Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

2012
Том 8, № 4
Октябрь — декабрь

Saratov Journal of Medical Scientific Research

2012
Volume 8, № 4
October—December

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА — САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ
И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.

Журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук,
утвержденный Президиумом
Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки
Российской Федерации

Журнал представлен
в Российском индексе научного цитирования,
Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open
Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus,
EBSCO, Open J-Gate и др.
(подробности см. на сайте www.ssmj.ru).

ISSN 1995-0039 (Print)
ISSN 2076-2518 (Online)

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 41908

Адрес редакции:
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.
Тел.: (8452) 66-98-72, 66-97-26, 66-97-27
Факс: (8452) 51-15-34
E-mail: ssmj@list.ru
Электронная версия журнала —
на сайте www.ssmj.ru

Сведения обо всех авторах находятся в редакции

Отпечатано в типографии ООО «Правильный вывод»
г. Саратов, ул. Шелковичная, 186,
тел. 60-07-07, www.vsepravilno.ru
Подписано в печать 18.12.2012 г. Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Гарнитура «Arial». Печать офсетная.
Усл. печ. л. 17,9. Уч.-изд. л. 23,12.
Тираж 500 экз. Заказ

© Саратовский научно-медицинский журнал, 2012

На обложке — фотография IV корпуса
Саратовского государственного медицинского университета
имени В.И. Разумовского

Саратовский научно-медицинский журнал

2012. Том 8, № 4
Октябрь—декабрь

Saratov Journal of Medical Scientific Research	2012 Volume 8, № 4 October—December

Главный редактор
П.В. Глыбочко, чл.-кор. РАМН,
В.М. Попков, д-р мед. наук

Зам. главного редактора
Ю.В. Черненков, профессор

Ответственный секретарь
О.А. Фомкина, канд. мед. наук

Редакционный совет:
Н.Х. Амиров, академик РАМН (Россия, Казань),
Н.Н. Боголепов, академик РАМН (Россия, Москва),
Н.Н. Володин, академик РАМН (Россия, Москва),
Л.Л. Колесников, академик РАМН (Россия, Москва),
Г.П. Котельников, академик РАМН (Россия, Москва),
С.Л. Кузнецов, чл.-кор. РАМН (Россия, Москва),
Н.А. Лопаткин, академик РАМН (Россия, Москва),
В.К. Леонтьев, академик РАМН (Россия, Москва),
Е.Л. Насонов, академик РАМН (Россия, Москва),
В.Н. Николенко, профессор (Россия, Москва),
В.И. Петров, академик РАМН (Россия, Волгоград),
А.А. Свистунов, профессор (Россия, Москва),
А.А. Скоромец, академик РАМН (Россия, Санкт-Петербург),
В.М. Чучков, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Ижевск),
В.Н. Ярыгин, академик РАМН (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
В. Абламуниц, PhD, MD (США, Нью-Хэвен),
Б.П. Безручко, профессор (Россия, Саратов),
Г.А. Блувштейн, профессор (Россия, Саратов),
В.Б. Бородулин, профессор (Россия, Саратов),
П.Я. Довгалевский, профессор (Россия, Саратов),
Ю.Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов),
А.А. Зайченко, профессор (Россия, Саратов),
В.Ф. Киричук, засл. деятель науки РФ, профессор (Россия, Саратов),
А.И. Кодочигова, профессор (Россия, Саратов),
Т.В. Кочеткова, профессор (Россия, Саратов),
В.В. Кутырев, чл.-кор. РАМН (Россия, Саратов),
А.В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов),
Г.Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов),
В.В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов),
И.А. Норкин, профессор (Россия, Саратов),
М.Д. Прохоров, д-р физ-мат. наук (Россия, Саратов),
А.П. Ребров, профессор (Россия, Саратов),
И.А. Салов, профессор (Россия, Саратов),
В.Ф. Спирин, профессор (Россия, Саратов),
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив),
Е.В. Чернышкова, доцент (Россия, Саратов),
Ю.Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов),
И.И. Шоломов, профессор (Россия, Саратов),
А.С. Эйберман, профессор (Россия, Саратов)

Заведующий отделом по выпуску журнала
А.Р. Киселев, д-р. мед. наук
Помощник ответственного секретаря
В.А. Шварц
Ответственный выпускающий редактор
Е.А. Кровякова
Компьютерная верстка, дизайн
А.В. Коваль
Ответственный за выпуск
Л.А. Алехнович

ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ
Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Новокрещенова И.Г., Чунакова В.В.
РОЛЬ СЕСТРИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ . . . 887

МАКРО- И МИКРОМОРФОЛОГИЯ

Алешкина О.Ю., Анисимов А.Н., Хурчак Ю.А., Россошанский Д.Н.
ВЗАИМОСВЯЗЬ УГЛА СХОЖДЕНИЯ ПИРАМИД ВИСОЧНОЙ КОСТИ И НАКЛОНА ЕЕ СТЕНОК С РАЗМЕРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА ЧЕЛОВЕКА РАЗЛИЧНЫХ КРАНИОТИПОВ . . . 892

Николенко В.Н., Фомкина О.А.
ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЧЕТАННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКИХ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ЧАСТИ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ . . . 894

СУДЕБНАЯ МЕДИЦИНА

Пиголкин Ю.И., Николенко В.Н., Золотенкова Г.В., Даллакян В.Ф.
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛИЧНОСТИ (ОБЗОР) . . . 900

ФАРМАКОЛОГИЯ

Сипров А.В., Вашуркина И.М., Масягин В.А.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СРЕДСТВ С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У МЫШЕЙ . . . 906

Смусева О.Н., Горбатенко В.С., Соловкина Ю.В., Шаталова О.В.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕГИОНЕ . . . 910

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А.
О РОЛИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ . . . 915

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Минасян А.М., Дубровская М.В.
БЕРЕМЕННОСТЬ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (ОБЗОР) . . . 920

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Баурина Ю.О., Майскова Е.А., Шварц Ю.Г.
РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАРУШЕНИЕ ЕЕ БИОРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР) . . . 926

Бородулин В.Б., Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Киселев А.Р., Решетько О.В., Посненкова О.М., Саратцев А.В., Лосев О.Э.
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2D6 И CYP2C9, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ ЦИТОХРОМА P-450, СО СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ . . . 933

Маркова А.А., Кашкина Е.И., Маслякова Г.Н.
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЛЕКТИНОВ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ 937

Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г.
ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ НА СПЕКТР КАТЕХОЛАМИНОВ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП 942

Шварц Ю.Г., Черкасова С. А., Кондальская Ю.О.
ВЛИЯЮТ ЛИ БИОПОТЕНЦИАЛЫ СЕРДЦА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ПЕРВЫЙ ШАГ В ИССЛЕДОВАНИИ ГИПОТЕЗЫ 947

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Голдобин В.В., Клочева Е.Г., Асадуллаева П.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Ласковец А.Б.
АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПАРАМЕТРЫ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ 954

Селянкина Ю.Н., Слюсарь Т.А.
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 958

ПЕДИАТРИЯ

Бочкова Л.Г., Эйберман А.С., Гасанова Т.А.
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ 962

Кудин М.В., Цымбал Д.Е.
ФЕРМЕНТУРИЯ У ДЕТЕЙ С НЕФРОПАТИЯМИ ИЗ РЕГИОНА С РАЗВИТОЙ ЦЕМЕНТНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ 965

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

Гиркало М.В., Гаврилов М.А., Козлов В.В.
КОМБИНИРОВАННАЯ ПЛАСТИКА МЕТАЭПИФИЗАРНЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКОГО БИОМАТЕРИАЛА 971

Долганова Т.И., Бирюкова М.Ю., Карасев Е.А., Буравцов П.П., Карасева Т.Ю.
СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ 975

Ежов М.Ю., Баталов О.А.
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕДКОЙ И ЯТРОГЕННОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СТОПЫ 979

Хмара А.Д., Норкин И.А., Хмара Т.Г.
ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ГРУДИ И СЕГМЕНТОВ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР) . . . 982

УРОЛОГИЯ

Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.
ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫЙ СФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК (HIFU) — АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР) 989

Морозов Д.А., Краснова Е.И., Дерюгина Л.А., Захарова Н.Б., Ильичева Ю.А.
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ, АНГИОГЕНЕЗА И ФИБРОГЕНЕЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ УРОДИНАМИЧЕСКОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ МЕГАУРЕТЕРОМ 996

Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.
ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА (PSA) ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ СФОКУСИРОВАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ (HIFU) 1001

ХИРУРГИЯ

Калмин О.В., Никольский В.И., Федорова М.Г., Титова Е.В., Янгуразова Е.В.
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ В ЗОНЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ КСЕНОПЕРИКАРДА И ПОЛИПРОПИЛЕНОВОЙ СЕТКИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА 1008

Толстокоров А. С., Саркисян З. О., Гоч Е. М., Скопец С. М., Дергунова С. А., Рахнаев Д. Я., Д. Параб
ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ПАПИЛЛОСФИНКТЕРОТОМИЧЕСКОЙ РАНЫ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БОЛЬШОМ ДУОДЕНАЛЬНОМ СОСОЧКЕ ПРИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗЕ 1012

ПЕДАГОГИКА И ОБРАЗОВАНИЕ

Протопопов А. А., Еругина М. В., Коршевер Н. Г., Сидельников С. А., Завалева Е. В.
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ 1017

НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Елисеев Ю. Ю., Завьялов А. И., Луцевич И. Н., Алексеева Н. И.
ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ КАФЕДРЫ ОБЩЕЙ ГИГИЕНЫ И ЭКОЛОГИИ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОРГАНИЗАЦИИ КАФЕДРЫ) 1023

Блувштейн Г. А., Завьялов А. И.
ПРОФЕССОР АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ БЕЛЬСКИЙ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ) 1027

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» 1030

CONTENTS

PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

Novokreshchenova I. G., Chunakova V. V.
ROLE OF NURSING PERSONNEL IN THE SYSTEM OF MEDICAL AND SOCIAL CARE FOR AGED POPULATION. 887

MACRO- AND MICROMORPHOLOGY

Aleshkina O. U., Anisimov A. N., Khurchak Yu. A., Rossoshanskiy D. N.
CORRELATION OF PETROUS BONE CONVERGENCE ANGLE AND SLOPE OF ITS WALLS WITH DIMENSIONAL SKULL CHARACTERISTICS OF HUMAN CRANIOTYPES 892

Nikolenko V. N., Fomkina O. A.
INDIVIDUAL TYPOLOGICAL VARIABILITY OF MACRO-MICROSCOPICAL AND BIOMECHANICAL PROPERTIES OF INTRACRANIAL PART OF VERTEBRAL ARTERY 894

FORENSIS MEDICINE

Pigolkin Yu. I., Nikolenko V. N., Zolotenkova G. V., Dallakian V. Ph.
MORPHOLOGICAL METHODS IN ESTABLISHMENT OF COMMON AND SPECIFIC SIGNS IN FORENSIC IDENTIFICATION OF PERSONALITY (REVIEW) 900

PHARMACOLOGY

Siprov A. V., Vashurkina I. M., Masyagin V. A.
COMPARATIVE EVALUATION OF INFLUENCE OF DRUGS WITH ANTIOXIDANT EFFECT ON THERAPEUTIC EFFICIENCY OF RADIOTHERAPY AND OXIDATIVE STATUS IN MICE 906

Smuseva O. N., Gorbatenko V. S., Solovkina Yu. V., Shatalova O. V.
EFFECTIVE MONITORING OF DRUG SAFETY IN THE REGION 910

PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Chesnokova N. P., Barsukov V. Yu., Zlobnova O. A.
ROLE OF FUNCTIONAL ACTIVITY ABNORMALITIES OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL SYSTEM IN PATHOGENESIS OF NEOPLASTIC PROLIFERATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER 915

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Minasyan A. M., Dubrovskaya M. V.
CHRONIC PYELONEPHRITIS IN PREGNANCY (REVIEW) 920

INTERNAL DISEASES

Baurina Yu. O., Mayskova E. A., Shvarts Yu. G.
EARLY THYROID GLAND DYSFUNCTION AND BIORHYTHMIC ACTIVITY DISTURBANCE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND ATRIAL FIBRILLATION (REVIEW) 926

Borodulin V. B., Shevchenko O. V., Bychkov E. N., Kiselev A. R., Reshetko O. V., Posnenkova O. M., Saratsev A. V., Losev O. E.
ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF CYP2D6 AND CYP2C9 GENES ENCODING P-450 PROTEINS OF CYTOCHROME WITH ARTERIAL HYPERTENSION 933

Markova A. A., Kashkina E. I., Maslyakova G. N.
EXPRESSION OF LECTINS IN NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS. 938

Prokhorenko I. O., Zarubina E. G.
INFLUENCE OF PERSONALITY CHARACTERISTICS ON SPECTRUM OF CATECHOLAMINES AND COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN ELDERLY PATIENTS 942

Shvarts Yu. G., Cherkasova S. A., Kondalskaya Yu. O.
CARDIAC BIOPOTENTIALS INFLUENCE ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM FUNCTIONING: FIRST STEPS IN HYPOTHESIS VERIFICATION 947

NEUROLOGY

Goldobin V. V., Klocheva E. G., Asadullaeva P. M., Vavilova T. V., Sirotkina O. V., Laskovets A. B.
ATHEROTHROMBOTIC STROKE: CLINICAL DATA AND PARAMETERS OF PLATELET HAEMOSTASIS IN PATIENTS IN ACUTE STAGE 954

Selyankina Yu. N., Slyusar T. A.
QUALITY OF LIFE AND CLINICAL FEATURES OF CHRONIC EXERTION HEADACHE IN MEN AND WOMEN 958

PEDIATRICS

Bochkova L. G., Ayberman A. S., Gasanova T. A.
CLINICAL FEATURES OF PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA IN NEWBORNS 962

Kudin M. V., Tzimbal D. E.
ENZYMURIA AT CHILDREN WITH NEPHROPATHY FROM DEVELOPED CEMENT INDUSTRY REGIONS . 965

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

Girkalo M. V., Gavrilov M. A., Kozlov V. V.
COMBINED OSTEOPLASTY OF METAEPIPHYSIAL DEFECTS IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY WITH OSTEOPLASTIC BIOMATERIAL 971

Dolganova T. I., Biryukova M. Y., Karasev E. A., Buravtsov P. P., Karaseva T. Y.
THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM STATE IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT 975

Yezhov M. Y., Batalov O. A.
SURGICAL TREATMENT IN CASES OF RARE AND IATROGENIC ORTHOPAEDICAL DISEASES 979

Khmara A. D., Norkin I. A., Khmara T. G.
MODERN TECHNIQUES IN TREATMENT OF CHEST AND EXTREMITY POLYTRAUMAS (REVIEW) 982

UROLOGY

Popkov V. M., Fomkin R. N., Blyumberg B. I.
HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) AS THE ALTERNATIVE METHOD OF TREATMENT OF ONCOUROLOGICAL DISEASES (REVIEW) 989

Morozov D. A., Krasnova E. I., Deryugina L. A., Zakharova N. B., Il Yu. A.'icheva
THE DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS OF INFLAMMATION, ANGIOGENESIS AND FIBROGENESIS TO ASSESS THE SEVERITY OF URODYNAMIC OBSTRUCTION IN CHILDREN WITH CONGENITAL MEGAURETER 996

Popkov V. M., Fomkin R. N., Blyumberg B. I.
POSTOPERATIVE MONITORING OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AFTER TREATMENT WITH HIGH-INTENSIVE FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) 1001

SURGERY

Kalmin O. V., Nikolsky V. I., M. G. Fiodorova, Titova Ye. V., Yangurazova Ye. V.
MORPHOLOGICAL CHANGES OF TISSUE IN IMPLANTATION OF XENOPERICARDIUM AND POLYPROPYLENE NET AFTER SURGICAL INTERVENTION 1008

Tolstokorov A. S., Sarkisian Z. O., Goch E. M., Skopets S. M., Dergunova S. A., Rakhnayev D. Y., D. Parab
PREVENTION OF PAPILLOSPHINCTEROTOMIC WOUND BLEEDING AFTER ENDOSCOPIC INTERVENTION ON MAJOR DUODENAL PAPILLA IN CHOLEDOCHOLITHIASIS 1012

PEDAGOGICS AND EDUCATION

Protopopov A. A., Erugina M. V., Korshever N. G., Sidelnikov S. A., Zavaleva E. V.
METHODOLOGICAL ASPECTS OF HEALTH CARE PROFESSIONALS TRAINING 1017

SCIETIFIC SCHOOLS, ANNIVERSARY DATES

Eliseev Yu. Yu., Zavyalov A. I., Lutsevich I. N., Alekseeva N. I.

MAIN STAGES IN FORMATION AND DEVELOPMENT OF DEPARTAMENT OF GENERAL HYGIENE AND ECOLOGY OF SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY (FOR THE 100TH ANNIVERSARY) 1023

Bluvshtein G. A., Zavyalov A. I.

PROFESSOR ANDREY VASILEVICH BELSKIY (TO THE 100TH ANNIVERSARY). 1027

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH». 1030

УДК 614.253.5:364.444] –053.9 (045) Оригинальная статья

РОЛЬ СЕСТРИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В СИСТЕМЕ ОКАЗАНИЯ КАЧЕСТВЕННОЙ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПОЖИЛЫМ

И. Г. Новокрещенова *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой экономики и управления здравоохранением и фармацией, доцент, доктор медицинских наук;* ***В. В. Чунакова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры экономики и управления здравоохранением и фармацией.*

ROLE OF NURSING PERSONNEL IN THE SYSTEM OF MEDICAL AND SOCIAL CARE FOR AGED POPULATION

I. G. Novokreshchenova *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Economics and Public Health and Pharmacy Management, Assistant Professor, Doctor of Medical Science;* ***V. V. Chunakova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Economics and Public Health and Pharmacy Management, Post-graduate.*

Дата поступления — 03.09.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Новокрещенова И. Г., Чунакова В. В. **Роль сестринского персонала в системе оказания качественной медико-социальной помощи пожилым // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 887–891.**

Цель: анализ доступности и качества предоставления медико-социальной помощи пожилому населению. *Материал и методы.* Проведен анализ показателей работы учреждений медико-социального профиля. На основе результатов хронометража рабочего времени медицинской сестры изучены особенности деятельности среднего медицинского персонала. *Результаты.* Представлены данные, характеризующие особенности организации медико-социального обслуживания проживающих в домах-интернатах Саратовской области. Определены значимость среднего медицинского персонала в системе оказания комплексной медико-социальной помощи и основные направления деятельности медицинской сестры. *Заключение.* Установлена необходимость разработки системы контроля качества сестринской помощи, обеспечивающей эффективность управления деятельностью среднего медицинского персонала в учреждениях и отделениях медико-социального профиля.

