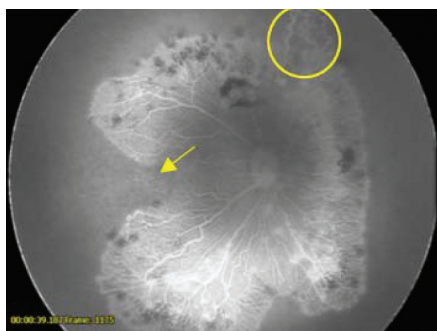
Ангиограмма сетчатки, поздняя венозная фаза

Рис. 1. Задняя агрессивная РН, активная фаза, зона 2 (контуром показаны сливные участки гиперфлюоресценции – клубочки Флинна; стрелки указывают на артериовенозные шунты)

Одним из характерных ранних признаков развития ЗАРН стало формирование «обнаженных» артериовенозных шунтов (рис. 1,2), местонахождение которых четко просматривалось на ангиограммах и позволило менее травматично выполнить коагуляцию данных участков без развития интра- и послеоперационных осложнений (геморрагий и экссудации).



Цветное изображение глазного дна



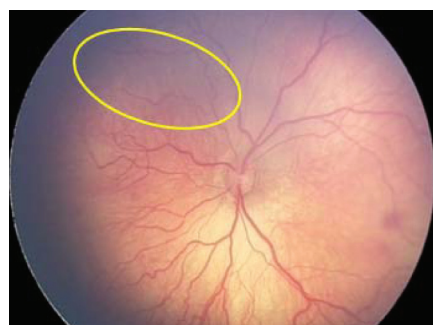
Ангиограмма сетчатки, поздняя венозная фаза

Рис. 2. Задняя агрессивная форма РН, активная фаза, зона 1 (стрелкой показана макулярная зона, контуром – участок ишемии сетчатки и артериовенозные шунты)

Кроме того, с помощью ФАГ мы смогли объективно оценить состояние макулярной зоны глазного дна. У большинства детей с ЗАРН определялась неоваскуляризация в макуле (рис. 2), которая сохранялась и после полного регресса РН. По данным D. Lerope, F. Molle (2011), сосуды в макуле полностью не исчезают у детей с ГВ менее 30 недель, что впоследствии может являться анатомическим признаком глубокой незрелости ребенка. Другим проявлением заболевания в этой зоне были очаги гиперфлюоресценции, свидетельствующие об экссудации, т.е. вовлечении макулы в патологический процесс. Установленные особенности принимались во внимание при проведении ЛКС, так как известно, что повреждение макулы может отрицательно повлиять на формирование зрительных функций ребенка в будущем [11].

Иногда на ангиограммах были видны участ-

ки гипофлюоресценции, окруженные ореолом гиперфлюоресценции (рис. 3). Эти «окончатые» дефекты отражали неравномерное заполнение сетчатки красителем, являющиеся признаком нарушения периартериального капиллярного русла сетчатки [8]. Отсутствие ретинальных сосудов в этой области свидетельствовало об ишемии сетчатки. Такие зоны легко можно было пропустить при непрямой бинокулярной офтальмоскопии и при выполнении ЛКС. Наш опыт показал, что впоследствии, именно на «пропущенных» участках появлялась репролиферация, указывающая на дальнейшее прогрессирование процесса и приводящая к развитию терминальных стадий болезни.



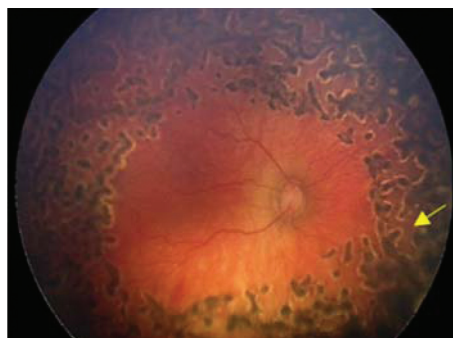
Цветное изображение глазного дна



Ангиограмма сетчатки, фаза рециркуляции

Рис. 3. Задняя агрессивная форма РН, активная фаза, зона 2 (контуром показана зона ишемии сетчатки).

Сравнительный анализ ангиограмм и цветных изображений глазного дна, полученных с помощью RetCam3, у исследуемых детей демонстрирует преимущество в своевременном обнаружении начала репролиферации (рис.4). В основной группе по данным ангиографических изображений у 21 (53,8%) ребенка была выявлена плоская неоваскуляризация как рецидив РН, что потребовало проведения дополнительной коагуляции пациентам в среднем ПКВ – $37,1 \pm 5,1$ недель. После второго этапа хирургического вмешательства у абсолютного большинства 17 (81,0%) детей произошел индуцирован-



Цветное изображение глазного дна



Ангиограмма сетчатки, поздняя венозная фаза

Рис. 4. Задняя агрессивная форма РН, состояние через 1 месяц после ЛКС №1, прогрессирование процесса (стрелками указана неоваскуляризация).

ный регресс. Во 2 группе повторно лазерному лечению было подвергнуто 3 (12,5%) ребенка с прогрессирующим течением РН, завершившемся регрессом в 2 (66,7%) случаях. Таким образом, с помощью контроля ФАГ при повторной ЛКС в основной группе благоприятный исход был на 14,7% выше, чем в группе сравнения. В 91,7% случаев второй этап лазерного лечения выполнялся под местной анестезией в виду минимального объема и времени проведения хирургического вмешательства (на локальные участки сетчатки), но в присутствии врача-реаниматолога.

При выполнении всех серий ФАГ сетчатки у 39 пациентов с глубокой незрелостью организма ни в одном случае не было зарегистрировано серьезных осложнений, связанных с побочным эффектом красителя. Отмечалось лишь временное (в течении суток) окрашивание кожных покровов и склеры глаз, изменение цвета мочи.

Заключение. В результате проведенного исследования, установлена безопасность и высокая информативность метода ФАГ у младенцев с РН, в том числе с ЭНМТ при рождении. Выявлены уникальные особенности ангиографической картины сетчатки, типичные для глубоко недоношенных детей с тяжелой задней агрессивной формой РН, учет которых позволяет в

более ранние сроки объективно визуализировать и диагностировать начало болезни, четко определить признаки рецидива или регресса РН и своевременно, в полном объеме осуществлять этапы лазерного хирургического лечения. Данный подход к лечебно-диагностическому процессу ЗАРН обеспечивает повышение благоприятных исходов лечения, сохранение зрительных функций и, в целом, улучшение качества жизни данной сложной категории пациентов и их семей.

Литература

1. Сайдашева, Э.И. Принципы организации офтальмонеонатальной помощи в Санкт-Петербурге / Э.И. Сайдашева [и др.] // Рос. педиатр. офтальмол., 2012. – № 2. – С. 39-43.
2. Катаргина, Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ / Л.А. Катаргина // Рос. педиатр. офтальмол., 2012. – №1. – С. 5-7.
3. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель / Э.И. Сайдашева [и др.] // Рос. педиатр. офтальмол., 2015. – №2. – 28-32.
4. Дитмар, С. Флюоресцентная ангиография в офтальмологии / С. Дитмар, Ф.Г. Хольц; пер. с англ. под ред. проф. М.М. Шишкина, А.А. Казарян. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – С. 126-130.
5. Ng, E. Fundus Fluorescein Angiography in the screening for and management of Retinopathy of Prematurity / E. Ng, B. Lanigan, M. O'Keefe // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 2006. – Vol. 43. – №3. – 85-90.
6. Anselmetti, G. Retinopathy of Prematurity / G. Anselmetti, P.E. Bianchi, E. Giacosa // Atlas ophthalmoscopy and fluorescein angiography, 2008. – P. 27-29.
7. Azad, R.I. Role of intravenous fluorescein angiography in early detection and regression of retinopathy of prematurity / R.I. Azad [et al.] // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2008; 45 (10): 36–9.
8. Lepore, D. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity / D. Lepore [et al.] // Ophthalmol., 2011. – Vol. 118. – №1. – P. 168-175.
9. Сайдашева, Э.И. Информативность флюоресцентной ангиографии сетчатки в диагностике ретинопатии недоношенных / Э.И. Сайдашева [и др.] // Сб. науч. тр. науч.-практ. конференции с международным участием «Ретинопатия недоношенных». М., 2013. – С. 118-121.

10. Федеральные клинические рекомендации (Национальный протокол) «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» // Рос. педиатр. офтальмол., 2015. – №1. – С. 54-60.

11. Коголева, Л.В. Структурно-функциональное состояние макулы при ретинопатии недоношенных / Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина, Я.Л. Рудницкая // Вестник офтальмол., 2011. – №6. – С. 25-29.

Э.И. Сайдашева

Тел.: +7 911 236 45

E-mail: esaidasheva@mail.ru

Э.И. Сайдашева, С.В. Буяновская, Ф.В.Ковшов, Ю.В. Леваднев. Современные подходы к диагностике и лазерному лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 42-47.

THE MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND LASER TREATMENT OF AGGRESSIVE POSTERIOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

E.I. Saidasheva^{1,2}, S.V. Buynovskaya^{1,2}, F.V. Kovshov^{1,2}, Y.V. Levadnev²

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

² Children's Hospital №1, Saint Petersburg, Russia

Presented of comparative results of diagnostics and laser treatment of 63 very premature born babies with aggressive posterior form of retinopathy of prematurity, divided into two groups: 1 (main) – 39 (62%) children to whom except standard ophthalmologic methods of research it was fluorescein angiographic of a retina with the pediatric retinal camera RetCam3; 2 (control) group made 24 (38%) the child without FA. The angiographic signs allowing to diagnose the beginning of a disease and its recurrence are defined. Installed the difference in efficiency of laser treatment in groups: 87,2% in 1 group and 79,2% in the 2nd group. FA is a safety and high informational method in diagnostic and treatment process of aggressive posterior retinopathy at babies with the term of a gestation of 22-30 weeks is shown.

Keywords: aggressive posterior retinopathy of prematurity, fluorescein angiography, diagnostic, laser treatment, babies.

Authors

E.I. Saidasheva

Tel.: +7 911 236 45

E-mail: esaidasheva@mail.ru

E.I. Saidasheva, S.V. Buynovskaya, F.V. Kovshov, Y.V. Levadnev. The modern approaches to diagnosis and laser treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 42-47.

АКТИВНОСТЬ АПОПТОЗА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ, У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

А.С. Парцерняк², М.А. Афлитонов¹, Ю.Ш. Халимов², Е.Б. Киреева², А.Н. Мироненко^{1,3}, С.А. Парцерняк^{1,3}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова,

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

³ Городская больница №15, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования: Изучить активность апоптоза и преждевременного старения, у лиц среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами.

Материалы и методы: В исследование включено 78 мужчин с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и 20 условно здоровых мужчин (группа контроля). В работе использовался комплекс психологических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Определение концентрации белка p53 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BMS eBioscience BMS256 (BenderMedSystems).

Результаты: В группе пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) уровень белка p53 составил 4,89 UI/мл, в контрольной группе p53 0,93 UI/мл. Во всех группах отмечался ускоренный темп старения в среднем на 10 лет, по сравнению с группой контроля. На втором этапе исследования больные были разделены на три группы, в зависимости от схемы планируемого лечения. В группе больных получающих стандартную терапию уровень белка p53 составил 3,51 UI/мл, в группе, включающей помимо стандартной терапии психотерапию - 2,34 UI/мл, в третьей группе, где использовалась методика психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции - 1,8 UI/мл.

После проведенного курса лечения во всех группах отмечалось снижение темпов преждевременного старения. В первой и второй группах наблюдался переход из V в IV класс, в третьей группе из V в III функциональный класс старения. При проведении корреляционного анализа была выявлена сильная корреляционная связь белка p53 и БВ ($r+0,69$; $p<0,05$).

Выводы: У больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией отмечается повышение титра белка апоптоза p53, ускорение преждевременного старения на 7-10 лет. Обнаружена прямая корреляционная связь между белком p53 и биологическим возрастом ($r+0,69$; $p<0,05$). На фоне комплексной терапии с использованием стандартной терапии с психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекцией отмечено снижение процессов преждевременного старения, по сравнению с группами в которых использовалась стандартная терапия на 8-10 лет.

Ключевые слова: полиморбидная сердечно-сосудистая патология, апоптоз, белок p53, преждевременное старение.

Введение

Увеличение продолжительности и качества жизни человека является приоритетной задачей современной медицины [13]. На фоне прогрессивного увеличения доли пожилых людей в странах с развитой экономикой отмечается рост смертности по классу заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, болезней органов пищеварения и дыхания. В 2014 году Росстат опубликовал данные статистики смертности в Российской

Федерации за отчетный год. Всего в России за исследуемый период умерло 1,9 млн человек, из которых 1,1 млн от заболеваний сердечно-сосудистой системы и только 105 тысяч человек от старости [12].

В развитии сердечно-сосудистых заболеваний ведущее значение играют факторы риска, к которым принято относить дислипидемию, артериальную гипертензию, курение, сахарный диабет, ожирение, психосоциальный стресс. Результаты международных исследований сви-

детельствуют о высоком риске кардиоваскулярных осложнений в условиях острого и хронического психоэмоционального стресса [14, 18, 19]. У молодых лиц в возрасте от 23 до 35 лет, имеющих высокие баллы по шкале депрессии (≥ 16), достоверно чаще развивается артериальная гипертензия, по сравнению с теми, у кого они низкие ($7 \leq$) [10]. Хронические стрессовые реакции провоцируют депрессию, сердечно-сосудистые катастрофы, сахарный диабет, преждевременное старение [17].

Немаловажную роль в ускорении возрастных изменений в органах и тканях играют некоторые соматические заболевания. Было отмечено, что больные ишемической болезнью сердца (ИБС) выглядят на 10 лет старше своих сверстников [1]. Согласно теории старения, предложенной академиком РАН Скулачевым В.П., апоптоз является одним из основных механизмов, приводящих к запрограммированной старости. Ряд исследований показали, что возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний тесно связано с нарушением механизмов реализации апоптоза [2], одним из наиболее изученных факторов которого, является белок p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53, который экспрессируется во всех клетках организма, в ответ на повреждение ДНК, запуская репарацию генома, а также участвуя в регуляции клеточного деления и в процессе апоптоза [3, 4, 15]. Таким образом, реализуются механизмы защиты генетической однородности соматических клеток и их генетическая стабильность. В исследованиях И.А. Белолапенко [3] было отмечено, что с увеличением концентрации белка p53 возрастает количество клеток с морфологическими признаками апоптотической гибели, что позволяет рассматривать данный белок в качестве индуктора и маркера апоптоза.

В последние десятилетия сформировались демографические особенности старения российского населения, связанные с увеличением доли пожилых людей и преждевременным старением лиц формально не относящихся к категории людей пожилого возраста [7, 8]. Диагностика преждевременного старения основана на изучении биологического возраста (БВ) – специальный расчетный показатель позволяет оценивать изменения органов и систем стареющего организма, состояния его здоровья и темпов ускоренного старения. На основе определения БВ можно объективно оценивать эффективность способов увеличения продолжительности

жизни, выявлять особенности процессов старения и его механизмы [7, 8, 9].

В связи с этим изучение фактора апоптоза – p53, как перспективного маркера преждевременного старения, а также расчет БВ у пациентов молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией представляет научный и практический интерес.

Ключевые слова: белок p53, апоптоз, преждевременное старение, полиморбидная сердечно-сосудистая патология, стресс.

Цель исследования

Изучить активность апоптоза и преждевременного старения, у лиц среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами.

Материалы и методы

Обследовано 78 пациентов мужского пола с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, гипертоническая болезнь, метаболический синдром с непсихотическими психическими расстройствами тревожно-депрессивного типа, средний возраст $45,19 \pm 5,3$ г., ОТ = $105,3 \pm 7,3$ см, ИМТ = $32,3 \pm 5,1$ кг/м²), и 20 условно здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст $42,5 \pm 6,23$ г., ОТ = $81,54 \pm 4,25$ см, ИМТ = $21,76 \pm 1,34$ кг/м²).

Критериями исключения из исследования: возраст старше 55 лет, хронические заболевания в стадии обострения, инфекционные и онкологические заболевания.

Пациентам разъяснялся экспериментальный характер исследования. Все пациенты в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Больные были стратифицированы на три группы в зависимости от проводимой схемы лечения полиморбидной сердечно-сосудистой патологии:

– 1-я группа (n=28) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС, ХПР) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ кардиотропными препаратами и стандартная медикаментозная терапия НПР, средний возраст $49,08 \pm 3,54$ г.,

– 2-я группа (n=25) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС, ХПР) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась

стандартная терапия ИБС и ГБ кардиотропными препаратами, стандартная медикаментозная терапия НПР и психотерапия в соответствии с релаксационными методиками, $48,64 \pm 2,73$ г,

– 3-я группа (n=25) – пациенты среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС, стенокардия I-II ФК., ГБ II стадии, степень 3, Риск 2-3, МС, ХПР) и НПР тревожно/депрессивного типа, которым проводилась стандартная терапия ИБС и ГБ кардиотропными препаратами, терапия НПР проводилась с использованием стандартной медикаментозной терапии, а также психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции, средний возраст $49,81 \pm 3,63$ г.

– 4-я группа (n=20) человек (группа контроля) – практически здоровые добровольцы, средний возраст $48,53 \pm 3,57$ г.

Диагностика ИБС и ГБ проводилась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии [11], НПР в соответствии с национальным руководством по психиатрии [6].

Стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии включала:

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

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

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

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

– гиполипидемические средства: статины (симвастатин, аторвастатин), фибраты (безафибрат, фенофибрат);

Стандартная терапия НПР тревожно/депрессивного типа включала:

– транквилизаторы: атаракс, грандаксин;

– антидепрессанты: ингибиторы обратного захвата серотонина (коаксил, паксил);

– анксиолитики: афобазол.

Диагноз НПР тревожно/депрессивного типа устанавливался психиатром-консультантом на основании жалоб, анамнеза заболевания и психологического тестирования (CES-D >18, HADS >8). Пациентам 2-ой группы проводилась психотерапия релаксационного направления, включавшая аутогенные тренировки и поверхностную гипносуггестию. В комплексе терапевтических мероприятий больным полиморбид-

ной сердечно-сосудистой патологией (ПССП) и непсихотическими психическими расстройствами (НПР) 3-ей группы проводилась визуально-аудиальная коррекция представляющая собой комплексную коррекцию НПР депрессивного/тревожного типа путем цвето-формовоздействия специально отобранными реальными изображениями и звуковыми эффектами с экрана монитора компьютера и звукового сопровождения (частота визуальной стимуляции: 0,5-50 Гц; аудиальной: 60-400 Гц). Целевая программа коррекции НПР тревожного/депрессивного типа «Визуальная и аудиальная коррекция» имеет сертификат соответствия № РОСС RU.СП04.Н00113 от 13.05.2009 г.

Определение БВ проводилось по методике, предложенной Киевским НИИ геронтологии с использованием стандартного набора маркеров [5].

Определение концентрации белка р53 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов BMS eBioscience BMS256 (BenderMedSystems).

Статистическая обработка результатов исследования, оценка нормальности распределения проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2007, Statsoft Statistica 8.0. При сравнении групп для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, а для непараметрических выборок – U-критерий Манна-Уитни. Наличие корреляционной связи между двумя количественными признаками определялось по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В работе были выявлены статистически значимые отличия в исследуемых группах по показателям белка р53, БВ, а также функциональным классам старения (табл. 1).

В группе пациентов с ПССП уровень белка р53 составил $4,89$ UI/мл, в контрольной группе $0,93$ UI/мл. При сравнении показателей характеризующих темпы старения имелось статистически значимое различие показателей биологического возраста и функционального класса старения среди лиц, вошедших в контрольную группу ($42,19$; $-10,41$) и больных ПССП.

На втором этапе нашего исследования больные в случайном порядке были стратифицированы на три группы, в зависимости от схемы планируемого лечения. После завершения курса лечебных мероприятий, были повторно выполнены лабораторно-инструментальные исследования. У больных с ПССП были получе-

Сравнительная характеристика показателей в исследуемых группах

Показатели	Этап исследования	Исследуемые группы			
		Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Белок р53 (UI/мл)	1	4,89*			0,93*
	2	3,51*	2,34*	1,8*	0,93*
Календарный возраст (лет)		49,08	48,64	49,81	48,53
Биологический возраст (лет)	1	59,05	59,24	60,78	42,19*
	2	56,55	54,32	48,38*	
Функциональные классы старения (лет)	1	+9,61	+10,08	+10,89	-10,41*
	2	+7,1*	+5,16*	-1,04*	-10,41*

Примечание: * – достоверность различия групп по показателю ($p \leq 0,05$).

ны статистически достоверные различия между группами обследования по всем показателям. В группе больных получающих стандартную терапию уровень белка р53 составил 3,51 UI/мл, в группе, включающей помимо стандартной терапии психотерапию – 2,34 UI/мл, в третьей группе, где использовалась методика психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции – 1,8 UI/мл. Помимо этого имелись статистически значимые отличия показателей БВ и функционального класса старения, который не в одной из групп не соответствовал I (наилучшему) функциональному классу. Во всех группах отмечался ускоренный темп старения в среднем на 10 лет, по сравнению с группой контроля.

После проведенного курса лечения в обследованных группах обращало на себя внимание снижение темпов преждевременного старения. В первой группе БВ составил 56,55 лет с переходом больных из V наихудшего в IV функциональный класс старения, во второй группе темп замедления старения соответствовал первой группе, где БВ составил 54,32 лет с переходом из V в IV класс, в третьей группе динамика замедления темпов преждевременного старения после проведенного курса лечения с использованием стандартной терапии и визуально-аудиальной коррекции статистически значимо отличалась от двух предыдущих, где БВ составлял 48,38 лет, с переходом из V в III класс старения.

При проведении корреляционного анализа на первом этапе исследования в общей когорте больных с ПССП выявлена сильная корреляционная связь белка р53 и БВ ($r+0,69$; $p<0,05$). На втором этапе исследования нами были получены также сильные положительные корреля-

ционные связи белка р53 и БВ в исследуемых группах (в первой группе $r+0,48$, во второй $r+0,89$, третьей $r+0,47$; $p<0,05$), что в совокупности с высокими титрами белка р53 свидетельствует об усилении апоптоза и прогрессировании преждевременного старения у лиц среднего возраста с ПССП.

Обсуждение

Существенное возрастание доли пожилых людей послужило причиной старта программы ООН по профилактике старения «Программа научных исследований по проблеме старения в XXI веке», в которой концепция «здорового» старения отнесена к наиболее приоритетным направлениям научных исследований. Очевидно, что разработка средств профилактики преждевременного старения является ключевой в реализации этой программы. Обнаруженные в нашем исследовании сильные корреляционные связи между БВ и белком апоптоза р53, свидетельствуют о прогрессировании преждевременного старения у лиц молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами. Используемые стандартные методы лечения не позволяют корректировать этот процесс в необходимой мере - сохранялся IV неблагоприятный функциональный класс старения. В нашем исследовании наряду со стандартной фармакотерапией ПССП проводились сеансы психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекции (3 группа), которая позволила замедлить интенсивность преждевременного старения на 2 класса, до III функционального класса старения. В этой группе отмечалось статистически

значимое снижение концентрации белка р53 (1,8 IU/мл), что свидетельствует о снижении интенсивности программируемой клеточной гибели – преждевременного старения.

Заключение

У больных с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией отмечается повышение титра белка апоптоза р53, ускорение преждевременного старения на 7-10 лет.

Обнаружена прямая корреляционная связь между белком р53 и биологическим возрастом ($r+0,69$; $p<0,05$).

На фоне комплексной терапии с использованием стандартной терапии с психофизиологической и психотерапевтической визуально-аудиальной коррекцией отмечено снижение процессов преждевременного старения, по сравнению с группами в которых использовалась стандартная терапия на 8-10 лет.

Литература

1. *Абрамович С.Г.* Биологический возраст человека / С.Г. Абрамович // Сибирский мед. журнал. – 1999. – Т. 19, № 4. – С. 4 – 7.

2. *Ансимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Ансимов. – СПб.: Наука, 2003. – 468 с.

3. *Белолопапенко И.А.* Клинико-диагностическое значение индуктора апоптоза – белка р53, интерлейкинов 8 и 10 в развитии преждевременного старения у работников Астраханского газоперерабатывающего завода: автореф. дис... канд. мед. наук. – Астрахань, 2011. – 23 с.

4. *Брянцева О.В.* Преждевременное старение и аритмический синдром / О.В. Брянцева // Фундаментальные исследования. – 2013. – №3. – Т. 1. – С. 32 – 36.

5. *Войтенко В.П.* Определение биологического возраста как проблема математического моделирования процессов старения / В.П. Войтенко // Четвертый Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров: тез. докл. – К., 1982. – Т. 1. – С. 73.

6. *Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г.* Национальное руководство по психиатрии / Т.Б. Дмитриева Т.Б., В.Н. Краснов В.Н., Н.Г. Незнанов Н.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 993 с.

7. *Кишкун А.А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 973 с.

8. Концепция профилактики возрастной патологии и ускоренного старения, снижения преждевременной смертности от биологических причин и продления трудоспособного периода

жизни населения России / В.Х. Хавинсон, В.Н. Ансимов, К.Л. Козлов, Л.В. Козлов, В.В. Малинин, О.Н. Михайлова, Г.А. Рыжак // В сб. статей: «Пожилой человек в современном мире» / Под ред. Л.П. Симбирцевой, О.Н. Михайловой. – СПб.: ИПК КОСТА, 2008. – 256 с. – С. 70.

9. *Меньшикова, Е.Б.* Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенко. – М.: Слово, 2006. – 556 с.

10. *Нуралиева Н.Ф., Напалков Д.А.* Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания / Н.Ф. Нуралиева, Д.А. Напалков // Вестник РАМН. – 2014. – №9-10. – С. 21-26.

11. *Оганов Р.Г., Мамедов М.Н.* Национальные клинические рекомендации по кардиологии / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов. – М.: Меди-экспо, 2009. – 392 с.

12. Официальные периодические издания: электрон / Федеральная служба государственной статистики, Демографический ежегодник России – 2014. URL:http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/IssWWW.exe/Stg/6.5.xls (дата обращения 15.08.2016).

13. Программы научных исследований по проблеме старения в XXI веке». URL: <http://social.un.org/ageing-working-group/index.shtml> (дата обращения 10.06.2016).

14. *Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В.* Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования / Е.И. Чазов, Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова // Кардиология. – 2007. – № 3. – С. 28-37.

15. *Чумаков П.М.* Белок р53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3-52.

16. *Ястребов А.П.* Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст / А.П. Ястребов, В.Н. Мещанинов. – Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт», 2005. – 220 с.

17. *Blumenthal J.* Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease / J. Blumenthal, A. Sherwood, M. Babyak // JAMA. – 2005. – Vol. 293 (1). – P. 1626 – 1634.

18. *Nicholson A., Fuhrer R., Marton M.* Psychological distress as a predictor of CHD events in men : The effect of persistence and components of risk / A. Nicholson, R. Fuhrer, M. Marton // Psychosom Med. – 2005. – Vol. 67. – P. 522–530.

19. Ohlin B., Nilsson P.M., Nilsson J.A., Berghund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men / B. Ohlin, P.M. Nilsson, J.A. Nilsson, G. Berghund // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 867–873.

А.С. Парцерняк

Тел.: 8-921-445-58-61

E-mail: post@www.vmeda.spb.ru

А.С. Парцерняк, М.А. Афлитонов, Ю.Ш. Халимов, Е.Б. Киреева, А.Н. Мироненко, С.А. Парцерняк. Активность апоптоза и преждевременного старения, у лиц молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и непсихотическими психическими расстройствами // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 48-53.

THE ACTIVITY OF APOPTOSIS AND PREMATURE AGING IN YOUNG AND MIDDLE-AGED MAN WITH POLYMORBID CARDIOVASCULAR DISEASE AND NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS

A.S. Partsernyak², M.A. Aflitonov¹, Y.Sh. Khalimov², E.B. Kireeva², S.A. Partsernyak^{1,3}

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

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov,

³ City hospital №15, Saint-Petersburg, Russia

Objective: To study the activity of apoptosis and premature aging in individuals of middle age with polymorbidity cardiovascular disease and non-psychotic mental disorders.

Design and methods: The study included 78 men with MCVP and 20 healthy men. Used in the study: complex psychological test methods and laboratory-instrumental evaluation of the cardiovascular system. Definition p53 protein was performed by ELISA using kits BMS eBioscience BMS256 (BenderMedSystems, USA). Results: in the group of patients with polymorbidity cardiovascular disease (PTS) of the p53 protein level was 4,89 UI / ml in the control group, p53 0,93 UI / ml. In all groups celebrated the accelerated pace of aging by an average of 10 years, compared with the control group. In the second phase of the study, patients were divided into three groups, depending on the planned treatment scheme. In the group of patients treated with standard therapy of p53 protein level was 3,51 UI / ml, from the group comprising in addition to standard therapy, psychotherapy – 2,34 UI / ml, in the third group, where the methodology of psycho-physiological and psychological visual and auditory correction – 1 8 UI / ml. After a course of treatment in all groups showed slowing premature aging. The first and second groups, a transition of V in class IV, the third group III to V of the functional class of aging. During the correlation analysis it was found a strong correlation between p53 protein and BV ($r + 0,69$; $p < 0.05$).

Conclusions: Patients with polymorbidity cardiovascular disease marked increase in titer of apoptosis protein p53, accelerating premature aging 7-10 years. A direct correlation between p53 protein and biological age ($r + 0,69$; $p < 0.05$). Against the background of complex treatment with standard therapy with psycho-physiological and psychological visual and auditory correction decreased premature aging, as compared with the groups that used the standard therapy for 8-10 years.

Keywords: multimorbidity cardiovascular pathology (MCVP), apoptosis, protein p53, premature aging.

Authors

A.S. Partsernyak

Tel.: 292-34-52

E-mail: partsernyak@mail.ru

A.S. Partsernyak, M.A. Aflitonov, Y.Sh. Khalimov, E.B. Kireeva, S.A. Partsernyak. The activity of apoptosis and premature aging in young and middle-aged man with polymorbidity cardiovascular disease and non-psychotic mental disorders // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 48-53.

ВЫБОР МЕТОДА ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ВЫСОКИХ ПЕРЕЛОМАХ МЫШЦЕЛКОВОГО ОТРОСТКА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Д.Ш. Девдариани¹, А.В. Куликов², А.С. Багненко³, И.В. Баранов², А.Б. Александров², А.В. Арно³

¹ Городская больница №15

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

³ СПбГМУ, Санкт-Петербург, Россия

Остеосинтез мышцелкового отростка без реплантации, с реплантацией и остеотомией ветви нижней челюсти по А. Жилонову дает хорошие результаты, если показания к их применению определены по классификации J. Prein, с учетом характера смещения малого отломка.

В отечественной и зарубежной литературе приводятся данные о том, что среди всех скелетных повреждений частота переломов костей лицевого отдела черепа составляет от 3,2 до 8,0%. Переломы нижней челюсти встречаются в подавляющем большинстве случаев (79,7%). По данным ряда авторов переломы мышцелкового отростка среди всех переломов нижней челюсти встречаются от 25 до 41% наблюдений [1].

Во второй половине XX века в литературе опубликовано большое количество научных статей, в которых предлагаются различные классификации переломов мышцелкового отростка нижней челюсти в зависимости от характера смещения отломков и тактики оперативного лечения пациентов [2,3]. Вместе с тем много внимания уделялось вопросам поиска и усовершенствования методов остеосинтеза мышцелкового отростка, а так же разработке оптимального вида скрепителя для фиксации костных отломков. Среди предложенных конструкций особое место занимают минипластины на винтах, которые, по мнению большинства авторов, обеспечивают достаточную стабильность костных отломков [4, 5, 6].

До настоящего времени отсутствует единая общепризнанная тактика лечения пациентов с переломами мышцелкового отростка нижней челюсти. Некоторые авторы считают, что показания к оперативному вмешательству следует максимально ограничить, по мнению других – хирургический метод лечения следует применять практически у всех пациентов с переломами нижней челюсти [7,8,9].

Анализ литературы показал, что проблема выбора метода лечения, а так же скрепителя для фиксации отломков нижней челюсти до настоящего времени остается открытой.

Материал и методы исследования

В отделении восстановительной и реконструктивной хирургии челюстно-лицевой области СПб ГУЗ «Городская больница №15», в период с 2006 по 2016 года, проанализировано 1 543 клинических наблюдения лечения пациентов с переломами мышцелкового отростка нижней челюсти. Из них - 1 122 мужчины (72,7%) и 421 (27,3%) женщины, в возрасте от 18 до 68 лет (рис. 1).



Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин при переломах мышцелкового отростка нижней челюсти

В приемном отделении всем пациентам с переломами нижней челюсти выполнялась репозиция и иммобилизация отломков стандартными назубными ленточными шинами Васильева, устанавливалась эластичная межчелюстная тяга. При выраженном смещении отломков мышцелкового отростка нижней челюсти по вертикальной оси помимо назубных шин в области моляров устанавливалась межчелюстная резиновая прокладка. Данная манипуляция позволяла избежать посттравматического тризма жевательной мускулатуры и облегчить в последующем процесс репозиции во время оперативного лечения.

По результатам контрольной рентгенографии нижней челюсти у 353 (22,9%) пациентов наблюдали восстановление анатомической формы, в то время как у 1 190 (77,1%) пациентов сохранялось смещение костных отломков.

Всех оперированных пациентов с переломом мышцелкового отростка нижней челюсти мы разделили на две группы: I группа – 789 человек – пациенты, у которых реплантация мышцелкового отростка не проводилась и II группа – 401 человек – пациенты, у которых выполнялась реплантация мышцелкового отростка нижней челюсти. II группа нами была поделена на две подгруппы. II.I подгруппа – 152 человека, пациенты с переломом мышцелкового отростка, где реплантация была возможна без остеотомии ветви нижней челюсти и II.II подгруппа – 249 человек – пациенты с переломом мышцелкового отростка, где остеосинтез технически невозможно было выполнить без остеотомии ветви нижней челюсти (рис. 2).

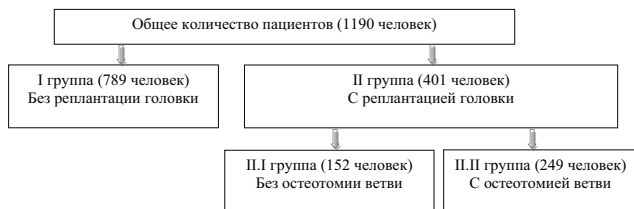


Рис. 2. Характеристика групп пациентов, участвовавших в исследовании

У всех пациентов проводилось рентгенологическое исследование до и после репозиции и иммобилизации отломков челюстей назубными шинами, а также после оперативного лечения.

Результаты и их обсуждение

Для выбора метода остеосинтеза мышцелкового отростка нижней челюсти целесообразно использовать классификацию, предложенную Joachim Prein в 1998 году [10], которая определяет локализацию перелома (рис. 3).