Ключевые слова: медицинская сестра, медико-социальная помощь пожилым, качество сестринской помощи, хронометраж.

Novokreshenova I. G., Chunakova V. V. **Role of nursing personnel in the system of medical and social care for aged population // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 887–891.**

Objective: The analysis of accessibility and quality of providing medical and social care for aged population. *Methods:* The analysis of the work of institutions of medical and social care has been carried out. According to the time-study of the working day of nurses the characteristics of nursing personnel have been determined. *Results:* Data on the arrangement of medical aid at home for aged patients of the Saratov region have been provided. The importance of nursing personnel in the system of complex medical and social care has been assessed and the main areas of nursing activity have been found out. *Conclusion:* The article has been stated that creation of quality control system for nursing personnel is of great necessity to provide effective medical and social care.

Key words: nurse, medical and social care for aged population, quality of nursing care, time-study.

Введение. На протяжении последних лет в демографической структуре населения страны отмечается относительная стабильность основных статистических параметров. Численность постоянного населения регионов средней полосы России уменьшается, одновременно наблюдается процесс его постарения. Повышение смертности, низкая рождаемость, увеличение продолжительности жизни способствуют увеличению показателей, характеризующих процесс старения населения в целом [1, 2].

В настоящее время группу людей пожилого и старческого возраста можно отнести к социально значимой категории граждан, так как при решении вопросов удовлетворения их потребностей в различных видах медико-социальной помощи необходимы значительные расходы, в том числе за счет государственного бюджета. В первую очередь необходимы существенные затраты на обеспечение достойных уровня и качества жизни. Кроме того, с возрастом среди многочисленных потребностей пожилых людей увеличивается потребность в медицинской помощи, что также диктует необходимость эффективного планирования и рационального использования дорогостоящего коечного фонда и ограниченных ресурсов лечебно-профилактических учреждений, а также обоснования новых форм обслуживания и расширения сети специализированных учреждений.

В Саратовской области имеется ряд учреждений и отделений медико-социального профиля (дома-интернаты для престарелых и инвалидов, геронтологические центры, дома (отделения) сестринского ухода), деятельность которых направлена на оказание комплексной медицинской, социальной, психологической и реабилитационной помощи лицам преклонного возраста. Несмотря на общие цели и задачи функционирования, часть из перечисленных учреждений находятся в ведении сферы здравоохранения, остальные — сферы социального развития. Объединяющим элементом в структуре данных учреждений является средний медицинский персонал, который играет непосредственную роль в обеспечении доступности и качества помощи.

Цель: выявление особенностей деятельности среднего медицинского персонала и определение его роли в обеспечении качественной медико-соци-

Ответственный автор — Новокрещенова Ирина Геннадьевна.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 22-42-44, 89053813235.
E-mail: irina13nov@rambler.ru

альной помощи в учреждениях и отделениях медико-социального профиля.

Методы. В качестве базы для проведения исследования были выбраны дома-интернаты для престарелых и инвалидов (ГАУ «Энгельсский дом-интернат для престарелых и инвалидов», ГУ «Новоузенский специальный дом-интернат для престарелых и инвалидов», ГАУ «Подлесновский дом-интернат для престарелых и инвалидов»). Объект исследования — сестринский процесс, реализуемый в учреждениях, оказывающих медико-социальную помощь.

Для достижения поставленной цели использовался комплекс социально-гигиенических методов. Проанализированы проблемы постарения населения и удовлетворения растущих потребностей лиц старших возрастных групп по данным литературных источников. Проведен контент-анализ локальных и отраслевых нормативных документов. Изучен практический опыт учреждений, оказывающих медико-социальную помощь пожилым на основе обработки медико-статистической отчетности и учетных форм за период 2009–2011 гг. (ежеквартальный отчет о медицинской деятельности дома-интерната для престарелых и инвалидов).

С помощью метода хронометража проведено исследование рабочего времени и определены составляющие трудового процесса медицинской сестры [3]. Для проведения хронометражных замеров разработана «Карта хронометража рабочего времени среднего медицинского персонала учреждения медико-социального профиля», позволившая представить реальную структуру рабочего времени медицинской сестры. Исследование затрат рабочего времени медицинской сестры проводилось в течение месяца, замеры осуществлялись в течение 24-часовой смены с регистрацией трудовых операций, в исследовании приняли участие 11 палатных медицинских сестер, заполнено 108 карт хронометража. На основе нормативных документов, должностных инструкций палатной медицинской сестры дома-интерната, с учетом особенностей деятельности учреждения, определены основные компоненты деятельности среднего медицинского персонала дома-интерната: выполнение врачебных назначений; выполнение мероприятий по уходу за пациентом; общение с пациентом; мониторинг состояния пациента; работа с лекарственными препаратами; работа с медицинской документацией, в т.ч. с использованием персонального компьютера; соблюдение санитарно-эпидемиологического режима; организационная работа; вспомогательная деятельность.

Статистический анализ результатов проводился с применением традиционных статистических методов: расчет относительных величин, показателей динамических рядов (темпы роста, прироста), средней арифметической (M), ошибки средней (±m). Расчеты произведены на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ (Excel-2003, Statistica 6.0).

Результаты. Дома-интернаты для престарелых и инвалидов представляют собой стационарные учреждения социального обслуживания. Целью создания домов-интернатов является предоставление временного или постоянного проживания гражданам, частично или полностью утратившим способность к самообслуживанию и нуждающимся в постороннем уходе, медицинском обслуживании, социальной и психологической помощи. Деятельность учреждений регламентирована нормативными документами как федерального, так и регионального уровня: Федеральный закон от 10.12.1995 № 195-ФЗ «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации»; Федеральный закон от 02.08.1995 № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов»; Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52142–2003 «Социальное обслуживание населения. Качество социальных услуг. Общие положения»; постановление Правительства Саратовской области от 29.12.2004 № 322-П «О государственных стандартах социального обслуживания населения Саратовской области».

Основная категория проживающих в домах-интернатах представлена людьми пожилого (60–74 лет) и старческого (75–89 лет) возраста. В структуре заболеваемости в основном преобладают заболевания терапевтического и хирургического профиля. Установлено, что в числе обслуживаемого контингента присутствуют полностью обездвиженные, постоянно нуждающиеся в посторонней помощи («лежачие» пациенты), которые составляют от 35 до 63% всех проживающих (табл. 1).

Основными структурными подразделениями учреждений являются отделения «Милосердия», гериатрическое, психоневрологическое, социально-реабилитационное. В структуре коечного фонда основную долю (44,6–71,2%) составляют койки отделений «Милосердия», обеспечивающие медико-социальное обслуживание принятых на государственное обеспечение престарелых граждан, инвалидов, находящихся на постельном режиме или передвигающихся в пределах палаты.

Мощность коечного фонда домов-интернатов варьирует в зависимости от численности населения обслуживаемого района, удаленности от областного центра, а также уровня потребности населения в медико-социальной помощи. В 2011 г. в Энгельсском и Новоузенском домах-интернатах отмечалось увеличение общей численности койко-мест на 35,7%, что связано с укреплением материально-технической базы (строительством новых корпусов). Расширение коечного фонда влечет за собой нарастание объемов деятельности и необходимость увеличения численности персонала: в домах-интернатах г. Энгельса и г. Новоузенска количество штатных единиц увеличено на 31 и 25% соответственно. В Подлесновском доме-интернате в условиях сохранения коечной мощности произошло сокращение штатов на 20% (табл. 1). Происходящие изменения численности персонала отражают процессы приведения фактических показателей к нормативам деятельности учреждений, утвержденных постановлением Минтруда РФ от 15.02.2002 № 13 «Об утверждении нормативов численности работников домов-интернатов для престарелых и инвалидов».

С учетом того что пациенты постоянно проживают в интернатах, фактическое число выполненных койко-дней проживания практически совпадает с плановым: от 98,4 до 100,0%. Превышение показателя выполнения плана койко-дней (101,4–104,0%) связано с введением в работу дополнительных коек, что свидетельствует о наличии спроса и высокой потребности граждан в данном виде помощи. В условиях увеличения групп людей пожилого и старческого возраста характерен потенциальный рост спроса на медицинские услуги в учреждениях и отделениях медико-социального профиля.

С 2010 г. в целях повышения эффективности расходования бюджетных средств, повышения качества предоставления государственных услуг физическим лицам дома-интернаты при осуществлении своей деятельности руководствуются Государственным заданием на оказание государственных услуг, оказываемых населению государственными учреждениями социального обслуживания.

Одним из основных направлений деятельности учреждений является обеспечение медицинского обслуживания и лечения, организация консультаций

Таблица 1

Показатели работы учреждений социальной сферы в динамике

Показатель	ГАУ «Энгельсский дом-интернат для престарелых и инвалидов»			ГУ «Новоузенский специальный дом-интернат для престарелых и инвалидов»			ГАУ «Подлесновский дом-интернат для престарелых и инвалидов»		
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Общая численность койко-мест	331	331	515	105	105	168	160	160	160
Количество штатных единиц (всего)	314,5	324,0	468,75	115,75	131,5	175,25	215,25	215,25	171,25
В том числе медперсонала	205,25	203,75	354,5	71,75	77,5	101,75	128,05	128,05	94,25
Численность проживающих	342	337	520	115	116	150	168	162	167
В том числе лежачих	150	147	184	64	64	86	106	101	102
Количество койко-дней: — плановое — фактическое	119160 118376	119160 117274	156660 162750	37800 38101	37800 37880	59640 46596	57600 57976	57600 58434	56800 59088
Соотношение коек и медперсонала	1:1,6	1:1,6	1:1,4	1:1,4	1:1,3	1:1,6	1:1,2	1:1,2	1:1,6

врачей-специалистов, способствующих поддержанию физического состояния здоровья и сохранению возможности к самообслуживанию людей пожилого возраста. Однако организация медицинской помощи в доме-интернате имеет существенные особенности.

В домах-интернатах осуществляется первичная медицинская помощь, лечение хронических заболеваний по назначению соответствующих специалистов [4]. Все виды медицинской деятельности дома-интерната лицензированы. Непосредственный контроль за эффективностью и качеством предоставления медицинских услуг осуществляется учреждениями и органами управления социальным обеспечением самостоятельно. Однако в основе самоконтроля качества медицинского обслуживания проживающих в доме-интернате находится система управления качеством медицинской помощи, как правило утверждаемая региональными органами управления здравоохранением.

Анализ основных показателей медицинской деятельности домов-интернатов показал, что в период 2009–2011 гг. отмечалось увеличение показателя обращений проживающих за медицинской помощью к сотрудникам в Новоузенском доме-интернате и относительная его стабильность в остальных домах-интернатах (табл. 2). Обеспечению медицинской помощи способствует тесное взаимодействие дома-интерната с государственными и муниципальными лечебно-профилактическими учреждениями, в которых оказание медицинской помощи проживающим в доме-интернате производится в объеме программы государственных гарантий оказания населению бесплатной медицинской помощи и целевых территориальных программ. Сохранение преемственности в работе медицинского персонала дома-интерната и ЛПУ способствует повышению эффективности медицинских мероприятий.

Таблица 2

Показатели медицинской деятельности домов-интернатов за период 2009–2011 гг.

Показатель	ГАУ «Энгельсский дом-интернат для престарелых и инвалидов»			ГУ «Новоузенский специальный дом-интернат для престарелых и инвалидов»			ГАУ «Подлесновский дом-интернат для престарелых и инвалидов»		
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.
Число случаев обращений за медицинской помощью	4785	5118	4987	1384	37800	112285	11887	11563	12125
Тенденции изменений (абс., %)	-	+333, +6,5%	– 131, – 2,5%	-	+36416, +96,3%	+74485, +66,3%	-	– 324, – 2,7%	+562, +4,6%
Направлено на госпитализацию (чел. всего)	126	116	113	7	13	16	40	27	30
В том числе: экстренно	27	25	15	7	13	16	17	10	17
планово	99	91	98	-	-	-	23	17	13
Охвачено ежегодными профилактическими осмотрами (чел.)	342	337	515	115	112	150	160	162	165
% от проживающих	100	100	99	100	96	100	95	100	98

Таблица 3

Структура медицинского персонала домов-интернатов

Учреждения (ГАУ дом-интернат для престарелых и инвалидов)	Год	Численность медперсонала							
		Кол-во штатных должностей мед. работников, всего		Врачи		Средний медицинский персонал		Младший медицинский персонал	
		абс.	% от работающих	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГАУ «Энгельсский ДИ»	2009	205,25	69	15,75	7,6	74,75	36,4	114,75	56
	2010	203,75	74	16,75	8,2	75,75	37,2	110,25	54,1
	2011	354,50	76	16,25	4,6	137,5	38,8	200,75	56,6
ГУ «Новоузенский специальный ДИ»	2009	71,75	62	2,5	3	22,0	31	47,25	66
	2010	77,50	59	2,5	3	22,0	28	53,0	68
	2011	101,75	58	3,25	3	30,75	30	67,75	67
ГАУ «Подлесновский ДИ»	2009	128,05	59,5	4,0	3	40,75	32	83,25	65
	2010	128,05	59,5	4,0	3	40,75	32	83,25	65
	2011	94,25	55	3,75	4	32,5	34,5	58,0	61,5

В доме-интернате ежегодно проводится всеобщая диспансеризация проживающих с привлечением врачей узких специальностей (окулиста, отоларинголога, невропатолога, хирурга и т.д.) прикрепленных учреждений здравоохранения. Охват проживающих диспансерным наблюдением достаточно полный и составляет от 95 до 100% (см. табл. 2), а проведение дополнительных диспансерных мероприятий специалистами дома-интерната способствует выявлению хронических заболеваний на ранних стадиях. В целом это свидетельствует о хорошей организации взаимодействия с амбулаторно-поликлиническими учреждениями.

По результатам диспансеризации выявляются нуждающиеся в плановой госпитализации для обследования и лечения в лечебных учреждениях в порядке очередности. При необходимости экстренной медицинской помощи, в случае отсутствия возможности оказания ее в условиях дома-интерната, больных направляют в соответствующие стационарные учреждения. При анализе показателей госпитализации проживающих в домах-интернатах особой динамики не установлено. Отсутствует связь между числом случаев госпитализации и количеством обращений за медицинской помощью. Выраженной динамики изменения показателя по годам не наблюдается. Вероятно, что осуществление мероприятий по госпитализации обусловлено состоянием здоровья проживающих. Обращает на себя внимание отсутствие плановой госпитализации в Новоузенском доме-интернате, что в целом может свидетельствовать о наличии возможностей обеспечивать данный вид помощи в условиях учреждения (квалифицированные специалисты, достаточное количество необходимых лекарственных препаратов, оборудования).

В целях обеспечения эффективного функционирования процесса оказания медико-социальной помощи профильными учреждениями разрабатываются программы и проводятся мероприятия по повышению качества обслуживания, содержания и ухода.

Кадровый состав является важным структурным компонентом в обеспечении качественной медико-социальной помощи. При подборе персонала домов-интернатов особое внимание должно уделяться уровню профессиональной подготовки, а также, учитывая медико-психологические особенности обслуживаемого контингента, особое значение имеют личностные качества работника, знания основ этики и деонтологии.

Состав обслуживающего персонала структурных подразделений определен штатным расписанием и зависит от объемов и видов предоставляемых услуг. Анализ штатного расписания учреждений в период 2009–2011 гг. показал, что большую часть работающих в учреждениях (55–76%) составляет медицинский персонал (табл. 3).

Среди медицинских работников численно преобладает средний (28,0–38,8%) и младший (54,1–68,0%) медицинский персонал, что вызывает необходимость уделять больше внимания деятельности персонала среднего звена при формировании системы оценки качества медико-социальной помощи.

Обсуждение. Среднему медицинскому персоналу принадлежит главная роль в удовлетворении основных потребностей проживающих и обеспечении непосредственного наблюдения и ухода за пациентами.

В сферу обязанностей медицинской сестры дома-интерната входит не только выполнение стандартных функций (выполнение назначений врача, подготовка к диагностическим исследованиям, работа с медицинской документацией и т.д.), объем которых по результатам хронометражного исследования в данных учреждениях минимальный (1,0±0,025% рабочего времени), но и ряд функций, отличающих деятельность сестринского персонала учреждений медико-социального профиля от деятельности медицинских сестер стационаров ЛПУ.

Большую часть рабочего времени в обслуживании пожилых занимает наблюдение за состоянием пациентов и уход (41,6±0,736 и 19,7±0,396% соответственно). При планировании и осуществлении мероприятий по уходу медицинские сестры реализуют персонифицированный подход с определением приоритетных и потенциальных проблем пациента, а также его нуждаемости в определенном виде помощи. Основными применяемыми формами ухода являются: кормление, осуществление санитарно-гигиенических мероприятий физически ослабленных и тяжелобольных, профилактика пролежней, обучение навыкам самоухода.

Одной из главных проблем данной категории граждан является одиночество. Медицинскими сестрами осуществляется психологическая поддержка проживающих. Она заключается в проведении бесед, обсуждении волнующих пациента проблем, при

необходимости требуется личное присутствие рядом с пациентом, организация консультации психолога (5,7±0,328% рабочего времени, по данным хронометражного исследования). Данные мероприятия способствуют процессу адаптации к новым условиям, нормализации состоянии пациента, восстановлению психоэмоционального комфорта, формированию положительных эмоций.

С целью увеличения продолжительности периода физической активности в жизни пожилого человека и сохранения способности к самообслуживанию средним медицинским персоналом проводятся реабилитационные и профилактические мероприятия. Для этого организуется физическое воспитание с учетом возраста и состояния здоровья пациентов, позволяющее развить их способности в максимально возможных пределах, восстановить привычные функции, использовать остаточные трудовые возможности.

Многообразие и многогранность деятельности медицинской сестры требует от нее высокого уровня профессиональной подготовки, соответствующего растущим потребностям лиц старших возрастных групп. Существующая многоуровневая система подготовки сестринских кадров способствует формированию высококвалифицированного специалиста, обладающего широким спектром навыков в сфере оказания медико-социальной помощи. Непрерывный процесс реформирования здравоохранения и социальной сферы позволяет обеспечить реализацию основных направлений совершенствования сестринской практики с применением инновационных технологий. Данные обстоятельства в своей совокупности являются благоприятными предпосылками для развития системы оказания средним медицинским персоналом качественной медико-социальной помощи пациентам пожилого и старческого возраста.

Качество оказания медицинских услуг зависит не только от материально-технической оснащенности учреждения, условий оказания услуг и обеспеченности необходимым оборудованием и медикаментами, но и от достаточного уровня кадрового обеспечения. Средний медицинский персонал является активным и равноправным участником лечебно-диагностического процесса, он выступает как самостоятельный субъект, от деятельности которого зависит эффективность лечения, реабилитации, выздоровления пациента [5].

При разработке показателей оценки качества сестринской помощи в учреждениях медико-социального профиля необходимо учитывать особенности практической деятельности специалистов среднего звена. В работах Н.А. Жихаревой (2007, 2008) разработаны критерии оценки качества сестринской помощи, характеризующие основные направления деятельности медицинской сестры лечебного учреждения здравоохранения, и установлена их значимость [6]. Наши данные свидетельствуют о существенных отличиях в работе медицинской сестры лечебного учреждения и медицинской сестры дома-интерната для престарелых и инвалидов, где основной объем рабочего времени приходится на обеспечение ухода и наблюдения за проживающими.

Сформированная модель управления качеством сестринской помощи в учреждениях здравоохранения, безусловно, может быть использована в качестве основы при разработке системы оценки качества сестринской деятельности медицинских сестер учреждений медико-социального профиля. В целом при разработке показателей, критериев оценки и системы управления качеством предоставляемых медицинских услуг учреждениями медико-социального профиля основное внимание необходимо уделять особенностям и результатам деятельности среднего медицинского персонала как важной составляющей процесса оказания медико-социальной помощи.

Заключение. Дома-интернаты представляют собой социальные учреждения, оказывающие широкий спектр услуг как социального, так и медицинского характера гражданам пожилого и старческого возраста, инвалидам, нуждающимся в постоянном наблюдении и уходе. Особая роль в учреждениях и отделениях медико-социального профиля принадлежит среднему медицинскому персоналу, который численно преобладает в кадровом составе домов-интернатов и обеспечивает удовлетворение основных потребностей проживающих в качественной медико-социальной помощи. Для эффективного управления деятельностью медицинской сестры необходимо разработать критерии оценки и систему управления качеством сестринской помощи с учетом специфических условий и основных направлений деятельности сестринского персонала.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Библиографический список

1. Солодухина Д.П., Георгиева Л.Х. Оценка потребности пожилых пациентов в медицинской и социальной помощи в период ремиссии // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011. № 3. С. 36–38.

2. Щепин О.П., Петручук О.Е., Коротких Р.В., Давлетшин Ф.А. Диспансеризация и здравоохранение России: Состояние здоровья населения и организация профилактических осмотров // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2011. № 2. С. 3–7.

3. Труханова И.Н., Бухалова Т.В., Лапик С. В. Анализ затрат рабочего времени медицинской сестры стационара по данным хронометража // Главная медицинская сестра. 2008. № 1. С. 90–96.

4. Об утверждении Инструкции об организации медицинского обслуживания, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий в домах-интернатах для престарелых и инвалидов [Электронный ресурс]: приказ Минсоцзащиты РФ от 28.07.1995 № 170. URL: Интернет-версия справочно-правовой системы «Консультант-Плюс».

5. Новокрещенова И.Г., Новокрещенов И.В., Захарова Е.А., Жихарева Н.А. Система показателей качества сестринской помощи // Здравоохранение РФ. 2008. № 3. С. 37–39.

6. Жихарева Н.А. Научное обоснование процессуальной модели управления качеством сестринской помощи: автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб., 2007. 22 с.

Translit

1. Soloduhina D.P., Georgieva L.H. Ocenka potrebnosti pozhilyh pacientov v medicinskoj i social»noj pomowi v period remissii // Problemy social»noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny. 2011. № 3. S. 36–38.

2. Wepin O.P., Petruchuk O.E., Korotkih R.V., Davletshi n F.A. Dispanserizacija i zdravoohranenie Rossii: Sostojanie zdorov»ja naselenija i organizacija profilakticheskih osmotrov // Problemy social»noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny. 2011. № 2. S. 3–7.

3. Truhanova I.N., Buhalova T.V., Lapik S. V. Analiz zatrat rabochego vremeni me-dicinskoj sestry stacionara po dannym hronometrazha // Glavnaja medicinskaja sestra. 2008. № 1. S. 90–96.

4. Ob utverzhdenii Instrukcii ob organizacii medicinskogo obsluzhivanija, protivojepidemicheskih i sanitarno-gigienicheskih meroprijatij v domah-internatah dlja prestarelyh i invalidov [Jelektronnyj resurs]: prikaz Minsoczawity RF ot 28.07.1995 № 170. URL: Internet-versija spravochno-pravovoj sistemy «Konsul»tant-Pljus».

5. Novokrewenova I.G., Novokrewenov I.V., Zaharova E.A., Zhihareva N.A. Siste-ma pokazatelej kachestva sestrinskoj pomowi // Zdravoohranenie RF. 2008. № 3. S. 37–39.

6. Zhihareva N.A. Nauchnoe obosnovanie processual»noj modeli upravlenija kache-stvom sestrinskoj pomowi: avtoref. dis. … kand. med. nauk. SPb., 2007. 22 s.

УДК 611.714.3–072 (045) Оригинальная статья

ВЗАИМОСВЯЗЬ УГЛА СХОЖДЕНИЯ ПИРАМИД ВИСОЧНОЙ КОСТИ И НАКЛОНА ЕЕ СТЕНОК С РАЗМЕРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МОЗГОВОГО ЧЕРЕПА ЧЕЛОВЕКА РАЗЛИЧНЫХ КРАНИОТИПОВ

О.Ю. Алешкина *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой анатомии человека, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.Н. Анисимов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, аспирант;* ***Ю.А. Хурчак*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, аспирант;* ***Д.Н. Россошанский*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, аспирант.*

CORRELATION OF PETROUS BONE CONVERGENCE ANGLE AND SLOPE OF ITS WALLS WITH DIMENSIONAL SKULL CHARACTERISTICS OF HUMAN CRANIOTYPES

O.U. Aleshkina *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.N. Anisimov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Post-graduate;* ***Yu.A. Khurchak*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Post-graduate;* ***D.N. Rossoshanskiy*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Post-graduate.*

Дата поступления — 04.07.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Алешкина О.Ю., Анисимов А.Н., Хурчак Ю.А., Россошанский Д.Н. **Взаимосвязь углов схождения и наклона пирамид височной кости с размерными характеристиками мозгового черепа человека у различных краниотипов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 892–894.**

Цель: изучение корреляции между углом схождения пирамид височной кости и наклона ее передней и задней поверхностей и линейно-угловыми параметрами мозгового черепа в зависимости от величины базилярного угла. *Материал и методы.* Материалом исследования послужили 100 черепов взрослых людей, разделенные по величине базилярного угла на три краниотипа: флексибазилярный, медиобазилярный и платибазилярный. Методом краниостереотопометрии измерены параметры мозгового черепа и пирамид височной кости с дальнейшим вычислением расчетных среднестатистических значений, составлена корреляционная модель. *Результаты.* Изучение особенностей корреляции углов схождения, наклона передней и задней поверхности пирамид височной кости и линейно-угловых параметров мозгового черепа показало различную по силе и направлению взаимосвязь у каждого краниотипа. *Заключение.* У флексибазилярного краниотипа установлена тесная обратная связь между: углом наклона передней поверхности пирамид и длиной основания черепа; углом схождения пирамид и длиной заднего отдела основания черепа, длиной основания черепа до заднего края большого отверстия; у медиобазилярного — умеренная и слабая степень разнонаправленного характера; у платибазилярного краниотипа — тесная прямая связь между углом схождения пирамид и длиной заднего отдела основания черепа.

Ключевые слова: угол наклона и схождения пирамид, типы основания черепа, типовая изменчивость.

Aleshkina O.U., Anisimov A.N., Hurchak U.A., Rossoshanskiy D.N. **Correlation of petrous bone convergence angle and slope of its walls with dimensional skull characteristics of human craniotypes // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 892–894.**

The aim. The purpose of this paper is to study the correlation between the angles of convergence and slope of the pyramids of the temporal bone and linear and angular parameters of the cranial depending on the basilar angle. *Materials and Methods.* Material study is based on 100 skulls of adult humans, divided into three craniotypes. The method of measurement were made craniotopometric these parameters with further calculation of average values of the calculated and the drafting of the correlation model. *The results*. Study of features of the correlation angle of convergence and the slope of the pyramids of the temporal bone and linear and angular parameters of the cranial showed varying in strength and direction of the relationship of each craniotypes. *Conclusion.* During the study, flexibasilar craniotypes installed close inverse relationship between: tilt the front surface of the pyramids and the long base of the skull; convergence angle of the pyramids and the length of posterior skull base, the long base of the skull to the posterior edge of the large aperture. In mediobasilar craniotypes study parameters showed mostly moderate and weak degree of multi-directional nature. For platibasilar craniotypes characterized by a close direct correlation between the convergence angle of the pyramids and the length of posterior skull base. Other dimensions of the pyramid of the temporal bone are subject to greater variability can be explained by complex, multi-directional factors shaping the internal structures of the skull base.

Key words: angle of the front and back surfaces of the pyramids, the convergence angle of the pyramids, the types of the skull base, sample variability.

Введение. Современные стереотаксические технологии оперативных вмешательств при повреждении костей черепа и внутричерепных патологических процессах невозможны без знания закономерностей типовой анатомии черепа и его локальных структур. Ряд авторов отмечают, что эффективность оперативного лечения при опухолевых или иных процессах нейрососудистых структур в основном зависит от выбора наиболее оптимального хирургического доступа, который определяется анатомической изменчивостью пирамид височной кости в зависимости от мозгового и лицевого краниотипов [1–4].

Ответственный автор — Анисимов Алексей Николаевич.
Адрес: г. Москва, ул. Ленинградское шоссе., 106, кв. 810/1.
Тел.:+79160752886.
E-mail: travmatolog007@mail.ru

Базилярный угол является одним из факторов формообразования, который приводит к определенным пространственным взаимоотношениям структурных подразделений, определяющих конструкционные закономерности черепа в целом [5]. В зависимости от величины базилярного угла выделены краниотипы: флекси-, медио- и платибазилярный [6, 7]. Остается актуальным изучение типовой изменчивости углов схождения и изгиба пирамид височной кости и взаимосвязи их параметров в системе черепа в целом.

Цель исследования: определение взаимосвязи между углом схождения пирамид височной кости, углами наклона ее передней и задней поверхностей и линейно-угловыми параметрами мозгового черепа в зависимости от величины базилярного угла.

Методы. С помощью краниостереобазиометра проводили стереотопометрическое исследование 100 черепов взрослых людей (61 мужчины и 39 женщин) зрелого возраста (22–60 лет) из научной краниологической коллекции кафедры анатомии человека Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. Методом стереотопометрии изучены координаты краниометрических точек свода и основания черепа к взаимноперпендикулярным проекционным плоскостям: глабелла (q), назион (n), селляре (s), базион (ba), опистион (o), и опистокранион (op), а также медиальные и латеральные точки на передней и задней стенке пирамид, срединные точки на ее основании по обеим поверхностям. Методом краниометрии определили линейные параметры мозгового черепа: длина свода черепа (g-op) и ширина свода черепа (eu-eu), ширина основания черепа (au-au), длина переднего (n-s) и заднего (s-ba) отдела основания черепа, длина основания черепа до заднего края большого отверстия (n-o), высота мозгового черепа на уровне бугорка седла (br-s). Используя компьютерную программу «3D Max Studio» определили углы: базилярный угол (n-s-ba); задний угол основания черепа (s-ba-o). По величине угла изгиба основания черепа определяли типы основания черепа — базилярные краниотипы. По величине базилярного угла выделены три типа основания черепа: 1) флексибазилярный — с «изогнутым» основанием черепа (M-3σ чM-0,55σ); 2) платибазилярный — с «плоским» основанием черепа (M+0,55σчM+3σ); медиобазилярный — со средними значениями базилярного угла. На всех черепах изучались следующие угловые параметры пирамид: угол схождения пирамид (УСП) — угол, образованный линиями, проходящими по верхнему краю пирамид височной кости; угол наклона передней и задней стенок пирамид (УНПП, УНПЗ) — угол, образованный линиями, проведенными между латеральной и медиальной точками, расположенными на верхнем крае пирамид, до срединной точки её основания по передней и задней поверхности.

По координатам краниометрических точек, используя компьютерную прикладную программу «Statistica-6.0», удалось вычислить среднестатистические значения и составить корреляционную модель, позволившую определить степень и направленность связей.

Оценку тесноты связи между краниометрическими признаками проводили по величине коэффициента корреляции «r»: r<0,10 — связь отсутствует; 0,1<r<0,3 — слабая степень связи; 0,3<r<0,6 — умеренная степень связи; 0,6<r<0,8 — сильная степень связи; 0,8<r<1,0 — тесная связь.

На основании полученных данных составлена корреляционная модель угла схождения пирамид височной кости и наклона ее передней и задней стенок с линейными и угловыми параметрами мозгового черепа.

Результаты. У флексибазилярного краниотипа угол наклона передней стенки пирамид имеет тесную отрицательную связь с длиной g-op (r=–0,80); сильную отрицательную степень связи с шириной au-au (r=–0,70) и базилярным углом (r=–0,70), а с шириной eu-eu (r=–0,50), длиной n-s (r=–0,50), высотой br-s (r=–0,40), углом s-ba-o (r=–0,40) — умеренную связь отрицательного характера. Угол наклона задней стенки пирамиды височной кости имеет сильную отрицательную корреляцию с шириной au-au (r=–0,60); умеренную отрицательную степень связи с длиной g-op (r=–0,40) и шириной eu-eu (r=–0,40), длиной n-o (r=–0,40), углом s-ba-o (r=–0,40). Угол схождения пирамид имеет тесную отрицательную связь с длиной s-ba (r=–0,80) и с длиной n-o (r=–0,80); сильную отрицательную степень связи с шириной au-au (r=–0,60), а с длиной g-op (r=–0,40) и шириной eu-eu (r=–0,40), длиной n-o (r=–0,50), базилярным углом (r=–0,50) определяется умеренная отрицательно направленная связь. В остальных случаях взаимосвязь между углом схождения пирамид височной кости и ее наклона передней и задней поверхности и линейно-угловыми параметрами мозгового черепа имеет разнонаправленную слабую степень связи.

У черепов медиобазилярного краниотипа угол наклона передней стенки пирамид имеет умеренную положительную связь с длиной n-s (r=0,40) и длиной n-o (r=0,30). Угол наклона задней стенки пирамиды височной кости имеет умеренную отрицательную корреляцию с шириной eu-eu (r=–0,40), длиной n-s (r=–0,40); длиной n-o (r=–0,50), шириной au-au (r=–0,30), высотой br-s (r=–0,30). Угол схождения пирамид имеет умеренную положительную связь с длиной g-op (r=0,3). В остальных случаях взаимосвязь между углом схождения пирамид височной кости, углами наклона ее передней и задней поверхности и линейно-угловыми параметрами мозгового черепа имеет разнонаправленную слабую степень связи.

У платибазилярного краниотипа угол наклона передней стенки пирамид имеет разнонаправленную сильную связь с шириной eu-eu (r=–0,60) и базилярным углом (r= 0,70), а с шириной au-au (r=–0,50), длиной s-ba (r= 0,50), длиной n-o (r=0,50) — умеренную связь разнонаправленного характера. Угол наклона задней стенки пирамиды височной кости имеет сильную разнонаправленную корреляцию с шириной au-au (r=–0,70), длиной s-ba (r=0,70), шириной eu-eu (r=–0,70), базилярным углом (r=0,70); умеренную положительную степень связи с длиной n-o (r=0,50). Угол схождения пирамид имеет тесную положительную связь с длиной s-ba (r=0,80); сильную отрицательную степень связи с шириной eu-eu (r=–0,60) и с шириной au-au (r=–0,70), а с длиной g-op (r=–0,30), длиной n-o (r=0,40), базилярным углом (r=0,50), высотой br-s (r=0,30), углом s-ba-o (r=–0,30) определяется разнонаправленная умеренная связь. В остальных случаях взаимосвязь между углом схождения пирамид височной кости и её наклона передней и задней поверхности и линейно-угловыми параметрами мозгового черепа имеет разнонаправленную слабую степень связи.

Обсуждение. Изучение особенностей корреляции угловых параметров пирамид височной кости с линейными и угловыми параметрами мозгового черепа показало различную по силе и направлению взаимосвязь у каждого краниотипа, что согласуется

с данными О.В. Мареева (2005) и Л.В. Шуваловой (2002), определившими выраженную зависимость между широтными размерами черепа и параметрами пирамид [8, 9].

Заключение. Таким образом, углы наклона передней и задней стенки и угол схождения пирамид имеют различную направленность и силу связи с линейными и угловыми параметрами мозгового черепа: у флексибазилярного краниотипа тесная обратная связь угла наклона передней стенки пирамид и длины основания черепа, угла схождения пирамид и длины заднего отдела основания черепа, длины основания черепа; у медиобазилярного краниотипа — разнонаправленная зависимость изученных параметров преимущественно умеренной и слабой степени; у платибазилярного — тесная прямая корреляция угла схождения пирамид и длины заднего отдела основания черепа. Остальные размеры пирамид височной кости подвержены большей вариабельности, что можно объяснить сложными, разнонаправленными факторами формообразования структур внутреннего основания черепа.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры анатомии человека СарГМУ «Изучение конструкционной изменчивости и биомеханических свойств скелетной, кровеносной систем, органов чувств. Медицинская антропология». Номер государственной регистрации 0203042330329.

Библиографический список

1. Гвоздев П.Б. Стереотаксический метод в хирургическом лечении образований головного мозга глубинной локализации // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2005. № 1. С. 17–20.

2. Козаченко А.В. Метод определения стереотаксических координат мишеней головного мозга человека по данным рентгеновской компьютерной томографии (эксперим. исследование): дис. … канд. мед. наук. СПб., 2007. 26 с.