Использование данной классификации позволяет определить размер отломка, что имеет решающее значение при выборе метода остеосинтеза

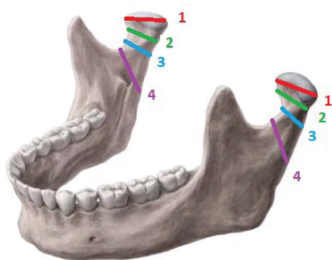


Рис. 3. 1 – перелом головки мышцелкового отростка; 2 – высокий субкондилярный перелом; 3 – низкий субкондилярный перелом; 4 – перелом основания мышцелкового отростка

и необходимости выполнения остеотомии ветви нижней челюсти. Именно размеры отломка мышцелкового отростка нижней челюсти определяют техническую возможность репозиции и стабильной фиксации из подчелюстного доступа. Необходимость реплантации также в большей степени зависит от размера отломка. Для определения показаний к остеотомии ветви нижней челюсти необходимо так же учитывать смещение отломка относительно суставной впадины. При вывихе мышцелкового отростка нижней челюсти происходит повреждение суставной капсулы и требуется её ревизия, что возможно лишь при извлечении мышцелкового отростка нижней челюсти с последующей его реплантацией.

Таким образом, при определении метода остеосинтеза мышцелкового отростка мы использовали классификацию J. Prein (1998), а так же учитывали характер смещения малого отломка относительно суставной впадины.

В I группу вошли 789 пациентов, у которых остеосинтез проводился без реплантации мышцелкового отростка нижней челюсти. По классификации J. Prein эти пациенты относятся к 4 подгруппе - переломы в области основания мышцелкового отростка без вывиха. Использование подчелюстного доступа при оперативном лечении пациентов данной подгруппы позволяет выполнить репозицию и фиксацию отломков минипластинами без технических трудностей. При остеосинтезе необходимо использовать как минимум четыре винта - по два на каждом отломке. Для жесткой фиксации на большом отломке целесообразна установка трех винтов.

Клинический пример №1. Пациент А. поступил в отделение с диагнозом «Перелом левого мышцелкового отростка нижней челюсти». Был проведен остеосинтез мышцелкового отростка с фиксацией минипластинами на четырех винтах (рис. 4).

Приведенный клинический пример демонстрирует, что остеосинтез мышцелкового отростка без реплантации можно проводить при «низких» переломах без вывиха из суставной впадины.

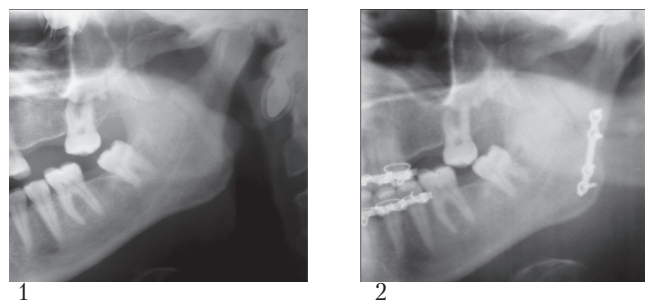


Рис. 4. 1 – рентгенограмма пациента до операции; 2 – рентгенограмма пациента после остеосинтеза

При вывихе мышечкового отростка из суставной впадины необходима реплантация, поскольку без этого технически невозможно: 1 – восстановить анатомическую форму нижней челюсти и фиксировать отломки; 2 – при необходимости осуществить ревизию суставной капсулы. Реплантация мышечкового отростка так же показана при «высоких» переломах. Такие пациенты относятся к 1, 2 и 3 подгруппам по классификации J. Prein: 1 подгруппа – перелом головки мышечкового отростка, 2 подгруппа – высокие субкондилярные переломы и 3 подгруппа – низкие субкондилярные переломы.

Пациенты, у которых выполнена реплантация мышечкового отростка, объединены во II группу, которая была разделена на две подгруппы в зависимости от метода осуществления реплантации мышечкового отростка.

В II.1. подгруппу включены 152 пациента, которым после скелетирования ветвей нижней челюсти остеосинтез проводился с реплантацией мышечкового отростка. По классификации Joachim Prein это возможно у 3 подгруппы при низких субкондилярных переломах и, частично, у пациентов 2 подгруппы при высоких субкондилярных переломах.

В данной подгруппе остеосинтез проводился с помощью минипластин на винтах, расположенных по два на каждом отломке.

Клинический пример №2. Пациент Б., поступил в отделение с диагнозом «Перелом левого мышечкового отростка нижней челюсти с вывихом головки». Выполнен остеосинтез мышечкового отростка с реплантацией головки в суставную впадину. Фиксация костных отломков проводилась минипластинами на винтах (рис. 5).

Таким образом, у пациентов с низким субкондилярным переломом или высоким субкондилярным переломом, в случае смещения отломков по высоте ветви нижней челюсти, проводится остеосинтез мышечкового отростка с реплантацией.

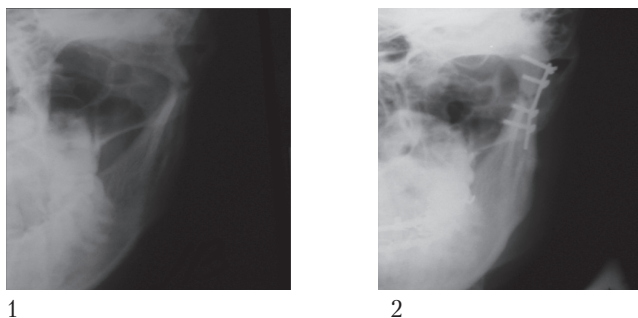


Рис. 5. 1 – рентгенограмма пациента до операции; 2 – рентгенограмма пациента после остеотомии и реплантации мышечкового отростка нижней челюсти

В II.2. группу вошло 249 пациентов с переломом мышечкового отростка, у которых осуществлялась его реплантация с помощью остеотомии ветви нижней челюсти. По классификации J. Prein данная группа соответствует 2 подгруппе – высокие субкондилярные переломы с вывихом головки или 1 подгруппе – переломы головки со смещением отломка.

Проведенная остеотомия ветви нижней челюсти дает возможность свободно извлекать отломок, осуществлять ревизию и, при необходимости, реконструкцию суставной капсулы.

Алгоритм проведения операции заключается в следующем: из подчелюстного доступа после скелетирования ветви нижней челюсти осуществляется ее остеотомия. Выполнение остеотомии ветви нижней челюсти с использованием реципрокной пилы позволяет уменьшить изъём костной ткани, снизить травматичность операции и иметь четкий контур линии остеотомии при последующем сопоставлении фрагментов нижней челюсти. Остеотомированный фрагмент и дистальный отломок извлекается из раны (рис. 6).

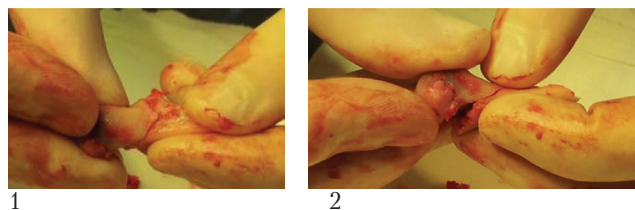


Рис. 6. Репозиция отломка мышечкового отростка и остеотомированного фрагмента ветви нижней челюсти (1 – внутренняя поверхность; 2 – наружная поверхность ветви нижней челюсти)

Головка и остеотомированный фрагмент ветви нижней челюсти фиксируются между собой. Затем весь комплекс реплантируется и фиксируется на ветви минипластинами в соответствии с анатомической формой.

Клинический пример №3. Пациент В. поступил в отделение с диагнозом «Перелом правого мышечкового отростка» (рис. 7). Выполнена реплантация мышечкового отростка с остеотомией ветви нижней челюсти и фиксацией минипластинами.

Фиксация головки и остеотомированного фрагмента ветви нижней челюсти осуществлена с помощью минипластин. При переломах, когда технически невозможна фиксация минипластинами, использовались длинные самонарезные винты.

Клинический пример №4. Пациент Г., в отделение поступил с диагнозом «Перелом мышечкового отростка». Выполнена операция – реплан-

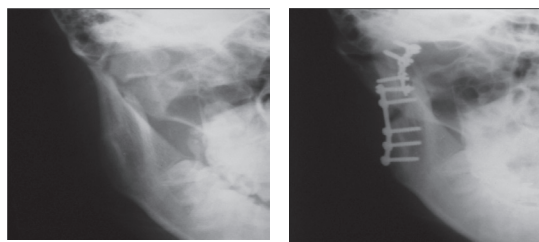


Рис. 7. 1 – рентгенограмма пациента до операции;
2 – рентгенограмма пациента после остеосинтеза

тация мышечкового отростка с остеотомией ветви нижней челюсти. Фиксацию отломков проводили с помощью самонарезных винтов, что позволило жестко закрепить головку на остеотомированном фрагменте. После этого сформированный комплекс фиксировали к ветви нижней челюсти минипластинами (рис. 8, 9).

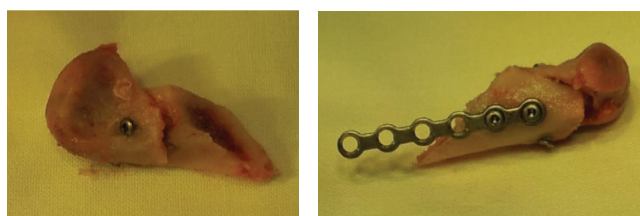


Рис. 8. 1 – фиксация дистального отломка винтами к остеотомированному фрагменту; 2 – вид синтезированного комплекса перед реплантацией

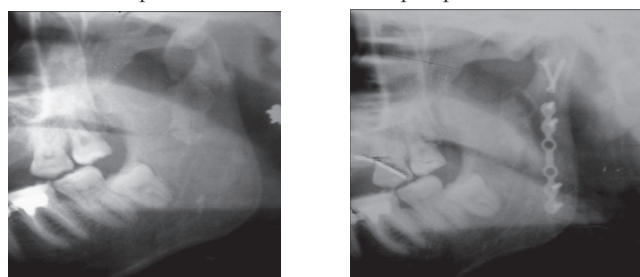


Рис. 9. 1 – рентгенограмма пациента до операции;
2 – рентгенограмма пациента после остеосинтеза

Реплантация мышечкового отростка с остеотомией ветви нижней челюсти дает возможность восстановления анатомической формы мышечкового отростка при «высоких» переломах с любым видом смещения отломков. Метод позволяет осуществить ревизию суставной капсулы.

Использование методов остеосинтеза мышечкового отростка без реплантации, остео-

синтеза мышечкового отростка с реплантацией, остеосинтеза мышечкового отростка с остеотомией ветви нижней челюсти по показаниям дает возможность восстановления анатомической формы без нарушения функции сустава.

Литература

1. *Мальшев В.А., Кабаков Б.Д.* Переломы челюстей / В.А. Мальшев, Б.Д. Кабаков. 2-е изд., перераб. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 224 с.
2. *Reddy N.V., Reddy P.B., Rajan R., Ganti S., Jhawar D.K., Potturi A.* Analysis of patterns and treatment strategies for mandibular condyle fractures: review of 175 condyle fractures with review of literature. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2013 Sep;12(3):315-20.
3. *Chakranarayan A., Mukherjee B.* Condylar segment removal in the management of diacapitular mandibular fractures. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 2012 Sep;11(3):328-32.
4. *Lee J.S., Jeon E.G., Seol G.J., Choi S.Y., Kim J.W., Kwon T.G., Paeng J.Y.* Anatomical and Functional Recovery of Intracapsular Fractures of the Mandibular Condyle: Analysis of 124 Cases after Closed Treatment. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* 2014 Nov;36(6):259-65.
5. *Weiss J.P., Sawhney R.* Update on mandibular condylar fracture management. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016 Aug;24(4):273-8.
6. *Rozeboom A.V., Dubois L., Bos R.R., Spijker R., de Lange J.* Closed treatment of unilateral mandibular condyle fractures in adults: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2016 Dec 7. p: S0901-5027(16)30318-6.
7. *Kim S.M., Kim J.H.* Commentary to "A follow-up study on extracorporeal fixation of condylar fractures using vertical ramus osteotomy". *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2016 Aug;42(4):236-7.
8. *Boffano P., Corre P., Righi S.* The Role of Intra-articular Surgery in the Management of Mandibular Condylar Head Fractures. *Atlas Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2017 Mar;25(1):25-34.
9. *Powers D.B.* Classification of Mandibular Condylar Fractures. *Atlas Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2017 Mar;25(1):1-10.
10. *Prein J.* Manual of internal fixation in the cranio-facial skeleton. Springer-Verlag, Berlin; 1998:92.

А.В. Арно

Тел. +7 (931) 306-65-36

E-mail: Arno.mfs@yandex.ru

Д.Ш. Девдариани, А.В. Куликов, А.С. Багненко, И.В. Баранов, А.Б. Александров, А.В. Арно. Выбор метода остеосинтеза при высоких переломах мышечкового отростка нижней челюсти // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – С. 54-58..

**CHOICE METHOD OF OSTEOSYNTHESIS HIGH FRACTURES CONDYLAR
PROCESS OF THE MANDIBLE**

D.Sh. Devdariani, A.V. Kulikov, A.S. Bagnenko, I.V. Baranov, A.B. Aleksandrov, A.V. Arno

City Hospital №15

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

Osteosynthesis condyle without replantation , with replantation and osteotomy of the mandible branch at, modification A. Zhilonov, gives good results if the indications for their use are defined by J. Prein classification , taking into account the nature of the displacement of the small fragments.

Authors

A.V. Arno

Tel.:+7 (931) 306-65-36

E-mail: Arno.mfs@yandex.ru

D.Sh. Devdariani, A.V. Kulikov, A.S. Bagnenko, I.V. Baranov, A.B. Aleksandrov, A.V. Arno. Choice method of osteosynthesis high fractures condylar process of the mandible // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9 . – № 1. – P. 54-58.

МАЛООБЪЕМНАЯ КАРДИОПЛЕГИЯ РАСТВОРОМ «КУСТОДИОЛ» ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Т.А. Истомин, И.С. Курапеев, Ю.Б. Михалева, Е.В. Суборов, И.А. Доманская, Г.Н. Васильева

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

В исследовании представлены результаты оценки качества противоишемической защиты миокарда при операциях в условиях искусственного кровообращения раствором «Кустодиол» при малообъемном методе кардиopleгии. Обследовали 57 пациентов, которым выполнены различные по объему реконструктивные операции в условиях искусственного кровообращения. Больные разделены на две группы по принципу использованного объема кардиopleгического раствора. Группу исследования (Группа № 1) составили 33 пациента, у которых доза «Кустодиола» была ограничена до 1000 мл. Группа сравнения (Группа № 2) образована 24 больными, которым раствор вводили в дозе, соответствующей инструкции фирмы-производителя: 1 мл на 1 г массы миокарда в течение 6-8 минут. Полученные результаты свидетельствуют о том, что кардиopleгический раствор «Кустодиол» в объеме до 1000 мл при однократном введении обеспечивает полноценную противоишемическую защиту миокарда при коррекции клапанной патологии сердца, в том числе в сочетании коронарным шунтированием. Малообъемная методика кардиopleгии раствором «Кустодиол» не повышает потребность в использовании катехоламинов и временной электрокардиостимуляции. Применение меньших объемов «Кустодиола» способствует уменьшению трансфузий крови и ее компонентов.

Ключевые слова: защита миокарда, кардиopleгия, кардиopleгический раствор, кустодиол.

Введение

Кардиopleгический раствор (КПР) «Кустодиол» фирмы «Dr. F. Köhler Chemie GmbH» (Германия) широко используется в трансплантологии и кардиохирургии у пациентов всех возрастных групп с различной сердечно-сосудистой патологией. Его эффективность с целью противоишемической защиты миокарда подтверждена многочисленными как экспериментальными, так и клиническими исследованиями [1–7]. В публикациях, посвященных использованию «Кустодиола», представлены различные протоколы проведения КП с целью противоишемической защиты миокарда [8–16]. Согласно инструкции фирмы-производителя раствор необходимо вводить с объемной скоростью 1 мл/мин/г массы миокарда в течение 6-8 минут. Таким образом количество «Кустодиола», в зависимости от массы миокарда больного, может достигать больших объемов: до трех и более литров. В этом случае, если его значительная часть или все количество КПР попадает в общий круг циркуляции, возможны такие нежелательные эффекты как гипонатриемия и избыточная гемодилюция [17; 18]. Инструкция фирмы-производителя по протоколу КП вызывает целый ряд вопросов, которые, с нашей точки зрения, обусловлены не однозначными формулировками и рекомендациями.

Цель исследования: оценить качество противоишемической защиты миокарда раствором «Кустодиол» при кардиохирургических операциях в условиях искусственным кровообращением при малообъемном методе кардиopleгии.

Материал и методы исследования

В период с 01.04.2015 по 15.09.2016 года оперировали 57 пациентов, которым выполнены различные по объему операции в условиях искусственного кровообращения (ИК). Были сформированы две группы больных по принципу использованного объема КПР. Группу исследования (Группа № 1 – основная) составили 33 пациента, у которых доза «Кустодиола» была ограничена до 1000 мл. Группа сравнения (Группа № 2 – контроль) образована 24 больными, которым КПР вводили в дозе, соответствующей инструкции фирмы-производителя. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Распределение больных по видам оперативных вмешательств представлено в табл. 2.

Анестезиологическое пособие в обеих группах больных проводили по принятой в клинике методике. Всем пациентам назначали стандартную премедикацию путем приема таблетированных форм бензодиазепинов. Вводную анестезию проводили на основе сочетания вну-

Клиническая характеристика пациентов по группам (n = 57, p < 0,05)

Признаки	Группа 1 (основная: объем КПП ≤ 1000 мл)	Группа 2 (контроль: объем КПП ≥ 1001 мл)
Средняя сумма баллов EuroScore-I	4,7±2,1	5,8±3,0
Сумма баллов EuroScore-I ≥ 6,0	12 (36,4%)	11 (45,8%)
Прогнозируемая летальность EuroScore-II	1,6±1,5%	1,9±1,6%
Женщин	18 (54,5%)	8 (33,3%)
Возраст, лет	62,6±12,2	62,0±11,6
Интервал возраста, лет	35 – 81	34 – 78
Площадь поверхности тела, м ²	1,9±0,2	1,9±0,2
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5±3,8	27,8±3,4
Индекс массы миокарда, г/м ²	141,6±36,8	158,5±42,4
Сопутствующая патология	24 (72,7%)	18 (75,0%)
Класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца	2,7±0,5	2,7±0,7
Фракция изгнания левого желудочка сердца	0,67±0,10	0,63±0,11
Всего больных	33 (57,9%)	24 (42,1%)

Таблица 2

Распределение больных по видам оперативных вмешательств (n = 57, p < 0,05)

Группы больных	Всего операций	Коррекция пороков клапанов сердца	Коррекция пороков клапанов сердца + коронарное шунтирование
Группа 1 (основная: объем КПП ≤ 1000 мл), n (%)	33	25 (75,8%)	8 (24,2%)
Группа 2 (контроль: объем КПП ≥ 1001 мл), n (%)	24	19 (79,2%)	5 (20,8%)

тривенного введения пропофола в дозе 1,5 мг/кг и ингаляции севофлюрана в концентрации 4,0 об%. Поддержание анестезии достигалось постоянной ингаляцией севофлюрана в диапазоне 2,2-4,5 об% и инфузией фентанила в дозе 0,005 мг/кг. Миорелаксация ардуаном в дозе 6-10 мг. В период ИК анестезию поддерживали инфузией пропофола со скоростью 5,5-7,0 мг/кг/час. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом «AISYS» фирмы «GE Healthcare» (Финляндия) в режиме PC-SIMV с фракцией кислорода не менее 0,4.

ИК проводили на аппарате модели «С5» фирмы «Sorin Group Deutschland GmbH» (Германия) с использованием одноразовых мембранных оксигенаторов различных производителей. Объемную скорость перфузии поддерживали на уровне 2,7±0,2 л/мин/м² в условиях умеренной гипотермии 31,7±0,8 °С. Состав среды первичного заполнения контура аппарата искусственного кровообращения (АИК) был идентичен по своим компонентам в обеих группах больных с использованием официальных плазмозамещающих растворов (гелофузин, ионостерил, стерофундин) в суммарном объеме 1500 мл.

Техника КП в обеих группах пациентов отличалась лишь объемом вводимого «Кустодиола». Доставку КПП с температурой 4-8 °С осуществляли анте- или анте-ретроградно в 44,9 и 55,1% случаев в группе 1 и группе 2 соответственно как с помощью насоса АИК у 27 (47,4%), так и обычной инфузией через одноразовые системы для переливания растворов у 30 (52,6%) больных в корень аорты или селективно в устья коронарных артерий. В дополнение проводили местное охлаждение сердца ледяной крошкой из физиологического раствора.

В ходе исследования в динамике оценивали:

- объем КПП, время индукции в КП и наступления асистолии;
- характер восстановления сердечной деятельности после снятия зажима с аорты;
- потребность в катехоламиновой поддержке и временной электрокардиостимуляции;
- кислотно-основное состояние, газовый состав крови, электролиты, глюкозу и лактат на аппарате «ABL-800» фирмы «Radiometer» (Дания);

- показатели центральной гемодинамики и кислородного баланса путем катетеризации легочной артерии катетером Свана-Ганса, анализ сегмента ST и появление патологического зубца Q на ЭКГ на мониторе «Datex-Ohmeda S/5 Modular Anesthesia» фирмы «GE Healthcare» (Финляндия);

- МБ фракцию креатинкиназы в массе (КК-МВ mass) на аппарате «Elecsys-2010» фирмы «Hoffmann La Roche» (Швейцария);

- потребность в трансфузии гомологичной крови и свежезамороженной плазмы.

Базу данных формировали на персональном компьютере в электронных таблицах Excel программы «MS OfficeXP 2003» фирмы «Microsoft Corporation» (США). Статистический анализ проведен при помощи пакета программы «Statistica 10.0.» фирмы «Stat Soft Inc.» (США). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 3

Основные характеристики операционного периода

Показатель	Группа 1 (основная: объем КПП ≤ 1000 мл)	Группа 2 (контроль: объем КПП ≥ 1001 мл)	p
Время ИК, мин	117,0±25,0	143,5±36,0	< 0,01
Время ишемии, мин	91,7±19,7	117,0±41,3	< 0,01
Объем вводимого «Кустодиола», мл	992,0±39,2	1762,5±241,2	< 0,001
Объем вводимого «Кустодиола», мл/кг массы тела	12,6±2,1	22,7±4,1	< 0,001
Объем вводимого «Кустодиола», мл/г миокарда	4,0±1,3	6,3±1,9	< 0,001
Время индукции в КП, мин:сек	0:08:22±0:02:06	0:11:05±0:02:14	> 0,05
Время наступления асистолии, сек	117,3±61,2	103,0±49,6	> 0,05
Спонтанное восстановление сердечной деятельности	72%	75%	> 0,05
Количество дефибрилляций после снятия зажима с аорты	1,5±1,1	1,4±0,6	> 0,05
Синусовый ритм после восстановления сердечной деятельности	88%	92%	> 0,05
Потребность во временной электрокардиостимуляции	56%	67%	> 0,05

Результаты и их обсуждение

Основные характеристики операционного периода и кардиopleгии представлены в таблице 3.

Анализ данных течения интраоперационного периода выявил, что объем вводимого «Кустодиола» в Группе 1 в расчете как на массу тела, так и 1 г массы миокарда достоверно сократился на 78,6 и 55,7% соответственно. При этом статистически значимые межгрупповые отличия как по характеристикам КП, так и восстановительного периода отсутствовали. Это доказывает отсутствие влияния объема вводимого КПП на основные характеристики восстановительного периода после снятия зажима с аорты.

На всех этапах исследования статистически достоверных отличий между группами по показателям центральной гемодинамики и кислородного баланса не обнаружили. Известно, что у пациентов, требующих комбинированной коррекции приобретенных пороков сердца, наличие исходной сердечной недостаточности, длительность операции, перфузии и ишемии миокарда обуславливают достаточно высокую периоперационную летальность (5-15%) [19-21]. В связи с этим, для обеспечения безопасности кардиохирургических вмешательств в течение всего периоперационного периода необходим комплексный мониторинг функций всех систем организма и, в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

Метаболические нарушения в организме, оцениваемые по уровню дефицита буферных оснований в артериальной крови (SBEa) и лактата, представлены на рис. 1 и 2.

На протяжении всего интраоперационного периода у пациентов обеих групп не было от-

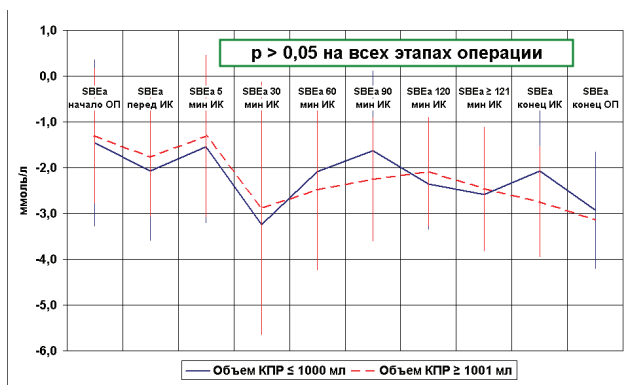


Рис. 1. Динамика дефицита буферных оснований в артериальной крови на этапах исследования в зависимости от объема введенного кардиopleгического раствора

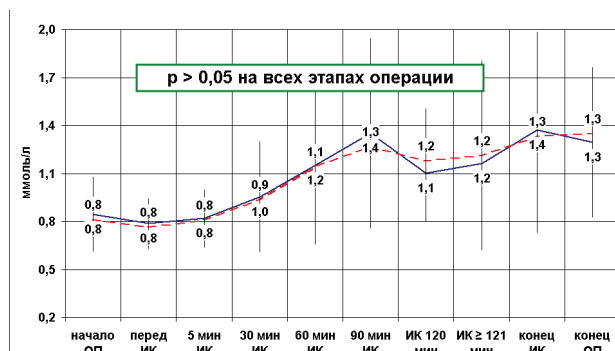


Рис. 2. Динамика концентрации лактата в крови на этапах исследования в зависимости от объема введенного кардиopleгического раствора

мечено выраженного метаболического ацидоза и гиперлактатемии, которые являются объективными маркерами гипоксии тканей. Концентрацию лактата в сыворотке крови используют для оценки баланса между потреблением O_2 и метаболической потребностью в O_2 . Рост содержания молочной кислоты > 4 ммоль/л (моль/л расценивают как доказательство тканевой ишемии. Это свидетельствует об адекватности анестезиологического пособия и перфузии [28-33].

Динамика иона натрия в крови, представленная на рис. 3, демонстрирует отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий. Концентрация натрия в течение ИК, превышающая более, чем 15 ммоль/л ($\Delta Na > 15,0$) его верхнее референсное значение (145 ммоль/л), было определено как значительное колебание [34]. После окончания введения «Кустодиола» концентрация натрия снижалась в обеих группах ниже референсных значений, но к моменту окончания операции возвращалась к нормальным значениям. Максимальные значения ΔNa составили 10,4 и 10,5 ммоль/л на 30 минуте перфузии в Группе № 1 и Группе № 2 соответственно (рис. 4).

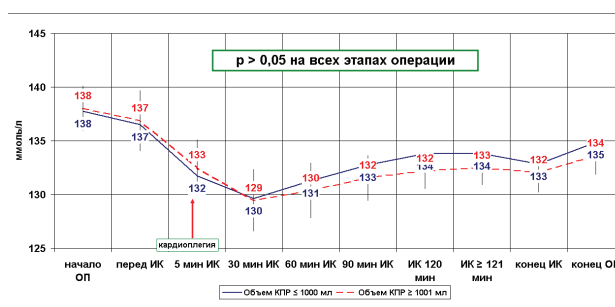


Рис. 3. Динамика концентрации иона натрия в крови в абсолютных значениях

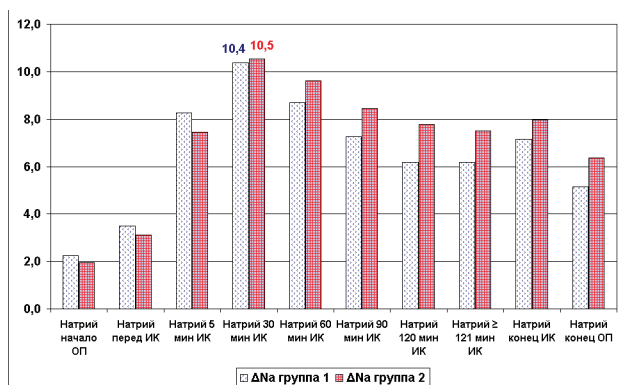


Рис. 4. Динамика концентрации иона натрия в крови в формате ΔNa на этапах исследования в зависимости от объема введенного кардиоплегического раствора

В ретроспективном анализе G. Lindner с коллегами проанализировали случаи острый гипонатриемии во время кардиopleгии раствором «Кустодиол» и сделали заключение, что она является изотонической и не требует коррекции, что было подтверждено авторами измерением осмоляльности сыворотки крови [35].

Потребность в катехоламиновой поддержке в группах исследования представлена на рис. 5.

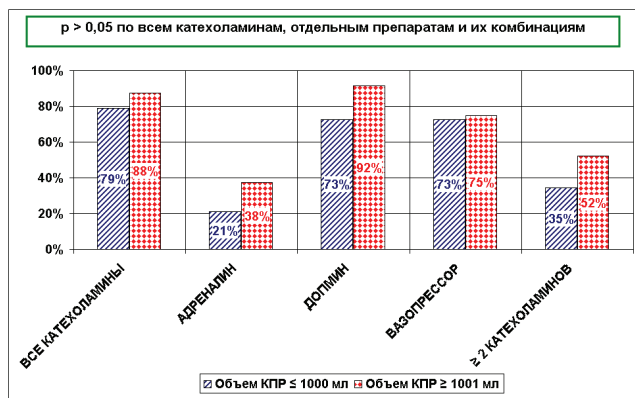


Рис. 5. Потребность в катехоламиновой поддержке в группах исследования

Анализ использования инфузии катехоламинов в целом в группах исследования выявил, что потребность в них составила 76 и 88% в исследуемой и контрольной группах соответственно ($p > 0,05$). Мы констатировали отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий ($p > 0,05$) в группах исследования по их максимальным дозировкам, градациям дозировок и длительности применения препаратов показал. Однако частота применения инотропных медикаментозных средств имела тенденцию к снижению в Группе

1. При этом в Группе № 2 количество пациентов, у которых потребовалось введение одновременно двух и более симпатомиметиков оказалось в 1,5 выше, чем в группе исследования.

Столь высокая частота использования катехоламинов у наших пациентов объясняется нашей приверженностью к стратегии и тактике опережающей интенсивной терапии острой недостаточности кровообращения, которая предполагает максимально раннее использование этих препаратов, начиная с ее ранних стадий, и обязательное использование инвазивного мониторинга центральной гемодинамики. Важная цель периоперационной оптимизации кровообращения — поддержание производительности сердца и адекватной доставки и потребления кислорода, которые могут быть нарушены как вследствие исходной тяжести состояния пациента, так и в результате ятрогении [22-27; 36].

Возникновение периоперационного инфаркта миокарда оценивали в соответствии критериям Третьего универсального определения инфаркта миокарда [37]. В соответствии с ними, в дополнение к значению кардиального маркера повреждения миокарда, должен быть, по крайней мере, один из пяти признаков, подтверждающих диагноз инфаркта миокарда:

1. симптомы ишемии;
2. новое (или предположительно новое) значительное изменение сегмента ST и зубца T, или блокада левой ножки пучка Гиса;
3. появление патологического зубца Q;
4. дополнительная утрата жизнеспособного миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации (эхокардиография, компьютерная томография, сцинтиграфия);
5. обнаружение внутрикoronарного тромба при ангиографии или аутопсии.

Анализ сегмента ST электрокардиограммы на всех этапах исследования продемонстрировал отсутствие клинически значимых интраоперационных повреждений миокарда в обеих группах больных (рис. 6).

Динамику маркера повреждения миокарда КК-МВ mass в периоперационном периоде изучили у 35 больных (61, 4%). Ни в одной из групп не было зарегистрировано превышение референсного уровня кардиального маркера ($> 4,94$ нг/мл) в течение 24 часов после процедуры до десятикратного превышения уровня 99-й перцентили, что соответствует критериям Третьего универсального определения инфаркта миокарда при кардиохирургических вмешательствах (рис. 7).

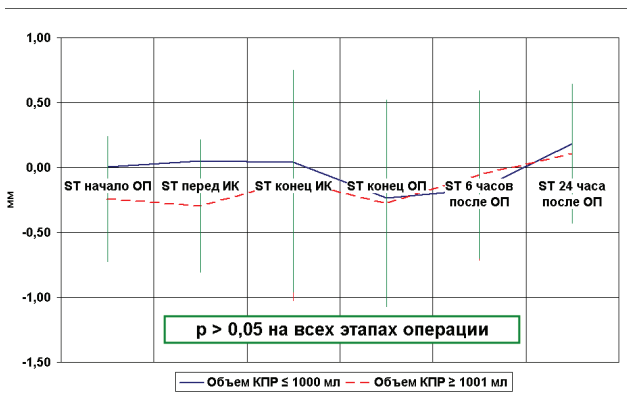


Рис. 6. Динамика сегмента ST электрокардиограммы на этапах исследования в зависимости от объема введенного кардиоплегического раствора

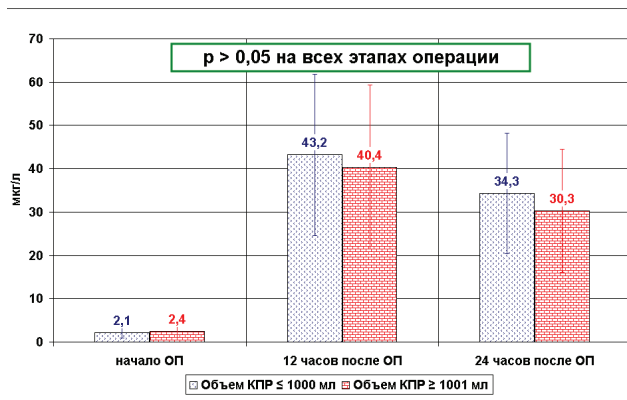


Рис. 7. Динамика концентрации МВ фракции креатинкиназы на этапах исследования в зависимости от объема введенного кардиоплегического раствора

Мы констатировали тенденцию к уменьшению трансфузий гомологичной крови и достоверные отличия в переливании свежезамороженной плазмы в исследуемой группе (рис. 8).

Уменьшение в группе исследования объема «Кустодиола» до 1000 мл позволило увеличить

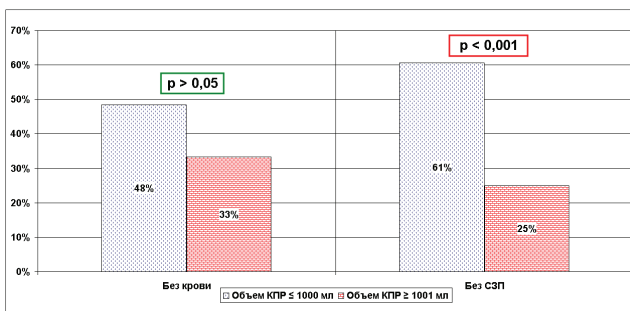


Рис. 8. Отсутствие потребности в проведении трансфузии крови и свежезамороженной плазмы в группах исследования

количество пациентов без использования гомологичной крови и свежезамороженной плазмы в 1,5 и 2,4 раза соответственно. Хорошо известно, что использование донорской крови и ее компонентов представляет опасность, так как оно всегда вызывает ятрогенное поражение. Имеется большое количество побочных эффектов и осложнений, таких как передача тяжелых инфекционных заболеваний и синдром массивных трансфузий. Поэтому стремление к сокращению трансфузии крови и ее компонентов не вызывает сомнений [38].