3. Endoscopic rhino-neurosurgical approach for non-adenomatous sellar and skull base lesions / S. Kurschel [et al] // Rhinology. 2011. Vol. 49, № 1. P. 64–73.

4. Frank G., Pasquini E. Tuberculum sellae meningioma: the extended transsphenoidal approach-for the virtuoso only? // World Neurosurg. 2010. Vol. 73, № 6. P. 625–631.

5. Доронина Г.А., Гайворонский А.И., Щербук А.Ю. Краниоскопическая характеристика внутреннего основания черепа взрослого человека. СПб., 2003. С. 149–152.

6. Алешкина О.Ю. Крайние типы формы основания черепа человека // Морфологические ведомости. 2003. № 1–2. С. 8–9.

7. Бунак В.В. Антропометрия. М.: Учпедгиз., 1941. 364 с.

8. Мареев О.В., Николенко В.Н., Шувалова Л.В. Стереотопометрия пирамиды височной кости // Макро- и микроморфология: межвуз. сб. науч. тр. 2005. Вып. 5. С. 36–39.

9. Шувалова Л.В. Стереотопометрия пирамиды височной кости в зависимости от формы основания черепа (анатомо-клиничекое исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук. Оренбург., 2002. 32 с.

Translit

1. Gvozdev P.B. Stereotaksicheskij metod v hirurgicheskom lechenii obrazovanij golovnogo mozga glubinnoj lokalizacii // Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko. 2005. № 1. S. 17–20.

2. Kozachenko A.V. Metod opredelenija stereotaksicheskih koordinat mishenej golovnogo mozga cheloveka po dannym rentgenovskoj komp»juternoj tomografii (jeksperim. issledovanie): dis. … kand. med. nauk. SPb., 2007. 26 s.

3. Endoscopic rhino-neurosurgical approach for non-adenomatous sellar and skull base lesions / S. Kurschel [et al] // Rhinology. 2011. Vol. 49, № 1. P. 64–73.

4. Frank G., Pasquini E. Tuberculum sellae meningioma: the extended transsphenoidal approach-for the virtuoso only? // World Neurosurg. 2010. Vol. 73, № 6. P. 625–631.

5. Doronina G.A., Gajvoronskij A.I., Werbuk A.Ju. Kranio skopicheskaja harakteristika vnutrennego osnovanija cherepa vzroslogo cheloveka. SPb., 2003. S. 149–152.

6. Aleshkina O.Ju. Krajnie tipy formy osnovanija cherepa cheloveka // Morfologicheskie vedomosti. 2003. № 1–2. S. 8–9.

7. Bunak V.V. Antropometrija. M.: Uchpedgiz., 1941. 364 s.

8. Mareev O.V., Nikolenko V.N., Shuvalova L.V. Stereotop ometrija piramidy visochnoj kosti // Makro- i mikromorfologija: mezhvuz. sb. nauch. tr. 2005. Vyp. 5. S. 36–39.

9. Shuvalova L.V. Stereotopometrija piramidy visochnoj kosti v zavisimosti ot formy osnovanija cherepa (anatomo-klinichekoe issledovanie): avtoref. dis. … kand. med. nauk. Orenburg., 2002. 32 s.

УДК 611.134.9–053.8]:539.3 (045) Оригинальная статья

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЧЕТАННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКИХ И БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ЧАСТИ ПОЗВОНОЧНОЙ АРТЕРИИ

В.Н. Николенко *— ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, проректор по научной и инновационной деятельности, профессор кафедры анатомии человека, директор НИИ молекулярной медицины, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.А. Фомкина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры анатомии человека, кандидат медицинских наук.*

INDIVIDUAL TYPOLOGICAL VARIABILITY OF MACRO-MICROSCOPICAL AND BIOMECHANICAL PROPERTIES OF INTRACRANIAL PART OF VERTEBRAL ARTERY

V.N. Nikolenko — *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Pro-rector of Scientific and Innovative Activity, Director of Scientific Research Institute of Molecular Medicine, Head of Human Anatomy Department, Professor, Doctor of Medical Science; Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.A. Fomkina —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 30.08.2012 г. Дата принятия в печать — 30.11.2012 г.

Николенко В.Н., Фомкина О.А. **Индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость макро-микроскопических и биомеханических свойств внутричерепной части позвоночной артерии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 894–899.**

Цель — выявить особенности индивидуально-типологической и сочетанной изменчивости макромикроскопических и биомеханических свойств стенки внутричерепной части позвоночной артерии (ВЧПА) взрослых людей. *Материал и методы.* Материалом исследования послужили 228 образцов ВЧПА, полученные при аутопсии 115 трупов людей в возрасте 21–84 лет. Измеряли наружный диаметр, толщину стенки, диаметр просвета артерии. Биомеханические свойства ВЧПА изучали при одноосном растяжении на разрывной машине Tira Test 28005 с нагрузочной ячейкой 100 Н не позднее 16–18 ч после наступления смерти и не позднее 2 ч после

проведения аутопсии. Определяли общую прочность (Н), предел прочности (Н/мм²), модуль Юнга (Н/мм²), абсолютную (мм) и относительную деформации (%) образцов артерий. *Результаты.* По каждому из изученных параметров выделены 3 группы вариантов артерий: со средней величиной признака (M±y), с величиной признака меньше (<M-y) и больше средней (>M+y). Представлена сочетанная изменчивость морфобиомеханических характеристик ВЧПА. *Заключение.* Полученные данные о функциональной анатомии кровеносного русла мозга могут быть полезными при моделировании кровотока и оптимизации экстра- и интрасосудистых вмешательств.

Ключевые слова: внутричерепная часть позвоночной артерии, прочность, деформация, изменчивость.

***Nikolenko V.N., Fomkina O.A.* Individual typological variability of macro-microscopical and biomechanical properties of intracranial part of vertebral artery // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 894–899.**

The purpose of the study is to reveal the features of individual typological variability of macro-microscopical and biomechanical properties of the wall of intracranial part of vertebral arteries (IPVA) in adult people. *Materials and methods:* The research material of 228 samples of IPVA has been received by autopsy of 115 corpses of people aged 21–84 years. External diameter, thickness of the wall, diameter of lumen of artery have been measured. Biomechanical properties of IPVA have been studied by explosive car Tira Test 28005 with a loading cell of 100 H. General strength (H), breaking point (H/mm²), Young»s modulus (H/mm²), absolute (mm) and relative deformation (%) of samples of arteries have been defined. *Results:* 3 groups of variants of arteries have been isolated: with average size of a sign (M±y), less than the average size (<M — y) and more than the average size (>M+ y). *The conclusion:* The obtained data about functional anatomy of vascular bed of brain may be useful in blood flow modeling and optimization of extra — and intravascular interventions.

Key words: intracranial part of vertebral arteries, strength, deformation, variability.

Введение. На определенных стадиях некоторых форм цереброваскулярной патологии все чаще используются хирургические методы лечения [1–3]. В связи с этим возросла практическая значимость детализации сведений как о типичном строении (средней анатомической норме), так и обо всем спектре индивидуальной, типовой и сочетанной изменчивости церебральных сосудов [4–6]. Если вопросы развития, возрастно-половой и билатеральной изменчивости представлены в современной литературе достаточно широко [7–13], то результаты комплексных исследований индивидуально-типовой изменчивости морфологических характеристик и биомеханических свойств артерий мозга (прочности, упругости, жесткости, эластичности) явно недостаточно.

Цель исследования: выявить особенности индивидуально-типологической и сочетанной изменчивости макромикроскопических и биомеханических свойств стенки внутричерепной части позвоночной артерии (ВЧПА) взрослых людей.

Методы. Материалом исследования послужили образцы ВЧПА, полученные при аутопсии 115 трупов людей в возрасте 21–84 лет, причина смерти которых не была связана с острой или хронической цереброваскулярной патологией. На поперечных срезах артерий под микроскопом МБС-9 измеряли ее наружный диаметр и толщину стенки с точностью до 0,01 мм. Диаметр просвета ВЧПА рассчитывали как разность наружного диаметра и удвоенной толщины стенки.

Забор материала для изучения биомеханических свойств артерий производили не позднее 16–18 ч после наступления смерти и не позднее 2 ч после проведения аутопсии. Установлено, что механические свойства биологических тканей в течение одних суток после смерти меняются незначительно [14]. Эксперименты проводила на разрывной машине Tira Test 28005 с нагрузочной ячейкой 100 Н при одноосном растяжении. Скорость нагружения составляла 10 мм/мин.

По принятой в биомеханике методике [14–16] определяли общую прочность (Н), предел прочности (Н/мм²), модуль Юнга (Н/мм²), абсолютную (мм) и относительную деформации (%) сегментов артерий при деформировании их в продольном направлении.

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Statistica-6. Для всех параметров определяли минимальное и максимальное значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), среднее квадратическое отклонение (s), коэффициент вариации (Cv). Для оценки достоверности различий между рядами вариант использовали параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерии серии Вальда-Вольфовица) статистические критерии достоверности. При этом различия считали достоверными при 95%-м пороге вероятности ($p<0,05$).

При изучении индивидуальной изменчивости, как и большинство исследователей, занимающихся вопросами диапазона анатомической нормы, за среднюю величину признака принимали диапазон варьирования M±s. Установлено, что изученные морфо-биомеханические параметры не имеют достоверных половых и билатеральных различий [9], поэтому группы изменчивости были выделены в общей выборке без учета пола и стороны артериального круга.

Результаты. Средняя величина наружного диаметра ВЧПА (228 образцов) без учета пола, возраста субъекта и стороны артериального круга составляет 2,91±0,05 мм (A=1,37–5,12 мм; s=0,69 мм; Cv=23,6%), толщина стенки 0,28±0,01 мм (A=0,15–0,50 мм; s=0,08 мм; Cv=24,7%), диаметр просвета 2,35±0,04 мм (A=0,97–4,27 мм; s=0,60 мм; Cv=25,6%). Средние величины биомеханических параметров ВЧПА (200 образцов) при ее продольной тракции: общая прочность 5,35±0,11 Н (A=2,60–10,50 Н; s=1,36 Н; Cv=25,3%); предел прочности 1,87±0,05 Н/мм² (A=0,79–4,32 Н/мм²; s=0,66 Н/мм²; Cv=35,2%); абсолютное удлинение 4,26±0,06 мм (A=2,00–7,40мм; s=0,89 мм; Cv=20,9%); относительное удлинение 45,39±0,94% (A=18,82–105,00%; s=13,24%; Cv=29,2%); модуль Юнга 4,37±0,13 Н/мм² (A=1,32–11,06 Н/мм²; s=1,79 Н/мм²; Cv=41,0%).

Значительная изменчивость морфобиомеханических параметров ВЧПА позволила выделить группы вариантов их значений (табл. 1). В зависимости от величины наружного диаметра ВЧПА бывают: тонкими — диаметр менее 2,21 мм; среднего диаметра (среднеширокие) — диаметр колеблется в пределах от 2,22 до 3,60 мм и широкими — с диаметром более 3,61 мм. Субъекты с широкими ВЧПА в среднем в 1,3 раза старше, чем с тонкими, соответственно 66,4±2,6 года и 49,4±3,1 года ($p<0,01$). Количественное соотношение мужчин и женщин в группе субъек-

Ответственный автор — Фомкина Ольга Александровна.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 66-97-65.
E-mail: oafomkina@mail.ru

Таблица 1

Варианты изменчивости величины морфометрических характеристик ВЧПА и их встречаемость

Параметр артерии, диапазон изменчивости и частота встречаемости	Группы вариантов изменчивости					
Наружный диаметр, мм	Тонкие		Среднеширокие		Широкие	
Диапазон изменчивости	<2,21		2,22–3,60		>3,61	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	28	12,3	166	72,8	34	14,9
Толщина стенки, мм	Тонкостенные		Средние по толщине		Толстостенные	
Диапазон изменчивости	<0,19		0,20–0,36		>0,37	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	10	4,4	186	81,6	32	14,0
Диаметр просвета, мм	С узким просветом		Со средним просветом		С широким просветом	
Диапазон изменчивости	<1,74		1,75–2,95		>2,96	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	28	12,3	165	72,4	35	15,3

Таблица 2

Сочетанная изменчивость морфометрических параметров ВЧПА

Варианты артерий по наружному диаметру	Варианты артерий по толщине стенки	Варианты артерий по диаметру просвета					
		Узкопросветные		Средние		Широкопросветные	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТОНКИЕ АРТЕРИИ (n=28)	Тонкостенные	3	10,7	-	-	-	-
	Средней толщины	22	78,6	1*	3,6	-	-
	Толстостенные	2	7,1	-	-	-	-
СРЕДНЕШИРОКИЕ АРТЕРИИ (n=166)	Тонкостенные	-	-	7	4,2	-	-
	Средней толщины	1**	0,6	143	86,2	-	-
	Толстостенные	-	-	15	9,0	-	-
ШИРОКИЕ АРТЕРИИ (n=34)	Тонкостенные	-	-	-	-	-	-
	Средней толщины	-	-	-	-	19	55,9
	Толстёостенные	-	-	-	-	15	44,1

Примечание: * — правая ПА мужчины 33 лет; ** — правая ПА мужчины 67 лет.

тов с тонкими ВЧПА 75,0 и 25,0%; в группе субъектов с широкими ВЧПА 62,0 и 38,0%.

По величине толщины стенки ВЧПА подразделяются: на тонкостенные — толщина стенки менее 0,19 мм, средние по толщине — толщина стенки от 0,20 до 0,36 мм и толстостенные — с толщиной стенки более 0,37 мм. Средний возраст субъектов с толстостенными ВЧПА был в 2 раза больше, чем у людей с тонкостенными артериями, соответственно 66,9±2,5 и 33,0±2,9 года (p<0,01).

Количественное соотношение мужчин и женщин в группах вариантов с тонко- и толстостенными артериями примерно одинаковое: 40,0% составляют мужчины и 60,0% женщины.

С учетом величины диаметра просвета выделены ВЧПА: с узким просветом — диаметр просвета менее 1,74 мм, со средним просветом — диаметр просвета варьирует от 1,75 до 2,95 мм, и широким просветом — диаметр превышает 2,96 мм. Субъекты с широким просветом ВЧПА были в среднем в 1,3 раза старше людей с узким просветом ВЧПА, соответственно 66,1±2,6 года и 50,6±3,1 года (p<0,01). Количественное соотношение мужчин и женщин в группе субъектов с узким просветом ВЧПА 75,0 и 25,0%; в группе субъектов с широким просветом ВЧПА 63,0 и 37,0%.

Отмечено, что примерно 96,4% всех тонких ВЧПА имеют узкий просвет, а оставшиеся 3,6% средний по величине просвет. При этом тонкие ВЧПА в 10,7% случаев имеют и тонкую стенку; в 7,1% толстую; в 82,2% случаев среднюю величину толщины стенки.

Среднеширокие артерии в 99,4% случаев характеризуются средним по величине диаметром просвета. Только в 0,6% случаев такие ВЧПА имели узкий диаметр просвета. Среднеширокие артерии, как правило, обладают средней по величине толщиной стенки (86,8% наблюдений); тонко- и толстостенные ВЧПА также встречаются в этой группе, соответственно в 4,2 и 9,0% случаев.

Широкие ВЧПА всегда имели широкий диаметр просвета. При этом в 44,1% случаев они были толстостенными, а в 55,9% имели среднюю по толщине стенку (табл. 2).

Таблица 3

Варианты изменчивости величины биомеханических параметров ВЧПА и их встречаемость

Параметр артерии, диапазон изменчивости и частота встречаемости	ГРУППЫ ВАРИАНТОВ ИЗМЕНЧИВОСТИ					
Предел прочности	Малый		Средний		Большой	
Диапазон изменчивости	<1,20		1,21–2,53		>2,54	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	28	14,0	147	73,5	25	12,5
Общая прочность	Слабая		Средняя		Высокая	
Диапазон изменчивости	<3,98		3,99–6,71		>6,72	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	25	12,5	156	78,0	19	9,5
Относительное удлинение	Малорастяжимые		Среднерастяжимые		Сильнорастяжимые	
Диапазон изменчивости	<32,14		32,15–58,63		>58,64	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	21	10,5	152	76,0	27	13,5
Модуль Юнга	Высокоэластичные		Среднеэластичные		Низкоэластичные	
Диапазон изменчивости	<2,57		2,58–6,16		>6,17	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	29	14,5	142	71,0	29	14,5

Исследование биомеханических свойств стенки ВЧПА показало, что по величине предела прочности стенки можно выделить 3 группы ВЧПА (табл. 3). Артерии с величиной предела прочности стенки менее 1,20 Н/мм^2 были отнесены к артериям с малым пределом прочности стенки. Такие артерии были у 61,0% мужчин и 40,0% женщин. У артерий со средним пределом прочности его величина находилась в диапазоне от 1,21 до 2,53 Н/мм^2. Артерии с пределом прочности стенки более 2,54 Н/мм^2 были отнесены в группу артерий с большим пределом прочности стенки. Они наблюдались в 84,0% случаев у мужчин и в 16,0% случаев у женщин.

В зависимости от величины общей прочности ВЧПА выделены 3 группы артерий: 1-я — слабой прочности — общая прочность менее 3,98 Н; 2-я — средней прочности — общая прочность колеблется в пределах от 3,99 до 6,71 Н; 3-я — высокой прочности — общая прочность более 6,72 Н. Соотношение мужчин и женщин, имеющих слабую и высокую прочность стенки артерий, примерно одинаковое и составляет 73,0 и 27,0%. Субъекты со слабой общей прочностью стенки примерно в 1,3 раза старше обладателей артерий с высокой прочностью стенки, соответственно 58,8 ±3,0 года и 48,3±2,5 года ($p<0,01$).

В 76,0% ВЧПА со слабой общей прочностью стенки имеют средний по величине предел прочности; 20,0% артерий — малый, а оставшиеся 4,0% — большой. Важно отметить, что ВЧПА со слабой прочностью стенки в 12,0% случаев являются тонкостенными; в 8,0% толстостенным; в 80,0% случаев имеют среднюю толщину стенки.

Артерии со средней общей прочностью стенки в 73,7% случаев характеризуются средним по величине пределом прочности стенки; в 14,7% случаев малым; а в 11,5% большим. Среднепрочные артерии чаще всего обладают средней по величине толщиной стенки (66,6% наблюдений); тонко- и толстостенные ВЧПА в этой группе встречаются соответственно в 6,4 и 26,9% случаев.