В госпитальном периоде умерла одна 80-ти летняя пациентка после сочетанной операции протезирования аортального и митрального клапанов в комбинации с коронарным шунтированием, что составило общую летальность 1,8%. Внутрисердечный этап вмешательства потребовал длительной перфузии и пережатия аорты: 184 и 134 минуты соответственно. Смерть наступила на седьмые сутки от полиорганной недостаточности. По данным патологоанатомического исследования признаков периоперационного повреждения миокарда не обнаружено.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что кардиоплегический раствор «Кустодиол» в объеме до 1000 мл при однократном введении обеспечивает полноценную противоишемическую защиту миокарда при коррекции клапанной патологии сердца, в том числе в сочетании коронарным шунтированием.

Малообъемная методика использования раствора «Кустодиол» не повышает потребность в использовании катехоламинов и временной электрокардиостимуляции. Это является подтверждением того, она не повышает риск интраоперационного повреждения кардиомиоцитов.

Применение меньших объемов «Кустодиола» способствует уменьшению потребности в трансфузии крови и ее компонентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Podesser B.K., Chambers D.J. (Editors) New Solutions for the Heart An Update in Advanced Perioperative Protection. – 2011, Springer Verlag 287 p.
2. Положий, Дмитрий Николаевич. Сравнительная оценка эффективности защиты миокарда

с применением раствора Бретшнайдера и кровяной кардиopleгии при хирургической коррекции клапанной патологии и ИБС: дис. канд. мед. наук: 14.03.03 / Положий Д. Н. – Москва, 2013. – 140 с.

3. Семеновский, М.Л. Клиническая оценка эффективности кардиopleгического раствора внутриклеточного типа Кустодиола при длительном выключении сердца из кровообращения / М.Л. Семеновский, В.В. Соколов, Е.В. Ковалева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1998. – № 4 – С. 20-23.

4. Углова Елена Владимировна. Защита миокарда при операциях на сердце с искусственным кровообращением у детей первого года жизни: автореф. дис. докт. мед. наук : 14.01.20. Углова Е.В. – Новосибирск., 2011. – 36 с.

5. Шумаков, В.И., Семеновский М.Л., Козлов И.А., Крупенников М.Ю. Первый клинический опыт использования «Кустодиола» для интраоперационной защиты миокарда / В.И. Шумаков, М.Л., Семеновский, И.А. Козлов, М.Ю. Крупенников // В кн.: Тезисы докладов 1-ой научной конференции сердечно-сосудистых хирургов Украины. Киев, 5-6 октября 1993 г., с. 107.

6. Edelman, J.J.B. Custodiол for myocardial protection and preservation: a systematic review / J. J. B. Edelman, M. Seco, B. Dunne et al. // Cardiothorac. Surg. – 2013. – № 2. – P. 717-728.

7. Salerno, T.A. Myocardial protection / T.A. Salerno, M. Ricci. – New York.: Blackwell Publishing, 2004. – 323 p.

8. Инструкция по медицинскому применению препарата кустодиол [Электронный ресурс]. – Режим доступа – <http://кустодиол.рф/instruction.php>.

9. Беркинбаев, С.Ф. Стандартизация объема перфузии «Кустодиола» для эффективной кардиopleгии в эксперименте / С.Ф. Беркинбаев, Р.С. Кузденбаева, М.А. Туребеков и др. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2009. – № 4 (24). – С. 103-109.

10. Лоскутов, О.А. Оценка эффективности кардиopleгического раствора Бретшнайдера при аорто-коронарном шунтировании / О.А. Лоскутов // Украинський журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. – 2013. – Том 14. – № 1. – С. 95-98.

11. Чичерина, Н.И. Защита миокарда при выполнении коронарного шунтирования с использованием модифицированной методики кардиopleгии раствором «Кустодиол» / Н.И. Чичерина, И.Н. Чичерин, А.С. Редикульцев, В.Р. Пинегин // Медицинский Альманах. – 2013. - № 4. – С. 42-45.

12. Arslan A. Low-Dose Histidine-Tryptophane-Ketodlutarate for Myocardial Protection / A. Arslan, A. Sezgin, B. Gultekin et al. // Transplantation Proceeding. – 2005. -Vol. 37. - P. 3219-3222.

13. Braathen, B. One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: A prospective randomized study / B. Braathen, A. Jeppson, H. Schersten et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Vol. 141. - № 4 – P. 995 – 1001.

14. Savini C. Myocardial Protection Using HTK Solution in Minimally Invasive Mitral Valve Surgery / C. Savini, N. Camurri, A. Caselli et al. // Heart Surg Forum. – 2005. –Vol.8. - № 1. – P. 25-27.

15. Scarscia, G. Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia / G. Scarscia, P. Guida, C. Rotunno et al. // Perfusion. – 2011. – Vol. 26. - № 5. – P. 428-434.

16. Viana, F.F. Custodiол versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience / F. F. Viana, W. Y. Shi, P. A. Hayward et al. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2013. - № 43. – P. 526-532.

17. Lindner, G. Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophane-ketoglutarate – a retrospective study / G. Lindner, B. Zapletal, Ch. Schwarz et al. // J. of Cardiothoracic Surgery. – 2012. - № 7. – P. 1-5.

18. Scott, D.A., Tung HM, Slater R. Perioperative Hemoglobin Trajectory in Adult Cardiac Surgical Patients / D. A. Scott, H. M. Tung, R. Slater // J. Extra. Corpor. Technol. – 2015. – Vol. 47. – № 3. – P. 167-173.

19. Полетаев, Игорь Владимирович. Интраоперационная защита миокарда кровяной и кристаллоидной кардиopleгией при хирургическом лечении приобретенных пороков сердца: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.20. / Полетаев И.В. – Саратов., 2011. – 140 с.

20. Крупенников, Михаил Юрьевич. Кардиopleгия внутриклеточным раствором при операциях на сердце с искусственным кровообращением: автореф. канд. мед. наук : 14.00.41 / Крупенников М. Ю. – Москва., 1997. – 140 с.

21. Clinical Trials. Custodiол-HTK Solution as a Cardioplegic Agent. [Электронный ресурс]. – Режим доступа – <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0168109>.

22. Хенсли-мл. Ф.А. Практическая кардиоанестезиология / Ф.А. Хенсли-мл, Дональд Е. Мартин, Гленн П. Грэвли. – М. : МИА 2008. – 1104 с.

23. Бунятян А.А. Руководство по кардиоанестезиологии / А.А. Бунятян, Н.А. Трекова, А.А. Еременко. – М.: МИА, 2015. – 704 с.
24. *Mebazaa, A.* Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery / A. Mebazaa, A. A. Pitsis, A. Rudiger et al. // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – № 2. – P. 201-2015.
25. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. // Второе издание, исправленное. / Под ред. К.М. Лебединского. СПб.: изд-во «Человек», 2015. – 1076 с.
26. *Яворовский, А.Г.* Современные подходы к интраоперационной диагностике и лечению синдрома низкого сердечного выброса при кардиохирургических операциях / А.Г. Яворовский, Е.В. Флеров, В.А. Сандриков, А.А. Бунятян // *Анестезиология и реаниматология*. – 2006. – № 5. – С. 5–10.
27. *Bennett, M.J.* Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass (and renal outcome) using two systems of extracorporeal circulation: a retrospective review / Bennett, M. J., Cha Rajakaruna, S. Bazerbashi et al. // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 16 – № 6. – P. 760-764.
28. *Корнилов, И.А.* Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины. Часть I / И.А. Корнилов, Д.Н. Пономарев, В.А. Шмырев, А.А. Скопец и соавт. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 57-69.
29. *Корнилов, И.А.* Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины (часть 2) / И.А. Корнилов, Д.Н. Пономарев, В.А. Шмырев, А.А. Скопец и соавт. // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2016. – Т. 13. – № 3. – С. 29-42.
30. *Ferguson, Z.G.* Evidence-based medicine and myocardial protection – where is the evidence? / Z.G. Ferguson, D.E. Yarborough, B.L. Jarvis, J.J. Sistino // *Perfusion*. – 2015. – Vol. 30. – № 5. – P. 415-422.
31. *Murphy, G.S.* Optimal Perfusion During Cardiopulmonary Bypass: An Evidence-Based Approach / G.S. Murphy, E.A. Hessel II, R.C. Groom // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108. – № 5. – P. 1394–417.
32. *Трекова, Н.А.* Клинические аспекты динамики лактата крови во время операций на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения / Н.А. Трекова, Б.А. Аксельрод, И.И. Юдичев и др. // *Анестезиология и реаниматология*. – 2016. – Том 61. – № 5. – С. 324-329.
33. *Ranucci, M.* Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome / B. De Toffol, G. Isgrò et al. // *Critical Care*. – 2006. – Vol. 10. – № 10. – R167.
34. *Kim, J.T.* The Effect of Cardioplegic Solution-Induced Sodium Concentration Fluctuation on Postoperative Seizure in Pediatric Cardiac Patients / J. T. Kim, Y. H. Park, Y. E. Chang et al: // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 91. – № 6. – P. 1943–1948.
35. *G. Lindner, B. Zapletal, Ch. Schwarz et al.* // *J. of Cardiothoracic Surgery*. – 2012. - № 7. – P. 1-5.
36. *Анестезиология и реаниматология. Руководство для врачей / под ред. проф. Ю.С. Полушина.* – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 720 с.
37. *Thygesen, K., / R. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe et al.* Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. № 16. – P. 2020-2035.
38. *Воробьев, А.И.* Острая массивная кровопотеря. / А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, Е.М. Шулутко, С.А. Васильев М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 176 с.

Т.А. Истомин

Тел. +7-921-440-70-98;

E-mail: istomin.tamerlan@mail.ru

И.С. Курапеев

Тел. +7-921-945-17-94;

E-mail: ikurapeev@gmail.com

Т.А. Истомин, И.С. Курапеев, Ю.Б. Михалева, Е.В. Суборов, И.А. Доманская, Г.Н. Васильева. Малообъемная кардиоплегия раствором «Кустодиол» при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. – 2017. – Т.9. – № 1. – P. 59-67.

**LOW-VOLUME CARDIOPLEGIA BY «CUSTODIOL» SOLUTION
IN CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS***T.A. Istomin, I.S. Kurapeev, Y.B. Mihaleva, E.V. Suborov, I.A. Domanskaya, G.N. Vasilieva*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

The study presents the results of quality assessment of antiischemic myocardial protection by low-volume method of cardioplegia by «Custodiol» solution during operations with cardiopulmonary bypass. The study involved 57 patients who underwent different cardiosurgery operations with cardiopulmonary bypass. The patients were divided into two groups on the basis of the volume of cardioplegic solution. Research group (Group № 1) consists of 33 patients who were administered «Custodiol» in low volume limited by 1000 ml. The control group (Group № 2) consists of 24 patients who were administered standart volume of the solution corresponding to the manufacturer's instructions: 1 ml per 1 g of myocardial mass during 6-8 minutes. The results has indicated that the use of low volume of cardioplegic «Custodiol» in a single administration manner provides a complete antiischemic protection of the myocardium during the correction of valvular heart disease, including combination with coronary artery bypass grafting. Usage of low volume «Custodiol» solution method does not increase the need of inotropic and vasopressor usage and pacing time. The use of low volumes of «Custodiol» helps to reduce transfusion requirements of blood and its components.

Keywords: myocardial protection, cardioplegia, cardioplegic solution, Custodiol**Authors**

T.A. Istomin

Tel. +7-921-440-70-98;

E-mail: istomin.tamerlan@mail.ru

I.S. Kurapeev

Tel. + 7-921-945-17-94;

E-mail: ikurapeev@gmail.com

T.A. Istomin, I.S. Kurapeev, Y.B. Mihaleva, E.V. Suborov, I.A. Domanskaya, G.N. Vasilieva. Low-volume cardioplegia by «Custodiol» solution in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т.9. – № 1. – P. 59-67.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Б.П. Филенко, В.П. Земляной, П.А. Котков

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

Хирургическое лечение острой спаечной кишечной непроходимости представляет собой нерешенную проблему ввиду высокой частоты рецидивов заболевания. Целью данной работы явилось улучшение результатов лечения больных острой спаечной кишечной непроходимостью, путем усовершенствования методов профилактики ее рецидивирования. В работе изложены принципы лечебно-профилактического алгоритма, реализация которого у пациентов данной группы позволят добиться снижения частоты рецидивов заболевания и улучшения отдаленных результатов. Алгоритм предусматривает оперативное лечение с применением эндовидеохирургического доступа и дифференцированного подхода к применению профилактических противоспаечных средств. Наилучшие результаты получены при выполнении оперативного вмешательства по поводу спаечной болезни в плановом порядке, после разрешения приступа ОСКН консервативными мероприятиями.

Ключевые слова: спаечная болезнь, острая спаечная кишечная непроходимость.

Введение. Абдоминальная спаечная болезнь (СБ) – одна из наиболее актуальных и окончательно не решенных проблем современной хирургии органов живота. Первые упоминания о спаечной болезни относятся к периоду становления абдоминальной хирургии. В связи с развитием хирургических техник, методов общей анестезии, асептики и антисептики и, как следствие, ростом оперативной активности, спаечная природа непроходимости получила широкое распространение [1,2]. По поводу СБ ежегодно в хирургических стационарах лечится не менее 1% оперированных больных, у 50-75% из которых развивается острая спаечная кишечная непроходимость (ОСКН), смертность от которой колеблется в пределах 13-55% [3,4,5,6]. В подавляющем большинстве случаев основным методом оперативного лечения таких пациентов является лапаротомия с последующим тотальным адгезиолизисом. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что нередко травматичность оперативного доступа значительно превышает объем операционных находок [7,8]. Оперативное лечение приводит к прогрессированию спаечного процесса (СП) в брюшной полости, рецидивам ОСКН, повторным оперативным вмешательствам [6]. Единая точка зрения на использование имеющихся противоспаечных средств на сегодняшний день отсутствует. Таким образом, целью данного исследования является улучшение результатов лечения больных острой спаечной кишечной непроходимостью путем разработки алгоритма, направленного на профилактику ее рецидивирования.

Материал и методы. В основу исследования положен клинический анализ результатов лечения 260 больных, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней № 2 больницы Петра Великого с диагнозом ОСКН, в период с 2000 по 2015 г. Основную группу составили 105 пациентов в лечении которых использовался разработанный алгоритм профилактических мер, направленных на предупреждение рецидивирования спаечной болезни. В эту группу вошли 62 пациента (подгруппа 1А), оперированные в плановом порядке после консервативного разрешения ОСКН, а также 43 больных (подгруппа 1Б), которым оперативное вмешательство по поводу ОСКН выполнялось в экстренном или срочном порядке. У данной группы пациентов применялся разработанный лечебно-профилактический алгоритм, включавший широкое применение эндовидеохирургического доступа и обработку брюшной полости противоспаечными средствами, объем и характер которых зависел от выраженности спаечного процесса и зрелости соединительной ткани.

Противопоказаниями к малоинвазивным способам вмешательства, наряду с общими факторами, мы относили наличие перитонита, чрезмерное вздутие живота, наличие обширных послеоперационных вентральных грыж, исключающих возможность лапароскопических манипуляций в условиях ограниченного рабочего пространства. Установка оптического троакара осуществлялась открытым способом после предварительной эхолокации участков париетальной брюшины, свободных от СП. По-

сле ревизии брюшной полости принималось решение о возможности выполнения оперативного вмешательства лапароскопическим путем. Конверсия доступа осуществлялась при грубых рубцовых сращениях в брюшной полости, необходимости резекции участков нежизнеспособной кишки, а также её интубации.

Объем оперативного вмешательства определялся результатами интраоперационной ревизии брюшной полости и варьировал от рассечения единичных сращений до тотального адгезиолизиса, резекции тонкой кишки, формирования обходных анастомозов. У пациентов основной группы хирургическое вмешательство заканчивалось обработкой брюшной полости одним из противоспаечных средств. При наличии показаний проводилась назогастроинтестинальная интубация тонкой кишки.

Выраженность спаечного процесса в брюшной полости оценивалась согласно индексу брюшинной адгезии (РАI - peritoneal adhesion index), принимавшему значения от 1 до 30 [9].

Единичные сращения, штрانки (РАI≤3), рассеченные лапароскопически, исключали необходимость проведения противоспаечных мер. Это объясняется малой травматичностью как оперативного доступа, так и оперативного приема, когда вероятность развития клинически значимого спаечного процесса крайне мала.

Если в брюшной полости определялся локальный спаечный процесс по типу плоскостных, пленчатых или "паутиных" межкишечных сращений ($3 < \text{РАI} \leq 10$) в качестве профилактической меры, после их рассечения, брюшную полость обрабатывали противоспаечным гелем «Мезогель». При наличии обширных дефектов париетальной брюшины осуществлялось ее протезирование с применением мембраны «КолГара».

Выявление грубых фиброзных сращений по типу рубцовых (РАI>10) определяло необходимость проведения комплексной профилактики развития СП и рецидива ОСКН. Проведение массивного адгезиолизиса неизбежно приводит к значительной травме брюшинного покрова и сопровождается диффузной кровоточивостью. В таких условиях эффективность противоспаечных препаратов значительно снижается, а повторное, более грубое спайкообразование становится неизбежным. Резекция кишки в условиях кишечной непроходимости так же приводит в той или иной мере к контаминации брюшной полости, что способствует в дальнейшем развитию спаечного процесса и также снижает эффективность противоспаечных пре-

паратов. Для уменьшения выраженности послеоперационного СП использовался принцип механического разделения внутренних органов с помощью жидкостного барьера – принцип гидрофлотации. Для этого брюшная полость после промывания заполнялась 4% раствором икодекстрина – Адепт. Метод гидрофлотации в критический послеоперационный период формирования фибрина способствует разделению перитонеальных поверхностей, тем самым уменьшая возможность образования сращений. В качестве же профилактического мероприятия рецидивирования ОСКН в данном случае использовалась продленная назоинтестинальная интубация (НИИ), позволяющая фиксировать петли кишки развивающимися сращениями на зонде, реализуя т.н. принцип физиологической энтеропликации. В послеоперационном периоде назоинтестинальный зонд с каркасной целью сохранялся в течение не менее 11 суток, до стабилизации выпавшего фибрина. Т.о. петли кишки фиксировались в физиологическом положении, что исключало развитие ОСКН.

Во вторую группу (контроля) вошли 155 пациентов, поступивших в экстренном порядке с диагнозом ОСКН и лечившихся традиционными методами. Пациенты второй группы также были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 2А – 72 пациента, консервативное лечение приступа ОСКН у которых было успешным. После улучшения состояния они были выписаны для продолжения лечения у гастроэнтеролога; подгруппа 2Б – 83 пациента – оперированы по поводу ОСКН в экстренном или срочном порядке традиционным методом.

Обе группы (основная и контрольная) были сопоставимы по возрастному и половому признакам, общесоматическому фону. Отдаленные результаты лечения оценивались по частоте рецидивирования ОСКН, требующей госпитализации или повторного хирургического вмешательства, т.е. по частоте неудовлетворительных результатов.

Вычислялись средние величины количественных показателей, среднеквадратичные отклонения. Достоверность различий средних величин оценивали путем расчета критериев Краскела-Уоллиса и Стьюдента для 3-х и 2-х сравниваемых выборок соответственно (существенными считали различия, если р-показатель был меньше или равен 0.05).

Результаты. В рамках предложенного лечебно-диагностического алгоритма 62 пациента с ОСКН, разрешенной консервативными меро-

приятными (подгруппа 1А), после дообследования и подтверждения спаечной природы клинической симптоматики оперированы в плановом порядке. Из них 59 пациентам (95.1%) оперативное вмешательство и ревизия брюшной полости проводились лапароскопически. У 2 (3.1%) пациентов, ввиду наличия обширных послеоперационных вентральных грыж, операция начата со срединной лапаротомии. Также лапаротомный доступ был выполнен одному пациенту (1.8%) с множественными рубцами от перенесенных операций на передней брюшной стенке, у которого при ультразвуковом исследовании не удалось выявить подходящего акустического окна для установки оптического троакара.

В ходе лапароскопической ревизии оценивалась локализация и выраженность спаечного процесса в брюшной полости. При наличии единичного рубцового тяжа (8 пациентов – 12.9%) и локальном спаечном процессе (21 больной – 33.8%) осуществлено малоинвазивное оперативное пособие. В случае, если в ходе осмотра брюшной полости констатировался факт наличия распространенного спаечного процесса, грубых рубцовых изменений (30 больных – 48.3%), и в связи с необходимостью выполнения им продленной назогастроинтестинальной интубации, осуществлялась конверсия доступа – лапаротомия с последующим тотальным адгезиолизисом. У 2 пациентов в ходе адгезиолизиса были выявлены рубцовые тонкокишечные конгломераты, потребовавшие формирования обходных тонко-тонкокишечных анастомозов по типу бок-в-бок.

В лечении 43 пациентов подгруппы 1Б также использовались эндовидеохирургические технологии. Лапароскопический доступ был применен 19 раз (44.2%). У 24 больных (55.8%) оперативное лечение осуществлялось сразу лапаротомным доступом. В ходе лапароскопической ревизии оценивались выраженность спаечного процесса, наличие явлений странгуляции, нежизнеспособных участков кишки, определялась необходимость назогастроинтестинальной интубации. 11 пациентам (25.6%) с единичными сращениями или локальным спаечным процессом оперативный прием удалось осуществить эндовидеохирургическим путем – выполнен лапароскопический адгезиолизис. У 8 больных выявлены показания к конверсии, что и выполнено. Лапаротомия была осуществлена 32 (74,4%) пациентам. У 24 она ограничилась выполнением адгезиолизиса, в 6 случаях потребовалось выполнение резекции ущемленной не-

кротизированной петли тонкой кишки, дважды был сформирован обходной тонкокишечный анастомоз.

Пациентам основной группы во время операции проводились профилактические меры, направленные на предотвращение рецидивов ОСКН согласно разработанному лечебному алгоритму. Он зависел от оперативного доступа, выраженности спаечного процесса и объема оперативного вмешательства (табл. 1).

В подгруппе 2Б группы сравнения все пациенты (83 больных) были оперированы традиционными способами, в экстренном и срочном порядке, без использования противоспаечных средств. В 32 случаях выявлен ограниченный спаечный процесс: единичные рубцовые тяжи (8 пациентов), или локальные сращения (24 больных) с деформацией тонкой кишки по типу “двустволок”. У 39 пациентов обнаружены распространенные рубцово-спаечные изменения. После тотального адгезиолизиса в 7 случаях возникла необходимость в резекции тонкой кишки. У 5 больных сформирован обходной анастомоз.

Следует отметить, что существенных различий в средних значениях перитонеального индекса адгезии во всех сравниваемых группах оперированных больных выявлено не было: PAI составил 12.5 ± 8.1 , 13.3 ± 8.3 и 11.9 ± 9.0 для подгрупп 1А, 1Б и 2Б соответственно ($p > 0.05$).

Отдаленные результаты прослежены на глущину от 2 до 10 лет. Наилучшие результаты оказались у больных подгруппы 1А (62 пациента): рецидивы ОСКН, потребовавшие госпитализации, возникли у 6 пациентов (9.7%); один (1.6%) больной был повторно оперирован по поводу ОСКН. Из 43 оперированных из подгруппы 1Б рецидивы ОСКН возникли у 7 (16.2%) человек, повторно оперированы двое (4.7%). Таким образом, частота неудовлетворительных результатов лечения (рецидивов ОСКН) среди пациентов основной группы составила 12.3% (13 больных).

В контрольных подгруппах 2А и 2Б частота рецидивов ОСКН составила 43.1% и 31.3%, частота оперативных вмешательств – 23.3% и 22.9% соответственно. Суммарная частота благоприятных результатов среди пациентов контрольной группы составила 36.7%. Иными словами, получены статистически достоверные различия ($p = 0.0074$) в результатах лечения основной и контрольной групп

Использованные интраоперационные профилактические меры

Степень выраженности спаечного процесса	Оперативный доступ	Объем оперативного вмешательства	Профилактическая мера
Единичные спайки	Лапароскопический	Рассечение спаек	Не требовалось (12 пациентов – 11.4%)
	Лапаротомный	Рассечение спаек	Введение противоспаечных препаратов:
Локальный СП	Лапароскопический / лапаротомный	Рассечение спаек	Мезогель (29 пациентов – 27.7%); КолГара (7 пациентов – 6.7%).
Распространенный СП	Лапаротомный	Рассечение сращений, назоинтестинальная интубация	Физиологическая энтеропликация тонкой кишки с введением в брюшную полость противоспаечного раствора «Адепт».
Любая степень выраженности СП со странгуляционным некрозом тонкой кишки	Лапаротомный	Рассечение сращений, резекция кишки, назоинтестинальная её интубация	

Выводы.

1. Предшествующие оперативные вмешательства на органах брюшной полости у больных ОСКН, не являются противопоказанием к выполнению эндовидеохирургического доступа. Решение о возможности проведения лапароскопической операции принимается на основе анализа клинических данных, результатов УЗИ-исследования и интраоперационной ревизии.

2. Наилучшие результаты в лечении рецидивирующей ОСКН достигаются при консервативном разрешении эпизода декомпенсированного нарушения кишечного пассажа с последующим плановым оперативным лечением.

3. Разработанный лечебно-профилактический алгоритм, предусматривающий применение эндовидеохирургического доступа и дифференцированный подход к использованию профилактических мер позволил сократить частоту рецидивирования ОСКН почти в 3 раза - с 36.7% до 12.3% ($p < 0.05$).

Литература

1. *Адамян, Л.В.* Спаечный процесс в брюшной полости: история изучения, классификация, патогенез (обзор литературы) / Л.В. Адамян, А.В.

Козаченко, Л.М. Кондратович // Проблемы репродукции. – 2013. – № 6. – С. 7-13.

2. *Бойко, В.В.* Современные аспекты профилактики и лечения больных спаечной болезнью брюшины и ее осложнений / В.В. Бойко, И.А. Тарабан, В.Г. Грома и др. // Харьковская хирургическая школа. – 2013. – № 2. – С. 122-128.

3. *Акрамов, Э.Х.* Профилактика ранней острой кишечной непроходимости при деструктивных формах червеобразного отростка / Э.Х. Акрамов, К.В. Ручкина // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – С. 35.

4. *Беженарь, В.Ф.* Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза / В.Ф. Беженарь, Э.К. Айламазян, Е.Н. Байлюк и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11. № 2. – С. 90-101.

5. *Евтушенко, Д.А.* Профилактика спаечного процесса у больных, оперированных на органах брюшной полости / Д.А. Евтушенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14., № 4. – С. 459-461.

6. *Barmparas, G.* The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction / G. Barmparas, B.C. Branco, B. Schnuriger

et.al // J. Gastrointest. Surg. – 2010. – Vol. 14, № 10. – P. 1619-1628.

7. *Fisher, B.* Laparoscopic approach to small bowel obstruction / B. Fisher, D. Doherty // *Semin. laparoscopic surg.* – 2002. – № 1. – P. 40-42 .

8. *Gutt, C.N.* Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? / C.N. Gutt, T. Oniu, P. Schemmer et al. // *Surg. Endosc.* – 2004. – №. 18. – P. 898-906.

9. *Coccolini, F.* Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery / F. Coccolini, L. Ansaloni, R. Manfredi et. al. // *World J Emerg Surg.* – 2013. – №. 8. – P. 17-19.

П.А. Котков П.А.

Тел. +7 (906) 261-92-31

E-mail: kotkovdr@mail.ru

Б.П. Филенко, В.П. Земляной, П.А. Котков. Лечение и профилактика острой спаечной кишечной непроходимости // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 68-72.

TREATMENT AND RECURRENCE PREVENTION OF ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION

B.P. Filenko, V.P. Zemlyanoy, P.A. Kotkov

Summary. Surgical treatment of acute adhesive intestinal obstruction is an unsolved problem due to the high frequency of relapses. The aim of this work was to improve the results of treatment of patients with acute adhesive intestinal obstruction by preventive measures improvement. The paper set out the principles of curative and prophylactic algorithm, that can help to reduce the frequency of relapses and improve long-term results. The algorithm includes operative treatment using endovideosurgical access and differentiated approach to the use of preventive measures. The best results were achieved by performing planned surgical operations.

Keywords: adhesive disease, acute adhesive intestinal obstruction.

Authors

P.A. Kotkov

Tel. +7 (906) 261-92-31

E-mail: kotkovdr@mail.ru

B.P. Filenko, V.P. Zemlyanoy, P.A. Kotkov. Treatment and recurrence prevention of acute adhesive intestinal obstruction // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 68-72.

КЛИНИЧЕСКИЕ И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ИНФЕКЦИОННЫМИ ПРОЦЕССАМИ

А.Н. Мироненко¹, В.Л. Попов², О.А. Егорова¹

¹ Городская больница № 15

² Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области,
Санкт-Петербург, Россия

На примере двух клинических случаев повреждений челюстно-лицевой области и шеи указывается на необходимость привлечения специалиста челюстно-лицевого хирурга для работы в составе экспертной комиссии и разработки алгоритма с целью объективной оценки степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека при данном виде травмы.

Ключевые слова: повреждения челюстно-лицевой области, вред, причиненный здоровью человека, ранения шеи.

Исходя из требований Уголовно-процессуального кодекса РФ при расследовании противоправных деяний, связанных с причинением повреждений, является обязательным производство судебно-медицинской экспертизы для определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека. Однако, как показывает экспертный опыт, в ряде случаев судебно-медицинские эксперты сталкиваются с вопросами, требующими для своего решения познаний в сфере смежных клинических дисциплин, особенно это касается повреждений челюстно-лицевой области и шеи, сопровождающихся инфекционными процессами, в виду морфологического многообразия и частой генерализации воспалительного процесса с развитием септических форм воспаления у этой категории больных.

Одним из наиболее частых и закономерных осложнений травмы челюстно-лицевой области и шеи являются инфекционные осложнения. В тех случаях, когда возникают инфекционные осложнения, именно они определяют клиническую картину и окончательный исход повреждений [2,6,7,11].

Неадекватные лечебно-диагностические и организационные методы усугубляют тяжесть травматического процесса и, следовательно, усложняют судебно-медицинскую оценку травмы. В нашей экспертной практике мы неоднократно сталкивались со случаями, когда мнения клиницистов о тяжести травмы и ее последствиях входили в противоречие с судебно-медицинской оценкой вреда здоровью.

Цель нашего исследования: разработка критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека, у по-

страдавших с повреждениями челюстно-лицевой области и шеи.

Материалы и методы: 560 пострадавших: 443 мужчины и 117 женщин с отличающимися по тяжести повреждениями челюстно-лицевой области и шеи, осложнившихся различными по распространенности инфекционными процессами. 10 больных умерли. 555 пострадавших проходили лечение в стационаре гнойной челюстно-лицевой хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №15»; 5 являлись объектом комплексных судебно-медицинских экспертиз, проведенных в Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской области по поводу оценки степени вреда, причиненного здоровью человека при повреждениях челюстно-лицевой области и шеи, сопровождающихся воспалительными процессами.

Распределение больных по полу и возрасту представлено на рис. 1.

Как видно из рисунка, преобладали мужчины трудоспособного возраста 30 – 39 лет.

В основном преобладала травма тупыми предметами – 540 случаев (96,4%). Повреждения острыми предметами наблюдались у 15 пострадавших (2,7%). В 4-х случаях (0,7%) отмечались огнестрельные повреждения и у одного пострадавшего (0,2%) – ранение из пневматического оружия.

Структура сопутствующей патологии представлена на рис. 2.

Инфекционные осложнения варьировали в широких пределах от локальных нагноительных процессов и, заканчивая распространением инфекционного процесса в клетчаточные пространства за пределы челюстно-лицевой

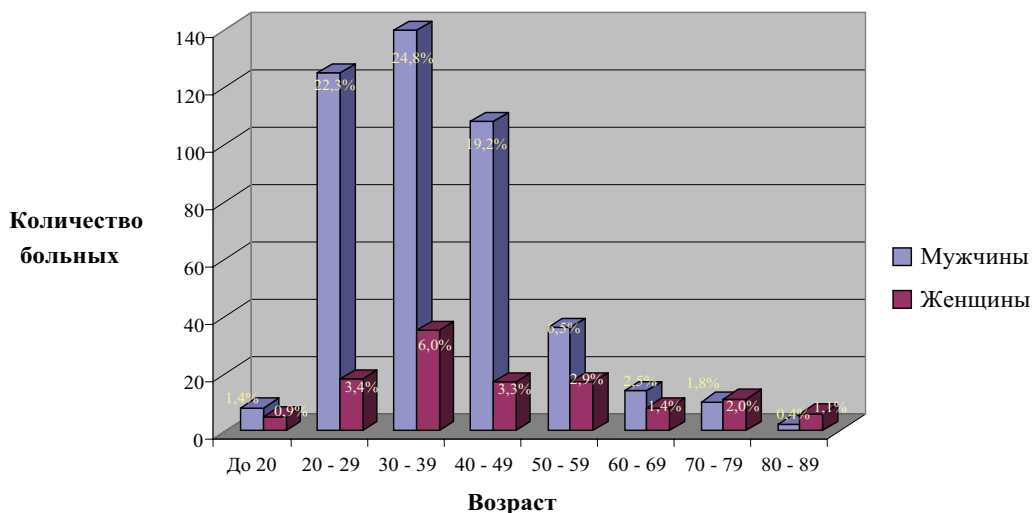


Рис. 1. Распределение больных по полу и возрасту

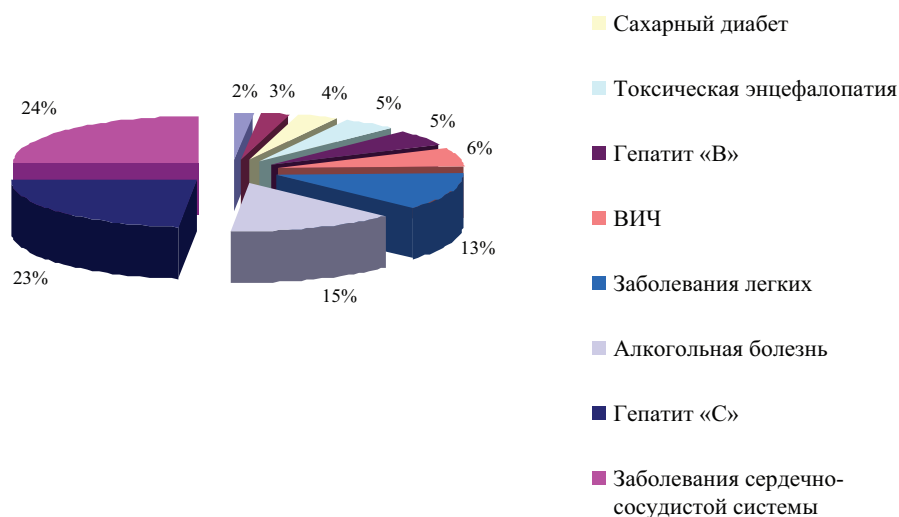


Рис. 2. Структура сопутствующей патологии

области и шеи, в частности – в средостение с последующей генерализацией инфекции и смерти от сепсиса.

Во всех этих случаях производилось хирургическое пособие, однако оно не всегда было адекватным и своевременным, что затрудняло судебно-медицинскую оценку тяжести вреда, причиненного здоровью человека в результате травмы. В связи с выше изложенным, обращают внимание 2 примера из клинической и экспертной практики.