ВЧПА с высокой общей прочностью стенки в 68,5% случаев имеют средний или в 2 раза реже (31,5%) — большой предел прочности. Такие артерии в 21,1% случаев являются тонко- или толстостенными, а в 57,9% случаев имеют среднюю толщину стенки (табл. 4).

В зависимости от способности сосудистой стенки к растяжению ВЧПА бывают: малорастяжимыми (относительное удлинение менее 32,14%), среднерастяжимыми (относительное удлинение колеблется в пределах от 32,15 до 58,63%) и сильнорастяжимыми (относительное удлинение составляет более 58,63%). Субъекты с малорастяжимыми ВЧПА в среднем были в 1,2 раза старше людей с сильнорастяжимыми стенками артерий (соответственно 59,7±3,2 и 49,9,2±2,4 года, $p<0,05$). Соотношение мужчин и женщин, имеющих малорастяжимые ВЧПА, составило 52,0 и 48,0%; сильнорастяжимые ВЧПА — 63,0 и 37,0% (соответственно).

По сопротивляемости растягивающей деформации ВЧПА подразделяются на 3 группы. ВЧПА, модуль Юнга которых менее 2,57 Н/мм^2, были отнесены к артериям с высокой эластичностью стенки. У среднеэластичных артерий модуль упругости колеблется в пределах от 2,58 до 6,16 Н/мм^2. ВЧПА, модуль Юнга которых более 6,17 Н/мм^2, были отнесены к артериям с низкой эластичностью стенки. Средний возраст людей с ВЧПА, относящихся к крайним группам изменчивости, существенно не различается: 56,6±3,0 и 50,1±2,2 года ($p>0,05$) соответственно для артерий с высокой и низкой эластичностью стенки. Соотношение мужчин и женщин с указанными характеристиками ВЧПА: 71,0% составляют мужчины и 30,0% женщины.

Обсуждение. Полученные данные о средних величинах макромикроскопических характеристик

Таблица 4

Сочетанная изменчивость морфобиомеханических параметров ВЧПА

Варианты артерий по общей прочности стенки	Варианты артерий по толщине стенки	Варианты артерий по величине предела прочности стенки					
		С малым пределом прочности		Со средним пределом прочности		С большим пределом прочности	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
АРТЕРИИ СО СЛАБОЙ ПРОЧНОСТЬЮ (n=25)	Тонкостенные	-	-	2	8	1	4
	Средние	3	12	17	68	-	-
	Толстостенные	2	8	-	-	-	-
АРТЕРИИ СО СРЕДНЕЙ ПРОЧНОСТЬЮ (n=156)	Тонкостенные	-	-	5	3,2	5	3,2
	Средние	3	1,9	88	56,4	13	8,3
	Толстостенные	20	12,8	22	14,1	-	-
АРТЕРИИ С ВЫСОКОЙ ПРОЧНОСТЬЮ (n=19)	Тонкостенные	-	-	1	5,3	3	15,8
	Средние	-	-	8	42,1	3	15,8
	Толстостенные	-	-	4	21,1	-	-

ВЧПА согласуются с результатами исследований других авторов [7, 8, 12]. Сведения, посвященные индивидуально-типологической изменчивости морфометрических параметров артерий мозга, в литературе единичные [7, 13]. Индивидуально-типологическая изменчивость биомеханических параметров, а также сочетанная изменчивость морфобиомеханических характеристик ВЧПА нами представлена впервые.

Анализ изменчивости морфологических (наружный и внутренний диаметры, толщина стенки) и биомеханических (общая прочность, предел прочности, относительное удлинение, модуль Юнга) характеристик ВЧПА позволил выделить по каждому из параметров 3 группы вариантов артерий: со средней величиной признака (II группа), с величиной признака меньше (I группа) и больше средней (III группа). ВЧПА, относящиеся к крайним группам изменчивости, как правило, наблюдаются у мужчин. Исключением являются тонко- и толстостенные ВЧПА, которые в 60% случаев выявляются у женщин. Возраст субъектов, ВЧПА которых по величине наружного диаметра, толщины стенки и диаметра просвета относятся к III вариантной группе, статистически достоверно в 1,3–2 раза больше, чем у людей с ВЧПА, относящимся к I вариантной группе артерий. Малорастяжимые и ВЧПА со слабой прочностью стенки встречаются у мужчин и женщин, чей возраст в 1,2–1,3 раза больший, чем у субъектов с сильно растяжимыми артериями и ВЧПА с высокой прочностью стенки.

Заключение. Таким образом, нами предложен подход к систематизации анатомических данных об артериях головного мозга на примере ВЧПА. База данных включает индивидуально-типологическую (M±s) и сочетанную изменчивость морфобиомеханических характеристик.

Полученные данные о функциональной анатомии кровеносного русла мозга могут быть полезными при моделировании кровотока и оптимизации экстра- и интрасосудистых вмешательств.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры анатомии человека СарГМУ «Изучение конструкционной изменчивости и биомеханических свойств скелетной, кровеносной систем, органов чувств. Медицинская антропология». Номер государственной регистрации 0203042330329.

Библиографический список

1. Кремнева Е. И., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В. Функциональная магнитно-резонансная томография // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2011. Т. 5, № 1. С. 30–39.

2. Терновой С. К., Абдураимов А. Б., Кучук П. В. III Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов // Медицинская визуализация. 2009. № 3. С. 137–140.

3. Alnaes M. S. Finite element simulations of blood flow in the circle of Willis: master thesis. Oslo, 2006. 86 p.

4. Николаев В. Г., Кобежиков А. И., Кобилева Н. Г. Использование антропологического подхода в клинической медицине // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. трудов. Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2008. С. 93–95.

5. Николенко В. Н., Старостина С. В., Мареев О. В. Конституция субъекта в аспекте индивидуализации технологии стереотаксических операций при хронических стенозах гортани (аналитический обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6., № 1. С. 32–36.

6. Lambert H., McKevitt Ch. Anthropology in health research: from qualitative methods to multidisciplinarity // British Medical Journal. 2002. № 325. P. 210–222.

7. Гладилин Ю. А., Николенко В. Н. Вариантная анатомия внутренней сонной артерии, артериального круга большого мозга и мозговых артерий. Саратов: Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2009. 241 с.

8. Кованов В. В., Аникина Т. И. Хирургическая анатомия артерий человека. М.: Медицина, 1974. 359 с.

9. Фомкина О. А. Морфобиомеханические параметры внутричерепной части позвоночной артерии в возрастном аспекте // Известия высших учебных заведений: Поволжский регион. Сер.: Медицинские науки. 2011. № 3 (19). С. 42–48.

10. Фомкина О. А. Морфология внутричерепных частей позвоночных, базилярной, мозжечковых и задних мозговых артерий у взрослых людей различного пола и возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук. Волгоград, 2006. 31 с.

11. Крылов В. В., Ткачев В. В., Добровольский Г. Ф. Микрохирургия аневризм виллизиева многоугольника. М.: Антидор, 2004. 160 с.

12. Горбунов А. В., Молдавская А. А. Морфогенез и варианты развития артерий головного мозга человека. М.; Астрахань; Тамбов: Изд-во ООО «Центр-Пресс», 2008. 216 с.

13. Фомкина О. А., Николенко В. Н. Индивидуальная изменчивость морфологических и биомеханических характеристик задней мозговой артерии взрослых людей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012. № 2. С. 21–26.

14. Пуриня Б. А., Касьянов В. А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне, 1980. 260 с.

15. Годлевска М. А. Изменения механических свойств мозговых артериальных сосудов с возрастом // Биомеханика: труды Рижского науч.-исслед. ин-та травматологии и ортопедии. Рига, 1975. Вып. XIII. С. 137–141.

16. Круглый М.М., Ярцев Ю.А. Аорта (морфофизиологическое и клинико-экспериментальные исследования). Саратов, 1981. 128 с.

Translit

1. Kremneva E.I., Konovalov R.N., Krotenkova M.V. Funkcional»naja magnitno-rezonansnaja tomografija // Annaly klinicheskoj i jeksperimental»noj nevrologii. 2011. T. 5, № 1. S. 30–39.

2. Ternovoj S. K., Abduraimov A.B., Kuchuk P.V. III Vserossijskij nacional»nyj kongress luchevyh diagnostov i terapevtov // Medicinskaja vizualizacija. 2009. № 3. S. 137–140.

3. Alnaes M.S. Finite element simulations of blood flow in the circle of Willis: master thesis. Oslo, 2006. 86 p.

4. Nikolaev V.G., Kobezhikov A.I., Kobileva N.G. Ispol»zovanie antropologicheskogo podhoda v klinicheskoj medicine // Aktual»nye problemy morfologii: sb. nauch. trudov. Krasnojarsk: Izd-vo KrasGMA, 2008. S. 93–95.

5. Nikolenko V.N., Starostina S. V., Mareev O.V. Konstitucija sub#ekta v aspekte individualizacii tehnologii stereotaksicheskih operacij pri hronicheskih stenozah gortani (analiticheskij obzor) // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2010. T. 6., № 1. S. 32–36.

6. Lambert H., McKevitt Ch. Anthropology in health research: from qualitative methods to multidisciplinarity // British Medical Journal. 2002. № 325. P. 210–222.

7. Gladilin Ju.A., Nikolenko V.N. Variantnaja anatomija vnutrennej sonnoj arterii, arterial»nogo kruga bol»shogo mozga i mozgovyh arterij. Saratov: Izd-vo Sarat. med. un-ta, 2009. 241 s.

8. Kovanov V.V., Anikina T.I. Hirurgicheskaja anatomija arterij cheloveka. M.: Medicina, 1974. 359 s.

9. Fomkina O.A. Morfobiomehanicheskie parametry vnutricherepnoj chasti pozvonochnoj arterii v vozrastnom aspekte // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij: Povolzhskij region. Ser.: Medicinskie nauki. 2011. № 3 (19). S. 42–48.

10. Fomkina O.A. Morfologija vnutricherepnyh chastej pozvonochnyh, baziljarnoj, mozzhechkovyh i zadnih mozgovyh arterij u vzroslyh ljudej razlichnogo pola i vozrasta: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Volgograd, 2006. 31 s.

11. Krylov V.V., Tkachev V.V., Dobrovol»skij G.F. Mikrohirurgija anevrizm villizieva mnogougol»nika. M.: Antidor, 2004. 160 s.

12. Gorbunov A.V., Moldavskaja A.A. Morfogenez i varianty razvitija arterij golovnogo mozga cheloveka. M.; Astrahan»; Tambov: Izd-vo OOO «Centr-Press», 2008. 216 s.

13. Fomkina O.A., Nikolenko V.N. Individual»naja izmenchivost» morfologicheskih i biomehanicheskih harakteristik zadnej mozgovoj arterii vzroslyh ljudej // Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov»e». 2012. № 2. S. 21–26.

14. Purinja B.A., Kas»janov V.A. Biomehanika krupnyh krovenosnyh sosudov cheloveka. Riga: Zinatne, 1980. 260 s.

15. Godlevska M.A. Izmenenija mehanicheskih svojstv mozgovyh arterial»nyh sosudov s vozrastom // Biomehanika: trudy Rizhskogo nauch.-issled. in-ta travmatologii i ortopedii. Riga, 1975. Vyp. XIII. C. 137–141.

16. Kruglyj M.M., Jarcev Ju.A. Aorta (morfofiziologicheskoe i kliniko-jeksperimental»nye issledovanija). Saratov, 1981. 128 s.

УДК: 611.019+340.982.325 **Обзор**

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛИЧНОСТИ (ОБЗОР)

Ю. И. Пиголкин *— ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, заведующий кафедрой судебной медицины, чл.-кор. РАМН, профессор, доктор медицинских наук;* ***В. Н. Николенко*** *— ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, проректор по научной и инновационной работе, директор НИИ молекулярной медицины, профессор кафедры анатомии человека, доктор медицинских наук;* ***Г. В. Золотенкова*** *— ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, доцент кафедры судебной медицины, доцент, кандидат медицинских наук;* ***В. Ф. Даллакян*** *— ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, доцент кафедры стоматологии общей практики подготовки зубных техников, кандидат медицинских наук.*

MORPHOLOGICAL METHODS IN ESTABLISHMENT OF COMMON AND SPECIFIC SIGNS IN FORENSIC IDENTIFICATION OF PERSONALITY (REVIEW)

Yu. I. Pigolkin *— I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of Department of Forensic Medicine, RAMS Corresponding Member, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V. N. Nikolenko*** *— I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Pro-rector for Scientific and Innovation Work, Director of Scientific Research Institute of Molecular Medicine, Head of Human Anatomy Department, Professor, Doctor of Medical Science;* ***G. V. Zolotenkova*** *— I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Forensic Medicine, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***V. Ph. Dallakian*** *— Moscow State Medical Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Department of Stomatology of General Practice in Dental Technicians Training, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 08.10.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Пиголкин Ю. И., Николенко В. Н., Золотенкова Г. В., Даллакян В. Ф. **Возможности использования морфологических методов при установлении общих и специфических признаков в судебно-медицинской идентификации личности (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 900–905.**

Проанализирована современная научная литература по вопросам возможностей применения морфологических методов исследования внутренних органов для установления возраста в процессе судебно-медицинской идентификации личности. Описаны достижения в изучении возрастных изменений костной системы и внутренних органов, включая методы установления возраста по результатам гистоморфометрического исследования в судебно-медицинской практике. Намечены перспективы дальнейших исследований по проблеме.

Ключевые слова: идентификация личности, определение возраста, внутренние органы, морфология, морфометрия.

Pigolkin U. I., Nikolenko V. N., Zolotenkova G. V., Dallakian V. Ph. **Morphological methods in establishment of common and specific signs in forensic identification of personality (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 900–905.**

This review describes the forensic medical identification by using the morphological characteristics of the internal organs for ascertainment of the age of death. The earlier offered methods by using results of morphology and morphometry of bones system and of internal organs are described. Prospects of further researches on a problem are planned.

Key words: personality identification, age of death, internal organs morphology, morphometry.

Конец XX — начало XXI столетия ознаменованы множеством локальных вооруженных конфликтов, террористических актов, массовых катастроф природного и техногенного характера, сопровождающихся большим количеством жертв и огромными материальными затратами при ликвидации их последствий. Согласно опубликованным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ / WHO), каждые 6–9 лет отмечается волнообразный рост числа катастроф [1]. Так, авиационным транспортом, по данным ИКАО (ICAO — International Civil Aviation Organization), ежегодно пользуются более 1 млн пассажиров, при этом каждый год происходит 35–40 катастроф, число погибших в которых составляет более 1 тыс. человек. По другим источникам, ежегодно в мире регистрируется около 60 авиационных катастроф, в 35 из которых гибнут все [1, 2].

Ответственный автор — Золотенкова Галина Вячеславовна
Адрес: 109444, Москва, ул. Сормовская д. 3, к. 1, кв. 68
Тел.: 8-916-158-82-58
E-mail zol1971@rambler.ru

При ликвидации последствий катастроф, сопровождающихся массовой гибелью людей, одной из наиболее значимых как для судебной медицины, так и для работников правоохранительных органов задач является идентификация личности, что обусловлено правовыми и нравственно-этическими аспектами. Однако анализ результатов практической работы судебно-медицинской экспертной службы показывает, что число неопознанных трупов в случаях массовых катастроф достигает 50% и более [3–5]. В связи с этим проблема судебно-медицинской идентификации личности неопознанных трупов приобрела государственное значение.

Антропометрический метод и словесный портрет, созданные в конце XIX в. А. Бертильоном для регистрации преступников, открытие Пуркинье дерматоглифики и работы У. Хершела и Г. Фолдса, доказавших индивидуальность рисунков в строении папиллярных линий, можно рассматривать как первые научные методы, позволившие выделить идентификацию личности в качестве самостоятельной научной

проблемы. Со временем эти методы развивались как криминалистами, так и судебными медиками; и, кроме этих, появлялись новые высокотехнологичные способы идентификации личности, широко применяемые в последние годы.

Анализ современной литературы показал, что решение проблемы идентификации личности ведется по многим направлениям. В последнее время появилось большое количество новых методов, основанных на достижениях антропологии. Это и исследование дерматоглифики кистей и стоп [6–8], и обнаружение морфологических особенностей складчатого рельефа красной каймы губ [9], и изучение рисунка спинки языка [10] и рельефа твердого неба [11]. Большую практическую ценность представляют результаты изучения этнотерриториальных, половых и внутрипопуляционных особенностей морфологии зубных дуг человека, а также использование одонтографического метода [12]. Несомненно, крупным достижением судебно-медицинской науки явилось применение в идентификационных исследованиях метода генотипоскопии, который представляет собой качественно новый уровень теории и практики [13, 14]. Данный способ позволяет проводить опознание личности на основе анализа индивидуальных вариаций ДНК человека.

Все эти новейшие методы основаны на определении индивидуальных признаков и являются, несомненно, наиболее ценными в вопросах установления личности. Однако все они имеют недостатки, затрудняющие их использование. Прежде всего, новые методы требуют достаточной сохранности биологического материала, представленного на экспертизу, что зачастую недостижимо. Второй трудностью, ограничивающей возможности использования многих современных методов, является недостаток сравнительного материала, нередко встречающийся в экспертной практике. Так, при отсутствии образцов ДНК пропавшего без вести, молекулярно-генетический метод позволяет лишь установить или исключить кровное родство идентифицируемого с родственниками пропавшего. Если же нет и образцов ДНК родственников, с помощью генотипоскопии можно определить только пол и расу исследуемого [13, 14]. В таких ситуациях возрастает значение общих признаков, позволяющих установить принадлежность идентифицируемого к определенной группе людей.

Актуальность проблемы идентификации личности обусловливает непрерывный рост числа публикаций по данной теме во всем мире [3, 15, 16]. Однако некоторые вопросы остаются нерешенными. Например, в настоящее время отсутствуют четкие и общепринятые представления о значении и целесообразности каждого конкретного метода в общей последовательности работ, в частности о роли определения общих (групповых) признаков личности погибших, что приводит к отсутствию разработанных показаний к применению различных методов выявления этих признаков.

Определение общих признаков личности погибших (возраст, пол, раса, рост, группа крови) в условиях массовой гибели людей является основой судебно-медицинской сортировки идентифицируемого материала с целью уменьшения количества объектов, подлежащих сравнению посредством дополнительных методов исследования.