Пример 1. К. 37 лет, доставлен в хирургический стационар в первые часы после удара ножом в область шеи. При поступлении: гори-

зонтальная линейная рана длиной 2 – 2,5 см в передней области шеи в проекции перстневидного хряща; подкожная эмфизема. При неполной ревизии раны обнаружено повреждение трахеи. Края раны трахеи разведены и в её просвет установлена трахеостомическая канюля. Предписано динамическое наблюдение реаниматолога. В течение четырех суток состояние больного стабильное, однако, отмечалось психомоторное возбуждение, больной агрессивен. Лечение: антибактериальная терапия, перевязки раны шеи, санация трахеостомической трубки. На пятые сутки после ранения состояние резко ухудшилось: произошла остановка дыхания и

сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия оказались неэффективны. Констатирована биологическая смерть.

Судебно-медицинское исследование трупа показало наличие колото-резаной раны передней области шеи с повреждениями трахеи, пищевода и позвоночника, проникающей в просвет трахеи, пищевода и в позвоночный канал. Осложнения: медиастинит, трахеит, эзофагит и лептоменингит. Таким образом, смерть К., 37 лет, последовала в результате колото-резаного ранения передней области шеи с повреждением трахеи, пищевода, позвоночника, осложнившегося гнойным трахеитом, эзофагитом, медиастинитом, лептоменингитом, интоксикацией и полиорганной недостаточностью. По признаку опасности для жизни данное повреждение расценивается как тяжкий вред, причиненный здоровьем человека.

На всех этапах оказания медицинской помощи К. были допущены недостатки, а именно: не выполнен полностью комплекс диагностических мероприятий, включающих рентгенологическое исследование шеи, эндоскопические исследования (бронхоскопия, эзофагоскопия) при первичной хирургической обработке ранения. Не проведены ревизия задней стенки трахеи, пищевода, что впоследствии было выявлено на аутопсии. Недооценка степени тяжести общего состояния пострадавшего с ранением трахеи привела к неправильной тактике его лечения в послеоперационном периоде. Недостатки медицинской помощи, несомненно, привели к развитию инфекционных осложнений и наступлению смерти пострадавшего.

Средняя летальность при повреждениях и осложнениях, подобным, имевшимся у К., по литературным данным, составляет 30–40% [3,4,8]. Поэтому своевременная адекватная медицинская помощь пациенту могла бы повысить шансы благоприятного исхода травмы [5, 10]. Смерть К. находится в прямой причинной связи с полученным им колото-резаным ранением шеи, а недостатки медицинской помощи являются условием развития осложнений и состоят в не прямой, опосредованной причинно-следственной связи с летальным исходом.

Согласно данным литературы ранения шеи, сопровождающиеся повреждением трахеи и пищевода, осложняются шоком и нарушением сознания и последующими гнойными осложнениями [8]. Пострадавшие должны находиться под постоянным наблюдением дежурного врача-реаниматолога. При проведении первичной хи-

рургической обработке раневой канал должен быть исследован на всем своем протяжении, иссечены нежизнеспособные разможенные участки краев раны трахеи для полноценного заживления повреждения трахеи, осуществлено дренирование послеоперационной раны [1,9].

При повреждении пищевода следует обеспечить зондовое питание: оно обязательно, так как в противном случае происходит инфицирование паравerteбральной (околопозвоночной) клетчатки и заднего средостения с последующим развитием медиастинита. Таким образом, многочисленный комплекс недостатков оказания медицинской помощи явился условием развития осложнений и способствовал наступлению летального исхода.

Колото-резаное ранение передней области шеи с повреждением трахеи, пищевода и позвоночника является опасным для жизни в момент его причинения. При трактовке причины смерти есть основания считать наличие прямой причинной связи между ранением и смертью. Вместе с тем, были допущены дефекты диагностики: не диагностированы повреждения пищевода и позвоночника, не исследован раневой канал. Несомненно, все эти дефекты отрицательно повлияли на состояние здоровья человека и ускорили наступление его смерти, однако при дать им самостоятельное значение в наступлении смертельного исхода нет достаточных оснований, поскольку тяжесть состояния больного определялась опасностью для жизни первичной травмы и ее закономерно возникшими инфекционными осложнениями.

Больной Г., 35 лет поступил в отделение челюстно-лицевой хирургии в тяжелом состоянии на 7-е сутки после бытовой травмы – удар кулаком в левую щечную область. При поступлении температура тела – 38 – 39°C, пульс – 90 ударов в минуту, слабого наполнения, кожные покровы бледные, покрытые холодным липким потом; жалобы на общую слабость, резкие боли в области тела и угла нижней челюсти слева, ограничение открывания рта, болезненное глотание, поперхивание. В клиническом анализе крови определялся выраженный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, появление незрелых форм лейкоцитов, ускоренное СОЭ. Из анамнеза выяснено, что на 5-сутки после травмы пациент обращался к хирургу-стоматологу в связи болями в области 37, 38 зубов. Произведена экстракция 37, 38 зуба, улучшения состояния не наступило: в течение 2-х суток появился и начал усиливаться отек в подчелюстной области слева, ко-

торый распространился на подподбородочную область и подчелюстную область справа. Пострадавший госпитализирован в хирургическое отделение многопрофильной больницы, где был диагностирован перелом нижней челюсти слева, осложненный флегмоной околочелюстной локализации, а затем переведен в специализированное отделение гнойной челюстно-лицевой хирургии, где были выявлены отек и инфильтрация в подчелюстных областях с обеих сторон, распространяющиеся на передне-боковые поверхности шеи более выраженные слева, ограничение открывания рта до 2 см, а также, инфильтрат и гиперемия слизистой оболочки передней небной дужки слева, подвижность отломков нижней челюсти в области левого угла.

Рентгенологическое исследование показало наличие оскольчатого нарушения целостности костной ткани нижней челюсти в зоне отсутствующих 34 и 38 зубов. Линия перелома нижней челюсти проходила в косом направлении от альвеолярного отростка нижней челюсти в области отсутствующего 38 зуба вправо к лунке 34 по краю нижней челюсти. Наблюдалось увеличение тени заглоточного пространства шеи и средостения.

Установлен диагноз: оскольчатый перелом нижней челюсти слева в области 38 зуба. Острый травматический остеомиелит нижней челюсти слева. Флегмона дна полости рта, подчелюстных пространств с двух сторон, крылочелюстного, окологлоточного пространства слева, передне-боковых пространств шеи. Передне-задний медиастинит. Определены показания для проведения оперативного пособия под общим обезболиванием – вскрытия флегмоны глубоких клетчаточных пространств шеи. Имобилизация челюстей с применением шин невозможна ввиду множественного разрушения коронок зубов.

Фиброоптическая интубация происходила с большими техническими трудностями вследствие выраженного отека тканей дна полости рта и глотки. В ходе операции получено до 20 миллилитров зловонного гноя из дна полости рта, подчелюстных окологлоточных пространств. Произведена хирургическая санация полости рта: удалены разрушенные 18, 16, 25, 26, 28, 48, 47 и 46 зубы. В связи с гипоксемией больной был оставлен на длительной искусственной вентиляции легких в палате интенсивной терапии. Несмотря на проводимое лечение, состояние пострадавшего оставалось тяжелым без тенденции к улучшению, самостоятельное дыхание не восстанавливалось. На третьи сутки пребывания в стационаре и на 9-е после травмы

констатирована атоническая кома вследствие гипоксической энцефалопатии. При компьютерно-томографическом исследовании наблюдались диффузные изменения ткани головного мозга.

На 10-е сутки пребывания в стационаре и на 17-е сутки после травмы, несмотря на комплекс реанимационных мероприятий, наступила смерть больного от прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности на фоне интоксикации.

Посмертный диагноз: основной: оскольчатый перелом нижней челюсти слева в области 38 зуба. Острый травматический остеомиелит нижней челюсти слева. Флегмона дна полости рта, подчелюстных пространств с двух сторон, крылочелюстного, окологлоточного пространства слева, передне-боковых пространств шеи. Постгипоксический синдром. Осложнения: правосторонний пневмоторакс, интоксикация.

Непосредственная причина смерти; отек головного мозга, прогрессирующая полиорганная недостаточность в результате интоксикации.

В ходе судебно-медицинского исследования трупа пострадавшего обнаружены множественные кровоизлияния в толще Варолиева моста и передней трети продолговатого мозга, отек в области IV желудочка головного мозга; гнойный фаринготрахеит с отеком голосовых складок, двусторонняя сливная бронхопневмония.

Судебно-медицинский эксперт квалифицировал полученную Г. травму челюсти как средний степени тяжести вред, причиненный здоровью человека, однако, отягощающий, предрасполагающий к инфицированию линии перелома фон, а именно: наличие множественных несанированных очагов хронической инфекции в полости рта, негативные привходящие обстоятельства – не в полном объеме оказанная первая медицинская помощь, отсроченность специализированного лечения, обусловили развитие тяжелых гнойных осложнений перелома, которые определили неблагоприятное течение травмы нижней челюсти, реализовавшееся в смертельном исходе повреждения.

Выводы

1. При квалификации степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека необходимо учитывать развитие гнойно-септического осложнения, утяжеляющего течение травматической болезни.

2. Наличие в действующих «Медицинских критериях» пунктов 6.2.7 (об угрожающем для жизни гнойно-септическом состоянии) и 25 (об оценке дефектов оказания медицинской помо-

щи как причинении вреда здоровью) позволяет четко оценить степень тяжести вреда, причиненного здоровью человека в случаях осложнения травмы челюстно-лицевой области и шейными воспалительными процессами.

3. Привлечение специалиста челюстно-лицевого хирурга к работе экспертной комиссии в таких случаях является обязательным.

4. Разработка алгоритма оценки степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека при повреждениях челюстно-лицевой области и шеи, осложнившихся инфекционными процессами, является насущно необходимой, так как позволит ликвидировать разрыв между практическими потребностями и возможностями судебно-медицинской экспертизы.

Литература

1. Алгоритмы диагностики и лечения в хирургии / Р.Б. Мак-Интайр, Г.В. Стигманн, Б. Айсман; пер. с англ. под ред. В.Д. Федорова, В.А. Кубышкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 744 с.

2. Вермель И.Г., Ковалев М.И., Хоркунов А.С. К оценке степени тяжести травм с инфекционными осложнениями. // Судебно-медицинская экспертиза. – 1994. – Т. 37, №3. – С. 10 – 13.

3. Говорун М.И., Горохов А. Повреждения ЛОР-органов и шеи в мирное и военное время: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 126 с.

4. Егорова О.А. Особенности диагностики медиастинита, осложняющего механические по-

вреждения органов шеи // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 42, № 1. – С. 60 – 61.

5. Зенгер В.Т., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. Хирургия повреждений гортани и трахеи. – М.: «Медкнига», 2007. – 364 с.

6. Комментарий к нормативным правовым документам, регистрирующим порядок определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека. Изд. «Юр. Центр. Пресс.», СПб, 2008. – 213 с.

7. Попов В.Л., Скрижинский С.Ф., Егорова О.А. Особенности оценки повреждений шеи и зубочелюстной системы, осложнившихся инфекционными процессами // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – Т. 53, №4. – С. 15 – 18.

8. Слесаренко С.С., Агапов В.В., Прелатов В.А. Медиастинит. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 200 с.

9. Трунин Е.М., Михайлов А.П. Лечение ранений и повреждений шеи. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. – 160 с.

10. Gatterer M.S., Toon R.S., Ellestad C, McFee A.S., Rogers W., Macj J.W., Trinkle K.J., Grover F.L. Management of blunt and penetration external esophageal trauma. // J.Trauma. – 1985. – Vol. 25, №8. – P. 784 – 792.

11. Lukosiumas A., Kubilius R., Sabalis G., Keizeris T., Sakavicius D. An analysis of etiological factors for traumatic mandibular osteomyelitis // Medicina (Kaunas). – 2011. – Vol. 47, №7. – P. 380 – 385.

О.А. Егорова

Тел.: +7 921-916-01-24

E-mail: egorova_ohra@mail.ru

А.Н. Мироненко, В.Л. Попов, О.А. Егорова. Клинические и судебно-медицинские аспекты повреждений челюстно-лицевой области и шеи, сопровождающихся инфекционными процессами // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 73-78.

CLINICAL AND MEDICO-LEGAL ASPECTS OF INJURIES OF THE MAXILLOFACIAL AREA AND NECK, COMPLICATED BY INFECTIOUS PROCESSES

A.N. Mironenko¹, V.L. Popov², O.A. Egorova¹

¹ City hospital №15,

² Leningrad Region Forensic Medicine Expertise Bureau,
Saint-Petersburg, Russia

Two clinical cases of maxillofacial and neck injuries complicated by acute inflammatory processes demonstrated the necessity of involvement of the maxillofacial surgeon in expert commission and algorithm design.

Keywords: injuries of the maxillofacial region, the harm caused to health of the person injuries of the neck.

Authors

O.A. Egorova

Tel.: +7 921-916-01-24

E-mail: egorova_ohta@mail.ru

A.N. Mironenko, V.L. Popov, O.A. Egorova. Clinical and medico-legal aspects of injuries of the maxillofacial area and neck, complicated by infectious processes // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 1. – P. 73-78.

ОЦЕНКА ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ КАК ПРОБЛЕМЕ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

О.Ю. Кузнецова, И.Е. Моисеева

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

Распространенность остеопороза в России составляет около 10%, а в возрастной группе старше 50 лет достигает 25-35%. Роль врачей первичного звена здравоохранения в профилактике, диагностике и лечении этого заболевания достаточно высока, так как 80% пациентов обращается за медицинской помощью именно в учреждения первичной медико-санитарной помощи. В статье представлены результаты оценки осведомленности врачей общей практики (семейных врачей) о профилактике, диагностике и лечении остеопороза.

Ключевые слова: остеопороз, пожилые, общая врачебная практика, семейная медицина.

Остеопороз — системное заболевание, которое характеризуется снижением плотности и ухудшением качества кости и сопровождается повышением риска возникновения переломов. Распространенность остеопороза среди населения России составляет около 10%, а в возрастной группе старше 50 лет увеличивается до 25-35% [1].

К тяжелым осложнениям остеопороза относятся в первую очередь переломы позвонков и бедренной кости, что может явиться причиной тяжелой инвалидизации и смертности у лиц пожилого возраста.

Для предупреждения возникновения этих осложнений, необходимы мероприятия по профилактике, раннему выявлению и своевременному лечению этого заболевания. Поскольку 80% населения впервые обращается за медицинской помощью именно в учреждения первичной медико-санитарной помощи, роль врачей, работающих в амбулаторном звене здравоохранения в профилактике и раннем выявлении этого заболевания, достаточно высока. В связи с этим было проведено исследование по оценке осведомленности врачей общей практики о проблеме остеопороза, являющейся актуальной особенно для пожилых пациентов.

Цель исследования

Целью исследования была оценка информированности врачей общей практики о вопросах, касающихся эпидемиологии, диагностики и лечения остеопороза.

Материал и методы

Было проведено базисное тестирование 72 семейных врачей обучавшихся на циклах общего усовершенствования (ресертификационных)

кафедры семейной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Тесты представляли собой вопросы множественного выбора с пятью вариантами ответов, один из которых являлся правильным. Вопросы касались распространенности остеопороза в России, факторов риска, принципов диагностики, профилактики и лечения остеопороза.

Всего было включено 10 вопросов:

1. Какова распространенность остеопороза в России в возрастной группе старше 50 лет?
2. Какие из перечисленных факторов являются факторами риска остеопороза с высокой степенью доказательности (А)?
3. Какой метод визуализации состояния костной ткани является «золотым стандартом» в диагностике остеопороза?
4. Что такое FRAX?
5. Какие переломы являются самыми частыми при остеопорозе?
6. Основное клиническое проявление остеопороза?
7. Главный диагностический параметр остеопороза?
8. Какие упражнения рекомендуется включать в программу физических тренировок для профилактики и лечения остеопороза?
9. Каковы рекомендуемые дозы кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза в пожилом возрасте?
10. Какой препарат для лечения остеопороза влияет как на костеобразование, так и на костную резорбцию?

Тестирование было анонимным, однако врачей-слушателей просили указать их пол, возраст, должность, место работы, стаж работы.

Среди опрошенных врачей мужчины составили 35,2%, женщины – 64,8%. Средний возраст составлял 42,8 года (95% ДИ 40,02-45,58). Жителями Санкт-Петербурга были 76,5% опрошенных, 13,2% проживали в Ленинградской области, а 10,3% были иногородними.

88,7% врачей занимали должности семейных врачей (врача общей практики), 5,6% опрошенных работали терапевтами, столько же врачей занимали руководящие должности. В государственных лечебных учреждениях работали 84,5% опрошенных, в частных – 15,5%.

Средний стаж составлял 18 лет (95% ДИ 15,5-20,5), стаж по специальности «общая врачебная практика/семейная медицина» – 7,8 года (95% ДИ 6,5-9,2).

Результаты

9,7% опрошенных (7 врачей из 72) не дали правильного ответа ни на один вопрос. Максимальное число правильных ответов (7 из 10) дал один слушатель (1,4%), еще 3 человека (5,6%) правильно ответили на 6 вопросов из представленных 10.

Выяснилось, что многие врачи общей практики не знают, какова распространенность остеопороза: примерно одна треть опрошенных врачей считала, что распространенность остеопороза в возрастной группе старше 50 лет составляет менее 20%.

Осведомленность о факторах риска остеопороза была достаточно высокой, однако выделить факторы с высокой степенью доказательности (курение, низкий индекс массы тела) смогли менее половины опрошенных.

Информированность врачей общей практики о методах диагностики остеопороза оценивали с помощью вопроса «Какой метод визуализации состояния костной ткани является «золотым стандартом» в диагностике остеопороза?». Правильный ответ (аксиальная двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия – денситометрия) выбрали 47% слушателей. 21% опрошенных отметили количественную компьютерную томографию. Однако следует отметить, что 13% слушателей выбрали для диагностики остеопороза стандартную рентгенографию.

На вопрос «Какие переломы являются самыми частыми при остеопорозе?» 64% врачей ответили, что это переломы бедренной кости, тогда как правильный ответ (переломы позвонков) выбрали только 22% слушателей.

Из вариантов ответов на вопрос об основных клинических проявлениях остеопороза 40% врачей выбрали боль в метафизарных областях

длинных трубчатых костей, а 32% респондентов – боль в позвоночнике, не зависящую от положения тела. Правильный ответ (боль в позвоночнике в положении стоя) отметили только 15% врачей.

Меньше всего правильных ответов было получено на вопрос «Что такое FRAX?». Только 6 врачей (8%) указали, что это инструмент для оценки риска остеопоротических переломов.

На вопрос о дозах кальция и витамина D, рекомендуемых для профилактики остеопороза в пожилом возрасте, правильно ответили 49% респондентов.

В то же время большинство опрошенных врачей (74%) на вопрос о профилактике остеопороза с помощью физических упражнений дали неправильный ответ, указав, что пациентам необходимо рекомендовать упражнения со сниженной нагрузкой весом тела (например, плавание). Только 17% врачей отметили, что в качестве основы программы физических тренировок для профилактики остеопороза рекомендуются упражнения с нагрузкой весом тела, силовые упражнения и упражнения на тренировку равновесия.

Последующий анализ данных опроса не выявил зависимости числа правильных ответов от пола, возраста, стажа, занимаемой должности и места работы.

Обсуждение

Проведенный опрос продемонстрировал недостаточную информированность врачей общей практики в вопросах профилактики, диагностики и лечения остеопороза, а также отсутствие целостного представления об этом заболевании, несмотря на наличие национальных рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению данного заболевания [2]. Знания семейных врачей не носили системного характера, хотя данная проблема обсуждалась в рамках лекций и семинаров, включенных в программу цикла профессиональной переподготовки по специальности общая врачебная практика (семейная медицина). В какой-то мере это можно объяснить тем, что ведением пациентов с остеопорозом занимаются в основном узкие специалисты (ревматологи, эндокринологи, гинекологи), а доступность современной лучевой диагностики зачастую ограничена, особенно в регионах.

В то же время, в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология», утвержденным Приказом Министерства здравоохране-

ния Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №900н, «первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) больным ... первичным остеопорозом (постменопаузальный и сенильный) – по рекомендации врача-ревматолога или другого врача-специалиста». Кроме того, при наличии показаний врач общей практики должен направить больного в кабинет врача-ревматолога медицинской организации для оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи. При этом врачи общей практики обязаны предоставить выписку из медицинской документации больного, которая должна содержать диагноз заболевания (состояния), сведения о состоянии здоровья больного, проведенных диагностике и лечении с приложением результатов лабораторных, инструментальных и других видов исследований. Таким образом, врачи общей практики должны иметь достаточный уровень знаний об остеопорозе, факторах риска его развития, методах диагностики и принципах лечения.

Учитывая результаты данного исследования, можно утверждать, что существует необходимость более подробного рассмотрения проблемы остеопороза в рамках лекций и семинарских занятий, учитывая общие тенденции старения населения и увеличения доли лиц пожилого и старческого возраста, обращающихся за медицинской помощью в поликлиники. В такие занятия должна включаться демонстрация пациентов, имеющих факторы риска развития остеопороза, а также больных, имеющих последствия данного заболевания в виде переломов костей различных локализаций. Кроме того, необходимо включение докладов, посвященных данной проблеме на научно-практических конференциях, заседаниях профессиональных ассоциаций врачей общей

практики, особенно тех из них, которые оформляются в качестве образовательных мероприятий с целью получения кредитов.

Заключение

Высокая распространенность остеопороза в России и его социально-экономическая значимость, в первую очередь, обусловленная высоким риском переломов и инвалидизации пациентов пожилого возраста, диктуют необходимость расширения мероприятий по профилактике и раннему выявлению этого заболевания в условиях первичной медико-санитарной помощи. Врачи общей практики должны иметь настороженность в отношении остеопороза, особенно у больных старших возрастных групп, которые относятся к группам риска по возникновению этого заболевания. В настоящее время, как показало проведенное исследование, информированность семейных врачей в вопросах диагностики, профилактики и лечения остеопороза недостаточна. Это является основанием для выделения данной темы в отдельный блок учебной программы на всех циклах обучения врачей общей практики в рамках преподавания гериатрии, включая циклы профессиональной переподготовки, а также для разработки и проведения отдельных циклов тематического усовершенствования по проблеме остеопороза.

Литература

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010 // International osteoporosis foundation, 2011.— http://www.osteoporoz.ru/images/stories/St/russian_audit_ru.pdf (последнее посещение сайта – 13.06.2012).
2. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской.— 2-е изд., перераб. и доп.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.— 272 с.

О.Ю. Кузнецова
E-mail: oukuznetsova@mail.ru

О.Ю. Кузнецова, И.Е. Моисеева. Оценка осведомленности врачей общей практики об остеопорозе как проблеме пожилых пациентов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 79-82.

ASSESSMENT OF AWARENESS OF FAMILY PHYSICIANS
ABOUT THE OSTEOPOROSIS AS A PROBLEM OF ELDERLY

O.Yu. Kuznetsova, I.E. Moiseeva

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

The prevalence of osteoporosis in Russia is about 10%, and in the age group over 50 years – up to 25-35%. The role of primary care physicians in the prevention, diagnosis and treatment of this disease is high, because 80% of patients seeking medical help in primary health care. The article presents the results of the assessment of the awareness of the general practitioners (family doctors) on the prevention, diagnostics and treatment of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, elderly, general practice, family medicine.

Authors

O.Yu. Kuznetsova

E-mail: oukuznetsova@mail.ru

O.Yu. Kuznetsova, I.E. Moiseeva. Assessment of awareness of family physicians about the osteoporosis as a problem of elderly // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 79-82

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е.Г. Порошина¹, И.В. Вологодина², Е.В. Пестерева³

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий

³ Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербург, Россия

Целью исследования было изучить психологические особенности и качество жизни пациентов злокачественными новообразованиями, сочетанными с сердечно-сосудистой патологией. Обследован 81 пациент среднего возраста ($51,4 \pm 4,6$ лет), страдающий раком различной локализации. У 42 пациентов имелась сопутствующая сердечно-сосудистая патология. Группу сравнения составили 39 пациентов. Изучались особенности реагирования пациента на заболевание по тесту Тобол, уровень тревожности по шкале Спилбергера-Ханина, качество жизни по опроснику SF-36. Онкологические больные с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, в отличие от пациентов без кардиальной патологии, характеризовались более высокой тревожностью и более низкой оценкой качества жизни.

Ключевые слова: онкологический больной, кардиоонкология, отношение к болезни, качество жизни, тревожность.

В России, как и во всем мире, наблюдается тенденция роста заболеваемости злокачественными новообразованиями [1]. Среди онкологических пациентов выделяется группа больных, которые уже имеют в анамнезе болезнь с витальной угрозой в виде сердечно-сосудистой патологии и смогли к ней в той или иной степени адаптироваться, используя внутренние и внешние ресурсы для контроля собственного состояния и течения болезни. Онкологическое заболевание для данных людей является вторым заболеванием, которое несет в себе угрозу жизни [2].

Кардиологические и онкологические заболевания представляют собой разные по степени стрессогенности ситуации: заболевания сердечно-сосудистой системы воспринимаются большей частью больных как более контролируемые при помощи фармакотерапии благодаря развитой структуре терапевтических и реабилитационных мероприятий [3, 4]. Лечение же онкологических заболеваний нередко сопровождается ухудшением состояния больного, а эффект от терапии носит отсроченный характер. Кроме того, онкологические заболевания, несмотря на развитие медицинской науки и совершенствование медицинских технологий, воспринимаются современным обществом как более коварные, непонятные по сравнению с другими, также угрожающими жизни человека, хроническими забо-

леваниями, в том числе сердечно-сосудистыми [5]. Семантика диагноза, представления об этиологии, прогнозе и последствиях онкологического заболевания, длительное специфическое лечение обуславливают повторную психическую травматизацию выделенной категории пациентов.

Целью исследования явилось изучение психологических особенностей и качества жизни больных злокачественными новообразованиями с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материал и методы. Обследован 81 больной с различной локализацией злокачественного процесса (рак молочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, злокачественная лимфома) в возрасте от 45 до 64 лет. Средний возраст составил $51,4 \pm 4,6$ лет. Длительность онкологического заболевания составила $8,2 \pm 1,8$ мес. (95% ДИ 4,6-11,7). Критерием объединения больных с различной локализацией злокачественного процесса является сам факт онкологического заболевания. Больные исследовались на этапе подготовки к проведению повторной химиолучевой терапии. На предшествующем этапе лечения у всех обследованных больных признаков кардиотоксичности выявлено не было.

Первую группу (1 группа) составили 42 онкологических больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (ише-

мическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь). Вторая группа (2 группа) состояла из 39 онкологических больных без кардиальной патологии в анамнезе. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Обследование пациентов включало оценку клинического состояния, стандартную ЭКГ в 12 отведениях с расчетом скорректированного QT интервала (QTc). Корректированный QT интервал определялся по формуле Базетта у пациентов с синусовым ритмом и по формуле Саги у пациентов с фибрилляцией предсердий. В настоящее время удлинению интервала QTc в имеющейся литературе уделяется большое внимание как предиктору появления у больных жизнеугрожаемых аритмий. Вместе с тем, согласно имеющимся литературным данным в подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития внезапной сердечной смерти являются желудочковые тахикардии [6]. Всем пациентам проводилась трансторакальная ЭХОКГ (Vivid 7 Dimension Pro, Германия). Измерение фракции выброса осуществлялось по методу Simpson. Диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме.

Экспериментально-психологические методики были направлены на изучение особенностей реагирования пациентов на заболевание (ТОБОЛ) [7], оценку их психоэмоционального состояния (тест на тревожность Спилбергера-Ханина и скрининговая «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» – HADS) [8]. Для оценки качества жизни был выбран универсальный опросник SF-36, который широко используется при обследовании как больных онкологического, так и кардиологического профиля (SF-36) [9].

При проведении статистической обработки данных применялась описательная статистика, параметрические и непараметрические критерии сравнения. Результаты представлены в виде средних значений (\pm стандартное отклонение). Для сравнения количественных признаков использовался модуль Anova, тест Уилкоксона, U-критерий Манна-Уитни. Результаты принимались статистически значимыми при $P < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc).

Результаты. Из включенных в 1 группу больных у 18 (42,9%) была выявлена артериальная гипертензия (АГ) 1-2 степени, у 11 (26,2%) ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 13 (30,9%)

сочетание ИБС и АГ. У всех этих пациентов выявлялись нарушения сердечного ритма в виде одиночной наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии по результатам стандартного ЭКГ исследования. В 9 (21,4%) случаях у пациентов выявлялась фибрилляция предсердий. В 3 (7,1%) выявлено трепетание предсердий. Удлинение QTc было выявлено у 7 (16,7%) пациентов. У пациентов 2 группы по результатам стандартного ЭКГ исследования изменений выявлено не было. При проведении холтеровского мониторирования у всех пациентов 1 группы выявлены нарушения сердечного ритма в виде одиночной, парной наджелудочковой экстрасистолии. У 5 (11,9%) пациентов выявлена групповая наджелудочковая экстрасистолия. У 8 (19,1%) пациентов выявлена желудочковая экстрасистолия градаций 3-5 по Ryan.

При ультразвуковом исследовании сердца фракция выброса у всех обследованных больных была сохранена и составила у пациентов 1 группы $58,9 \pm 2,4$ (95%ДИ 57,2 – 63,6), $61,4 \pm 3,1$ (95%ДИ 59,2 – 64,8). Достоверного различия между группами не было. У 26 (61,9%) пациентов 1 группы выявлено утолщение стенок левого желудочка как проявление гипертрофии, связанной с имеющейся артериальной гипертензией. У этих же больных имелись признаки диастолической дисфункции по рестриктивному типу наполнения левого желудочка ($E/A > 2$).

Изучение особенностей реагирования пациентов на заболевание (ТОБОЛ) показало, что для 40,5% пациентов 1 группы характерно отношение к болезни без признаков нарушения психосоциальной адаптации с преобладанием эргопатического (Р) типа, указывающего на стремление больного, несмотря на болезнь, оставаться в сфере привычной активной деятельности, и гармоничного (Г) типа. Во 2 группе условно-адаптивное отношение к болезни выявлено у 46% больных и представлено анозогнозическим (З), эргопатическим (Р) и эргопатически-анозогнозическим (РЗ) типами, связанными с явной недооценкой злокачественности патологического процесса. Гармонический / реалистический (Г) компонент отношения к болезни имел более высокую степень выраженности в 1 группе ($p < 0,03$): онкологические больные с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией имели опыт болезни и знали «как себя вести» в роли больного. Анозогнозический (З) компонент, свидетельствующий о стремлении больного отбросить факт серьезности своего заболевания, был более высоко выражен во 2 группе ($p < 0,001$).

У 59,5% пациентов 1 группы диагностировано дезадаптивное отношение к болезни, которое было представлено преимущественно тревожным (Т), тревожно-неврастеническим (ТН) типами, что проявлялось в виде непрерывного беспокойства больного, его интересом к объективным данным (результатам анализов, заключениям специалистов), в страхе, что сердечно-сосудистая патология может быть препятствием своевременного прохождения химиолучевого лечения. У 54% пациентов 2 группы дезадаптивное отношение к болезни характеризовалось эргопатически-сенситивными (РС) и анозогнозически-сенситивными (ЗС) реакциями: у больных имелись опасения по поводу изменения отношений с окружающими в связи с их болезнью, и как защита – желание отбросить мысли о заболевании и продолжать жить привычной жизнью. При этом в структуре отношения к болезни у больных 1 группы достоверно выше выраженность тревожного (Т), ипохондрического (И), неврастенического (Н), дисфорического (Д) компонентов ($p < 0,001$), что проявлялось в поиске информации о заболевании и методах лечения, нетерпеливости в обследовании, беспокойстве в отношении возможных осложнений в связи с лечением, жалобами невротического регистра. У больных 2 группы был достоверно выше сенситивный (С) компонент отношения к болезни ($p < 0,02$), указывающим на уязвимость больного, на его озабоченность неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о болезни.

Исследование тревожности как состояния, характеризующего субъективно переживаемыми эмоциями напряжения, беспокойства, озабоченности, нервозности, сопровождаемыми активацией вегетативной нервной системы проводилось по шкале Спилбергера-Ханина. Результаты представлены на рис. 1.

Высокий уровень личностной тревожности выявлен у 76% больных, имеющих помимо онкологического заболевания коморбидную сердечно-сосудистую патологию (1 группа). Достигнутый уровень по шкале личностной тревожности среди пациентов 1 группы составил $49,54 \pm 8,5$ баллов (95%ДИ 46,351,2). В группе пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (2 группа) высокий уровень личностной тревожности выявлен в 36% случаев, у остальных больных выявлялась умеренная тревожность. Количество баллов составило $41,8 \pm 2,7$ (95% ДИ 38,6 – 43,5). В число пациентов с высоким уровнем личностной тревожности

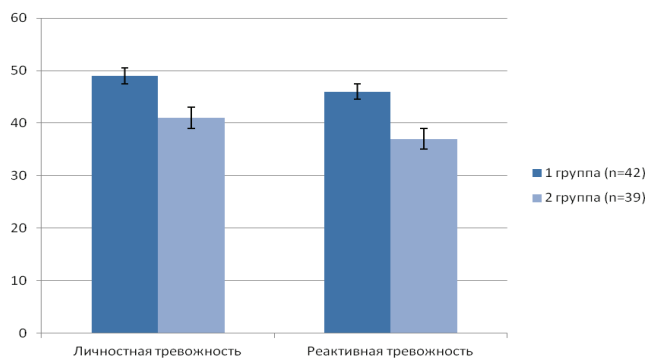


Рис. 1. Уровень реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера - Ханина

вошли больные раком прямой кишки с колостомой, имеющие наиболее высокие показатели. Выявлено достоверное различие между группами ($p < 0,05$). Уровень реактивной тревожности (РТ) – эмоциональной реакции на ситуацию лечения и всего, что с этим связано – в целом был достоверно выше в 1 группе больных ($p < 0,05$).

Оценка тяжести тревожных и депрессивных состояний («Госпитальная шкала тревоги и депрессии»), показала: выраженность тревоги на субклиническом уровне выявлена у 35,7% больных 1 группы и у 25,6% больных 2 группы, на клиническом уровне – у 14,% больных 1 группы и у 10,3% больных 2 группы. Высокая тревожность у онкологических пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может объясняться тем, что данной категории больных в меньшей степени присуща бессознательная психологическая защита в виде анозогнозии, они стремятся совладать с ситуацией при помощи сознательных копинг-стратегий [6]. У этих пациентов большой вклад в уровень повышенной тревожности вносит также сердечно-сосудистая патология, которая часто протекает без явных клинических симптомов.

В качестве примера на рис. 2 представляем клинический случай. Пациент 64 лет, страдающий раком предстательной железы с метастазами, поступил для проведения повторного курса химиолучевой терапии.

В течение 8 последних лет пациент страдал артериальной гипертензией. ИБС выявлена в течение 5 последних лет. Постоянная форма трепетания предсердий выявлялась в течение 3 последних лет. Обращали на себя внимание высокие значения уровня реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина: количество баллов по шкале реактивной тревожности составило 48 баллов, по шкале личностной тревожности – 53 балла. При поступлении на

стандартной ЭКГ – трепетание предсердий QTc в пределах нормальных значений – 430 мс. При проведении холтеровского мониторирования выявлена желудочковая экстрасистолия градация 5 (Ryan), 14 бессимптомных пароксизмов желудочковой тахикардии (рис. 1).

По результатам холтеровского мониторирования в течение суток наблюдалось удлинение QTc более 450 мс в течение 13 часов 53 минут (67,7 % времени). Таким образом, данные объективного исследования выявили жизнеугрожаемые нарушения сердечного ритма и удлинение скорректированного QT интервала, свидетельствующие о высоком риске внезапной смерти у этого пациента.

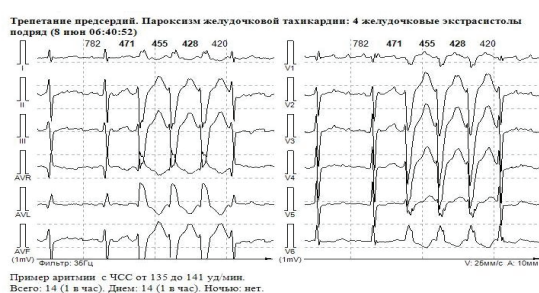


Рис 2. Фрагмент записи суточного ритма пациента 64 лет, страдающего раком предстательной железы с метастазами

Пациенту было рекомендовано лечение в условиях стационара кардиологического профиля с последующей повторной госпитализацией для проведения курса химиолучевой терапии после коррекции выявленных нарушений.

Усредненный показатель уровня депрессии в группах обследуемых пациентов находился в пределах нормативных показателей, однако у 12% пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией диагностировалась субклинически выраженная депрессия. Больные с депрессивными тенденциями отличались наибольшим уровнем тревожности ($p < 0,05$).

Исследование качества жизни, связанного с общим состоянием здоровья (SF-36), показало значимые различия между больными 1 и 2 групп по параметрам жизненной активности (VT): $48,3+5,5$ (95%ДИ 43,1-52,6 против $60,5+2,3$ (95% ДИ 54,8-62,1) соответственно ($p < 0,01$) и ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE) $35,2+10,1$ (95% ДИ 32,6-39,4) против $58,9+8,1$ (95% ДИ 51,8-62,7) соответственно ($p < 0,001$). Онкологические больные с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями ниже оценивают состояние своего здоровья, при этом они более

склонны отмечать снижение повседневной ролевой деятельности в результате влияния эмоционального состояния – можно предположить, что они более чувствительны к психосоматическим аспектам жизнедеятельности, что важно учитывать при оказании психологической помощи.

Анализ взаимосвязи качества жизни больного и его отношением к заболеванию показал обратную взаимосвязь между показателем жизненной активности (VT) у больных 1 группы и тревожным (T) ($p < -0,001$), неврастеническим (H) ($p < -0,01$) компонентами отношения к болезни: непрерывное беспокойство в отношении неблагоприятного течения болезни и возможных осложнений, психоэмоциональное напряжение, лабильность настроения обуславливали психическую истощаемость больного. Во 2 группе обнаружена прямая взаимосвязь между ролевой активностью (RF) и анозогностическим (З) компонентом отношения к болезни ($p < -0,001$): пациенты ниже оценивали влияние физического состояния на свое ролевое функционирование за счет отрицания серьезности заболевания.

Обсуждение. Имеющиеся в отечественной и зарубежной литературе данные свидетельствуют о том, что в развитии онкологического заболевания большую роль играют психологические особенности пациентов [7, 10, 11]. В проведенном нами исследовании в отношении к болезни онкологических пациентов без кардиальной патологии (2 группа) преобладала тенденция к анозогностии, указывающая на стремление больного отбросить факт серьезности своего заболевания, что позволяло ему более высоко оценивать свое качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Необходимым условием адаптации к болезни и лечению для данных больных является, прежде всего, принятие злокачественного характера заболевания.

Нами не найдено работ, посвященных изучению психологического статуса у пациентов, имеющих сочетание онкологического заболевания и кардиальной патологии. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что онкологическим больным с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (1 группа) присуща более низкая выраженность анозогностии. Часть онкобольных с условно-адаптивным отношением к болезни склонны реалистично (гармоничный тип) воспринимать ситуацию онкологического заболевания и себя в роли больного: адаптация к сердечно-сосудистому заболеванию позволила данным больным получить опыт («я справлюсь», «выкарабка-

Литература

юсь», «я поверил в медицину»), который влияет на переживание ситуации онкологического заболевания. Другие же больные с дезадаптивным отношением к болезни (59,5%) более остро переживали ситуацию заболевания и, с точки зрения социальных норм, были менее адаптированы к происходящему. В данном случае анозогнозия, свойственная онкологическим пациентам (1 группа), не смягчала травму, вызванную обнаружением онкологического заболевания, а предыдущие способы совладания, выработанные в процессе адаптации к сердечно-сосудистому заболеванию не являлись эффективными – эти больные находятся в процессе формирования новых способов адаптации.

Онкологические больные с сопутствующей сердечно-сосудистой характеризовались большей тревожностью, чем онкопациенты без кардиальной патологии. При этом отношение к болезни без признаков нарушения психосоциальной адаптации, в том числе гармоничное/реалистичное (Г), не исключало у больных наличие повышенной тревоги, что, с одной стороны, являлось проявлением сердечно-сосудистой патологии, и, с другой стороны, было связано с ослаблением психологической защиты в виде анозогнозии. Важно понимать, что тревога является естественной реакцией человека в ситуации онкологического заболевания, но не всегда адекватной. Если умеренный уровень тревоги играет положительную роль, активизируя приспособительное поведение больного, то высокий уровень тревоги дезорганизует и снижает качество его жизни, при этом медицинская информация, полученная от врача и других источников, воспринимается как более угрожающая. В этой связи психологическая работа с данной категорией пациентов должна быть направлена, прежде всего, на снижение реактивной тревожности больного, обучение его методам контроля своего состояния, а также на осознание больным психосоматических аспектов своих заболеваний.

Вывод. Результаты исследования показали, что онкологические пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией имеют свою специфику переживаний, изучение которой может обеспечить более адекватную кардиологическую и психологическую помощь данной категории пациентов.

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М: МНИОИ им. П.А. Герцена. – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2017. – 250с.

2. *Бескова Д.А.* Клинико-психологическая характеристика ипохондрических развитий у больных с кардиальной и онкологической патологией / Д.А. Бескова, Б.А. Волель //ж. Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – № 2. – С. 26-33.

3. *Федорец В.Н.* Оценка эффективности кардиологических образовательных программ для пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В.Н. Федорец [и др.] //Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 383-388.

4. *Вологодина И.В.* Качество жизни и приверженность терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, коморбидными когнитивными и аффективными нарушениями / И.В. Вологодина [и др.] // Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – 8(1). – 45-49.

5. Психологическая диагностика расстройств эмоциональной сферы и личности: коллект. моногр. / науч. ред. Л.И. Вассерман, О.Ю. Щелкова / СПб.: Скифия-принт. – 2014. – 408 с.

6. *Шляхто Е.В.* Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной смерти (Сокращенная версия) / Е.В. Шляхто, Г.П. Аругюнов, Ю.Н. Беленков // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – 4(12) –С. 5-15.

7. *Чулкова В.А.* Социально-психологические аспекты онкологических заболеваний в современном обществе» /В.А. Чулкова, Е.В. Пестерева // ж. Социальная психология и общество. – 2015. – Т.6. – № 1 – С. 117-126.

8. *Чулкова В.А., Пестерева Е.В.* Отношение к болезни у онкологических и кардиологических больных / В.А. Чулкова, Е.В. Пестерева // Материалы научно-практической конференции «Ананьевские чтения – 2005» / ред. Л.А. Цветкова, Л.М. Шипицына / СПб.: изд-во С.-Петербургского университета, 2005. с. 288-290.

9. *Новик А.А. Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Издательский дом «Нева», М.: «ОЈИМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 С.

10. *Iwamitsu Y.* Anxiety, emotional suppression and psychological distress before and after breast cancer diagnosis / Y. Iwamitsu [et al.] // *Psychosomatics*. - 2005. - 46(1). - 19-24.

11. *Wu S.P.* The relationship between coping behaviors and symptom distress in elderly patients with cancer undergoing initial chemotherapy / S.P. Wu, Y.C. Hsu // *Hu Li Za Zhi*. - 2016. - 63(6). - P. 30-40.

Е.Г. Порошина

Тел./факс: 8(812)-374-21-78,

E-mail: elporoshina@mail.ru

Е.Г. Порошина, И.В. Володина, Е.В. Пестерева. Психологические особенности и качество жизни у онкологических больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. - 2017. - Т.9. - № 1. - P. 83-88.

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND QUALITY OF LIFE OF CANCER PATIENTS WITH CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

E.G. Poroshina¹, I.V. Vologdina², E.V. Pestereva³

¹ Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Russian research centre for radiology and surgical technologies

³ N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

The aim of the study was to explore the psychological characteristics and quality of life of patients with cancerous tumor combined with cardiovascular disease. 81 middle-aged patient (51,4±4,6 years) with cancer of different localization examined. Additionally, 42 patients had a concomitant cardiovascular pathology. Group of comparison consisted of 39 patients. The following tests and scales were used: test TOBOL for studying the issues of patients' reaction to disease, Spielberger-Khanin scale to monitor level of anxiety, SF-36 questionnaire to analyze the quality of life. Unlike the patients without cardiac pathology, the cancer patients with concomitant cardiovascular pathology showed higher anxiety and lower quality of life assessment.

Keywords: cancer patient, cardio-oncology, related to disease, quality of life, anxiety.

Authors

E.G. Poroshina

Tel./fax: 8(812)-374-21-78

E-mail: elporoshina@mail.ru

E.G. Poroshina, I.V. Vologdina, E.V. Pestereva. Psychological characteristics and quality of life of cancer patients with concomitant cardiovascular pathology // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. - 2017. - Т.9. - № 1. - P. 83-88.

АНАЛИЗ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 65 ЛЕТЮ.А. Сафонова^{1,2}, В.Д. Емельянов¹¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,² Клиническая ревматологическая больница №25, Санкт-Петербург, Россия

Исследование проведено с целью оценки факторов риска нарушения постурального баланса у людей старше 65 лет с различными заболеваниями путем анализа стабилOMETРИЧЕСКИХ показателей. У людей старше 65 лет при самостоятельной вертикализации выявлен риск падений в положении вбок и назад ($r = 0,89$, $r = 0,96$ соответственно). В возрасте 85 лет и старше достоверно увеличивалась длина и скорость перемещения центра давления стоп пациента ($p < 0,01$), что соответствовало высокой частоте падений 61,36% (95% ДИ 10,5-21,8, $p < 0,001$). У мужчин длина, скорость и площадь отклонения центра давления больше, чем у женщин ($p < 0,001$). Выявлено существенное влияние ожирения, ХОБЛ, ИБС, постменопаузального остеопороза, саркопении и ОНМК в анамнезе на стабилOMETРИЧЕСКИЕ показатели. В тоже время существенного влияния на стабилОГРАММУ не оказали коморбидные состояния, нарушения сна и страх падений, одинокое проживание.

Ключевые слова: стабилOMETРИЯ, падения, коморбидность, саркопения.

Введение

Термин «стабильность» определяет поведение системы при малых возмущениях [1]. В настоящее время для оценки вертикальной динамической устойчивости человека применяются компьютерные стабیلОГРАФЫ, которые анализируют перемещение центра давления (ЦД) стоп пациента на платформу прибора [2]. Преимуществом метода стабилOMETРИИ является неинвазивность и физиологичность. [3]. Графическая запись результатов перемещения ЦД представляется в виде стабилОГРАММЫ [4].

Нарушение данной функции у людей пожилого и старческого возраста может приводить к развитию падений.

С помощью системы Medline найдено два систематических обзора литературы (2012), которые показали, как мало существует качественных публикаций, посвященных оценке стабильности статической позы и походки у пожилых людей [5,6]. Большая часть исследований выполнена среди лиц женского пола [7]. Во многих публикациях констатируется отсутствие гендерных различий показателей стабилОГРАММЫ у пожилых людей. У людей старше 80 лет параметры стабилOMETРИЧЕСКОГО исследования были хуже, чем у лиц более молодого возраста. Длина пути и скорость ЦД в медиолатеральной плоскости были несколько хуже у обследуемых пациентов в пожилом возрасте [8].

На основании публикаций последних лет выявлена ассоциация между ожирением и контролем постурального баланса у женщин старше

60 лет. Наибольшая нестабильность наблюдалась у пожилых с высокой степенью ожирения в основном в переднезаднем направлении [9]. На способность к балансировке отрицательно влияет артериальная гипертензия. Показатели стабилОГРАММЫ были хуже у людей с артериальной гипертензией, чем у людей без ее признаков [10]. Депрессия имеет слабую связь со стабилOMETРИЧЕСКИМИ показателями. Снижение зрения увеличивает амплитуду колебаний [11].

Таким образом, показатели стабилOMETРИЧЕСКОГО исследования можно использовать в качестве меры оценки степени постуральной нестабильности у людей старше 65 лет с целью раннего выявления лиц с высоким риском нарушения баланса.

Целью нашего исследования был анализ стабилOMETРИЧЕСКИХ показателей у людей старше 65 лет для оценки нарушения баланса.

Материал и методы

В исследование включено 308 пациентов старше 65 лет, проживающих в собственных домах и обратившихся в «Городской медико-социальный гериатрический центр». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол клинических исследований был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

С пациентами проводилось интервьюирование с использованием многоаспектной анкеты. Все пациенты были разделены на три возрастные группы: «А» 65-74 года, «В» 75-84 года, «С»

85 лет и старше, в соответствии с международными исследованиями и анализом собственных результатов по оценке риска падений.

Всем пациентам проведена антропометрия (ИМТ), динамометрия и функциональный тест «Встань и иди» для оценки нарушения балансировки. Степень интенсивности болевого синдрома оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Полипрагмазия устанавливалась на основе опроса и листка назначений истории болезни (прием более 4 препаратов в сутки). Коморбидность оценивалась с помощью индекса коморбидности Чарлсона. Ожирение оценивалось по ИМТ, ХОБЛ на основании спирометрии, саркопения установлена на основе определения индекса тощей массы, мышечной силы и мышечной функции, другие заболевания – на основе медицинской документации. Стабилометрическое исследование выполнено на стабилометрической платформе серии ST-150 с программным обеспечением Stabip WinPatientExpert® с использованием европейского подхода установки положения стоп и проведения проб с открытыми (ОГ) и закрытыми (ЗГ) глазами. Параметры стабิโลграммы: $\sim X$ – среднее положение центра давления (ЦД) во фронтальной плоскости, $\sim Y$ – среднее положение ЦД в сагиттальной плоскости, $CovXY$ – коэффициент ковариации, L – средняя длина ЦД, V – средняя скорость ЦД, $\square \angle$ среднее на-

правление колебаний, S – площадь статокинезограммы, LFS – отношение длины к площади, QR – коэффициент Ромберга.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 9). Характеристики выборок были представлены в виде среднего значения \pm ошибка среднего значения ($M \pm m$). Результаты для количественных данных представлены в виде параметрических (среднее и 95% доверительный интервал (ДИ) для средних) и непараметрических показателей (медиана и межквартильное расстояние). Результаты качественных показателей представлены в виде абсолютного числа наблюдений, относительной частоты наблюдений (в %) и точного биномиального 95% доверительного интервала для доли (интервал Клоппера-Пирсона).

Результаты

Средний возраст пациентов составил $77 \pm 6,49$ лет. Демографическая характеристика изучаемой группы представлена в табл. 1. Большинство обследованных были женского пола, преобладающее большинство в возрасте 75-84 года. Высшее образование имели 50,99% пациентов. Инвалидность разной степени у 79,21%. В исследуемой популяции 52,27% пожилых были одиночными людьми.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика изучаемой когорты

Параметры	Кол-во пациентов	%
65-74 года	99	32,14
75-84 года	165	53,57
85 лет и старше	44	14,29
Женщины	261	84,74
Мужчины	47	15,26
Высшее образование	157	50,99
Инвалидность	244	79,21
Одинокие люди	161	52,27

В обследуемой группе у 46,05% пожилых выявлена полипрагмазия, у 90,7% (95% ДИ 84,3-95,1) пациентов индекс коморбидности Чарлсона составлял более 6 баллов. Выраженный хронический болевой синдром более 4 баллов наблюдался у 51,94% (95% ДИ 43,0-60,8). Всем пациентам было выполнено стабилометрическое исследование (табл. 2).

Корреляционный анализ стабิโลграммы показал, что при пробе с открытыми глазами достоверно повышались колебания центра давления (ЦД) во фронтальной плоскости влево (X) ($r = 0,89$) и сагиттальной плоскости назад (Y) ($r = 0,96$) при самостоятельной вертикализации. Одновременно увеличивалась длина (L), скорость (V) и площадь (S) статокинезограммы в

**Корреляция стабилметрических показателей у обследованных людей
в пробах с открытыми и закрытыми глазами**

Параметры	Функциональные тесты		Коэффициент корреляции (r)
	С открытыми глазами X (SD)	С закрытыми глазами X (SD)	
X	-4,84 (10,61)	-3,66 (10,83)	0,89
Y	-14,79 (23,66)	-11,81 (23,70)	0,96
CovXY	-4,66 (14,50)	-4,55 (22,39)	0,24
L (мм)	535,67 (267,99)	911,46 (599,76)	0,73
V (мм/с)	17,03 (8,53)	29,04 (19,24)	0,73
∠	36,11 (45,08)	28,54 (44,61)	0,30
S (мм ²)	425,73 (443,18)	735,98 (772,99)	0,35
W (кг)	69,33 (14,19)	69,25 (14,18)	0,99
LFS	2,00 (1,46)	2,16 (2,60)	0,56
QR	235,64 (294,41)	236,25 (304,23)	-0,03

тесте с закрытыми глазами ($r=0,35-0,73$). Этот факт объясняет значение вклада зрительного анализатора в качество поддержания ортостатического равновесия у пожилых людей.

Проведен анализ стабилметрических показателей в разных возрастных группах (Рис. 1).

Результаты исследования показали, что в возрасте 85 лет и старше достоверно увеличивалась длина (L) и скорость (V) центра давления в тесте с открытыми глазами ($p<0,01$) и закрытыми глазами ($p<0,05$) по сравнению с лицами возрастных групп 65-74 года и 75-84 года.

Проведен сравнительный анализ стабилограммы у мужчин и женщин при проведении проб с открытыми (ОГ) и закрытыми (ЗГ) глазами (табл. 3).

Результаты анализа показали, что у мужчин скорость, длина и площадь стабилограммы с открытыми и закрытыми глазами больше, чем у женщин ($p<0,001$). Данные результаты получены впервые, т.к. российские исследования

не изучали гендерные особенности, а в зарубежной литературе не было выявлено половых различий [6].

Обзор литературы последних лет показал, что параметры стабилограммы изменялись при некоторых хронических заболеваниях. В связи с этим, был проведен анализ влияния различных заболеваний людей старше 65 лет на результаты стабилметрического исследования.

Не было выявлено изменений стабилметрических показателей при артериальной гипертензии, атеросклерозе и аутоиммунном тиреозидите, как описано в публикациях. Наличие ожирения разной степени повлияло на среднюю длину (L) и скорость (V) центра давления в тесте с открытыми глазами ($p<0,01$), что подтверждает данные зарубежных исследований. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) значительно увеличивала длину (L) и скорость (V) ЦД с открытыми и закрытыми

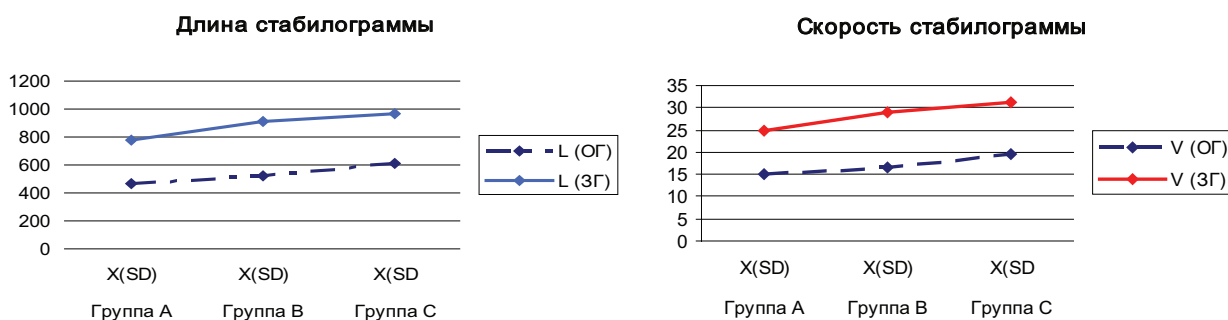


Рис. 1. Динамика длины и скорости стабилограммы в разных возрастных группах

Значения показателей стабилограммы у мужчин и женщин старше 65 лет

Параметры	Женщины X(SD)	Мужчины X (SD) p	p
X (ОГ)	-3,68 (11,03)	-2,09 (11,96)	0,37
Y(ОГ)	-12,74 (23,24)	-11,19 (23,03)	0,67
CovXY (ОГ) **	-2,88 (9,33)	-9,32 (26,34)	0,002
L (ОГ) ***	490,68 (228,8)	672,13 (319,7)	0,000004
V (ОГ) ***	15,59 (7,24)	21,52 (10,25)	0,000002
∠(ОГ)	31,73 (43,91)	41,80 (51,34)	0,16
S (ОГ) ***	349,25 (288,3)	661,74 (762,5)	0,000001
LFS (ОГ)	2,11 (1,63)	1,92 (1,58)	0,47
X (ЗГ)	-2,75 (11,06)	-0,59 (12,03)	0,22
Y (ЗГ)	-9,99 (23,27)	-6,67 (22,32)	0,37
CovXY (ЗГ)	-2,52 (17,22)	-8,33 (34,23)	0,08
L (ЗГ) ***	786,05 (400,4)	1379,43 (954,6)	0,000001
V (ЗГ) ***	25,03 (12,82)	44,19 (30,56)	0,000001
∠(ЗГ)	23,22 (41,75)	34,99 (50,32)	0,09
S (ЗГ) ***	612,19 (571,3)	1158,56 (1259,2)	0,000002
LFS (ЗГ)	2,26 (2,61)	1,86 (1,43)	0,32

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$

глазами ($p < 0,05$), а также площадь (S) стабилограммы по сравнению с пациентами, у которых не было выявлено ХОБЛ ($p < 0,01$). У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) длина (L) и скорость (V) стабилограммы в тесте с закрытыми глазами значительно больше, чем у пациентов, не страдающих ИБС ($p < 0,05$). При постменопаузальном остеопорозе и острых нарушениях мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК) выявлено увеличение площади (S) стабилограммы ($p < 0,01$) в тесте с открытыми глазами. Данный факт подтверждает наличие саркопении у пациентов с ХОБЛ, ИБС, остеопорозом и инсультом в анамнезе, на основании проведенного ранее исследования, что коррелирует с полученными результатами зарубежных исследований. [12,13,14]. При сахарном диабете 2 типа достоверно увеличивался коэффициент ковариации (CovXY) и фронтальные колебания влево (Y) в тесте с закрытыми глазами ($p < 0,05$). При остеоартрите нижних конечностей отмечалось смещение ЦД влево (X) в тестах с открытыми и закрытыми глазами ($p < 0,05$). Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника (ДДЗП) в анамнезе и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) приводили к изменению коэффициента ковариации (CovXY) в тесте с закрытыми глазами ($p < 0,05$).

При цереброваскулярной болезни (ЦВБ) в тесте с открытыми глазами среднее направление колебаний (∠) выше, чем у пациентов без ЦВБ, а отношение длины стабилограммы к площади (LFS) меньше по сравнению с пациентами без ЦВБ ($p < 0,05$). При варикозной болезни нижних конечностей длина (L), скорость (V) ЦД в тесте с закрытыми глазами меньше, а граница устойчивости (LFS) больше, чем у пациентов без варикозной болезни ($p < 0,05$). У пациентов с недержанием мочи в тесте с открытыми глазами достоверно больше отклонения колебаний ЦД (X) вправо ($p < 0,001$), больше отклонений назад (Y) с открытыми глазами и вперед (Y) с закрытыми глазами, чем у пациентов без недержания мочи ($p < 0,01$). При онкологических заболеваниях в анамнезе выявлены изменения коэффициента ковариации (CovXY) в тесте с открытыми глазами и границы устойчивости (LFS) в пробе с закрытыми глазами ($p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ стабилометрических показателей пациентов с ИМТ, полипрагмазией (прием 3-4-х и более лекарственных препаратов в сутки), коморбидными состояниями (4-х и более хронических заболеваний), статуса проживания, хроническим болевым синдромом, нарушением сна в пробах с открытыми и закрытыми глазами (табл. 4).

Значимость некоторых общих факторов риска нарушения баланса у людей пожилого возраста на параметры стабиллограммы

Параметры	Коэффициент корреляции (r)			
	Высокий ИМТ	Полипрагмазия	Полиморбидность	Выраженный хронический болевой синдром
X (ОГ)	0,13*	-0,07	0,02	0,07
Y (ОГ)	-0,03	-0,00	0,08	-0,19*
CovXY (ОГ)	0,05	0,12	-0,11	-0,15*
L (мм) (ОГ)	-0,19*	0,01	0,01	0,12
V (мм/с) (ОГ)	-0,20*	0,03	0,01	0,12
∠ (ОГ)	-0,12	-0,12	-0,07	0,08
S (мм2) (ОГ)	-0,10	0,01	0,07	0,10
W (кг) (ОГ)	0,83*	0,13*	0,04	0,07
LFS (ОГ)	0,04	-0,07	-0,03	-0,08
QR (ОГ)	0,03	0,09	-0,09	-0,05
X (ЗГ)	0,09	-0,01	0,05	0,03
Y (ЗГ)	-0,01	-0,01	0,09	-0,16*
CovXY (ЗГ)	0,02	0,08	-0,15*	-0,02
V (мм/с) (ЗГ)	-0,15*	0,03	-0,03	0,04
∠ (ЗГ)	-0,25*	-0,21*	-0,00	-0,04
S (мм2) (ЗГ)	-0,08	0,19*	-0,03	0,09
W (кг) (ЗГ)	0,83*	0,13*	0,03	0,07
LFS (ЗГ)	0,13*	0,01	0,10	-0,07
QR (ЗГ)	0,06	0,03	0,10	0,05

* - $p < 0,05$

В ходе исследования выявлено, что увеличение ИМТ выше нормальных значений приводило к смещению ЦД у пожилых людей, изменению длины (L) и скорости (V) стабиллограммы при открытых глазах, а также длины, скорости среднего направления колебаний стабиллограммы (\angle) и увеличению границы устойчивости (LFS) в тесте с закрытыми глазами ($r_{xy} = 0,13$, $p < 0,05$). При хроническом болевом синдроме выявлено смещение ЦД в сагиттальной плоскости (Y) как при открытых, так и закрытых глазах и изменение коэффициента ковариации (CovXY) при открытых глазах ($r_{xy} = 0-0,3$, $p < 0,05$). Наличие полипрагмазии приводило к достоверному изменению площади (S) стабиллограммы и среднего направления колебаний (\angle) в тесте с закрытыми глазами ($r_{xy} = 0-0,3$, $p < 0,05$). При коморбидных состояниях и нарушении сна отмечалось изменение коэффициента ковариации (CovXY) в пробе с закрытыми глазами ($r_{xy} = 0-0,3$, $p < 0,05$).

Не было выявлено достоверных изменений показателей стабиллограммы у одиноких паци-

ентов или проживающих в семье, при наличии страха падений.

Выводы

Выявлено влияние возраста на длину и скорость ЦД ($p < 0,01$), что соответствует высокой частоте падений 61,36% (95% ДИ 10,5-21,8, $p < 0,001$) в группе пациентов старше 85 лет.

Обнаружены гендерные различия длины, скорости и площади стабиллограммы в разных тестах ($p < 0,001$).

Продемонстрирована корреляция высокого ИМТ, полипрагмазии, коморбидности и выраженного болевого синдрома с некоторыми параметрами стабиллограммы.

Литература

1. Reeves N.P., Narendra K.S., Cholewicki J. Spine stability: the six blind men and the elephant. Clin. Biomech. (Bristol, Avon). – 2007. – Vol. 22. – P. 266–274.

2. Бабский Е.Б., Гурфинкель В.С., Ромель Э.Л. Новый способ исследования устойчивости

стояния человека // Физиол. журн. СССР. – 1955. – Т. 12, № 3. – С. 423-426.

3. *Shumway-Cook A.* Motor Control: Translating Research into Clinical Practice, 4th Edition / A. Shumway-Cook, M. Woollacott – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011. – 656.

4. Winter D.A. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture.* – 1995. – Vol. 3. – P. 193-214.

5. *Hamacher D., Singh N.B., Van Dieen J.H., M.O. Heller et al.* Kinematic measures for assessing gait stability in elderly individuals: a systematic review. *J. R. Soc. Interface.* – 2011. – Vol. 8. – P. 1682–1698.

6. *Gribble P. A., Hertel J., Plisky P.* Using the Star Excursion Balance Test to Assess Dynamic Postural-Control Deficits and Outcomes in Lower Extremity Injury: A Literature and Systematic Review. *Journal of Athletic Training.* - 2012. – Vol. 47(3). – P. 339–357.

7. *Hausdorff J.M., Rios D.A., Edelberg, H.K.* Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* - 2001. – Vol. 82. – P. 1050.

8. *Muir J.W., Kiel D.P., Hannan M., Magaziner J. et al.* Dynamic Parameters of Balance Which Correlate to Elderly Persons with a History of Falls. *PLoS ONE.* - 2013. – Vol. 8(8). – e70566.

9. *Mainenti M.R.M., Rodrigues E.C., Oliveira J.F., Ferreira A.S. et al.* Adiposity and postural balance

control: Correlations between bioelectrical impedance and stabilometric signals in elderly Brazilian women. *Clinics.* – 2011. – Vol. 66(9). – P. 1513-1518.

10. *Acar S., Demİrbüken İ., Algun C., Malkoç M., Tekİn N.* Is hypertension a risk factor for poor balance control in elderly adults? *J. Phys. Ther. Sci.* – 2015. – Vol. 27. – P. 901–904.

11. *Lugade V., Lin V., Farley A., Chou Li-Shan.* An Artificial Neural Network Estimation of Gait Balance Control in the Elderly Using Clinical Evaluations. *PLoS ONE.* - 2014. – Vol. 9(5). - e97595.

12. *Hambrecht R., Schulze P.C., Gielen S., Linke A. et al.* Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of noncachectic patients with chronic heart failure. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2005. – Vol. 12. – P. 401–406.

13. *Marquis K., Debigare R., Lacasse Y., LeBlanc P. et al.* Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 809–813.

14. *McDermott M.M., Hoff F., Ferrucci L., Pearce W.H. et al.* Lower extremity ischemia, calf skeletal muscle characteristics, and functional impairment in peripheral arterial disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2007. – Vol. 55. – P. 400–406.

Ю.А. Сафонова

Тел.: +79095923008

E-mail: jula_safonova@mail.ru

Ю.А. Сафонова, В.Д. Емельянов. Анализ стабилметрических показателей у людей старше 65 лет // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 89-95.

ANALYSIS OF STABILOMETRY BY PEOPLE OVER 65 YEARS

*Yu.A. Safonova^{1,2}, V.D. Emelyanov¹*¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov² Rheumatic Clinical Hospital №25, Russia, Saint-Petersburg

The study was conducted to assess the risk of postural balance disorders among people older than 65 years with various diseases by analyzing stabilometric indicators. Among people older than 65 years the risk of falls into the position in the the side and back ($r = 0,89$, $r = 0,96$, respectively) during self-visualization was identified. At the age of 85 years and older the length and speed of displacement of the center of pressure ($p < 0.01$) is significantly increased, which corresponds to the high frequency of falls 61.36% (95% CI 10,5-21,8, $p < 0.001$). Among men, deviations of length, speed and area of the center of pressure are greater than that of women ($p < 0.001$). A significant influence on stabilometric indicators was revealed in obesity, COPD, coronary heart disease, postmenopausal osteoporosis, sarcopenia, and a history of stroke. At the same time comorbid conditions, sleep disorders, lone accommodation had no significant impact on stabilograms.

Keywords: stabilometry, falls, comorbidity, sarcopenia.

Authors

Yu.A. Safonova

Tel.: +79095923008

E-mail: jula_safonova@mail.ru

Yu.A. Safonova, V.D. Emelyanov. Analysis of stabilometry by people over 65 years // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 89-95.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ЦИТОХРОМА P450 2C19 И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ В КРЫМСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляритская

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского

Был исследован генетический полиморфизм цитохрома P450 2C19, а также изучено его влияние на исход кислотосупрессивной терапии ИПП у 136 пациентов Крымской популяции страдающих гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Пациенты были распределены на три группы: с эрозивным эзофагитом – 49, с неэрозивной рефлюксной болезнью – 60, с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (ГП) – 27 человек. Было выявлено, что в данной выборке пациентов Крымской популяции генетический полиморфизм был представлен генотипами *1/*1 и *1/*2. Носительство генотипов *1/*1 и *1/*2 одинаково часто встречается, как среди лиц мужского, так и среди лиц женского пола. У пациентов с генотипом *1/*2 значительно чаще возникает полный ответ на терапию ИПП, а носители генотипа *1/*1 более склонны к развитию неблагоприятного исхода терапии (показатель отношения шансов равен 3,237). В группе ЭЭ одинаково часто встречались носители обоих генотипов *1/*1 и *1/*2, при этом у пациентов с генотипом *1/*1 чаще встречался неблагоприятный исход терапии (показатель отношения шансов равен 1,795). Среди пациентов с НЭРБ значительно чаще встречался благоприятный исход терапии ИПП, однако носительство ни одного из генотипов не было идентифицировано прогностическим фактором. В группе ГП значительно чаще встречалась устойчивость к терапии ИПП, при этом пациенты с генотипом *1/*1 были более склонны к развитию неблагоприятного исхода лечения (показатель отношения шансов равен 2,786).

Ключевые слова: ИПП, ГЭРБ, цитохром P 450, скорость метаболизма, эффективность терапии.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных и потенциально серьезных заболеваний пищевода, имеющим в последнее время достоверную тенденцию к увеличению распространенности и значительно ухудшающим качество жизни пациентов [1]. Стоит отметить, что наибольшую распространенность ГЭРБ имеет в Северной и Южной Америке (18,1%-27,8%), на Ближнем Востоке (8,7%-33,1%), в Австралии (11,6%), Европе (2,5-7,8%) [2].

В основе ГЭРБ лежит заброс содержимого желудка в пищевод – гастроэзофагеальный рефлюкс. Результатом большинства желудочно-пищеводных рефлюксов, физиологических и патологических, является заброс в пищевод кислого желудочного содержимого. Патологический кислый гастроэзофагеальный рефлюкс вызывает повреждение пищевода с развитием типичной рефлюксной симптоматики: изжоги, отрыжки кислым. Это характерно для двух наиболее часто встречающихся форм ГЭРБ – неэрозивной рефлюксной болезни и рефлюкс-эзофагита [3]. В некоторых же случаях, беспо-

коящие симптомы могут возникать и во время физиологического гастроэзофагеального рефлюкса. В таких случаях говорят о гиперчувствительности пищевода к рефлюксу, которая Римскими критериями IV пересмотра отнесена к функциональным заболеваниям пищевода [4].

Тем не менее, препаратами выбора для купирования рефлюксных симптомов при всех вышеперечисленных состояниях, а также для эпителизации эрозий слизистой оболочки пищевода являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Не смотря на то, что эти препараты далеки от «идеальных» антисекреторных средств, они обладают наиболее выраженной и длительной кислотосупрессивной способностью по сравнению с антацидами и H₂-блокаторами рецепторов гистамина [5].