В последнее время отмечается тенденция к дополнению классического перечня общих признаков, включающего: расовую принадлежность, пол, возраст, рост и серологические параметры крови, новыми признаками и методами их установления. Так, на основании спектральных характеристик костного вещества, предприняты попытки установления возможности диагностики вероятной территории проживания исследуемого [17, 18]. Показана возможность идентификации личности с помощью электрокардиограммы [19]. Разработаны серологические критерии судебно-медицинской диагностики факторов систем иммуноглобулинов и гаптоглобина в следах биологических жидкостей в целях идентификации личности [21, 22]. Одним из новых направлений в судебно-медицинской науке является судебно-медицинская соматология, т.е. установление прижизненных антропометрических характеристик тела человека, в том числе изучение геометрии отдельных органов и частей тела [23, 24]. В работах последних лет созданы основы абдоминальной идентификации личности.

Одним из наиболее важных общих идентификационных признаков, по мнению как отечественных, так и зарубежных исследователей, является возраст [25–27].

Основой для судебно-медицинского установления возраста служит возрастная морфология — раздел антропологии, изучающий микроскопические и макроскопические закономерности изменения органов и тканей в процессе онтогенеза.

Для диагностики возраста индивида могут быть применены различные методы и схемы. Известно, что возрастная морфология костной системы дает наиболее достоверные и однозначно определяемые показатели возрастных изменений и является частым объектом изучения в судебной медицине.

В настоящее время в экспертной практике используются следующие способы определения возраста по результатам исследования костной ткани:

— диагностика возраста по степени облитерации швов черепа [28];

— диагностика возраста по краниометрическим показателям и степени инволюции черепа [29];

— одним из основных способов, применяемых в судебно-медицинской остеологии, является рентгенологический, который позволяет устанавливать не только возраст, но и пол и расовую принадлежность, а в некоторых случаях служит основой для индивидуального отождествления [30, 31];

— диагностика возраста по физическим свойствам костной ткани. Помимо соотношения макро- и микроэлементов костной ткани, метод требует измерения плотности и твердости костей [17, 18];

— диагностика возраста по микроструктуре костей. В течение жизни индивида его костная ткань непрерывно перестраивается под влиянием изменений механической нагрузки и минерального обмена в организме, а также в связи с необходимостью регенерации костной ткани по мере изнашивания ее элементов. Следы повторных циклов перестройки сохраняются в структуре костной ткани, и степень ее изменений зависит от количества этих циклов, успевших произойти в изучаемой анатомической области за период жизни индивида. На этой зависимости основан метод количественного изучения гистологических признаков возрастной перестройки и определения возраста по степени выраженности этих признаков [32, 33].

В 2001–2002 гг. нами были созданы компьютерные технологии установления биологического возраста индивида (точность до трех лет). При создании

программы «OSTEO» использовались математические модели, разработанные на основании базы данных, полученной путем микроостеометрического исследования различных параметров гистологических срезов костной ткани ребра и большеберцовой кости. Программа «Hand» основана на планиметрическом, планиграфическом и денситометрическом исследовании рентгенограмм костей кисти. С этой целью было подсчитано количество маркеров старения костей кисти (остеофиты, остеопороз и т.п.) на каждой рентгенограмме, измерены некоторые линейные и площадные размеры этих костей, а также их оптическая плотность. На основе этих результатов создано новое направление в идентификации личности — применение методов количественной морфологии для установления биологического возраста человека [32–34].

Долгие годы определение возраста в судебно-медицинской практике производилось исключительно по скелету человека, вследствие чего остается недостаточно изученной практическая возможность использования в экспертной практике многих органов и тканей человека, даже таких, инволютивные изменения которых известны с давних пор.

Первым из таких органов следует назвать кожу, процесс старения которой привлекает к себе внимание с давних времен и изучен достаточно подробно. Наиболее изученным и традиционным считается метод определения возраста человека на основе макроморфологии кожи. Исследование возрастных изменений кожи человека и ее придатков провел В.Г. Каукаль, разработавший метод диагностики возраста по их метрическим признакам, а также по соотношению макро- и микроэлементов в коже и волосах [35]. Проведенные в последние годы исследования позволили разработать математические модели старения кожи различных областей тела. При этом было установлено, что наиболее выраженную возрастную динамику с высокими значениями коэффициентов корреляции имеют: коэффициент сократимости, толщина эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоев дермы, общая толщина дермы и кожи, глубина залегания сальных и потовых желез [36].

В современной биологии накоплено много информации о морфологии возрастных изменений разных органов и тканей, которые целесообразно было бы использовать для судебно-медицинского установления возраста. Детально описаны этапы и сроки онтогенетического развития органов и тканей [37, 38]. Для определения возраста молодых лиц наибольший интерес представляет изучение тех органов, которые подвергаются инволюции в постнатальный период. В частности, в придатке яичника от периода новорожденности до постменопаузального уменьшается удельная площадь распределение канальцев, снижается высота эпителия, выстилающего канальцы, уменьшается толщина мышечных стенок канальцев [39]. Закономерности физиологической инволюции тимуса делают перспективным изучение этого органа с целью установления возраста подростков и лиц молодого возраста. Наиболее универсальным параметром, характеризующим динамику возрастной инволюции тимуса, его долей и отделов, является индекс «жировая ткань — паренхима» [40]. Однако в судебной медицине эти данные пока не нашли применения.

Морфологическое исследование проявлений старения лежит в основе определения возраста взрослых лиц. Старение представляет собой прогрессирующие необратимые структурно-функциональные изменения организма, нарастающие со временем. Тканевая дезорганизация (увеличение полиморфизма и снижение упорядоченности) как концептуальная основа старения проиллюстрированна данными исследования эндотелия сосудов, стенки желчного пузыря, слизистой оболочки тонкой кишки и др. [41–43]. Существенно снижается интенсивность иммунных реакций в слизистой желудка, вероятно, в связи с возрастной инволюцией иммунной системы организма в целом [44]. В миометрии с возрастом уменьшается относительное содержание мышечной ткани [45]. В кавернозной ткани клитора с возрастом отмечается снижение количества гладкомышечных волокон и развитие фиброз стромы [46].

Разработаны методики определения возраста по инволютивным изменениям щитовидной железы [47], мужских половых желез [48], аорты [49], мозговых сосудов [50]. Ю.Д. Алексеевым (1999) было показано, что точность определения возраста существенно повышается при комплексном подходе и прямо зависит от широты комплекса диагностических параметров [51, 52].

Особую роль в возрастной морфологии занимают изменения сосудов, поскольку ухудшение кровообращения является не только проявлением старения, но и одним из главных его механизмов, образуя порочный круг патоаутокинеза инволюционных процессов. Наиболее изучена роль возрастных изменений в развитии артерио- и атеросклероза. С возрастом достоверно увеличивается площадь всех видов атеросклеротических поражений (кроме липоидоза) [53, 54]. Частота и распространенность долипидных изменений в интиме аорты также зависит от возраста умершего [55].

Диаметр интраорганных сосудов с возрастом уменьшается, как правило, на фоне склеротических изменений в этих сосудах. Кроме того, для старения характерны извилистость интраорганных артериальных сосудов (на фоне паренхиматозной бурой атрофии), их локальные сужения и расширения, неровность контуров, запустевание капиллярной сети и уменьшение диаметра капилляров [56]. После 50 лет становятся отчетливыми изменения макро- и микроангиоархитектоники предстательной железы, включающие уменьшение количества сосудов и их морфологические изменения [51, 57]. В ходе инволюции простаты в ней развивается также дилатация вен [58]. Описано также увеличение с возрастом индекса Керногана в артериях миометрия, связанное с возрастными изменениями их стенки — ее утолщением и уменьшением радиуса просвета [45]. Подобные изменения, вероятно, наблюдаются и в других органах, и их выявление и количественная оценка представляют большой интерес как в теоретическом, так и в практическом отношении. В зарубежной литературе имеются указания на возможность использования рентгенографического исследования сосудов мозга в случаях обнаружения скелетированных останков с остатками мягких тканей для определения возраста при идентификации личности погибшего [59].

На основании изложенного можно сделать вывод, что для повышения точности установления возраста необходимо исследовать возможно большее количество органов, не ограничиваясь изучением костей и зубов. Это может помочь в частичном преодолении главной трудности определения биологического возраста, связанной с индивидуальной и групповой изменчивостью темпов инволюции разных тканей. Для

этого необходимо проведение комплексных исследований, включающих применение биологических, медико-криминалистических, гистологических, гистоморфометрических, гистохимических методов, а также методов медицинской статистики и современные компьютерные технологии. При этом следует подчеркнуть, что ни один из методов судебно-медицинской идентификации личности в отдельности не позволяет решить все вопросы, возникающие при опознании трупов, подвергшихся значительному воздействию различных физических факторов (расчленённые, обгоревшие и т.д.), а также скелетированных. Для успешного решения проблемы идентификации личности необходимо создание принципиального алгоритма исследования, включающего все современные методы, с последующей разработкой компьютерной модели для более точного и полного анализа признаков.

Библиографический список

1. Безопасность России: правовые социально-экономические и научно-технические аспекты: Медицина катастроф и реабилитация. М.: МГФ «Знание», 1999. 736 с.
2. Об установлении личности погибших при авиационных катастрофах / С. С. Абрамов, И. В. Алексеев, И. А. Гедыушев [и др.] // Судебно-мед. эксперт. 1999. № 2. С. 3–4.
3. Щербаков В. В. Организационные и научно-методические принципы медико-криминалистической идентификации в условиях чрезвычайных ситуаций с массовыми человеческими жертвами: автореф. дис.… канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
4. Варшавец Н. П., Гедыгушев И. А. Об организации судебно-медицинского обеспечения стихийных бедствий и технологических катастроф // Всероссийский съезд судебных медиков. М.: Владимир, 1996. Ч. 1. С. 14–16.
5. Мякотина И. А., Парфенова Л. Н., Демьяненко В. А. Концепция создания и функционирования системы медицинского обеспечения ситуаций невоенного характера: результаты исследования штаба ГО РСФСР. М.: Изд-во Минздрава РСФСР, 1990.
6. Звягин В. Н., Тарасов И. Б. Судебно-медицинские аспекты дерматоглифики кистей и стоп // Судебно-мед. эксперт. 1989. № 2. С. 14–16.
7. Сидоренко А. Г. Возможности ладонной дерматоглифики при судебно-медицинской идентификации личности: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2006. 25 с.
8. Божченко А. П., Ракитин В. А., Самарин А. И. Щербаков В. В. Методы дерматоглифики в идентификации личности погибших. Ростов-на-Дону: ООО «Ростиздат». 2002. 160 с.
9. Кисин М. В., Чантурия А. В. Следы губ как объект комплексного экспертного исследования при идентификации личности // Судебно-мед. эксперт. 1983. № 3. С. 21–23.
10. Пашинян Г. А., Аюб Ф. Исследование особенностей слизистой спинки языка для выявления индивидуальной особенности личности // Судебно-мед. эксперт. 1995. № 1. С. 11–13.
11. Беляева Е. В. Идентификация личности по особенностям строения рельефа твердого неба в процессе гнилостной трансформации трупа: дис. … канд. мед. наук. М., 1993. 157 с.
12. Чемеков Р. Д. Исследование этнотерриториальных, половых и внутрипопуляционных особенностей морфологии зубных дуг человека с целью идентификации личности: автореф. … дис. канд. мед. наук. М., 2000. 26 с.
13. Иванов П. Л. Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установления родства: метод. указания (утв. Минздравом России 19.01.99) // Судебно-мед. эксперт. 1999. № 4. С 35–41.
14. Иванов П. Л. Молекулярно-генетическая индивидуализация человека и идентификация личности: рук-во по судебной медицине / под ред. В. В. Томилина, Г. А. Пашиняна. М: Медицина, 2001. 576 с.
15. Fierro M. F. Identification of human remains // Spitz and Fishers «Medicolegal investigation of death». Illinois, 1993. USA. P. 14–70.
16. Hutt J M., Ludes B., Kaess B., Tracqui A., Mangin P. Odontological identification of the victims of flight AI.IT 5148 air disaster Lyon — Strasbourg, 20.01.1992 // International Journal of Legal Medicine. 1995. Vol. 107. № 6. P. 275–279.
17. Звягин В. Н. Влияние территориальных факторов на спектральный состав костной ткани человека // Материалы Первого Всероссийского съезда судебных медиков. М., 1981. С. 151–153.
18. Юрасов В. В. Экспертные возможности решения идентификационных задач на основе элементного состава костной ткани (эксперим. исслед.): дис. … канд. мед. наук. СПб., 2006. 279 с.
19. Томилин В. В., Семчуков Ю. Б., Карандашев А. А. О возможности использования электрокардиограммы (ЭКГ) при судебно-медицинской идентификации личности // Судебно-мед. эксперт. 1987. № 3. С. 15–18.
20. Бураго Ю. И. Материалы к идентификации и дифференциации некоторых антигенных и сывороточных факторов в смешанных следах крови человека и ряда животных: автореф. дис.… д-ра мед. наук. М., 1998. 26 с.
21. Звягин В. Н., Замятина А. О., Галицкая О. И. Диагностика массивности скелета и соматотипа человека по костям кисти // Судебно-мед. эксперт. 2003. № 6. С. 19.
22. Звягин В. Н., Негашева М. А. Исследование критериев размерной типологии лица и телосложения юношей // Судебно-мед. эксперт. 2007. № 6. С. 12–16.
23. Краснопеева Г. А. Постмортальная изменчивость живота и передней брюшной стенки при судебно-медицинской экспертизе: автореф. … дис. канд. мед. наук. Красноярск, 2005. 27 с.
24. Чикун В. И. Закономерности изменчивости живота, его передней стенки и их значение в судебно-медицинской идентификации: дис. … д-ра мед. наук. Красноярск, 2009. 254 с.
25. Мордасов В. Ф. Судебно-медицинское установление возраста человека по микроструктуре бедренной кости: микроскопическое и микрорентгенографическое исследование: дис.… канд. мед. наук. Воронеж, 1988. 286 с.
26. Iscan M. Y., Loth S. R., Wright R. K. Age estimation from the rib by phase analysis: white females // Forensic Sci. 1985. Vol. 30, № 3. P. 853–863.
27. Konigsberg L. W., Hens S. M., Jantz L. M., Jungers W. L. Stature estimation and calibration: Bayesian and maximum likelihood perspectives in physical anthropology // Phys. Anthropol. 1998. Vol. 27. P. 65–92.
28. Звягин В. Н. Методические рекомендации об определении возраста взрослого человека по швам свода черепа (Минздрав СССР). М., 1975. 19 с.
29. Звягин В. Н. Возможность диагностики на ЭВМ расы, расового типа и пола человека по черепу: информ. письмо. М., 1981. 5 с.
30. Ковалев А. В. Идентификация личности по особенностям строения грудной клетки и позвоночника: рентгенол. и судеб.-мед. исслед.: дис.… д-ра мед. наук. СПб, 1996. 448 с.
31. Benthaus S. Systematic aspects of roentgen identification: practical methods and new aids // Arch. Kriminol. 1997. Vol. 200, № 3–4. P. 95–106.
32. Морфологические методы определения возраста по костным останкам / Ю. И. Пиголкин, В. В. Щербаков, Д. В. Богомолов [и др.] // Судебно-мед. эксперт. 2001. № 4. С. 43–45.
33. Возрастные изменения микроструктуры костной ткани и возможности их использования для идентификации личности / Ю. И. Пиголкин Д. В. Богомолова, М. В. Федулова [и др.] // Судебно-мед. эксперт. 2002. № 2. С. 17–20.
34. Пиголкин Ю. И., Федулов М. В., Гончарова Н. Н. Судебно-медицинское определение возраста. М.:ООО «Мед. информ. агентство», 2006. 206 с.
35. Каукаль В. Г. Критерии судебно-медицинской идентификации личности по свойствам и особенностям кожи и ее дериватов: дис… д-ра мед. наук. М., 1996.
36. Савенкова Е. Н. Общепатологическая и судебно-медицинская оценка возрастных изменений кожи для определения возраста человека: автореф. дис. … канд. мед. наук. Саратов, 2006. 24 с.
37. Леонтюк А. С., Слука Б. А. Основы возрастной гистологии: учеб. пособие. Минск, 2000. 416 с.

38. Хэм А., Кормак Д. Гистология. М.: Мир, 1982–1983. Т. 1–5.
39. Кох Л.И., Суходоло И.В., Войцович А.Б. Возрастная морфология яичникового придатка // Сибирский медицинский университет: Морфология. 2002. № 4. С. 61–63.
40. Забродин В.А. Морфология тимуса взрослого человека: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2005.
41. Жукова Н.М. Возрастные изменения слизистой оболочки желудка человека (гистометрическое исследование) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1973. № 1. С. 92–95.
42. Валенкевич Л.П. Гастроэнтерология в гериатрии. Л.: Медицина, 1987. 240 с.
43. Кялян Г.П., Азнаурян А.В. Возрастные особенности мышечной оболочки общего желчного протока у человека // Морфология. 1995. № 1. С. 10–12.
44. Нациашвили О.Я., Хугуа А.В., Стуруа Н.С. Состояние иммунного аппарата желудка у больных язвенной болезнью в возрастном аспекте // Арх. пат. 1987. № 8. С. 65–68.
45. Соколов В.В., Каплунова О.А., Санькова И.В. Возрастные особенности артерий матки // Морфология. 1999. № 4. С. 33–38
46. Histomorphometric analysis of age-related structural changes in human clitoral cavernosal tissue / T. Tarcan, K. Park, I. Goldstein [et al.] // J. Urol. 1999. № 161. С. 940–944.
47. Спиридонов А.В. Возрастные изменения щитовидной железы и их судебно-медицинская оценка: автореф. дис…. канд. мед. наук. Саратов, 1997.
48. Павлов А.В. Возрастная динамика основных структурных компонентов семенников человека в оценке биологического возраста: автореф. дис…. канд. мед. наук. Саратов, 1999. 29 с.
49. Ефимов А.А. Комплексная количественная оценка инволютивных изменений аорты человека: автореф. дис. … канд. мед. наук. Саратов, 1999. 24 с.
50. Николенко В.Н., Фомкина О.А. К вопросу об определении биологического возраста по морфометрическим параметрам артерий мозга взрослых людей // Современные наукоемкие технологии. 2008. № 5. С. 71.
51. Алексеев Ю.Д. Комплексная общепатологическая и судебно-медицинская оценка структурных изменений некоторых желез внутренней секреции в определении возраста человека: автореф. дис.…д-ра мед. наук. Саратов, 1999. 31 с.
52. Попков В.М., Алексеев Ю.Д., Николенко В.Н., Кабков М.В. Ангиорентгенограмметрия простаты: закономерности кровоснабжения и возрастные аспекты // Актуальные вопросы фундаментальной уронефрологии: сб. науч. трудов НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ. Саратов: Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2010. Вып. 1. С. 162–164.
53. Давыдовский И.В. Геронтология. М.: Медицина, 1966. 300 с.
54. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 415 с.
55. Кондаков И.К., Тарарак Э.М. Возрастная динамика распространенности долипидных изменений и липоидоза в интиме аорты человека // Архив патологии. 1989. № 12. С. 32–39.
56. Соколов В.В., Каплунова О.А., Овсеенко Т.Е. Возрастные особенности архитектоники артериальных сосудов селезенки // Морфология. 2003. № 4. С. 57–60.
57. Николенко В.Н., Попков В.М., Алексеев Ю.Д., Кабков М.В. Квантификация «возрастной нормы» и «возрастной патологии» предстательной железы // Актуальные вопросы фундаментальной уронефрологии: сб. науч. трудов НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ. Саратов: Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2010. Вып. 1. С. 168–172.
58. Усович А.К. Лекции по анатомии человека. Витебск: ВГМУ, 2002.
59. Rhine S., Sperry K.J. Radiographic identification by mastoid sinus and arterial pattern // Forensic Sci. 1991. № 36 (1). P. 272–279.

Translit

1. Bezopasnost» Rossii: pravovye social»no-jekonomicheskie i nauchno-teh¬ni¬cheskie aspekty: Medi-cina katastrof i reabilitacija. M.: MGF «Znanie», 1999. 736 s.
2. Ob ustanovlenii lichnosti pogibshih pri aviacionnyh katastrofah / S. S. Abramov, I. V. Alekse-ev, I.A. Gedyushev [i dr.] // Sudebno-med. jekspert. 1999. № 2. S. 3–4.
3. Werbakov V.V. Organizacionnye i nauchno-metodicheskie principy mediko-kriminalisticheskoj identifikacii v uslovijah chrezvychajnyh situacij s massovymi chelovecheskimi zhertvami: avtoref. dis…. kand. med. nauk. M., 2000. 22 s.
4. Varshavec N.P., Gedygushev I.A. Ob organizacii sudebno-medicinskogo obespechenija stihijnyh bedstvij i tehnologicheskih katastrof // Vserossijskij s#ezd sudebnyh medikov. M.: Vladimir, 1996. Ch. 1. S. 14–16.
5. Mjakotina I.A., Parfenova L.N., Dem»janenko V.A. Koncepcija sozdanija i funkcionirovanija sis-temy medicinskogo obespechenija situacij nevoennogo haraktera: rezul»taty issledovanija shtaba GO RSFSR. M.: Izd-vo Minzdrava RSFSR, 1990.
6. Zvjagin V.N., Tarasov I.B. Sudebno-medicinskie aspekty dermatoglifiki kistej i stop // Sudeb-no-med. jekspert. 1989. № 2. S. 14–16.
7. Sidorenko A.G. Vozmozhnosti ladonnoj dermatoglifiki pri sudebno-medicinskoj identifika-cii lichnosti: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2006. 25 s.
8. Bozhchenko A.P., Rakitin V.A., Samarin A.I. Werbakov V.V. Metody dermatoglifiki v identi-fikacii lichnosti pogibshih. Rostov-na-Donu: OOO «Rostizdat». 2002. 160 s.
9. Kisin M.V., Chanturija A.B. Sledy gub kak ob#ekt kompleksnogo jekspertnogo issledovanija pri identifikacii lichnosti // Sudebno-med. jekspert. 1983. № 3. S. 21–23.
10. Pashinjan G.A., Ajub F. Issledovanie osobennostej slizistoj spinki jazyka dlja vyjavlenija indi-vidual»noj osobennosti lichnosti // Sudebno-med. jekspert. 1995. № 1. S. 11–13.
11. Beljaeva E.V. Identifikacija lichnosti po osobennostjam stroenija rel»efa tverdogo neba v pro-cesse gnilostnoj transformacii trupa: dis. … kand. med. nauk. M., 1993. 157 s.
12. Chemekov R.D. Issledovanie jetnoterritorial»nyh, polovyh i vnutripopuljacionnyh osobenno-stej morfologii zubnyh dug cheloveka s cel»ju identifikacii lichnosti: avtoref. … dis. kand. med. nauk. M., 2000. 26 s.
13. Ivanov P.L. Ispol»zovanie individualizirujuwih sistem na osnove polimorfizma dliny am-plificirovannyh fragmentov (PDAF) DNK v sudebno-medicinskoj jekspertize identifikacii lichnosti i ustanovlenija rodstva: metod. ukazanija (utv. Minzdravom Rossii 19.01.99) // Sudebno-med. jekspert. 1999. № 4. S. 35–41.
14. Ivanov P.L. Molekuljarno-geneticheskaja individualizacija cheloveka i identifikacija lichnosti: ruk-vo po sudebnoj medicine / pod red. V.V. Tomilina, G.A. Pashinjana. M: Medicina, 2001. 576 s.
15. Fierro M.F. Identification of human remains // Spitz and Fishers «Medicolegal investigation of death». Illinois, 1993. USA. R. 14–70.
16. Hutt J M., Ludes B., Kaess B., Tracqui A., Mangin P. Odontological identification of the victims of flight AI.IT 5148 air disaster Lyon — Strasbourg, 20.01.1992 // International Journal of Legal Medicine. 1995. Vol. 107. № 6. P. 275–279.
17. Zvjagin V.N. Vlijanie territorial»nyh faktorov na spektral»nyj sostav kostnoj tkani cheloveka // Materialy Pervogo Vserossijskogo s#ezda sudebnyh medikov. M., 1981. S. 151–153.
18. Jurasov V.V. Jekspertnye vozmozhnosti reshenija identifikacionnyh zadach na osnove jelementnogo sostava kostnoj tkani (jeksperim. issled.): dis. … kand. med. nauk. SPb., 2006. 279 s.
19. Tomilin V.V., Semchukov Ju.B., Karandashev A.A. O vozmozhnosti ispol»zovanija jelektrokardio-grammy (JeKG) pri sudebno-medicinskoj identifikacii lichnosti // Sudebno-med. jekspert. 1987. № 3. S. 15–18.
20. Burago Ju.I. Materialy k identifikacii i differenciacii nekotoryh antigennyh i syvoro-tochnyh faktorov v smeshannyh sledah krovi cheloveka i rjada zhivotnyh: avtoref. dis…. d-ra med. nauk. M., 1998. 26 s.
21. Zvjagin V.N., Zamjatina A.O., Galickaja O.I. Diagnostika massivnosti skeleta i somatotipa chelo-veka po kostjam kisti // Sudebno-med. jekspert. 2003. № 6. S. 19.
22. Zvjagin V.N., Negasheva M.A. Issledovanie kriteriev razmernoj tipologii lica i teloslozhenija junoshej // Sudebno-med. jekspert. 2007. № 6. S. 12–16.
23. Krasnopeeva G.A. Postmortal»naja izmenchivost» zhivota i perednej brjushnoj stenki pri sudebno-medicinskoj jekspertize: avtoref. … dis. kand. med. nauk. Krasnojarsk, 2005. 27 s.

24. Chikun V.I. Zakonomernosti izmenchivosti zhivota, ego perednej stenki i ih znachenie v sudebno-medicinskoj identifikacii: dis. … d-ra med. nauk. Krasnojarsk, 2009. 254 s.
25. Mordasov V.F. Sudebno-medicinskoe ustanovlenie vozrasta cheloveka po mikrostrukture bedren-noj kosti: mikroskopicheskoe i mikrorentgenograficheskoe issledovanie: dis…. kand. med. nauk. Voronezh, 1988. 286 s.
26. Iscan M.Y., Loth S. R., Wright R.K. Age estimation from the rib by phase analysis: white females // Fo-rensic Sci. 1985. Vol. 30, № 3. P. 853–863.
27. Konigsberg L.W., Hens S. M., Jantz L.M., Jungers W.L. Stature estimation and calibration: Bayesian and maximum likelihood perspectives in physical anthropology // Phys. Anthropol. 1998. Vol. 27. P. 65–92.
28. Zvjagin V.N. Metodicheskie rekomendacii ob opredelenii vozrasta vzroslogo cheloveka po shvam svoda cherepa (Minzdrav SSSR). M., 1975. 19 s.
29. Zvjagin V.N. Vozmozhnost» diagnostiki na JeVM rasy, rasovogo tipa i pola cheloveka po cherepu: inform. pis»mo. M., 1981. 5 s.
30. Kovalev A.V. Identifikacija lichnosti po osobennostjam stroenija grudnoj kletki i pozvonochnika: rentgenol. i sudeb.-med. issled.: dis…. d-ra med. nauk. SPb, 1996. 448 s.
31. Benthaus S. Systematic aspects of roentgen identification: practical methods and new aids // Arch. Krimi-nol. 1997. Vol. 200, № 3–4. P. 95–106.
32. Morfologicheskie metody opredelenija vozrasta po kostnym ostankam / Ju.I. Pigolkin, V.V. Werbakov, D.V. Bogomolov [i dr.] // Sudebno-med. jekspert. 2001. № 4. S. 43–45.
33. Vozrastnye izmenenija mikrostruktury kostnoj tkani i vozmozhnosti ih ispol»zovanija dlja iden-tifikacii lichnosti / Ju.I. Pigolkin D.V. Bogomolova, M.V. Fedulova [i dr.] // Sudebno-med. jekspert. 2002. № 2. S. 17–20.
34. Pigolkin Ju.I., Fedulov M.V., Goncharova N.N. Sudebno-medicinskoe opredelenie vozrasta. M.:OOO «Med. inform. agentstvo», 2006. 206 s.
35. Kaukal» V.G. Kriterii sudebno-medicinskoj identifikacii lichnosti po svojstvam i osobenno-stjam kozhi i ee derivatov: dis… d-ra med. nauk. M., 1996.
36. Savenkova E.N. Obwepatologicheskaja i sudebno-medicinskaja ocenka vozrastnyh izmenenij kozhi dlja opredelenija vozrasta cheloveka: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Saratov, 2006. 24 s.
37. Leontjuk A.S., Sluka B.A. Osnovy vozrastnoj gistologii: ucheb. posobie. Minsk, 2000. 416 s.
38. Hjem A., Kormak D. Gistologija. M.: Mir, 1982–1983. T. 1–5.
39. Koh L.I., Suhodolo I.V., Vojcovich A.B. Vozrastnaja morfologija jaichnikovogo pridatka // Sibir-skij medicinskij universitet: Morfologija. 2002. № 4. S. 61–63.
40. Zabrodin V.A. Morfologija timusa vzroslogo cheloveka: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M., 2005.
41. Zhukova N.M. Vozrastnye izmenenija slizistoj obolochki zheludka cheloveka (gistometricheskoe is-sledovanie) // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. 1973. № 1. S. 92–95.
42. Valenkevich L.P. Gastrojenterologija v geriatrii. L.: Medicina, 1987. 240 s.
43. Kjaljan G.P., Aznaurjan A.V. Vozrastnye osobennosti myshechnoj obolochki obwego zhelchnogo proto-ka u cheloveka // Morfologija. 1995. № 1. S. 10–12.
44. Naciashvili O.Ja., Hugua A.V., Sturua N.S. Sostojanie immunnogo apparata zheludka u bol»nyh jaz-vennoj bolezn»ju v vozrastnom aspekte // Arh. pat. 1987. № 8. S. 65–68.
45. Sokolov V.V., Kaplunova O.A., San»kova I.V. Vozrastnye osobennosti arterij matki // Morfo-logija. 1999. № 4. S. 33–38
46. Histomorphometric analysis of age-related structural changes in human clitoral cavernosal tissue / T. Tarcan, K. Park, I. Goldstein [et al.] // J. Urol. 1999. № 161. S. 940–944.
47. Spiridonov A.V. Vozrastnye izmenenija witovidnoj zhelezy i ih sudebno-medicinskaja ocenka: avtoref. dis…. kand. med. nauk. Saratov, 1997.
48. Pavlov A.V. Vozrastnaja dinamika osnovnyh strukturnyh komponentov semennikov cheloveka v ocenke biologicheskogo vozrasta: avtoref. dis…. kand. med. nauk. Saratov, 1999. 29 s.
49. Efimov A.A. Kompleksnaja kolichestvennaja ocenka involjutivnyh izmenenij aorty cheloveka: av-toref. dis. … kand. med. nauk. Saratov, 1999. 24 s.
50. Nikolenko V.N., Fomkina O.A. K voprosu ob opredelenii biologicheskogo vozrasta po morfomet-richeskim parametram arterij mozga vzroslyh ljudej // Sovremennye naukoemkie tehnologii. 2008. № 5. S. 71.
51. Alekseev Ju.D. Kompleksnaja obwepatologicheskaja i sudebno-medicinskaja ocenka strukturnyh iz-menenij nekotoryh zhelez vnutrennej sekrecii v opredelenii vozrasta cheloveka: avtoref. dis.…d-ra med. nauk. Saratov, 1999. 31 s.
52. Popkov V.M., Alekseev Ju.D., Nikolenko V.N., Kabkov M.V. Angiorentgenogrammetrija prostaty: zakonomernosti krovosnabzhenija i vozrastnye aspekty // Aktual»nye voprosy fundamental»noj uronef-rologii: sb. nauch. trudov NII fundamental»noj i klinicheskoj uronefrologii SGMU. Saratov: Izd-vo Sarat. med. un-ta, 2010. Vyp. 1. S. 162–164.
53. Davydovskij I.V. Gerontologija. M.: Medicina, 1966. 300 s.
54. Volkova O.V., Pekarskij M.I. Jembriogenez i vozrastnaja gistologija vnutrennih organov chelove-ka. M.: Medicina, 1976. 415 s.
55. Kondakov I.K., Tararak Je.M. Vozrastnaja dinamika rasprostranennosti dolipidnyh izmenenij i lipoidoza v intime aorty cheloveka // Arhiv patologii. 1989. № 12. S. 32–39.
56. Sokolov V.V., Kaplunova O.A., Ovseenko T.E. Vozrastnye osobennosti arhitektoniki arterial» — nyh sosudov selezenki // Morfologija. 2003. № 4. S. 57–60.
57. Nikolenko V.N., Popkov V.M., Alekseev Ju.D., Kabkov M.V. Kvantifikacija «vozrastnoj normy» i «vozrastnoj patologii» predstatel»noj zhelezy // Aktual»nye voprosy fundamental»noj uronefrolo-gii: sb. nauch. trudov NII fundamental»noj i klinicheskoj uronefrologii SGMU. Saratov: Izd-vo Sarat. med. un-ta, 2010. Vyp. 1. S. 168–172.
58. Usovich A.K. Lekcii po anatomii cheloveka. Vitebsk: VGMU, 2002.
59. Rhine S., Sperry K.J. Radiographic identification by mastoid sinus and arterial pattern // Forensic Sci. 1991. № 36 (1). P. 272–279.

УДК 615.27/.28:577.125.33:616–092.9 Оригинальная статья

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СРЕДСТВ С АНТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У МЫШЕЙ

А.В. Сипров *— ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Медицинский институт, профессор кафедры фармакологии, доцент, доктор медицинских наук;* ***И.М. Вашуркина*** *— ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Медицинский институт, аспирант кафедры фармакологии;* ***В.А. Масягин*** *— ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Медицинский институт, клинический ординатор кафедры общей хирургии.*

COMPARATIVE EVALUATION OF INFLUENCE OF DRUGS WITH ANTIOXIDANT EFFECT ON THERAPEUTIC EFFICIENCY OF RADIOTHERAPY AND OXIDATIVE STATUS IN MICE

A.V. Siprov *— Mordovia State University n.a. N.P. Ogaryov, Medical Institute, Department of Pharmacology, Assistant, Professor, Doctor of Medical Science;* **I.M. Vashurkina** *— Mordovia State University n.a. N.P. Ogaryov, Medical Institute, Department of Pharmacology, Post-graduate;* **V.A. Masyagin** *— Mordovia State University n.a. N.P. Ogaryov, Medical Institute, Department of General Surgery, Attending Physician.*

Дата поступления — 29.10.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Сипров А.В., Вашуркина И.М., Масягин В.А. **Сравнительная оценка влияния средств с антиоксидантным действием на терапевтическую эффективность химиолучевой терапии и оксидантный статус у мышей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 906–910.**

Цель: сравнительная оценка влияния мелатонина (мелаксена) и производного 3-гидроксипиридина (мексидола) на противоопухолевый и антиметастатический эффекты химиолучевой терапии и оксидантный статус у мышей с карциномой легкого Льюис. *Материал и методы.* Эксперименты выполнены на 95 мышах линии C57Bl/6 массой 20–22 г. Циклофосфан вводили в дозе 60 мг/кг двукратно с интервалом 120 ч внутрибрюшинно за 20–30 мин до лучевой терапии, которая осуществлялась локально на область первичного опухолевого узла в дозе 2 г дважды в те же сроки, что и введение циклофосфана. Мелаксен и мексидол вводили внутримышечно в дозах 45 и 50 мг/кг соответственно 14 дней. Оценивали противоопухолевый и антиметастатический эффекты проводимой сочетанной терапии и изменения в оксидантном статусе у животных с опухолью. *Результаты*. Мелаксен и мексидол не снижают противоопухолевого и антиметастатического эффектов химиолучевой терапии и препятствуют активации свободнорадикальных процессов при химиолучевой терапии у животных с опухолью. Мексидол эффективнее мелаксена корригирует активность супероксиддисмутазы в печени. Исследуемые препараты не снижают индуцированного химиолучевой терапией перекисного окисления липидов в опухолевом узле. *Заключение*. Мелаксен и мексидол не снижают терапевтической эффективности химиолучевой терапии и корригируют оксидантный статус у мышей с опухолью на фоне противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: мелаксен, мексидол, химиолучевая терапия, оксидантный статус.