В метаболизме ИПП ключевую роль играет цитохром P450 2C19 (CYP2C19) [6]. Именно он определяет скорость метаболизма ИПП, которая варьирует в различных этнических группах вследствие феномена генетического полиморфизма [7]. В настоящее время идентифицировано 27 вариантов аллелей CYP2C19, но наиболее подробно описаны CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3,

и CYP2C19 * 17 аллели [8]. Распространенность мутантных аллелей в популяции пациентов с кислотозависимыми заболеваниями может влиять на результат терапии [9].

Как известно, Крымская популяция неоднородна и представлена различными этническими группами [10]. Впервые в этой популяции у пациентов с ГЭРБ был исследован генетический полиморфизм CYP2C19, а также изучено его влияние на исход кислотосупрессивной терапии ИПП.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты генетического исследования полиморфизма гена CYP2C19 у 136 пациентов, соответствующие критериям включения, наблюдавшихся амбулаторно или стационарно ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко (г. Симферополь) за период с 2013 по 2014 гг. Все пациенты были распределены на три группы: с эрозивным эзофагитом (ЭЭ)-49 человек, с неэрозивной ГЭРБ (НЭРБ)-60 человек, с гиперчувствительностью пищевода к рефлюксу (ГП)-27 человек. Во всех трех группах был назначен пантопразол в стандартной дозировке за 30-40 минут до первого приема пищи.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании и выполнение всех необходимых исследований, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет, проживающие в Крыму с верифицированными кислыми рефлюксами. Критерии исключения: эозинофильный эзофагит, функциональная изжога, прочие заболевания пищевода: ахалазия, дивертикулы, рубцовые стриктуры, варикозное расширение вен пищевода, поражения пищевода при склеродермии, СКВ, болезни Крона, наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний в стадии суб- и декомпенсации; злокачественный опухолевый процесс любой локализации; алкогольная и наркотическая зависимость; беременные или кормящие женщины; больные с низкой приверженностью к лечению.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории.

Использовалась тест-система Seeplex® CYP2C19 Genotyping Set. Выявление полиморфных вариантов генов включало следующие этапы: выделение целевой ДНК из крови, амплификация целевой ДНК с помощью двухпраймерной си-

стемы DPOTM (Dual Priming Oligonucleotide), последующий электрофорез в агаровом геле с помощью ScreenTape® системы.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились на персональном компьютере с помощью языка статистического программирования R версии v3.2.0 (R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, ISBN 3-900051-07-0. Vienna, Austria. 2008. <http://www.r-project.org/>).

Для расчета различий в группах сравнения, по параметрам, выраженных в качественных переменных использовался расчет критерия Хи-квадрат и расчет отношения шансов. Критический уровень значимости был установлен на вероятности ошибки первого типа не более 5% ($\alpha < 0,05$). Для количественной оценки результата проведенных исследований использован показатель отношения шансов (ОШ), рассчитывается по формуле:

$$\text{ОШ} = (a/c)/(b/d) = a \cdot d / b \cdot c.$$

При величине показателя больше 1, вероятность события в основной группе выше, чем в контрольной

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного исследования у данной выборки пациентов Крымской популяции генетический полиморфизм был представлен генотипами *1 / *1 и *1 / *2, остальные виды генотипов не встречались, что соответствует данным литературы.

Нами было проанализировано распределение генотипов CYP2C19 в зависимости от пола, результаты анализа представлены в табл. 1. Генотип 1*/1* чаще встречался среди лиц женского пола – 63,2%, а среди лиц мужского пола – 36,8%. Аналогичная картина была выявлена и в отношении генотипа 1*/2*. Носителями мутантного гетерозиготного состояния оказалось 63,4% женщин и 36,6% мужчин ($\chi^2 = 0,001$; D.f.=1; p=0,977). Отношение шансов в группе мужчин составило 1,007 (95%ДИ: 0,754 – 1,316), в то же время, среди женщин данный показатель не достиг значения единицы и оказался статистически не значимым – 0,996 (95%ДИ: 0,622 – 1,630).

Распределения генотипов CYP 2C19 среди мужского и женского пола Крымской популяции

Генотип	Пол, абс. (%)		D.f.	χ^2	p-оценка
	Женский	Мужской			
1*/1*	60 (63,2%)	35 (36,8%)	1	0,001	0,977
1*/2*	26 (63,4%)	15 (36,6%)			
Отношение шансов	0,996	1,007			
95% доверительный интервал	0,754 - 1,316	0,622- 1,630			

При анализе эффективности кислотосупрессивной терапии было выявлено, что среди носителей генотипа 1*/2* полный ответ на терапию ИПП встречался значительно чаще, в 85,4% случаев, чем в группе пациентов с геноти-

пом 1*/1* – 52,6% ($\chi^2= 13,094$; D.f.=1; p=0,000) (табл. 2). Отношение шансов в группе эффективной терапии составило 0,617 (95%ДИ: 0,490 – 0,775), а в группе с неэффективной терапией – 3,237 (95%ДИ: 1,500 – 6,984).

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов CYP 2C19 при различной эффективности терапии

Генотип	Эффективность, абс. (%)		D.f.	χ^2	p-оценка
	Эффективная терапия	Неэффективная терапия			
1*/1*	50 (52,6%)	45 (47,4%)	1	13,094	0,000
1*/2*	35 (85,4%)	6 (14,6%)			
Отношение шансов	0,617	3,237			
95% доверительный интервал	0,490- 0,775	1,500- 6,984			

При дальнейшем анализе были получены интересные данные, касающиеся частоты встречаемости генотипов CYP 2C19 среди пациентов с НЭРБ, ЭЭ и ГП в группах с различным исходом терапии (табл. 3).

У пациентов с ЭЭ не было найдено статистически значимых различий в распределении генотипов CYP2C19 в зависимости от эффективности терапии ($\chi^2=0,915$; D.f.=1; p=0,339). Показатель отношения шансов в группе неэффективной терапии ЭЭ составил 1,795 (95%ДИ: 0,485 – 6,643), а в группе эффективной терапии ЭЭ не достиг значения единицы 0,801 (95%ДИ: 0,543 – 1,182).

В группе НЭРБ значительно чаще наблюдался благоприятный ответ на кислотосупрессив-

ную терапию ИПП ($\chi^2=11,916$; D.f.=1; p=0,001), при этом в 100% наблюдений с благоприятным исходом был определен генотип 1*/2*. Отношение шансов в группе эффективной терапии НЭРБ не достигло значения единицы и составило – 0,548 (95%ДИ: 0,416 – 0,721).

Среди пациентов с ГП значительно чаще наблюдался неблагоприятный исход терапии ($\chi^2=8,429$; D.f.=1; p=0,004), и в 85,7% он встречался у носителей генотипа 1*/1*. Отношение шансов в группе неэффективной терапии ГП составило – 2,786 (95%ДИ: 1,199-6,472). Отношение шансов в группе эффективной терапии ГП не достигло значения единицы и составило – 0,206 (95%ДИ: 0,054-0,783).

**Частота встречаемости генотипов СУР 2С19 среди пациентов с НЭРБ, ЭЭ и ГП
в группах с различным исходом терапии**

	Генотип	Исход, абс. (%)		D.f.	χ^2	p-оценка
		Эффективная терапия	Неэффективная терапия			
ЭЭ	1*/1* (homEM)	25 (64,1%)	14 (35,9%)	1	0,915	0,339
	1*/2* (hetEM)	8 (80,0%)	2 (20,0%)			
	Отношение шансов	0,801	1,795			
	95% доверительный интервал	0,543-1,182	0,485-6,643			
НЭРБ	1*/1* (homEM)	23 (54,8%)	19 (45,2%)	1	11,916	0,001
	1*/2* (hetEM)	18 (100,0%)	0 (0,0%)			
	Отношение шансов	0,548	3,237			
	95% доверительный интервал	0,416-0,721	-			
ГП	1*/1* (homEM)	2 (14,3%)	12 (85,7%)	1	8,429	0,004
	1*/2* (hetEM)	9 (69,2%)	4 (30,8%)			
	Отношение шансов	0,206	2,786			
	95% доверительный интервал	0,054-0,783	1,199-6,472			

Заключение

На основании вышеизложенного, можно сказать, что носительство генотипов 1*/1* и 1*/2* одинаково часто встречается, как среди лиц мужского, так и среди лиц женского пола. Однако, показатель отношения шансов, равный 1,007 свидетельствует о том, что мужской пол более склонен к носительству генотипа 1*/1*, и, как следствие, можно предположить большую вероятность неблагоприятного исхода кислото-супрессивной терапии. При анализе эффективности терапии в обще группе было выявлено, что у пациентов с генотипом 1*/2* значительно чаще возникает полный ответ на терапию ИПП, а носители генотипа 1*/1* более склонны к развитию неблагоприятного исхода (показатель отношения шансов равен 3,237).

При анализе в группах было установлено, что у пациентов с ЭЭ одинаково часто встречались носители обоих генотипов 1*/1* и 1*/2*, при этом неблагоприятный исход терапии чаще встречался у носителей генотипа 1*/2* (показатель отношения шансов равен 1,795). Среди

пациентов с НЭРБ значительно чаще встречался благоприятный исход терапии ИПП, однако носительство ни одного из генотипов не было идентифицировано прогностический фактор, что, по-видимому, могло быть связано с малым размером выборки. В группе ГП значительно чаще встречалась устойчивость к терапии ИПП, при этом пациенты с генотипом 1*/1* были более склонны к развитию неблагоприятного исхода лечения (показатель отношения шансов равен 2,786).

Таким образом, носительство генотипа 1*/1* в группах больных ЭЭ и ГП по данным нашего исследования являлось фактором риска развития неблагоприятного ответа на терапию ИПП. Значимость данного фактора в группе пациентов с НЭРБ требует проведения дополнительных исследований в данной популяции с включением большего числа участников.

Литература

1. И.В. Маев, А.А. Самсонов, П.А. Бельий, Е.Г. Лебедева, Лечащий Врач. – 2011. – Т. 7. – С. 93-95.

2. *El-Serag HB. Et al.* Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. – 2014. – V. 63 – P. 871-80.
3. *Iwakiri K.* Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015 // *J Gastroenterol* – 2016. – V. 51 – P. 751-767.
4. *Шентулин А.А., Курбатова А.А.* Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра. // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 2016. – Т. 26(4) – С. 124-128.
5. *Scarpignato C. et al.* Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression // *BMC Med.* – 2016. – V. 14 – P. 179.
6. *Desta Z. et al.* Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002 – V. – 41 – P. 913-58).
7. *Goldstein JA.* Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001 – V. 52 – P. 349-55.
8. *Ma JD., Lee KC., Kuo GM.* Clinical application of pharmacogenomics // *J. Pharm. Pract.* – 2012 – V. 25 – P. 417-27.
9. *Chaudhry AS., Kochhar R., Kohli KK.* Genetic polymorphism of CYP2C19 and therapeutic response to proton pump inhibitors // *Indian J. Med. Res.* – 2008 – V. – 127 – P. 521-30
10. *Петрова А.В.* Роль генетического компонента в предрасположенности к раку молочной железы у женщин различных этнических групп населения Крыма.

Ю.С. Работягова

Тел: +7(978)863-55-95

E-mail: yliyarabotyagova@gmail.com

Ю.С. Работягова, И.Л. Кляретская. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в Крымской популяции // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 96-101.

INVESTIGATION OF CYTOCHROM P450 2C19 GENETIC POLYMORPHISM AND ITS EFFECT ON THE THERAPY OUTCOME IN PATIENTS WITH GERD IN THE CRIMEAN POPULATION

Yu.S. Rabotyagova, I.L. Klyaritskaya

Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky

Was investigated genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 and studied its effect on outcome of PPIs therapy in 136 patients of the Crimean population suffering from gastroesophageal reflux disease. Patients were divided into three groups: those with erosive esophagitis – 49, with non-erosive reflux disease – 60, with reflux hypersensitivity – 27. It was found that in that sample of patients of the Crimean population genetic polymorphism was introduced *1/*1 and *1/*2 genotypes. Carriage genotypes *1/*1 and *1/*2 are equally common among male and female. Patients with genotype *1/*2 are more likely to occur a complete response to PPIs therapy, than those who carry genotype *1/*1 (odds ratio 3.237). Patients with erosive esophagitis equally common carriers of both genotypes but patients with genotype *1/*1 more common show partial response to PPIs therapy (odds ratio 1,795). Among patients with NERD more often met favorable outcome of PPIs therapy, but the carrier of any of the genotypes was not identified as risk factor. Among patients with reflux hypersensitivity clinical response to PPI therapy affected by CYP2C19 genotype condition: patients with genotype *1/*1 were more likely to develop treatment failures than those with *1/*2 genotype (odds ratio 2,786).

Key words: PPIs, GERD, cytochrome P 450, metabolism, treatment efficacy.

Authors

Yu.S. Rabotyagova

Tel.: +7(978)863-55-95

E-mail: yliyarabotyagova@gmail.com

Yu.S. Rabotyagova, I.L. Klyaritskaya. Investigation of cytochrom P450 2C19 genetic polymorphism and its effect on the therapy outcome in patients with GERD in the Crimean population // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 1. – P. 96-101.

УЗКОПОЛОСНОЕ ОПТИЧЕСКОЕ ИЗЛУЧЕНИЕ С ДЛИНОЙ ВОЛНЫ 540 НМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

В.В. Кирьянова, В.А. Александрова, А.В. Гордейчук

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

Изучено воздействие низкоинтенсивного узкополосного оптического излучения с длиной волны 540 нм на клиническое течение морфологические изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, двигательную функцию желчного пузыря и пищевода у детей с хроническим гастродуоденитом. В результате проведенного исследования установлено, что комплексная терапия имеет преимущество по сравнению с медикаментозным лечением в ликвидации клинических проявлений хронического гастродуоденита, показателей морфологических и двигательных нарушений состояния желудочно - кишечного тракта.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дети, узкополосное оптическое излучение, длина волны 540 нм.

В лечении хронического гастродуоденита у детей значительное место занимают методы физиотерапии: импульсные токи, электросон, КВЧ-терапия [1]. В последние годы особый интерес врачей вызывает терапевтический свет, в частности монохроматическое когерентное поляризованное лазерное излучение. Оно обладает трофикостимулирующим, обезболивающим, спазмолитическим действием, улучшает реологические свойства крови. Близкородственным по своей физической природе и механизмам физиологического и лечебного действия является некогерентное, неполяризованное узкополосное (светодиодное) излучение. Лечебное применение некогерентного неполяризованного узкополосного (светодиодного) излучения известно под названием фотохромотерапия (ФХТ). Наше внимание привлекла фотохромотерапия узкополосным излучением с длиной волны 540 нм, для которого характерно спазмолитическое и противоотечное действие [2,3,4].

Цель исследования

Изучить и обосновать применение фотохромотерапии (ФХТ) узкополосным оптическим излучением с длиной волны 540 нм (зеленый свет) в лечении детей с хроническим гастродуоденитом.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в педиатрическом отделении Детской городской клинической больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова находилось 50 детей с диагнозом хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, в том числе 38 мальчиков и 42 девочки. Возраст детей варьировался в пределах от 8 до 16 лет. Диагноз боль-

ных был установлен на основании клинического осмотра, биохимического, ультразвукового, фиброгастро-дуоденоскопического исследования.

В зависимости от проводимого лечения дети были разделены на 2 рандомизированные группы. Пациенты группы сравнения (20 детей) получали только медикаментозную терапию. Основная группа состояла из 30 детей, в том числе 11 мальчиков и 19 девочек. Средний возраст детей 11,8 лет. Пациенты основной группы, получали помимо медикаментозной терапии фотохромотерапию узкополосным излучением с длиной волны 540 нм (зеленый свет) при помощи аппарата «Спектр – 02». Воздействие проводили на эпигастральную область и область желчного пузыря.

Всем детям проводилась однотипная медикаментозная терапия: альмагель 3-4 раза в день через час после еды и на ночь, курс – 3-4 недели; гастрал – по 1-2 таблетке 4-6 раз в сутки в течение 2 недель; омепразол 1 раз в день в течение 2 недель;



Рис. 1. Аппарат «Спектр – 02»

одестон 3 раза в день, в течение 2-3 недель. Антихеликобактерная терапия состояла из тройной (де-нол + амоксициллин + метронидазол (трихопол) или квадротерапии (омепразол + де-нол + амоксициллин + трихопол) [5,6,7,8,9,10]. Применявшиеся эрадикационные схемы рекомендованы в 1996 году на конференции «Маастрихт-IV».

При поступлении все дети жаловались на боли в животе различной локализации (97,5% детей): в области эпигастрия, в области правого и левого подреберья, в правой и левой подвздошной области, околопупочной области. Боли были связаны с приемом пищи, но возникали и натощак, разной интенсивности (тянущие, режущие, ноющие, схваткообразные). Отмечалось понижение аппетита (10% детей), тошнота (30% детей), изжога (13,75%), рвота (16,25%), отрыжка пищей или воздухом (7,5% больных), метеоризм, неустойчивый стул (чередование запоров и кашеобразного стула) у 27,5% детей.

Среди других жалоб преобладали головные боли (63,75%), метеозависимость (6,25%), утомляемость, слабость, головокружение (20%), реже – энурез, повышенная нервная возбудимость, плаксивость, отказ от пищи.

У пациентов основной группы болевой синдром был купирован у всех детей ($p < 0,001$), тогда как до лечения он наблюдался в 100% случаев. В группе сравнения болевой синдром после лечения сохранялся у 45% детей ($p < 0,05$). Частота болей в эпигастриальной области в основной группе после лечения понизилась с 16,6% до 0 ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения боли сохранялись у 30% детей ($p < 0,05$). Боли в правом подреберье были также полностью купированы у всех детей основной группы, а в группе сравнения они сохранялись у 15% больных ($p < 0,05$). По результатам балльной оценки у детей основной группы болевой синдром был купирован полностью, а в группе сравнения результат был $0,63 \pm 0,05$ баллов и $0,17 \pm 0,04$ баллов, соответственно, до и после лечения ($p < 0,001$).

Диспепсический синдром был полностью купирован у больных основной группы, тогда как до лечения он отмечался у 60% детей ($p < 0,001$). У детей группы сравнения диспепсический синдром после лечения сохранялся в 15% случаев. Лечение узкополосным оптическим светодиодным излучением достоверно эффективнее, чем медикаментозное ($p < 0,05$), купирует тошноту, рвоту и отрыжку. По результатам балльной оценки диспепсический синдром был полностью ликвидирован у больных, получавших основную группу ($p < 0,001$). В группе сравнения

результат до и после лечения был $0,41 \pm 0,07$ балла и $0,06 \pm 0,03$ балла, соответственно ($p < 0,001$).

Астеновегетативный синдром после лечения сохранялся у всех детей. Однако у больных группы сравнения его проявления уменьшились в 2 раза, а у больных основной группы – в 4 раза ($p < 0,05$). Жалобы на головные боли и головокружения в основной группе уменьшились в 5 раз ($p < 0,01$). По результатам балльной оценки частота астеновегетативного синдрома у детей основной группы понизилась в 2,5 раза ($0,23 \pm 0,07$ и $0,09 \pm 0,03$ балла, соответственно, $p < 0,05$), и в 2,3 раза в группе сравнения ($0,5 \pm 0,09$ и $0,21 \pm 0,07$ балла, соответственно, $p < 0,05$).

По результатам ФГДС (табл. 1) нормализация состояния, слизистой оболочки пищевода отмечалась у большинства детей основной группы (70% и 83,3%, соответственно, $p < 0,001$), а у больных группы сравнения этот показатель остался практически без изменений (42,1% и 40%, соответственно, $p < 0,001$). Проявления катарального эзофагита уменьшились во всех группах примерно одинаково: в основной группе с 30% до 16,6% ($p < 0,01$), а в группе сравнения с 57,8% до 35% ($p < 0,01$). По результатам балльной оценки у детей основной группы патологические изменения слизистой оболочки пищевода понизились с $0,76 \pm 0,03$ до $0,09 \pm 0,03$ балла ($p < 0,05$), а в группе сравнения – с $0,35 \pm 0,08$ до $0,29 \pm 0,07$ балла, соответственно ($p < 0,05$).

Нормализация состояния слизистой оболочки желудка отмечалась в 3 раза чаще у детей основной группы (с 10% до 30% после лечения, $p < 0,01$) в отличие от группы сравнения, где нормализации слизистой оболочки желудка не происходила ни у одного ребенка. Нормализация слизистой оболочки желудка, выраженная в баллах, существенно увеличилась у детей основной группы (с $0,65 \pm 0,07$ до $0,33 \pm 0,07$ балла после лечения, $p < 0,05$), а у детей группы сравнения только с $0,64 \pm 0,05$ до $0,5 \pm 0,04$ балла после лечения ($p < 0,05$).

Динамика нормализации состояния слизистой оболочки 12-перстой кишки в основной группе по результатам лечения по данным ФГДС (табл. 1) была достаточно убедительной (с 6,6% до 43,3%, $p < 0,05$). У детей группы сравнения этот показатель после лечения изменился незначительно (с 10% до 15%, $p < 0,05$). Частота поверхностного и постбульбарного дуоденитов уменьшилась на 20% случаев каждый ($p < 0,05$) в основной группе, в то время как в группе сравнения эти показатели остались без изменений. Выраженность морфологических изменений слизистой оболочки 12-перстой кишки также значительно уменьши-

**Сравнительный анализ изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ
после лечения (в баллах)**

Показатель	Группа №1 МЛ		Группа №2 ЗСДИ		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Поражение пищевода	0,35±0,08	0,29±0,07	0,21±0,06	0,09±0,03	<0,01
Поражение желудка	0,64±0,05	0,5±0,04	0,65±0,06	0,33±0,06	<0,01
Поражение 12-перстной кишки	0,58±0,07	0,43±0,07	0,65±0,05	0,15±0,04	<0,01

**Сравнительный анализ изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ по данным ФГДС
у детей после проведенного лечения**

Признак	Группа №1 МЛ		Группа №2 ЗСДИ		p
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	N/%	N/%	N/%	N/%	
Нормальная СО пищевода	8/42,1	8/40	21/70	25/83,3	< 0,01
Катаральный эзофагит	11/57,8	7/35	9/30	5/16,6	< 0,01
Нормальная СО желудка	0	0	3/10	9/30	< 0,1
Поверхностный гастрит	5/26,3	8/40	9/30	11/36,6	<0,001
Антральный очаговый гастрит	8/42,1	7/35	5/16,6	2/6,6	< 0,01
Нодулярный гастрит	2/10	0	4/13,3	2/6,6	>0,01
Распространенный гастрит	5/26,3	3/15	7/23,3	5/16,6	>0,01
Язва желудка	1/5,2	1/5	1/3,3	0	>0,01
Полипозный гастрит	0	0	2/6,6	2/6,6	>0,01
Нормальная СО 12пк	2/10	3/15	2/6,6	13/43,3	< 0,01
Поверхностный дуоденит	10/52,6	15/50	19/63,3	13/43,3	< 0,01
Постбульбарный дуоденит	0	0	8/26,6	2/6,6	< 0,01

лась в основной группе (с 0,65±0,05 до 0,15±0,07 баллов, p<0,01), а в контрольной группе эти показатели составили 0,58±0,07 и 0,43±0,07 баллов, соответственно, до и после лечения, p<0,05).

Достоверно доказано, что сочетанное лечение совместно с фотохромотерапией повышает частоту нормализации моторных нарушений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (с 70% до 73% после лечения, p<0,01), и снижает частоту ДГР1 и ДГР2 (с 6,7% до 3% после лечения, p<0,01). Несмотря на то, что медикаментозная терапия не влияла на частоту моторных нарушений, степень выраженности ДГР существенно уменьшилась. Частота ДГР 2-ой степени уменьшился на 20 %, а частота ДГР 1 степени увеличилась только за счет того, что ДГР 2 ст. трансформировался в ДГР 1 ст.

Эрадикация была успешной у 56% больных. В группе сравнения эрадикация была успешной

лишь у 37% детей. Положительный результат, очевидно, был обусловлен влиянием зеленого светодиодного излучения, поскольку медикаментозное лечение было однотипным.

По данным рН-метрии наблюдалось достоверное понижение кислотности в антральном отделе после комбинированного лечения (рН 1,98±0,04 и 2,06±0,03, соответственно, до и после лечения, p<0,05), в теле желудка рН 1,69±0,06 и 1,82±0,05, соответственно, до и после лечения, p<0,001). В группе сравнения после лечения эти показатели остались без изменений (рН антрального отдела 1,97±0,05 и 1,95±0,05, соответственно, до и после лечения, p<0,05); рН тела желудка составила 1,75±0,05 и 1,76±0,05, соответственно, до и после лечения, p<0,05).

Проведенное сочетанное лечение существенно влияло на форму и размеры желчного пузыря, очевидно, за счет нормализации его тонуса. Деформи-

рованный желчный пузырь отмечался до лечения у 12 детей (40%), а после лечения – у 3 (10%). После лечения веретенообразная форма не определялась, а перегиб выявлялся у 10% больных ($p < 0,05$). В группе сравнения нормализации формы желчного пузыря не происходило, а перегиб сохранялся у 25% больных как до, так и после лечения ($p < 0,001$).

Показатель двигательной функции (ПДФ) желчного пузыря до лечения был выше нормы, что говорит о спастическом состоянии желчного пузыря, а после лечения прослеживается достоверное понижение показателя у детей основной группы (до лечения ПДФ $1,03 \pm 0,05$, после лечения $0,91 \pm 0,03$, ($p < 0,001$). У детей группы сравнения значения ПДФ после лечения повысились с $0,87 \pm 0,02$ до $1,03 \pm 0,05$ ($p < 0,05$).

В анализах крови и в копрограмме существенных изменений не получено.

Выводы:

1. Разработанная методика применения узкополосного оптического излучения с длиной волны 540 нм воздействия на эпигастральную область и проекцию желчного пузыря является эффективным и безопасным методом физиотерапевтического лечения детей с хроническим гастроуденитом. Сочетанное применение с медикаментами повышает эффективность их применения.

2. Применение узкополосного оптического излучения с длиной волны 540 нм в комплексном лечении ХГД у детей полностью купировало болевой, диспепсический и астеновегетативный синдромы, способствовало нормализации состояния слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, повышало эффективность эрадикации до 56%.

3. Узкополосное оптическое излучение с длиной волны 540 нм оказывает нормализующее влияние на желчевыводящие пути и показатель двигательной функции желчного пузыря, кислотообразующую функцию желудка.

4. Существенное повышение терапевтической эффективности лечения гастроуденальных заболеваний у детей с использованием зеленого света обуславливает целесообразность широкого внедрения этой методики в терапию

гастроуденальных заболеваний, особенно при преобладании в клинической картине гастроуденита, ассоциированного с НР инфекцией.

Литература

1. Комарова Л.А., Егорова Г.И. Сочетанные методы аппаратной физиотерапии и бальнеотеплолечения. – СПб, 1994.

2. Веселовский А.В., Кирьянова В.В., Митрофанов А.С., Петрищев Н.Н., Фефилов Г.Д., Янтарева Л.И., Улащик В.С. // Тенденции развития, разработка и исследование физиотерапевтической аппаратуры для фотохромотерапии. // Физиотерапия // – 2012.

3. Буканович О.В. Синусоидально-модулированные токи, ультразвук, их сочетанное применение при хронических гастроуденитах у детей. Автореф.дис. к.м.н. – Москва, 1996.

4. Егорова Г.И., Кирьянова В.В., Максимов А.В., Митрофанов А.С. Применение светового излучения инфракрасного и видимого диапазонов в лечебной практике. // Учебное пособие и методические рекомендации МАПО. – Санкт – Петербург. – 1996. – 30 с.

5. Александрова В.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // В сб. "Актуальные проблемы педиатрии". – СПб. – 2004. – С. 42-49.

6. Бельмер С.В. Нарушения моторики желчевыводящих путей. // Практика педиатра. – 2007. – С. 5-22.

7. Александрова В.А. Заболевание гастроуденальной зоны и их лечение // Учебное пособие. С-Пб. Изд. дом. С-ПбМАПО. 2003. – 42с.

8. Daniels J.A., Lederman H.M., Maitra A., Montgomery E.A. Gastrointestinal tract pathology in patient with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. // Am. J Surg. Pathology. – 2007. – № 31(12). – С. 12-1800.

9. Kori M., Cohen S., Levine A., et al. Collagenous gastritis; a rare cause of pain and iron-deficiency anemia. J Pediatr Gastroenterology. Nutrition. – 2007. – № 45 (5). – С. 6-603.

10. Сичинава И.В. Клинико-морфологические аспекты хронических гастроуденитов у детей. // Вопросы детской диетологии. – 2010. – № 1. – том 8. – С. 31-40.

А.В. Гордейчук

Тел.: 8(904) 5538110

E-mail: Gordeychuk75@mail.ru

В.В. Кирьянова, В.А. Александрова, А.В. Гордейчук. Узкополосное оптическое излучение с длиной волны 540 нм в комплексной терапии детей с хроническим гастроуденитом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 102-106.

NARROWBAND OPTICAL EMISSION WAVELENGTH OF 540 NM IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

V.V. Kiryanova¹, V.A. Alexandrova¹, A.V. Gordeichuk²

¹ North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov,

² Polyclinica № 51, St. Petersburg, Russia

Effects of low-intensity narrow-band optical irradiation wavelength of 540 nm on the clinical course of chronic gastroduodenitis in children, the mucous membrane of upper gastrointestinal tract morphological status, the motor function of the gallbladder and esophagus. It was discovered that combination therapy has a definite advantage over drug treatment on elimination of clinical manifestations and morphological and motor indicators of gastrointestinal tract dysfunction.

Key words: chronic gastroduodenitis, children, low-intensity narrowband optical irradiation, wavelength of 540 nm.

Authors

A.V. Gordeichuk

Tel.: 8(904) 5538110

E-mail: Gordeychuk75@mail.ru

V.V. Kiryanova, V.A. Alexandrova, A.V. Gordeichuk. Narrowband optical emission wavelength of 540 nm in the complex treatment of children with chronic gastroduodenitis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 1. – P. 102-106.

МОТИВАЦИЯ КАК ФАКТОР ВЛИЯНИЯ НА УСПЕШНОЕ ОБУЧЕНИЕ ИНОСТРАННЫМ ЯЗЫКАМ АСПИРАНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

К.И. Кубачева

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

Статья посвящена исследованию мотивации изучения иностранного языка аспирантами медицинского вуза. Мотивация рассматривается автором как фактор влияния на успешность обучения профессиональному иностранному языку. В статье представлен теоретический анализ экспериментальных исследований проблем обучения аспирантов, таких как: индивидуально-личностные особенности, статус в группе, позитивный или негативный опыт изучения иностранного языка и т.д. Статья содержит материал о результатах анкетирования аспирантов по вопросам, касающимся целей изучения иностранного языка, возможностей его применения в практической профессиональной деятельности и прочее.

Ключевые слова: учебная деятельность, факторы влияния, мотивация, успешное обучение, анализ мотивов, классификация мотивов.

Введение.

Психолого-возрастные особенности взрослых определяют особую роль мотивации в успешном овладении ими иностранным языком.

Мотивация особое место в комплексе факторов и условий, влияющих на эффективность обучения взрослых. Это тот фактор, который придает учебной деятельности направленность, избирательность, осмысленность, динамичность и обуславливает ее успешность.

Мотивация учебной деятельности рассматривается учеными как многофункциональная система побудителей, включающая потребности, мотивы, цели, интересы, стремления, идеалы, эмоции (Маслоу, 1999). В общей теории мотивации разработано положение, согласно которому мотивация не сводится к механической, статической сумме отдельных мотивов, а рассматривается как динамическое, развивающееся целостное образование, включающее побуждения разного уровня в их взаимосвязи (Рубинштейн, 1958; While, 1959 и др.). «Мотивы стимулируют, организуют и направляют учебную деятельность. Значительный интерес представляет мотивация для организации процесса обучения и направления мыслительной деятельности студентов» [Архангельский, 1974: С. 161].

Цель статьи заключается в выявлении особенностей обучения аспирантов иностранному языку в медицинском вузе и в определении роли мотивации в успешности процесса овладения иноязычными навыками и умениями в профессиональном обучении аспирантов в устной и письменной формах.

Задачи: – выявить факторы, обуславливающие изменение мотивации аспирантов в изучении иностранному языку;

– предложить основные приемы/направления в обеспечении профессиональной мотивации аспирантов в медицинском вузе.

Теоретический анализ экспериментальных исследований проблем обучения аспирантов позволил выделить целый ряд факторов, обуславливающих изменения в мотивации учебной деятельности у взрослых:

– исходное отношение к предмету обучения – позитивный или негативный опыт изучения иностранного языка (Моргун, 1981);

– содержание и организация учебной деятельности (Вершловский, 1987);

– успешность – неуспешность предыдущей учебной деятельности (Рогова, 1982);

– индивидуально-личностные особенности;

– статус в группе;

– способность работать в коллективе;

– отношения преподавателя и обучаемых, складывающиеся в процессе учебной деятельности;

– использование современных технологии обучения.

Данные факторы можно классифицировать как объективные, связанные с условиями протекания учебной деятельности, и субъективные, связанные с субъектом обучения, его индивидуальными особенностями.

В качестве объективных факторов могут рассматриваться:

– цели и задачи обучения;

– содержание обучения;

– организация и методы обучения.

Для успешной учебной деятельности аспирантов субъективными факторами являются следующие:

- наличие сформировавшейся системы ценностей, приоритетов, сложившихся в результате жизненного опыта и профессиональной деятельности НР;

- место иностранного языка как дополнительного вида деятельности для взрослой аудитории.

Анализ мотивов, целей обучения и интересов аспирантов на занятиях по английскому языку в системе высшего медицинского образования – подготовки кадров высшей квалификации за последние годы показывает, что растет количество желающих совершенствовать уровень владения профессиональным английским языком.

Кроме этого, результаты анкетирования показывают, что период изучения иностранных языков аспирантами колеблется от пяти до десяти лет. Особенно важно отметить, что две трети аспирантов приходят изучать тот же самый иностранный язык, которым они не овладели за годы пребывания в школе, институте, других учебных заведениях, поэтому возникает необходимость оценить уровень владения аспирантами иностранным языком.

Автором настоящего исследования было проведено анкетирование 167 аспирантов первого года обучения, поступивших в аспирантуру СЗГМУ в 2014 и 2015 годах. 95% доверительные интервалы (ДИ) для оценки ответов на принципиально важные вопросы анкеты определены с помощью углового преобразования Фишера.

Цель работы заключалась в оценке осознанности аспирантами реальности поставленных ими целей овладения иностранным языком.

На вопрос «Можно ли овладеть необходимым уровнем сформированности навыка общаться на иностранном языке на занятиях в вузе?» положительно ответили 137 чел. (82,0%; 95% ДИ=75,8% – 87,4%), что свидетельствует о значительной убежденности в возможности получения качественного образования по иностранному языку.

Проведенное исследование позволило собрать информацию об успехах и перспективах аспирантов. Оказалось, что не все аспиранты регулярно посещают и готовятся к занятиям из-за своего графика работы. Только 128 чел. (76,6%; 95% ДИ=69,9% – 82,7%) из них занимаются ежедневно, остальные – накануне или в день проведения занятий.

Выяснилось, что в среднем на подготовку домашнего задания к очередному занятию аспиранты затрачивают около двух часов.

В ходе опроса было выявлено, что существующий режим работы аспирантов удовлетворяет большинство слушателей (115 чел.; 68,9%; 95% ДИ=61,7% – 75,7%), так как они работают или учатся в различных медицинских учебных заведениях.

Главными в анкете были те вопросы, которые должны были выявить мотивы изучения иностранного языка аспирантами. Вопросы были сформулированы так:

Чему вы хотите научиться на занятиях по иностранному языку?

Какие разделы в медицинской литературе вас интересуют больше всего?

К какому результату вы намерены прийти?

Ответы на вопросы анкеты показали, что аспиранты хотели бы:

- читать зарубежную литературу по профилю подготовки;
- общаться с иностранцами без переводчика;
- узнать о новых методах лечения различных заболеваний зарубежными коллегами;
- синхронно переводить лекции зарубежных коллег;
- свободно общаться по электронной почте и т.д.

Ответы аспирантов на вопросы анкеты представляются довольно интересными. Многие аспиранты указывали не на один какой-либо мотив, а на несколько, один из которых являлся ведущим. Но главной целью аспиранты указывали возможность подготовиться к сдаче кандидатского экзамена по иностранному языку и получить в будущем возможность использовать иностранный язык в своей работе.

Большинство опрошенных считали главным мотивом желание научиться читать и понимать международные медицинские журналы в оригинале, ознакомиться с современной методикой лечения заболеваний по своей специальности, описанной зарубежными специалистами. Некоторые аспиранты отметили и такой мотив, как мотив материальной заинтересованности.

В целом мотивы, называемые аспирантами, ранжировались в такой последовательности:

- 1) желание научиться читать международные медицинские журналы в оригинале;
- 2) материальная заинтересованность;
- 3) использование иностранного языка в профессиональной деятельности;
- 4) желание подготовиться к сдаче кандидатского экзамена по иностранному языку;
- 5) возможность дополнительной практики в области реального общения на иностранном языке.
- 6) желание добиться уважения окружающих.

Заключение.

Обобщая результаты исследования проблемы мотивации аспирантов медицинских специальностей к изучению английского языка, мы выделили три основных мотива:

– «приобретение знаний» (стремление к приобретению знаний, их совершенствованию);

– «овладение профессией» (стремление овладеть профессиональными знаниями с помощью ИЯ и сформировать профессионально важные способности);

– «получение диплома» (стремление приобрести диплом кандидата медицинских наук при условии активного усвоения знаний по своей специальности на английском языке и развития иноязычных речевых способностей).

Литература

1. *Маслоу А.Д.* Мотивация и личность / А.Д. Маслоу. – СПб. : Евразия, 1999. – 479 с.

2. *Рубинштейн С.Л.* О мышлении и путях его исследования / С.Л. Рубинштейн. – М. : Изд-во АПН СССР, 1958. – 147 с.

3. *White R.W.* Motivation reconsidered: the concept of competence // Psychological review. – 1959. – Vol. 66. – P. 297–333.

4. *Моргун В.Ф.* Проблема периодизации развития личности в психологии : учеб. пособие / В.Ф. Моргун. – М. : Изд-во МГУ, 1981. – 81 с.

5. *Вершловский С.Г.* Общее образование взрослых: стимулы и мотивы / С.Г. Вершловский ; АПН СССР, НИИ общ. образования взрослых. – М. : Педагогика, 1987. – 183 с.

6. *Рогова Г.В.* Организация языкового материала как фактор, определяющий успешность обучения речевой деятельности школьников // Отбор и организация языкового материала для обучения говорению на иностранном языке в средней школе : сб. науч. тр. / НИИ шк. ; науч. ред. В.А. Слободчиков. – М., 1982. – С. 5–9.

К.И. Кубачева

Тел.: (812) 303-50-00

E-mail: rectorat@szgmu.ru

К.И. Кубачева. Мотивация как фактор влияния на успешное обучение иностранным языкам аспирантов медицинских вузов // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 107-109.

MOTIVATION AS A FACTOR OF INFLUENCE ON THE SUCCESS OF FOREIGN LANGUAGE TEACHING OF POSTGRADUATES IN MEDICAL SCHOOLS

K.I. Kubacheva

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

The article is devoted to investigation of the motivation in learning a foreign language by postgraduates in the medical school. Motivation is regarded by the author as a factor of influence on the success of the professional foreign language teaching. The paper presents a theoretical analysis of experimental studies of postgraduate teaching issues such as: individual personality traits, the status in the group, positive or negative experience of learning a foreign language, etc. This article contains the material on the results of the postgraduate students' survey on issues related to the objectives of learning a foreign language, its application possibilities in practical professional work and so on.

Key words: educational activity, factors of influence, motivation, successful learning, the analysis of motives, motives classification.

Authors

K.I. Kubacheva

Tel: (812) 303-50-00

E-mail: rectorat@szgmu.ru

К.И. Кубачева. Motivation as a factor of influence on the success of foreign language teaching of postgraduates in medical schools // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 107-109.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ*В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

В процессе жизни организм человека претерпевает ряд изменений, которые приводят к его старению. Физиологическое старение организма сопровождается необратимой функциональной и органической перестройкой всех систем и органов, включая печень. Наиболее частой причиной диффузных изменений паренхимы печени у пациентов пожилого возраста, является стеатоз, в развитии которого важная роль отводится митохондриальной дисфункции. Для лечения и профилактики заболеваний печени, на фоне неизбежного ее старения, целесообразно применять препараты с многонаправленным действием на различные звенья патогенеза поражений печени. Систематическое выполнение мер профилактики позволит людям старшего возраста сохранить хорошее самочувствие и работоспособность на долгие годы.

Ключевые слова: старость, печень, стеатоз, митохондриальные дисфункции, НАЖБП, микробиота.

*Человек молод и стар
в зависимости от того,
каким он себя ощущает.
Томас Манн*

В процессе жизни организм каждого человека претерпевает целый ряд изменений, которые, так или иначе, приводят к его старению. Этот процесс называется «инволюцией» и начинается задолго до наступления периода биологической старости, а скорость его развития напрямую связана с образом жизни в молодом и среднем возрасте. Физиологическое старение организма сопровождается серьезной необратимой функциональной и органической перестройкой всех систем и органов, включая органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Так, в возрасте 40-50 лет органы пищеварения начинают претерпевать функциональные изменения, которые в дальнейшем позволят им приспособиться к изменяющимся условиям жизнедеятельности организма. Как правило, изменения в работе органов пищеварения, у лиц пожилого и старческого возраста, развиваются медленно, в разные периоды жизни и со временем, функциональные изменения, приобретают необратимый органический характер. В отличие от патологической, преждевременной старости, которая является причиной различных хронических заболеваний, физиологическая старость не осложнена каким-либо патологическим процессом, это старость практически здоровых пожилых и старых людей.

Большая часть клинико-эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что

в пожилом и старческом возрасте для многих болезней характерной чертой является слабая выраженность и нечеткость клинических проявлений, а также наличие нескольких сопутствующих заболеваний. Снижение резервных и адаптационных возможностей организма пожилого человека объясняется постепенно нарастающими сдвигами в структуре тканей и функциях органов, и в первую очередь, за счет нарушения клеточного энергообмена. Нарушения клеточной энергетики приводят к полисистемным заболеваниям. В первую очередь, страдают системы и органы, являющиеся наиболее энергозависимыми, среди которых: нервная система, мышечная система, эндокринная система, сердце, почки, печень и др.

Известно, что одним из важнейших механизмов, приводящих к нарушению энергообмена и старению организма, является нарастание митохондриальной дисфункции. Так, на международном симпозиуме по митохондриальной патологии, проходившем в 2001 году в Венеции, было заявлено об открытии специфических мутаций митохондриальной ДНК, появляющихся только при старении. Эти мутации не обнаруживаются у молодых лиц, а у пожилых определяются в различных клетках организма с частотой более 50%.

В организме человека, в отличие от других органов и систем, печень является относительно медленно стареющим органом, что обусловлено морфофункциональной полноценностью гепатоцитов и сохранностью иммунной системы, наблюдающихся в течение длительного времени. В зрелом возрасте печень претерпевает ряд

структурных изменений, часть которых носит компенсаторно-приспособительный характер и обеспечивает удовлетворительное функционирование органа в процессе старения. Так, в возрасте от 45 до 50 лет отмечается уменьшение общего числа гепатоцитов, в среднем на 6 клеток в поле зрения, а также массы печени в среднем до 600 грамм, что коррелирует с соотношением массы печени и тела. После 70 лет орган уменьшается на 150-200 грамм, а число гепатоцитов сокращается на 3-4 клетки. К 80 годам отмечается атрофия печени, которая не достигает резкой степени выраженности, а у лиц старше 90 лет количество гепатоцитов сокращается на 5 клеток. Наряду с уменьшением количества гепатоцитов постепенно снижается интенсивность кровоснабжения печени и прогрессирует фиброз. Избыточному коллагенообразованию, у лиц пожилого возраста, способствуют ишемия и/или гипоксия печени, что приводит к угнетению активности звеньев ее функциональной деятельности.

Так, в старости, на 30% снижается скорость синтеза печенью белков, уменьшается ее участие в жировом, углеводном, пигментном, водно-электролитном обмене, угнетаются антитоксическая, витаминосинтетическая и другие функции. Ускорению процессов иволютивных изменений в печени способствуют неблагоприятные экологические факторы, нерациональное питание, количество употребляемых лекарственных препаратов для лечения сопутствующих возрастных заболеваний. Также, существенному ускорению процессов старения печени способствуют длительно протекающие вирусные и невирусные заболевания печени, хронические воспалительные заболевания желчного пузыря, кишечника, гинекологической сферы, органов дыхания, других органов и систем, патологические процессы, сопровождающиеся нарушением кровообращения, хронические инфекционные и паразитарные заболевания, лечение которых проводится не систематически и без заметного положительного эффекта.

Наиболее частой причиной диффузных изменений паренхимы печени у пациентов пожилого возраста, является избыточная жировая инфильтрация, возникающая вследствие ультраструктурных нарушений митохондриального аппарата. Так, развивающаяся функциональная недостаточность митохондрий, являющихся главным регулятором жира в печени, способствует формированию стеатоза при НАЖБП, частота встречаемости которого к 60 годам достигает более 86%.

Согласно современным рекомендациям НАЖБП, определяется как хроническое заболевание, объединяющее целый спектр клинкоморфологических изменений в печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз) у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь.

Молекулярным субстратом НАЖБП является отложение липидов, преимущественно триглицеридов, в гепатоците. Так, НАЖБП диагностируется при накоплении липидов в виде триглицеридов в количестве более 5-10% от массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток содержащих в своем составе их депозиты. Избыточное отложение липидов в клетках печени является следствием избыточного синтеза свободных жирных кислот, снижения скорости их β -окисления в митохондриях, торможения образования липопротеинов очень низкой плотности. Нарушение белкового обмена, связанные с возрастным уменьшением его синтеза и замедлением метаболизма, усугубляют нарушения липидного обмена, а также способствуют снижению скорости выведения триглицеридов из гепатоцитов. Этот процесс напрямую связан с развивающейся митохондриальной дисфункцией в печеночной клетке у пожилых людей. Признаками морфологических нарушений гепатоцитов при НАЖБП являются: увеличение размера митохондриального аппарата со значительным его набуханием, незначительное количество митохондрий в поле зрения, специфические паракристаллиновые включения в митохондриальном матриксе со сниженной плотностью, выявляемые при электронной микроскопии.

Другим фактором, способствующим формированию стеатоза, являются лекарственные препараты, потребность в употреблении которых, обусловлена необходимостью лечения сопутствующих заболеваний, среди которых: амиодарон, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин, дилтиазем, цитостатики и др. Так, при ингибировании β -окисления свободных жирных кислот в цикле Кребса уменьшается образование восстановленных форм НАД и ФАД, последующее окисление которых ведет к переносу электронов по митохондриальной дыхательной цепи. В физиологических условиях окисление восстановленных форм указанных ко-ферментов способствует синтезу макроэргов в процессе митохондриального фосфорилирования. Интоксикация веществами с прооксидантной активностью и реализация их токсичности

вследствие неполноценного функционирования механизмов естественной детоксикации и антиоксидантной защиты приводит к указанным выше изменениям в метаболизме свободных жирных кислот и развитию стеатоза. При этом, максимум патологических изменений происходит в митохондриях гепатоцитов, которые становятся гигантскими. Альдегиды, конечные продукты перекисного окисления липидов, способны активировать клетки ретикуло-эндотелиальной системы, в частности звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори, стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Фиброз печени является клиническим проявлением стимуляции фиброгенеза и избыточного отложения протеинов внеклеточного матрикса. У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом повышена экспрессия цитохрома P-450 изофермента 2-E-1, который играет ключевую роль в биотрансформации ксенобиотиков. Индукция отдельных ферментов цитохрома P-450 приводит к генерации повышенного количества цитотоксичных вторичных радикалов из эндогенных веществ, экзогенно поступающих пищевых продуктов, лекарственных препаратов. Стимуляция выработки цитокинов, таких как: TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, а также простагландинов клетками Купфера способствует прогрессированию поражения печени. Бесконтрольность и пролонгированность выработки цитокинов и простагландинов при неалкогольном стеатогепатите приводит к продолжительному острофазовому воспалительному ответу со стимуляцией выработки амилоидных пептидов, угнетению синтеза белка гепатоцитами, ингибированию глюконеогенеза, нарушению митохондриального дыхания и индукции гепатоцеллюлярного апоптоза. При наличии отягощающих факторов, например, таких, как: прием лекарственных препаратов, вирусная инфекция, сопутствующие заболевания, употребление алкоголя, возможно дальнейшее прогрессирование процесса с формированием фиброза, цирроза и рака печени.

На сегодняшний день установлено, что НАЖБП повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) более чем в 2 раза. При этом жировая дегенерация печени у больных НАЖБП может возникать задолго до развития метаболического синдрома (МС) и способствовать развитию возможных метаболических нарушений. У пациентов пожилого и старческого возраста НАЖБП следует рас-

сматривать как печеночное проявление МС. Так, у 90% пациентов с НАЖБП выявляется 1 и более компонентов МС, а у 30% – все его составляющие. С одной стороны, НАЖБП влияет на липидный обмен всего организма, поскольку печень играет главную роль в обмене холестерина, а также на развитие атеросклероза, что усугубляет течение ССЗ. С другой стороны, ССЗ, прогрессирующий атеросклероз и фиброз сосудов печени, приводят к ухудшению функции печени. Известно, что фиброз сосудов, увеличивается по мере старения человека, и более характерен для пожилых людей. Поскольку терапевтические подходы к лечению больных на этапе фиброза ограничены, то для своевременной профилактики прогрессирования заболевания и развития осложнений, необходима своевременная диагностика начальных клинических проявлений МС, еще на доклиническом этапе, когда состояние потенциально обратимо.

В пожилом и старческом возрасте хронические диффузные заболевания печени часто протекают бессимптомно или выражены нечетко, локализация и иррадиация болей чаще нетипичны, сравнительно невелика их интенсивность, а изменения крови могут не соответствовать тяжести осложнения. Выделить у пожилого пациента специфичные жалобы, характерные для поражения печени, достаточно сложно. Во-первых, печень относится к органам почти никогда не «предъявляющим жалобы», характерные для ее поражения. Во-вторых, у пожилых больных, как правило, имеется несколько заболеваний, существенно ухудшающих качество жизни, что обусловлено коморбидностью симптоматики. Порой больные пожилого возраста не могут четко провести грань между здоровьем и болезнью, объясняя возникшее недомогание возрастными причинами. Так, у пациентов пожилого и старческого возраста, НАЖБП может проявляться утомляемостью, тошнотой, рвотой, желтухой разной интенсивности, признаками энцефалопатии и нарушением функций почек. Однако подобные проявления могут быть связаны не только с поражением печени, поскольку триглицериды могут накапливаться в канальцах почек, миокарде, головном мозге и поджелудочной железе. Кроме того, сочетание у одного пожилого больного нескольких заболеваний, утяжеляющих его состояние, нередко делает невозможным проведение полноценного обследования. Эти особенности клинической картины затрудняют своевременную диагностику заболеваний и приводят к запоздалому началу лечения.

Снижение функции печени нарушает пищеварение и, как следствие, усвоение экзогенно поступающих веществ у людей пожилого и старческого возраста, что может быть обусловлено ишемией в бассейне мезентериальных сосудов, инволютивной мальдигестией. При этом часто отмечаются повышенное образование газов в кишечнике, боль в эпигастрии после приема пищи, пониженный аппетит, быстрая насыщаемость, плохая переносимость молочных продуктов, тугоплавких жиров, жирных сортов мяса и рыбы, а также нарушения стула. Инволютивные изменения пищеварительных желез, нарушение моторики кишечника приводят к снижению объема пищеварительных секретов, снижается и скорость ферментативных процессов переваривания и всасывания компонентов пищи.

Подобные изменения в стареющем организме, способствуют развитию кишечного дисбиоза. В пожилом возрасте последствия дисбиоза принимают иной характер: снижаются защитные функции микрофлоры; понижается способность кишечной микробиоты перерабатывать холестерин, при этом значительно увеличивается число штаммов, синтезирующих холестерин; ускоряются процессы старения организма вследствие дефицита витаминов, микроэлементов и нарушения аминокислотного обмена; нарастают бродильные и гнилостные процессы, нарушается гепатоэнтеральная циркуляция с образованием токсичных веществ и повышается интоксикация организма, что неизбежно ведет к сокращению периода активного долголетия и обострению или усугублению течения хронических заболеваний и в первую очередь заболеваний печени.

Снижение детоксикационной функции микрофлоры при возрастном дисбиозе, обусловленном различными патогенами, увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. При дисбалансе микрофлоры пищеварительного тракта увеличиваются пропорции потенциально патогенных грамотрицательных бактерий, что ведет к значительному накоплению в просвете кишечника эндотоксинов. Последние, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, воздействуют на мононуклеары синусоидов, гепатоциты, потенцируют неблагоприятные действия других токсикантов. До 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно анаэробными грамотрицательными бактери-

ями. Эндотоксины в избыточном количестве повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободно радикального окисления, инициируют апоптоз и др., что способствует формированию заболевания печени.

Дополнительные сложности в лечении пожилых пациентов создают особенности действия лекарственных препаратов. Во-первых, в связи с возрастными структурными изменениями слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может нарушаться всасывание лекарственных препаратов, что приводит к более позднему появлению лечебного действия и его меньшей выраженности. А также возрастное снижение обезвреживающей функции печени, на фоне развивающегося стеатоза, и снижение выделительных способностей почек приводит к тому, что лекарственные средства и продукты их метаболизма выводятся из организма медленнее, чем у пациентов молодого возраста, что способствует накоплению препарата и развитию побочных эффектов. Подобное возрастное снижение реактивности клеток может быть причиной того, что эффективность применения препаратов оказывается иногда существенно ниже ожидаемой или вообще отсутствует. А вероятность побочных проявлений лекарственной терапии у пожилых больных бывает значительно более высокой, чем у пациентов молодого возраста.

Известно, что при одновременном приеме пяти препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, 5-10 препаратов – 10%, 10-16 – 28%, а 16-20 препаратов, до 60%. По данным американских ученых, побочные эффекты лекарственных препаратов выступают в роли этиологического фактора развития желтухи у 2-5% госпитализированных больных, гепатитов – у 40% пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности.

Таким образом, в связи с наличием латентно протекающих хронических заболеваний печени (ХЗП), пациентам пожилого и старческого возраста целесообразно проводить комплексное обследование с целью ранней диагностики печеночной патологии, своевременного лечения и профилактики тяжелых осложнений. Своевременная диагностика и адекватная оценка влияния сопутствующей патологии и ее лекарственной терапии на течение и прогноз заболеваний печени позволят уменьшить частоту развития осложнений и летальность у больных старшей возрастной группы.

Для лечения и профилактики заболеваний печени, на фоне неизбежного ее старения, целесообразно применять препараты с многонаправленным действием на различные звенья патогенеза поражений печени. Так, предпочтительнее отдаются препаратам, обладающим способностью стабилизировать клеточные мембраны, устранять митохондриальную дисфункцию, улучшать состояние липидного, белкового и минерального обмена, стимулировать регенераторные процессы, повышать функциональную активность физиологической антиоксидантной системы и поддерживать кишечный микробиоценоз. Подобными эффектами в полной мере обладает Гепатард Актив, поскольку в его составе содержатся необходимые стареющему организму активные компоненты, такие как: эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин, витамин E (Евразийский патент №019268 от 28.02.2014 г). Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) встраиваясь в поврежденную мембрану гепатоцита, защищают клетки печени от воздействия свободных радикалов, улучшают состояние липидного, белкового и минерального обменов, стимулируют регенераторные процессы. L-карнитин - активизирует процесс утилизации жирных кислот, улучшает обменные процессы, устраняет митохондриальную дисфункцию и замедляет инволютивные процессы в печени. Витамин E - стабилизирует мембраны клеток печени, участвует в антиоксидантной защите, замедляет процессы старения организма и поддерживает гормональное равновесие. Благодаря такой уникальной комбинации действующих веществ достигаются следующие фармакологические эффекты: гепатопротективный, мембранопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, антиоксидантный, гипохолестеринемический, детоксицирующий и пребиотический (патент РФ №2571495 от 20.12.2015 г). Употребление с пищей Гепатард Актива в стандартной дозе, по 1 капсуле 3 раза в день, способствует снижению образования коллагена, восстановлению структуры и функции гепатоцитов, нормализации митохондриальной дисфункции, предотвращению развития фиброза печени, стабилизации физико-химических свойств желчи, усилению детоксицирующей и внешнесекреторной функции печени, оказывая спазмолитическое, противовоспалительное и пребиотическое действие.

Таким образом, методы лечения, применяемые в гериатрической практике, даже самые активные, конечно же, не приводят к полному излечению, но влияют на качество жизни паци-

ентов. Систематическое выполнение мер профилактики позволяет людям старшего возраста сохранить хорошее самочувствие и работоспособность на долгие годы жизни, а самое главное, предупредить возникновение рецидивов болезни. Поддержание здоровья внутренних органов на должном уровне, учитывая возрастные особенности организма, является важной задачей врачей любой специальности.

Литература

1. Барановский А.Ю. Болезни пожилых / А.Ю. Барановский – М.: ЗАО «Центрполиграф», 2002. – 633 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. Ивашкина В. Т. – М.: М-Вести, 2002. - 416 с.
3. Валенкевич Л.Н. Гастроэнтерология в гериатрии / Л.Н. Валенкевич. – Л.: Медицина, 1987. – 240 с.
4. Возрастные изменения желудочно-кишечного тракта у пациентов с дисбиозом толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени / В.Г. Радченко и др. // Профилактическая и клиническая медицина– 2010. - №2. - С. 112-11.
5. Возрастные изменения органов желудочно-кишечного тракта / В.Г. Радченко и др. // Ремедиум Приволжье– 2013. - №9. – С. 27-28.
6. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазами / Н.П. Гаврилова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология– 2014. – Вып.108, №8. – С. 34-40.
7. Поппер Г. Старение или деградация печени // Проблемы гастроэнтерологии. – 1987. – Вып. 7. – С. 176-184.
8. Лазебник Л.Б., Журавлева И.Г. Невирусные поражения печени у пожилых // Гепатология. – 2003. – №1. – С. 40-46.
9. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. – М: Анахарсис, 2003. – 206 с.
10. Микробиоценоз кишечника при хронических заболеваниях печени: диагностика и лечение / В.Г. Радченко и др. // Врач– 2011. – №7. – С. 18-21.
11. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2015. – Вып.119, №7. – С. 85-96.
12. Селиверстов П.В., Радченко В.Г. Оптимизация терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени // Российский журнал гастро-

энтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2014 – №4. – С. 39-44.

13. *Сухоруков В.С.* Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с.

14. Хронические заболевания печени в практике врача терапевта / Д.Б. Цурцумия и др. // Ремедиум Приволжье-2016. – №9. – С. 22-23.

15. *Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L., Afzelius B.* A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study // J. Clin. Invest. 1962. Vol. 41: 1776-1804.

16. *Martikainen M.H., Chinnery P.F.* Mitochondrial disease: mimics and chameleons // Pract. Neurol. 2015. Vol. 15 (6): 424-435.

17. *Musso G., Gambino R., Cassader M.* Nonalcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obes Rev.* – 2010. – Vol. 11 (6). – P. 430-445.

18. *Nass M.M., Nass S.* Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. I. Fixation and electron staining reactions // J. Cell. Biol. 1963. Vol. 19: 593-611.

19. *Nass S., Nass M.M.* Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. II. Enzymatic and other hydrolytic treatments // J. Cell. Biol. 1963. Vol. 19: 613-629.

20. *Sarnat H.B., Menkes J.H.* Mitochondrial encephalomyopathies. Ch. 2. In: Child Neurology (Menkes J. H., Sarnat H. B., Maria B. L., eds). 7 th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2006. 143-161.

21. *Wynne H.A., Cope L.N., Mutch E. et al.* The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man // *Hepatology.* – 1989. – Vol. 9. – P. 297.

22. *Wei Y., Rector R.S., Thyfault J.P., Ibdah J.A.* Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 193-199.

В.Г. Радченко

Тел. +7(812) 303-50-00

П.В. Селивёрстов

Тел. +7 (812) 303-50-00

E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

В.Г. Радченко, П.В. Селиверстов. Возрастные изменения печени // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 110-116.

AGE-RELATED CHANGES IN THE LIVER*V.G. Radchenko, P.V. Seliverstov*North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

In the process of life the human body undergoes a number of changes which, in lead to its aging. Physiological aging is accompanied by irreversible functional and organic restructuring of all systems and organs, including the liver. The most common cause of diffuse changes of a parenchyma of the liver in elderly patients is steatosis, which is an important role of mitochondrial dysfunction. For the treatment and prevention of liver diseases, against skin aging is inevitable, it is expedient to apply preparations with a multidirectional effect on the various links in the pathogenesis of liver damage. Systematic implementation of preventive measures will allow older people to maintain good health and performance for years to come.

Key words: old age, liver, steatosis, mitochondrial dysfunction, NAFLD, microbiota.

Authors

V.G. Radchenko

Tel. +7 (812) 303-50-00

P.V. Seliverstov

Tel. +7 (812) 303-50-00

E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

V.G. Radchenko, P.V. Seliverstov. Age-related changes in the liver // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 110-116.

ЭВОЛЮЦИЯ ТЕОРИИ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ

А.В. Турушева¹, Е.В. Фролова², Ж.М. Дегриз¹

¹ Католический университет Лёвена, Брюссель, Бельгия

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

Население России, как и всего мира, становится старше с каждым годом. Тем не менее, пожилое население очень разное. Одни люди доживают до преклонного возраста, сохраняя способность жить независимо от помощи посторонних лиц, имеют мало хронических заболеваний, остаются физически активными с высоким уровнем когнитивных функций. Другие, напротив, имеют значительное снижение физических и когнитивных функций, теряют способность жить независимо от окружающих, имеют более высокий риск госпитализаций и осложнений течения различных хронических заболеваний. Следовательно, нам необходимы инструменты, чтобы выявлять на ранних стадиях пожилых пациентов, которые находятся в группе риска ухудшения состояния здоровья. Концепция старческой астении была предложена в качестве модели, позволяющей предсказать развитие снижения когнитивных и физических функций у лиц пожилого возраста. Целью данной обзорной статьи было рассказать о различных предложенных моделях для диагностики старческой астении и показать историю ее развития.

Ключевые слова: старческая астения, пожилые люди, история.

Введение

Население земли становится старше с каждым годом. В 2012 году общее число людей, проживающих на нашей земле, насчитывало 7 миллиардов, из них 562 миллиона (8.0%) были старше 65 лет. Три года спустя доля пожилого населения земли увеличилась на 55 миллионов и составила уже 8.5% [1]. Опираясь на разработанный ООН сценарий демографического развития со средним уровнем рождаемости, к 2050 году мы можем ожидать двукратного увеличения доли лиц старше 65 лет, тогда как общая популяция Земли может увеличиться лишь на 34% [1]. Данная тенденция старения общества отмечается и в России. По данным Росстата, в период с 2006 по 2015 год доля пожилого населения (население в возрасте старше трудоспособного) в Российской Федерации увеличилась на 20%, в то время как общая численность жителей России за этот период увеличилась только на 2% [2]. К 2031 году доля пожилого населения в Российской Федерации может достичь 28,7% [2].

Тенденции старения населения сопряжены с рядом рисков. К числу таких рисков относятся, например, риски увеличения расходов бюджетной системы на финансирование социальных обязательств, включая обязательства в области пенсионного обеспечения, социального и медицинского страхования, социального обслуживания пожилых людей и риски, связанные с недостаточно полным и точным учетом потребностей пожилого человека [3]. Пожилое население

очень разное. Одни люди доживают до преклонного возраста, сохраняя способность жить независимо от помощи посторонних лиц, имеют мало хронических заболеваний, остаются физически активными с высоким уровнем когнитивных функций. Другие, напротив, имеют значительное снижение физических и когнитивных функций, теряют способность жить независимо от окружающих, имеют более высокий риск госпитализаций и осложнений течения различных хронических заболеваний [4]. Следовательно, нам необходимы инструменты, чтобы выявлять на ранних этапах тех, кто находится в группе риска ухудшения состояния здоровья.

История развития концепции старческой астении

Первые попытки стратифицировать популяцию пожилых людей были предприняты Марджори Уоррен (Marjory Warren) в начале XX века. Уоррен была одной из первопроходцев гериатрической службы в Великобритании. В своей статье, вышедшей в свет в 1943 году в Британском медицинском журнале, она, во-первых, впервые предложила ввести в клиническую практику различный подход к стационарной помощи пожилым людям, поскольку, по ее мнению, они имели специфические потребности, отличные от людей более молодого возраста [5-7]. Во-вторых, она была первой, кто предложил ввести такую специальность, как гериатр, а также создать квалифицирован-

ную многопрофильную команду, состоящую из медсестер, терапевтов, физиотерапевтов, социальных работников, а также врачей других специальностей, подготовленных для работы с пожилыми людьми. В-третьих, она была уверена, что пространства клиник для пожилых пациентов должны быть специально оборудованы с учетом их потребностей и безопасности, а активизация и социализация пожилых пациентов должна быть начата как можно раньше. И, наконец, она предложила разделять пожилых пациентов на несколько групп [6, 7]:

- пожилые люди с хроническими заболеваниями, но относительно мобильные, которые могут обслуживать себя самостоятельно и могут требовать помощи только при подъеме по лестницам;

- пациенты с хроническими заболеваниями и недержанием мочи;

- пациенты с хроническими заболеваниями и недержанием мочи, прикованные к кровати;

- пациенты с деменцией или спутанностью сознания, требующие кроватей со ограничителями для их собственной безопасности, но не буйные и не раздражающие других пациентов;

- пациенты с деменцией, требующие изоляции от других пациентов.

Введение новой системы классификации пожилых пациентов позволило внедрить новые, полезные виды вмешательства для различных категорий этих больных, а также значительно улучшить качество их медицинского обслуживания [5]. Модель лечения пожилых пациентов, предложенная Уоррен, была прежде всего основана на уходе за ногами, зубами, коррекции зрения, питания, нормализации сна, а также профилактике снижения способности к самообслуживанию в повседневной жизни [5, 6]. Таким образом, ее работы заложили основу для создания не только специальности «гериатр», но и для комплексной гериатрической оценки, и разработки моделей прогнозирования рисков дальнейшего снижения физических и когнитивных функций, инвалидности, смерти и других неблагоприятных исходов у пожилых групп населения [7].

Термин старческая астения («хрупкость») (с англ. Frailty) и концепция старческой астении, в качестве модели позволяющей предсказать развитие снижения когнитивных и физических функций у пожилых людей, в научных статьях стала появляться около 50 лет назад [8], но в течение первых двадцати лет это было лишь от 1 до 4 публикаций в год. В 1974 году Чарльз Ф.

Фэйхи (Charles F. Fahey) и Федеральный совет по проблемам старения (the Federal Council on Aging) в Соединенных Штатах Америки ввел термин “frailty” для специальной группы пожилых людей со “значительными физическими, когнитивными и эмоциональными нарушениями, нуждающихся в дополнительном внимании” [9, 10]. В 1978 году Федеральный совет по проблемам старения определил пожилых людей со старческой астенией, как “людей, обычно, но не всегда, в возрасте старше 75 лет, которые из-за накопления различных хронических заболеваний, часто требуют одной или нескольких вспомогательных услуг для того, чтобы справиться с повседневной жизнью”.

Значительный рост публикаций, посвященных проблеме старческой астении, стал заметен в начале 90-х годов прошлого века. В это время старческая астения часто определялась как функциональная зависимость в повседневной деятельности, связанная с хроническими заболеваниями и их осложнениями. Например, статьи Паулсона (Pawlson) были посвящены проблеме коморбидности у пациентов со старческой астенией, МакАдам (MacAdam) описывал пациентов со старческой астенией, как пациентов со множеством хронических заболеваний, а Уильямс (Williams) видел их, как пациентов, требующих длительной госпитализации из-за их хронических заболеваний [11-13]. В то же время стали появляться и первые попытки отделить понятие старческой астении от коморбидности. Вудхаус (Woodhouse) с коллегами в своей статье “Кто такие пациенты со старческой астенией?” дали следующее определение этому термину: “Пациенты со старческой астенией – это пожилые люди, старше 65 лет, нуждающиеся в посторонней помощи при выполнении повседневных задач, чаще всего находящиеся в домах престарелых, не имеющие явной сердечной, дыхательной, печеночной и почечной недостаточности или других серьезных заболеваний, которые могут быть выявлены при лабораторном обследовании. Эти пациенты могут требовать регулярного медикаментозного лечения. Условия, способствующие старческой астении, обычно включают болезнь Альцгеймера, острое нарушение мозгового кровообращения, болезнь Паркинсона, остеопороз, остеоартроз и переломы” [14].

В 1992 году Бухнер (Buchner DM) и Вагнер (Wagner EH) полностью пересмотрели определение старческой астении, предложенное ранее. Они определили старческую астению как обратимое состояние, характеризующееся сниже-

нием общего физиологического резерва функционирования организма, связанного также со снижением неврологического контроля (снижение способности выполнять сложные функциональные задачи), уменьшением механической прочности (например, снижение силы мышц), и снижения скорости метаболизма и регенерации тканей. В своих работах они рекомендовали (1) проводить периодический мониторинг основных физиологических показателей старческой астении, (2) профилактику снижения физиологических резервов организма, (3) прогнозирование эпизодов снижения внутренних резервов организма, и (4) устранение препятствий на пути восстановления после эпизодов временной иммобилизации пожилых людей в качестве превентивных мер против развития старческой астении [15].

Современные представления о старческой астении

На сегодняшний день предложено около 300 различных маркеров, многочисленны функциональные тесты, опросники и индексы для диагностики старческой астении. Тем не менее, валидность, надежность и целесообразность использования данных моделей в ежедневной клинической практике остаются до конца не ясными [16-24]. Чаще всего, старческая астения сейчас определяется как состояние снижения общего внутреннего резерва организма, а также нарушения работы нескольких физиологических систем, что ведет к повышенному риску развития неблагоприятных исходов, таких как падения, снижение подвижности, медленное восстановление после любых заболеваний, снижение независимости от посторонней помощи в повседневной жизни и повышение риска госпитализаций, инвалидности и смерти. Распространенность старческой астении среди людей старше 65 лет зависит от использованной в исследованиях модели диагностики – от 4.0% до 59.1% [23]. Большинство моделей старческой астении в процессе диагностики охватывают семь основных областей: состояние питания, уровень физической активности или мобильности, силу мышц или скорость утомляемости, когнитивный и эмоциональный профиль пациентов, социальный статус или зависимости в повседневной жизни от посторонней помощи, коморбидность и проблемы, связанные с нарушением зрения или слуха [16-19, 21, 22].

Все предложенные модели можно объединить в три основные группы: фенотипическая

модель старческой астении, модели накопления дефицита или индексы старческой астении (frailty index) и опросники для диагностики старческой астении.

Фенотипическая модель старческой астении и саркопении: два различных состояния или одно и то же?

Фенотипическая модель старческой астении впервые была предложена Линдой Фрид (Fried L) в 2001 году, и она оценивает только физическое состояние пожилого человека. Модель Линды Фрид использует 5 критериев для диагностики: слабость, оцениваемая путем проведения динамометрии, снижение скорости ходьбы, низкий уровень физической активности, быстрая утомляемость и непреднамеренное снижение веса [16]. В свою очередь, саркопения определяется как возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, приводящее к постепенной потере мышечной массы и силы [25]. В табл. 1 представлены критерии диагностики саркопении, рекомендованные Рабочей группой по изучению саркопении (European Working Group on Sarcopenia in Older People) [25].

Таблица 1

Методы диагностики саркопении в клинической практике, рекомендованные Рабочей группой по изучению саркопении [25]

Масса скелетной мускулатуры	Двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия Биоимпендансный анализ Антропометрия*
Сила скелетной мускулатуры	Динамометрия Пиковая скорость выдоха**
Функциональные возможности мышечной ткани	SPPB-тест Тест на определение скорости ходьбы Тест “Встань и иди”

*Расчеты, основанные на измерении окружности плеча, голени и толщины кожной складки. Минус метода – высокий риск ошибки для при произведении расчетов.

**Пиковая скорость выдоха рекомендуется для использования диагностики снижения мышечной силы только в научных исследованиях.

Таким образом, снижение силы мышц и низкий уровень физической активности являются краеугольным камнем для диагностики как саркопении, так и фенотипической старческой астении (Рис. 1) [16, 25]. Кроме того, в ориги-

нальном исследовании Линды Фрид непреднамеренное снижение веса в качестве маркера диагностики старческой астении было найдено только у 6% участников и единственными доминантными маркерами для определения старческой астении были слабость и низкая физическая активность [16].

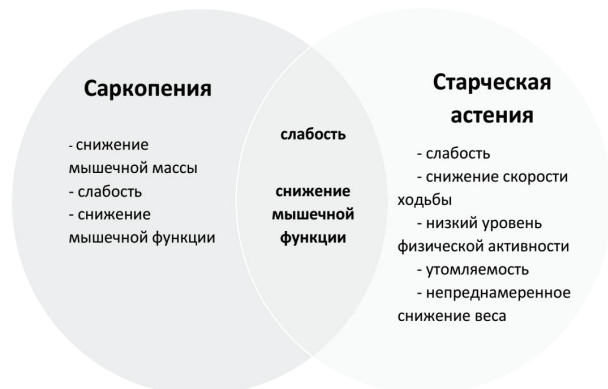


Рис. 1. Общие черты старческой астении и саркопении

Так все же, саркопения и старческая астения – это одно заболевание или два разных? Саркопения чаще была объектом исследований в области фундаментальной науки, в то время как в клинической практике гораздо больше внимания было уделено проблеме старческой астении [26]. Однако, присмотревшись мы находим много общих деталей в патогенезе обоих этих состояний [16, 27]. Оба, саркопения и фенотипическая модель старческой астении, были идентифицированы в качестве маркеров смерти, увеличения риска развития зависимости от посторонней помощи, госпитализаций и других неблагоприятных исходов среди пожилых людей [16, 25, 26]. Кроме того, многие из неблагоприятных исходов фенотипической модели старческой астении, таких, как повышенный риск падений и переломов, инвалидности, потери независимости и снижение физической функции, вероятно, опосредуется саркопенией. Таким образом, саркопения является центральным биологическим субстратом фенотипической модели старческой астении [26].

Факторами риска развития старческой астении являются наличие нескольких хронических заболеваний, хронического воспаления, снижение силы мышц, нарушение работы опорно-двигательной системы, снижение иммунной функции, прием 5 и более лекарственных препаратов, депрессия, снижение когнитивных функций, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, госпитализации, низкий социально-экономический статус [16, 28, 29].

Модель накопления дефицитов, или индекс старческой астении, и опросники для диагностики старческой астении

В отличие от фенотипической модели старческой астении, модель накопления дефицитов оценивает не только физическое состояние человека, но и когнитивный, эмоциональный, социальный статус пожилого человека, количество сопутствующих заболеваний, степень зависимости от посторонней помощи и т.п. А "дефицит" в рамках этих моделей определяется как любая болезнь, знак, симптом, отклонение в лабораторных или функциональных тестах [17, 19, 30, 31]. Большое количество "дефицитов" приводит к более высокому индексу старческой астении, что указывает на более уязвимое состояние и высокий риск развития неблагоприятных исходов. Модель, основанная на использовании различных опросников для диагностики старческой астении, очень близка к модели накопления дефицитов, но использует лишь опросники, которые учитывают субъективное восприятие различных "дефицитов" пожилыми людьми или их родственниками [18, 32-34].

Возможная взаимосвязь различных моделей старческой астении представлена на рис. 2. Сравнивая все три модели, мы можем видеть, что модели накопления дефицитов/опросники, по сути, включают в себя фенотипическую модель старческой астении и факторы риска ее развития. В свою очередь, маркеры фенотипической модели старческой астении способствуют увеличению силы и интенсивности негативного воздействия самих факторов риска. Кроме того, любые неблагоприятные последствия развития

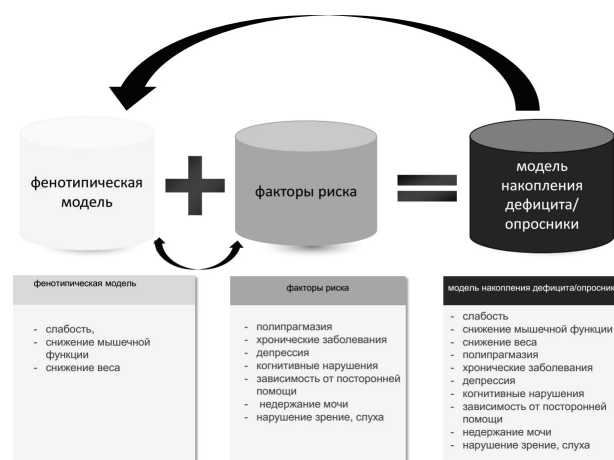


Рис. 2. Взаимосвязь различных моделей старческой астении

старческой астении способствуют как усилению тяжести течения самой старческой астении, так и увеличению силы ее факторов риска [35].

Маркеры старческой астении или ее исходы?

Первоначально концепция старческой астении была предложена в качестве модели, отражающей истощение внутренних резервов организма и позволяющей прогнозировать высокий риск смертности и других неблагоприятных исходов у пожилых людей [16]. Тем не менее, критерии, используемые для диагностики старческой астении, были основаны на статистических данных, которые на самом деле не отражают истинные резервы жизнеспособности человеческого организма [35]. Кроме того, следует учитывать, что под неблагоприятными исходами у пожилых людей можно понимать любые состояния, имеющие значение для пациентов, их родственников и врачей [36]. Согласно рекомендациям Американского национального института по проблемам старения (National Institute on Aging), это могут быть любые изменения физического, психического и общего состояния здоровья пожилых людей: прогрессирование течения хронических заболеваний, снижение уровня физической активности, появление зависимости в повседневной жизни от окружающих людей, хронические боли, травмы, недержание мочи, падения, госпитализации, потребность в приеме большего количества медикаментов и т.п. [36]. Таким образом, все маркеры старческой астении можно рассматривать как в качестве предикторов неблагоприятных исходов, так и как неблагоприятные исходы сами по себе.

Концепция развития моделей для прогнозирования неблагоприятных исходов у пожилых

Как мы уже упоминали выше, распространенность синдрома старческой астении среди лиц пожилого возраста зависит от использованной модели для диагностики этого состояния. Наименьшая распространенность старческой астении была выявлена при использовании фенотипической модели и значительно выше при использовании модели накопления дефицита или опросников для диагностики этого состояния [23]. Кроме того, модели разработанные для диагностики старческой астении в одной популяции, могут быть не валидны в других популяциях [24]. В связи с этим, в предыдущих наших исследованиях нами было предложено работать

не над дальнейшей валидизацией различных моделей старческой астении в российской популяции, а над развитием новых моделей прогнозирования неблагоприятных исходов в популяции пожилых людей [24, 37]. Использование в клинической практике моделей прогнозирования рисков различных неблагоприятных исходов позволяют оценить вероятность наличия (диагностические модели) или риска развития (модель прогнозирования риска) у индивидуума определенного заболевания или любого другого неблагоприятного исхода (смерти, госпитализации, переломов и т.п.), а также помочь в принятии решений относительно тактики дальнейшего обследования и лечения [38, 39]. Подобные модели широко используются в клинической практике для предсказания риска переломов [40], оценки суммарного сердечно-сосудистого риска [41], риска венозных тромбоэмболических осложнений [42] и т.п.

Заключение

Таким образом, несмотря на растущую актуальность проблемы, усилия медицинского сообщества и важность выявления на ранних этапах развития старческой астении среди людей старшего возраста, сама суть данного синдрома остается до конца не ясной и требует дальнейших исследований для понимания ее патогенеза и диагностики.

Литература

1. Wan H., Goodkind D., Kowal P. International Population Reports. P95/16-1, An Aging World: 2015 – Washington. DC: U.S. Government Publishing Office, 2016 – 165.
2. Федеральная служба государственной статистики URL: <http://www.gks.ru/> (дата обращения: 22.12.16)
3. Пожилое население России: проблемы и перспективы // Социальный бюллетень – Аналитический центр при Правительстве Российской Федерации, 2016 – 5.
4. Walston J. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults / J Walston, E.C. Hadley, L. Ferrucci, J.M. Guralnik, AB Newman A.B., S.A. Studenski, W.B. Ershler, T. Harris, L.P. Fried // J Am Geriatr Soc. – 2006 – P. 54.
5. Warren M.W. Care of Chronic Sick // Br Med J. – 1943. – Vol. 2(4329) – P. 822-3.
6. Warren M.W. Care of the chronic aged sick // Lancet. – 1946. – Vol. 1(6406) – P. 841-3.

7. *Denham M.J.* Dr Marjory Warren CBE MRCS LRCP (1897-1960): the mother of British geriatric medicine // *J Med Biog.* – 2011. – Vol. 19(3) – P. 105-10.
8. *Rockwood K.* A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people / K. Rockwood, K. Stadnyk, C. MacKnight, I. McDowell, R. Hébert, D.D. Hogan // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353(9148) – P. 205-6.
9. *Hogan D.B., C. MacKnight, and H. Bergman,* Models, definitions, and criteria of frailty / D.B. Hogan, C. MacKnight, H. Bergman // *Aging Clin Exp Res.* – 2003. – Vol. 15(3 Suppl) – P. 1-29.
10. *Hogan, D.B., C. MacKnight, and H. Bergman,* Steering Committee Canadian Initiative on Frailty and Aging.: Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res.* – 2003. – P. 15.
11. *Pawson L.G.* Hospital length of stay of frail elderly patients. Primary care by general internists versus geriatricians // *J Am Geriatr Soc.* – 1988. – Vol. 36(3) – P. 202-8.
12. *MacAdam M.* Case management for frail elders: the Robert Wood Johnson Foundation's Program for Hospital Initiatives in Long-Term Care / M. MacAdam, J. Capitman, D. Yee, J. Prottas, W. Leutz, D. Westwater // *Gerontologist*, 1989 – Vol. 29(6) – P. 737-44.
13. *Williams F.M.* Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty / F.M. Williams, H. Wynne, K.W. Woodhouse, M.D. Rawlins // *Age Ageing.* – 1989. – Vol. 18(1) – P. 39-42.
14. *Woodhouse K.W.* Who are the frail elderly? / H. Wynne, S. Baillie, O. F. W. JAMES, M. D. RAWLINS // *Q J Med* – 1988. – 68(255): p. 505-6.
15. *Buchner D.M.* Preventing frail health. / D.M. Buchner, E.H. Wagner, // *Clin Geriatr Med.* – 1992. – Vol. 8(1) – P. 1-17.
16. *Fried L.P.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston, A.V. Newman, C. Hirsch, J. Gottdiener, T. Seeman, R. Tracy, W.J. Kop, G. Burke, M.A. McBurnie, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2001. – Vol. 56 (3) – P. M146 - 56.
17. *Puts M.T.* Static and dynamic measures of frailty predicted decline in performance-based and self-reported physical functioning // M.T. Puts, P. Lips, D.J. Deeg // *J Clin Epidemiol.* – 2005. – Vol. 58(11) – P. 1188-98.
18. *Steverink N.* Measuring frailty. Development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI) / N. Steverink, J. Slaets, H. Schuurmans, M. Van Lis // *Gerontologist.* – 2001. – Vol. 41 – P. 236-237.
19. *Lacas A.* Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice / A. Lacas, K. Rockwood // *BMC Med.* – 2012. – Vol. 10 – P. 4.
20. *De Vries N.M.* Outcome instruments to measure frailty: a systematic review / N.M. de Vries, J.B. Staal, C. D. van Ravensberg, J.S. Hobbelen, M.G. Olde Rikkert, M.W. Nijhuis-van der Sanden // *Ageing Res Rev.* – 2011. – Vol. 10(1) – P. 104-14.
21. *Rodriguez-Manas L.* Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project / L. Rodríguez-Mañas, C. Féart, G. Mann, J. Viña, S. Chatterji, W. Chodzko-Zajko, M. Gonzalez-Colaço Harmand, H. Bergman, L. Carcaillon, C. Nicholson, A. Scuteri, A. Sinclair, M. Pelaez, T. Van der Cammen, F. Beland, J. Bickenbach, P. Delamarche, L. Ferrucci, L.P. Fried, L.M. Gutiérrez-Robledo, K. Rockwood, F. Rodríguez Artalejo, G. Serviddio, E. Vega, FOD-CC group // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2013. – Vol. 68(1) – P. 62-7.
22. *Karunanathan S.* A multidisciplinary systematic literature review on frailty: overview of the methodology used by the Canadian Initiative on Frailty and Aging / S. Karunanathan, C. Wolfson, H. Bergman, F. Béland, D.B. Hogan // *BMC Med Res Methodol.* - 2009. - Vol. 9 - P. 68.
23. *Collard R.M.* Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review / R.M. Collard, H. Boter, R.A. Schoevers, R.C. Oude Voshaar // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60(8) – P. 1487-92.
24. *Turusheva A.* Do commonly used frailty models predict mortality, loss of autonomy and mental decline in older adults in northwestern Russia? A prospective cohort study / A. Turusheva, E. Frolova, E. Korystina, D. Zelenukha, P. Tadjibaev, N. Gurina, E. Turkeshi, J.M. Degryse // *BMC Geriatr.* – 2016. – Vol. 16 – P. 98.
25. *Cruz-Jentoft A.J.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A.J. Cruz-Jentoft, J.P. Baeyens, J.M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F.C. Martin, J.P. Michel, Y. Rolland, S.M. Schneider, E. Topinkov, M. Vandewoude, M. Zamboni, European Working Group on Sarcopenia in Older People // *Age Ageing.* – 2010. – Vol. 39(4) – P. 412-23.
26. *Cesari M.* Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin / M. Cesari, F. Landi, B. Vellas, R. Bernabei, E. Marzetti // *Front Aging Neurosci.* – 2014. – Vol. 6 – P. 192.
27. *Ali S.* Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options – a mini-review / S. Ali, J.M. Garcia // *Gerontology.* – 2014. – Vol. 60(4) – P. 294-305.

28. *Ng T.P.* Frailty in Older Persons: Multisystem Risk Factors and the Frailty Risk Index (FRI) / T.P. Ng, L. Feng, M.S. Nyunt, A. Larbi, K.B. Yap // *J Am Med Dir Assoc.* – 2014. – Vol. 15(9) – P. 635-642.

29. *Pegorari M.S.* Factors associated with the frailty syndrome in elderly individuals living in the urban area / M.S. Pegorari, D.M.d.S. Tavares *Revista // Latino-Americana de Enfermagem.* – 2014. – Vol. 22(5) – P. 74-882.

30. *Ravaglia G.* Development of an easy prognostic score for frailty outcomes in the aged / G. Ravaglia, P. Forti, A. Lucicesare, N. Pisacane, E. Rietti, C. Patterson // *Age Ageing.* – 2008. – Vol. 37(2) – P. 161-6.

31. *Rothman M.D.* Prognostic significance of potential frailty criteria / M.D. Rothman, L. Leo-Summers, T.M. Gill // *J Am Geriatr Soc.* – 2008. – Vol. 56 (12) – P. 2211-16.

32. *Hebert R.* Predictive validity of a postal questionnaire for screening community-dwelling elderly individuals at risk of functional decline / R. Hébert, G. Bravo, N. Korner-Bitensky, L. Voyer // *Age Ageing* – 1996. – Vol. 25(2) – P. 159-67.

33. *Gobbens R.J.* The Tilburg Frailty Indicator: psychometric properties / R.J. Gobbens, M.A. van Assen, K.G. Luijkx, M.T. Wijnen-Sponselee, J.M. Schols // *J Am Med Dir Assoc.* – 2010. – Vol. 11(5) – P. 344-55.

34. *Fabricio-Wehbe S.C.* Cross-cultural adaptation and validity of the 'Edmonton Frail Scale – EFS' in a Brazilian elderly sample / S.C. Fabricio-Wehbe, F.V. Schiaveto, T.R. Vendrusculo, V.J. Haas, R.A. Dantas, R.A. Rodrigues // *Rev Lat Am Enfermagem.* – 2009. – Vol. 17(6) – P. 1043-9.

35. De Saint-Hubert M. Evolving definitions of frailty / M. de Saint-Hubert, C. Swine // *Aging Health.* – 2007. – Vol. 3(5) – P. 589-593.

36. Universal health outcome measures for older persons with multiple chronic conditions / Working Group on Health Outcomes for Older Persons with Multiple Chronic Conditions // *J Am Geriatr Soc.* – 2012. – Vol. 60(12) – P. 2333-41.

37. *Turusheva A.* Predictors of short-term mortality, cognitive and physical decline in older adults in northwest Russia: a population-based prospective cohort study / A. Turusheva, E. Frolova, E. Hegendoerfer, J.M. Degryse // *Aging Clin Exp Res.* – 2016. – P. 1-9.

38. *Moons K.G.* Prognosis and prognostic research: what, why, and how? / K.G. Moons, P. Royston, Y. Vergouwe, D.E. Grobbee, D.G. Altman // *Bmj.* – 2009. – Vol. 338 – P. b375.

39. *Moons K.G.* Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration / K.G. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, J.P. Ioannidis, P. Macaskill, E.W. Steyerberg, A.J. Vickers, D.F. Ransohoff, G.S. Collins // *Ann Intern Med.* – 2015. – Vol. 162(1) – P. W1-73.

40. *Unnanuntana A.* The Assessment of Fracture Risk. The Journal of Bone and Joint Surgery / A. Unnanuntana, B.P. Gladnick, E. Donnelly, J.M. Lane // *J Bone Joint Surg Am.* – 2010. – Vol. 92(3) – P. 743-753.

41. *D'Agostino R.B.* General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. The Framingham Heart Study / R.B. D'Agostino, R.S. Vasan, M.J. Pencina, P.A. Wolf, M. Cobain, J.M. Massaro, W.B. Kannel // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117(6) – P. 743-753.

42. *Laryea J.* Venous Thromboembolism Prophylaxis / J. Laryea, B. Champagne // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2013. – Vol. 26(3) – P. 153-159.

A.B. Турушева

Тел: +7 (951) 676-37-14

E-mail: anna.turusheva@gmail.com

А.В. Турушева, Е.В. Фролова, Ж.М. Дегриз. Эволюция теории старческой астении // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 117-124.

EVOLUTION OF THE FRAILTY CONCEPT*A.V. Turusheva¹, E.V. Frolova², J.M. Degryse¹*¹ Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium² The North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia

Following the worldwide trend of population ageing, the number of older adults in Russia is increasing. The population of older adults is highly heterogeneous. Some people live to old age in good health and retain the ability to be independent and active participants of society, while others experience a reduction in physical and cognitive functions and lose their ability to live independently. This group of older adults needs additional assistance leading to increased financial costs due to their treatment and follow up. The concept of frailty was proposed as a potential predictive tool for this population of older adults. The aim of this study was to present different frailty models and history of development of the frailty concept.

Keywords: Frailty, older adults, history.

Authors

A.V. Turusheva

Phone: +7 (951) 676-37-14

E-mail: anna.turusheva@gmail.com

A.V. Turusheva, E.V. Frolova, J.M. Degryse. Evolution of the frailty concept // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 117-124.

СЛУЧАЙ АТРОФИИ ЛЕБЕРА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ*В.И. Головкин, А.Н. Шандурина, М.В. Фоминцева, Е.М. Первова, С.Н. Жулёв, Ю.О. Гарышина*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

В статье приводится собственное наблюдение редкой формы наследственной атрофии зрительных нервов Лебера и постоянного тремора рук, подтверждённой выявлением мажорной мутации. Обсуждается возможность лечения чрескожными электростимуляциями зрительных нервов в случаях эпигенетической провокации заболевания с позиции интоксикационной теории экспрессии генов.

Ключевые слова: атрофия Лебера, молекулярно-генетический анализ, интоксикационная теория экспрессии генов, электростимуляция зрительных нервов.

Введение. Заболевание было впервые описано немецким офтальмологом Теодором Лебером в 1871 году в четырёх семьях и характеризовалось последовательной или одновременной потерей зрения на оба глаза у молодых мужчин [1]. Через 100 с лишним лет с 1988 по 1992 г генетиками были выявлены т.н. три мажорных мутации с заменой нуклеотидов: гуанина на аденозин, аргинина на гистидин, тимидина на цитозин. У населения Северной Европы примерно у одного из 9000 человек имеется одна из этих трех мутаций. Но заболевает только 1 человек из 30000 или даже из 50000. Неврологическая симптоматика иногда напоминает спиноцереbellарную атаксию или рассеянный склероз [2]. Неправильный диагноз, естественно, ведёт к неправильному лечению, а за потерей времени следует безвозвратная слепота. Поэтому каждый случай этого заболевания требует публичного обсуждения.

Цель работы. На примере собственного клинического опыта выявить пути возможной коррекции зрительных расстройств, наблюдаемых при атрофии Лебера.

Материал и методы исследования. Анализ истории болезни больного В. и амбулаторного случая электростимуляции зрительных нервов у трёх родственников мужского пола при классической семейной атрофии Лебера.

Результаты исследования. Клинический случай. Больной В., 29 лет, поступил в клинику с жалобами на практическое отсутствие зрения на правый глаз и снижение зрения на левый. Состояние развилось в течение 3-х недель после нежелательного развода с женой, возбуждённого по её инициативе. В анамнезе: дрожание рук с подросткового возраста, которое не мешало заниматься стендовой стрельбой и завоевывать призовые места на соревнованиях, курение в

течение 10 лет по 10-15 сигарет в день, внутривенная амфетаминовая наркомания в течение последних 4-5 лет.

При осмотре обращает на себя внимание мелкий тремор рук в положении «сидя руки на коленях», усиливающийся в позе Ромберга, хоботковый симптом орального автоматизма, оживление глубоких сухожильных рефлексов с обеих сторон, положительные симптомы Россолимо, Бехтерева, Жуковского с обеих кистей; брюшные рефлексы живые равномерные, чувствительность не нарушена, мозжечковые пробы выполняет удовлетворительно, психоэмоционально адекватен.

Зрение: перед правым глазом – светоощущение от зажжённого фонарика, левый глаз видит крупные предметы и обеспечивает передвижение в пространстве, читать не может.

Контакт свободный, обеспокоен невозможностью восстановления зрения.

Окулист: движения глаз не ограничено, оптические среды прозрачны, острота зрения OD, OS – 0,02 НК и 0,4 соответственно, резкая экскавация дисков зрительных нервов. Диагноз: частичная атрофия обоих зрительных нервов.

Дополнительное обследование.

1. МРТ: в белом веществе лобных и теменных долей субкортикально и паравентрикулярно определяются множественные мелкие фокусы гиперинтенсивного сигнала по T2 и FLAIR, гипо- и изоинтенсивного на T1 ВИ размерами от 0,2 до 0,5 см без признаков перифокального отёка. Нельзя исключить наличие единичного очага в колоне мозолистого тела размером 0,2-0,3 см. (см. рис. 1).

2. При исследовании вызванных соматосенсорных потенциалов при стимуляции n. tibialis с 2-х сторон обнаружено снижение амплитуды

потенциалов первичной сенсорной коры с обеих сторон при нормальных межпиковых PF-P37 интервалах.

3. Анализ ликвора: общий без патологии, свободные лёгкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов: каппа – 0,4 (0-0,5) и лямбда – 0,01 (0-0,001) мкг/мл. СЛЦ в крови в пределах референтных значений.

4. Иммунологические исследования крови по выявлению маркеров инфекционных заболеваний:

Обнаружены высокоavidные (96%) антитела (IgG) к *Toxoplasma gondii* 364,44 МЕ/мл; антитела (IgG) к капсидному и ядерному антигену EBV 75,2 у.е./мл. при отрицательном результате выявления антител к ранним белкам этого вируса; высокоavidные (95%) антитела (IgG) к CMV 4,69 PE/мл; титр антител к HSV I/II > 1:3200.

5. При исследовании тех же маркеров методом ПЦР результаты отрицательные.

6. При исследовании ПЦР с праймерами антигенов вирусов семейства герпеса в ликворе результаты отрицательные.

7. В биохимическом анализе крови – незначительное повышение АЛТ и АСТ – 78 и 52 соответственно при норме 0-42 ед/л.

8. ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд/мин, ускоренное АВ проведение.

9. В образце ДНК больного В. проведён поиск трёх мутаций: G11778A в гене ND4, G3460A в гене ND1, G15257 в гене цитохрома b (см. табл. 1).

Таблица 1

**Молекулярно-генетический анализ ДНК
больного В**

ДНК	m.11778 G>A	m.14484 T>C	m. 3460 G>A
LD220	mut	N	N

Примечание: выявлена мутация в гомоплазмическом состоянии.

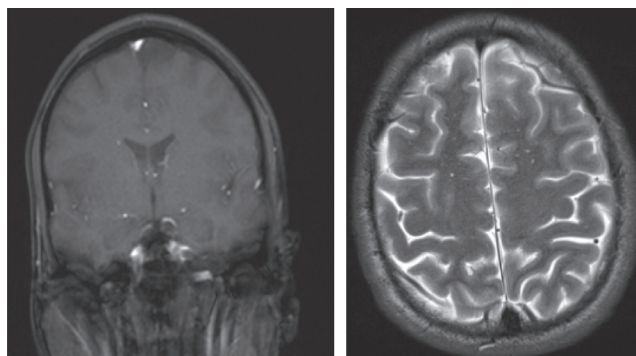


Рис. 1. МРТ головного мозга больного В. Мелкоточечные очаги поражения белого вещества (описание в тексте)

Проведено лечение чрескожными электро-стимуляциями (ЧЭС) по методу проф. А.Н. Шандуриной [3]: наложение металлических электродов (из нержавеющей биологически инертного материала) на веки глаз (активный электрод) и на затылочную область головы (инертный электрод). Слабые электрические токи (бифазные прямоугольные), сформированные в виде «пачек», подаваемые на электроды, генерировались специализированными электростимуляторами (ООО «Фосфен», Одесса). Приборы утверждены для применения, производства и продажи в 2011 году (Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10131) Приказом Росздравнадзора № 590-Пр11. Курс лечения состоял из 20 сеансов, проводимых через день, продолжительностью от 15 до 40 минут каждый. В начале каждого сеанса подбиралось нужное количество импульсов в «пачке» и серий, а также сила тока для каждого электрода. Затем включался режим электростимуляции, протекающий автоматически соответственно заданным параметрам.

Острота зрения после курса лечения повысилась в обоих глазах: OD до 0,03 (светоощущение, счёт пальцев у лица при ярком белом свете); OS до 0,6 (предметное зрение). Уменьшился депрессивный фон настроения, появилось желание повторить данное лечение, согласно нашей рекомендации, через 3 мес.

Параллельно нами наблюдалась семья с наследственной формой болезни Лебера: отец 42 лет с не уверенным светоощущением, его брат 38 лет с остротой зрения 0,02, и сын 14 лет с остротой зрения 0,08. Все трое проходили лечение методом ЧЭС. Улучшение зрения отмечалось только у сына (до 0,2) со значительным уменьшением центральной скотомы.

Обсуждение. В диагностике данного случая обращает на себя внимание поражение мозга, выходящее за пределы зрительных нервов: очаги астроглиоза на МРТ, наличие тремора, снижение амплитуды потенциалов первичной сенсорной коры при записи ССВП, признаки интратекального воспаления (повышение уровня СЛЦ лямбда в ликворе). Более того выявлен феномен интерференции развития заболевания с развитием организма: гиперкинез с подросткового возраста, не мешающий выполнять нормативы спортивной стрельбы. Генетическая рестрикция, по-видимому, могла бы и не реализоваться, если бы не была спровоцирована средовыми воздействиями: курение (цианид табака), амфетаминовая (экстази) наркомания со

стойкой тахикардией, психологический стресс (ангиоспазм). Наличие мутации, но не в гене цитохрома (митохондриальное окисление) позволяет предположить кодирование нематричной РНК: экспрессия в пределах транскрипции, но не трансляции в белки [4; 5; 6].

Что касается применения ЧЭС при атрофии зрительных нервов, то этот метод основывается на физиологических представлениях о том, что зрительный нерв можно называть нервом лишь условно, исходя из его формы в виде канатика. На самом деле это часть белого вещества головного мозга, соединяющая два участка зрительной системы: сетчатку ("часть коры, вынесенной на периферию", по определению И.М.Сеченова) и корковые поля Бродмана 17,18 и 19 затылочной доли. С начала 80-х годов XX века на базе кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии А.Н. Шандуриной и В.А. Хилько начал разрабатываться уникальный метод введения золотых электродов (толщиной в человеческий волос) под оболочку поврежденных зрительных нервов во время нейрохирургических операций, проводимых по поводу удаления опухолей гипофиза, спаек и кист при оптохиазмальном арахноидите или последствий черепно-мозговой травмы [7; 8]. Наружные части электродов выводились на поверхность головы и через них осуществлялись электрические стимуляции (ЭС) слабыми токами, идентичными биотокам зрительной системы. Результаты оказались ошеломляющими: зрительные функции, сниженные вплоть до «0», восстанавливались частично, а нередко и полностью в течение 15-20 дней в процессе проведения процедур. Этот эффект стойко сохранялся на протяжении нескольких лет наблюдения. Однако, метод прямых ЭС не лишен существенных недостатков: он имеет возрастные ограничения (не применяется у детей и пожилых людей), исключает повторные введения электродов, а главное, используется только при нейрохирургических операциях. Устранение этих недостатков было достигнуто путем создания метода чрезкожных электростимуляций (ЧЭС).

Тогда же были определены достоверные критерии улучшения основных зрительных функций: **острота зрения** при исходной слепоте или не уверенном светоощущении – появление уверенного светоощущения или предметного зрения; при исходной остроте зрения 0.01- 0.02 – ее повышение не менее чем на 0.01-0.02; при исходной остроте 0.1 – повышение на 0.2-0.3; **при резком сужении поля зрения** – его расширение

на 10-15о и более, по крайней мере в двух-трех секторах. Основными механизмами улучшения зрительных функций под влиянием ЧЭС являются улучшение возбудимости зрительного анализатора, проводимости зрительных волокон, усиление их васкуляризации, что, конечно, зависит от резервных возможностей организма. В наших случаях именно это и оказалось важным: улучшение зрения произошло у ребёнка 14-ти лет и при небольшом сроке заболевания (несколько недель) у пациента В.

Конечно, оптимальным является генная терапия: инъекции полноценной копии гена ND4 (Джон Гай (John Guy), University of Miami Miller School of Medicine), которая пока проводится только у животных [9].

Заключение. Атрофия Лебера (оптическая нейропатия) является клинически и генетически мультифакторным заболеванием. В случаях эпигенетических провокаций и достаточных резервов организма индивидуализированные электрические стимуляции мозга могут улучшать зрительные функции при частичной атрофии зрительных нервов.

Литература

1. *Leber T.* / T. Leber Ueber hereditaere und congenital angelegte sehnervenleiden // Graefes Arch Clin Exp Ophthalm, 1871. – Bd.17. – S. 249-291.
2. *Брылёв Л.В.* / Л.В. Брылев, Е.В. Байдина, В.В. Гнездицкий, М.Н. Захарова, И.А. Завалишин Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера. // Атмосфера. Нервные болезни, 2010 – №2 – С. 14-16.
3. *Шандурина А.Н.* Способ восстановления проводимости зрительного нерва при его повреждении: А. с. 1044283 СССР. / А.Н. Шандурина и др.// Открытия. – 1983. № 36.
4. *Donaghy M.* / M. Donaghy Toxic and environmental disorders of the nervous system. // Brain's Diseases of the Nervous System. Tenth edition. Ed. by J. Walton. //Oxford etc.: Oxford University Press, 1993. – P. 513-529.
5. *Патрушев Л.И.* / Л.И. Патрушев Экспрессия генов // М.: Наука, 2000 – 190 с.
6. *Райс Р.Х.* / Р.Х. Райс, Л.Ф. Гуляев. Биологические эффекты токсических соединений // Новосибирск: изд-во НГУ, 2003 – 156 с.
7. *Шандурина А.Н.* Клинико-физиологические основы нового способа восстановления зрения путем прямых электростимуляций пораженных зрительных нервов: дисс..... докт. мед. наук. / А.Н. Шандурина. Л.,1985 – 153 с.

8. Хилько В.А. Результаты прямой электро- стимуляции пораженных зрительных нервов у нейрохирургических больных. / В.А. Хилько и др. // Вопросы нейрохирургии – 1989 – №3 – С. 17-20.

9. Guy J. Scientists test new gene therapy for vision loss from a mitochondrial disease/ John Guy // Proceedings of the National Academy of Sciences. October 5, 2015. Режим доступа: <https://medicalxpress.com/news/2015-10>.

В.И. Головкин
Тел.: +7(911)917-37-59
E-mail: golovkin@hotmail.com

В.И. Головкин, А.Н. Шандурина, М.В. Фоминцева, Е.М. Первова, С.Н. Жулёв, Ю.О. Гарышина. Случай атрофии Лебера: диагностика и лечение // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 125-128.

CASE REPORT ABOUT LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

V.I. Golovkin, A.N. Shandurina, M.V. Fomintseva, E.M. Pervova, S.N. Zhulev, Yu.O. Garyshina
North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

The article presents clinical case of rare form of Leber hereditary optic neuropathy with permanent hand tremor. Diagnosis is confirmed by genetic test for major mutation. The possibility of treatment with transcutaneous electrostimulation of optic nerves in case of epigenetic provocation on a intoxicating theory of gene expression is discussed.

Keywords: Leber Hereditary Optic Neuropathy, molecular-genetic screen, intoxicating theory of gene expression, electrostimulation of optic nerves.

Authors
V.I. Golovkin
Tel.: +7(911)917-37-59
E-mail: golovkin@hotmail.com

V.I. Golovkin, A.N. Shandurina, M.V. Fomintseva, E.M. Pervova, S.N. Zhulev, Yu.O. Garyshina. Case report about leber hereditary optic neuropathy: diagnostics and treatment // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 125-128.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц вверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписуночные подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. Статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.