Siprov A.V., Vashurkina I.M., Masyagin V.A. **Comparative evaluation of influence of drugs with antioxidant effect on therapeutic efficiency of radiotherapy and oxidative status in mice // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 906–910.**

The purpose of the study is to carry out a comparative analysis of the effect of melatonin (melaxen) and of 3-hydroxypyridine (mexidol) on antitumor and antimetastatic influence of radiotherapy and oxidative status in mice with Lewis lung carcinoma. *Material:* Experiments have been carried out on 95 mice of the line C57Bl/6 and weight of 20–22 grams. Cyclophosphan has been intraabdominally administered two times in a dosage of 60 mg/kg within the interval of 120 hours — 20–30 min before radiotherapy. It has been located on the area of initial tumor in a dosage of 2 Gr at the same time as cyclophosphan injection. Melaxen and mexidol have been intramuscularly injected in the dosage of 45 and 50 mg/ kg for 14 days. Antitumor and antimetastatic effect of the applied therapy and changes in the oxidative status of the animals have been estimated. *The results:* Melaxen and mexidol do not decrease antitumour and antimetastatic effects of radiotherapy and prevent the activation of free radical processes in animals with tumors. Mexidol has been more effective than melaxen in correction of superoxide dismutase activity in liver. The drugss under the study do not decrease radiotherapy-induced lipid peroxidation in the initial tumor. *Conclusion:* Melaxen and mexidol do not decrease the therapeutic efficiency of radiotherapy and correct oxidative status in mice with tumor following antineoplastic treatment.

Key words: melaxen, mexidol, radiotherapy, oxidative status.

Введение. Химио- и лучевая терапия по-прежнему сохраняет ведущие позиции в лечении злокачественных новообразований, однако развитие выраженных токсических осложнений лимитирует достижение максимальной терапевтической эффективности. Незапланированные перерывы в лечении ухудшают отдаленные результаты противоопухолевой терапии [1]. Разработка подходов, способствующих реализации максимально возможной специфической активности широко применяемых в клинике цитостатических методов терапии, осуществляется по разным направлениям, в том числе путем снижения токсичности посредством использования антитоксических модификаторов. В клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая

Ответственный автор — Сипров Александр Владимирович.
Адрес: 430031, г. Саранск, ул. Косарева, 35, кв. 79.
Тел.: 88342351310.
E-mail: alek-s13@mail.ru

не только предупредить или уменьшить проявления нежелательных побочных эффектов лекарственной и лучевой терапии, но и в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом [2]. Не менее важным является тот факт, что в процессе злокачественного роста происходит изменение показателей антиокислительной активности и окислительного статуса опухоли, что может отражаться на органах и тканях организма. Судя по данным литературы, свободнорадикальное окисление играет решающую роль в процессах возникновения и развития опухоли [3–5]. С учетом патогенетической значимости активации свободнорадикальных реакций в развитии опухолевого процесса и многих осложнений противоопухолевой терапии [6, 7] исследуется эффективность применения препаратов, обладающих антиоксидантным действием, с различным механизмом и уровнем воздействия на процессы перекисного окисления липидов в качестве антитоксических модификаторов. Вместе с тем сведения о влиянии таких средств на специфическую активность химио- и лучевой терапии в сравнительном аспекте неоднозначны и немногочисленны.

Методы. Эксперименты выполнены на 95 мышах-самках линии C57Bl/6 массой 20–22 г разводки питомника НЦБМТ РАМН «Столбовая». Экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Мордовского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Суспензию клеток карциномы легкого Льюис (КЛЛ) (1 млн клеток в растворе Хенкса) перевивали внутримышечно в область бедра. Животные были распределены на 4 группы. Дизайн исследований представлен в табл. 1. Облучение животных проводили с помощью аппарата АГАТ-Р1. На 22-е сутки эксперимента животных выводили из опыта под эфирным наркозом.

Материалами исследования явились кровь и различные ткани и органы (печень, первичный опухолевый узел и легкие) мышей. Эффективность лечения оценивали по объему и массе первичного опухолевого узла, антиметастатический эффект — по среднему числу поверхностных легочных метастазов на одно животное и индексу ингибирования метастазирования (ИИМ) [8]. Для оценки изменений состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови определяли уровень малонового диальдегида (МДА), Fe-МДА (в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) с использованием набора реактивов для определения ТБК-активных продуктов фирмы «Агат-Мед» (Москва) по стандартной методике, включающей инкубацию с ТБК исследуемой пробы, экстракцию продуктов реакции бутанолом и спектрофотометрическое измерение их содержания) и активность каталазы [9], а в гомогенатах органов (печени, первичного опухолевого узла) — содержание МДА, Fe-МДА, активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [10].

При статистической обработке результатов исследования определяли показатели средних арифмети-

Таблица 1

Дизайн исследований

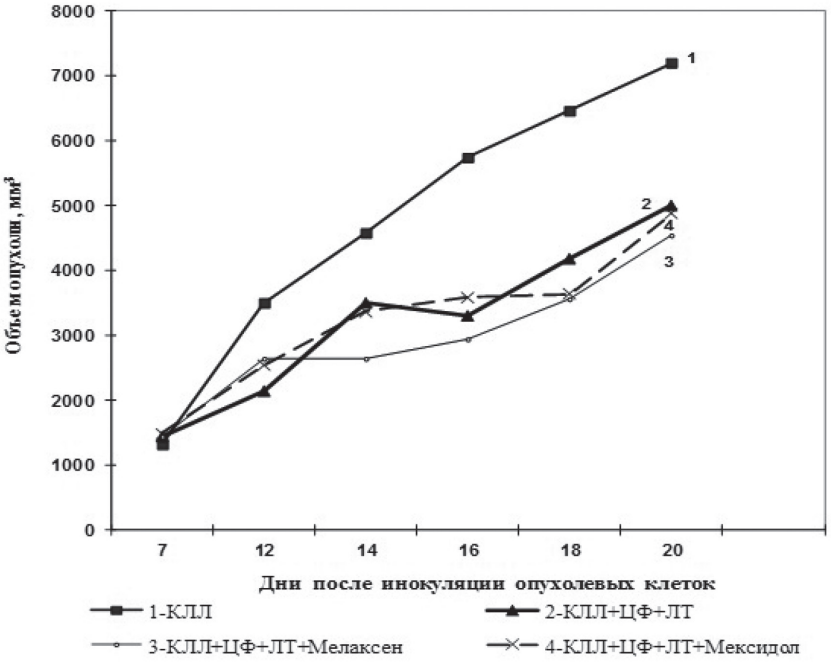
Группы животных	Режим эксперимента
Интактные животные (n=15)	Опухолевые клетки КЛЛ не вводили, лучевая и лекарственная терапия не проводилась
1-я — опухолевый штамм КЛЛ (контроль) (n=20)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток КЛЛ внутримышечно
2-я — КЛЛ, циклофосфан, лучевая терапия КЛЛ+ЦФ+ЛТ (n=20)	$1 \cdot 10^6$ опухолевых клеток КЛЛ внутримышечно, циклофосфан внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг 2 раза с интервалом 120 ч, начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток за 20–30 мин до облучения, лучевая терапия локально на область первичного опухолевого узла в дозе 2 г 2 раза с интервалом 120 ч (СОД 4 г), начиная с 7-х суток эксперимента
3-я — КЛЛ, циклофосфан, лучевая терапия, мелаксен 45 мг/кг — КЛЛ+ЦФ+ЛТ+ мелаксен (n=20)	Так же, как и во 2-й группе, мелаксен внутримышечно в дозе 45 мг/кг ежедневно, начиная с 7-х суток после имплантации опухолевых клеток, в течение 14 суток
4-я — КЛЛ, циклофосфан, лучевая терапия, мексидол 50 мг/кг — КЛЛ+ЦФ+ЛТ+ мексидол (n=20)	Так же, как и во 2-й группе, мексидол внутримышечно в дозе 50 мг/кг ежедневно, начиная с 7-х суток эксперимента, в течение 14 суток

Таблица 2

Показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения химиолучевой терапии, мелаксена и мексидола у мышей с карциномой легкого Льюис, (M±m)

Группа	Животные с метастазами, %	Среднее число метастазов	ИИМ, %
КЛЛ	100	95,7 ±8,2	-
КЛЛ+ЦФ+ЛТ	100	8,17 ±2,2 p_1 <0,05	91,4
КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мелаксен	83,3	8,17 ±3,5 p_1 <0,05	91,4
КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мексидол	100	6,28 ±2,3 p_1<0,05	93,4

Примечание: p_1 — достоверность различий рассчитана по отношению к группе КЛЛ.



Динамика роста карциномы легкого Льюис у мышей
при сочетанной химиолучевой терапии с мелаксеном и мексидолом

ческих значений (M), стандартных ошибок средних арифметических (m), индекс ингибирования метастазирования рассчитывали в процентах. Нормальность распределения проверяли с использованием теста Колмогорова — Смирнова. При условии соответствия нормальности распределения достоверность полученных различий сопоставляемых величин оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. При несоответствии нормальности распределения достоверность различий оценивали с использованием U-критерия Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Исследование противоопухолевого эффекта от сочетанного воздействия химиолучевой терапии и лечения мелаксеном показало, что торможение роста первичного опухолевого узла не отличалось от такового показателя в группе с химиолучевой терапией без введения мелаксена, за исключением 14-х суток наблюдения, где объем опухолевого узла был достоверно меньше (рисунок). Препарат сравнения мексидол также не влиял на торможение роста первичного опухолевого узла.

В конце эксперимента (на 22-е сутки) масса первичного опухолевого узла в группе ЦФ+ЛТ снизилась с 9,18±0,19 г (в контроле) до 6,97±0,18 г ($p<0,05$). В группах с сочетанным применением химиолучевой терапии с мелаксеном и мексидолом масса первичного опухолевого узла не отличалась от таковой в группе ЦФ+ЛТ и составила 7,24±0,3 и 7,28±0,17 г соответственно.

В группе мышей, получавших только ЦФ+ЛТ, ИИМ составил 91,4%, при этом практически не уменьшалась частота метастазирования по сравнению с нелечеными животными (табл. 2). У мышей, получавших химиолучевую терапию в сочетании с мелаксеном, равно как и с мексидолом, ИИМ и частота метастазирования не отличались от таковых в группе ЦФ+ЛТ (см. табл. 2).

При оценке состояния процессов перекисного окисления липидов у животных установлено, что в группе с химиолучевой терапией (ЦФ+ЛТ) в сыворотке крови достоверно снижался уровень МДА на 31% и повышалась активность каталазы в 2,8 раза (на 276,5%) по сравнению с контролем. У животных с сочетанным применением химиолучевой терапии и мелаксена концентрация МДА в сыворотке крови снижалась на 53,3% ($p<0,01$) и повышалась активность каталазы также в 2,8 раза (на 276,5%) ($p<0,001$) по отношению к контролю. В группе с мексидолом содержание МДА достоверно снижалось на 38,2%, активность каталазы повышалась в 3,3 раза (на 333,4%) в сравнении с контролем (табл. 3).

В печени у животных в группе ЦФ+ЛТ отмечалось снижение уровня МДА и Fe-МДА на 41,8 и 78,2% соответственно ($p<0,001$), снижение активности каталазы на 79,5% (до уровня показателя у интактных животных), а также активности СОД на 24,5% ($p<0,05$) по отношению к контролю (см. табл. 3). При этом активность СОД была достоверно ниже на 31% и по сравнению с интактными мышами. В группе ЦФ+ЛТ+мелаксен регистрировалось достоверное снижение концентрации МДА на 51,5% и повышение активности каталазы в 3,3 раза (на 331%) по сравнению с группой ЦФ+ЛТ, а также снижение активности СОД по отношению к контролю и интактным животным на 39,5 и 44,7% соответственно (см. табл. 3). При совместном использовании химиолучевой терапии и мексидола концентрация МДА достоверно снижалась, а активность каталазы повышалась на 35,7 и 337% (в 3,4 раза) соответственно по сравнению с группой ЦФ+ЛТ, однако активность СОД не отличалась от таковой у интактных животных.

В ткани опухолевого узла у животных группы ЦФ+ЛТ отмечалось достоверное увеличение концентрации МДА в 2,2 раза (на 218%), снижение содержания Fe-МДА и активности каталазы на 48,5 и 68,5% соответственно, повышение активности СОД в 2,5 раза (на 245,5%) (см. табл. 3). При комбинированном применении химиолучевой терапии и мелаксена содержание МДА достоверно возрастало на 98,2%, а активность каталазы снижалась на 60,7%, что не отличалось от соответствующих показателей в

Таблица 3

Влияние комбинированного применения химиолучевой терапии и мелаксена на процессы перекисного окисления липидов у мышей с карциномой легкого Льюис, (M±m)

Показатель	Субстрат	Интактные животные	Экспериментальные группы			
			КЛЛ (контроль)	КЛЛ+ЦФ+ЛТ	КЛЛ+ЦФ+ЛТ+ мексидол	КЛЛ+ЦФ+ЛТ+ мелаксен
МДА	Сыворотка	3,52±0,38	6,1±0,44 p_1<0,01	4,2±0,74 p_2<0,05	3,77±0,45 p_2<0,01	2,85±0,55 p_2<0,01
	Печень	8,7±0,96	18,4±0,93 p_1<0,001	10,7±1,17 p_2<0,001	6,88±1,07 $p_{2,3}$<0,05	5,18±0,76 $p_{2,3}$<0,01
	Опухолевый узел	-	5,04±0,62	10,99±2,21 p_2<0,01	12,6±1,02 p_2<0,001	9,99±2,79 p_2<0,05
Fe-МДА	Сыворотка	4,69±0,48	4,6±0,6	3,68±0,67	5,3±0,52	4,2±0,66
	Печень	8,82±1,64	23,9±2,28 p_1<0,001	5,2±1,04 p_2<0,001	5,89±0,88 p_2<0,001	5,99±0,87 p_2<0,001
	Опухолевый узел	-	9,4±0,88	4,84±0,77 p_2<0,01	3,6±0,92 p_2<0,01	8,4±1,38 p_4<0,05
каталаза	Сыворотка	0,4±0,08	0,17±0,01 p_2<0,05	0,47±0,07 p_2<0,01	0,56±0,08 p_2<0,001	0,47±0,05 p_2<0,001
	Печень	0,19±0,02	0,78±0,03 p_1<0,001	0,16±0,03 p_2<0,001	0,7±0,07 $p_{1,3}$<0,001	0,69±0,05 $p_{1,3}$<0,001
	Опухолевый узел	-	0,89±0,02	0,28±0,05 p_2<0,001	0,5±0,04 $p_{2,3}$<0,01	0,35±0,05 $p_{2,4}$<0,05
СОД	Печень	39,4±2,93	35,87±0,48	27,17±3,83 $p_{1,2}$<0,05	28,54±4,67	21,77±2,65 $p_{1,2}$<0,01
	Опухолевый узел	-	13,4±1,2	46,3±6,67 p_2<0,01	3,27±0,95 $p_{2,3}$<0,001	3,49±0,63 $p_{2,3}$<0,001

Примечание: p_1 — достоверность различий рассчитана по отношению к интактным животным; p_2 — к группе КЛЛ; p_3 — к группе КЛЛ+ЦФ+ЛТ; p_4 — к группе КЛЛ+ЦФ+ЛТ+мексидол.

группе ЦФ+ЛТ. При этом концентрация Fe-МДА не отличалась от таковой в контроле, а активность СОД резко снижалась и была на 74% меньше, чем в контрольной группе, и на 92,5% меньше, чем в группе ЦФ+ЛТ (см. табл. 3). При сочетанном применении химиолучевой терапии и мексидола концентрация МДА и Fe-МДА не отличалась от таковой в группе ЦФ+ЛТ, а активность каталазы возрастала на 78,5% (p<0,01), однако оставалась ниже, чем в контроле, на 43,8% (p<0,01). Активность СОД не отличалась от таковой в группе с мелаксеном и была достоверно ниже на 75,6% по сравнению с контролем и на 93% по отношению к группе ЦФ+ЛТ (см. табл. 3).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что мелаксен и мексидол не снижали противоопухолевый эффект химиолучевой терапии. Антиметастатический эффект химиолучевой терапии при применении мелаксена и мексидола также не снижался. При оценке состояния процессов ПОЛ отмечалась активация свободнорадикальных процессов у животных с опухолевым процессом, в пользу чего свидетельствовало повышение содержания МДА как в печени, так и в сыворотке крови, причем в печени регистрировалось повышение активности каталазы, которое, вероятно, носило компенсаторный характер, а в сыворотке крови активность каталазы снижалась, отражая депрессию антиоксидантной системы на организменном уровне в целом. Химиолучевая терапия, ограничивая опухолевую прогрессию, снижала интенсивность процессов свободнорадикального окисления у животных, что проявлялось в достоверном снижении уровня МДА в сыворотке крови и в печени и сохранении активности каталазы на уровне показателя интактных животных. Лишь в печени отмечалось снижение активности СОД. Однако в опухолевом узле отмечались противоположные изменения: активация процессов ПОЛ с увеличением содержания МДА и снижением активности каталазы, при этом активность СОД повышалась. Применение мелаксена, равно как и мексидола, с химиолучевой терапией позволило эффективнее предупредить активацию процессов ПОЛ у животных, что подтверждалось достоверным снижением уровня МДА и повышением активности каталазы в печени по сравнению с использованием одной химиолучевой терапии. Однако мексидол эффективнее мелаксена препятствовал снижению активности СОД в печени. В опухолевом узле мелаксен и мексидол не только не угнетали интенсифицированную активность свободнорадикальных реакций, но и достоверно снижали активность СОД по сравнению как с группой ЦФ+ЛТ, так и с контролем на фоне повышенного содержания МДА, что согласуется с данными об избирательном действии антиоксидантов на метаболизм нормальных тканей [11]. Однако при использовании мексидола, в отличие от мелаксена, отмечалось некоторое повышение активности каталазы в опухолевом узле. Полученные нами данные служат экспериментальным обоснованием дальнейшего детального изучения эффективности применения мелаксена и антиоксидантов разных классов в качестве средств вспомогательной терапии при онкопатологии и расширяют представление о фармакодинамике мелаксена.

Заключение. Таким образом, мелаксен и мексидол в равной степени не снижают терапевтической эффективности химиолучевой терапии. Мелаксен

и мексидол в целом в сопоставимой степени предупреждают активацию процессов ПОЛ у животных при химиолучевой терапии, однако в печени мексидол эффективнее мелаксена корригирует активность СОД. Мелаксен и мексидол не снижают интенсифицированной активности свободнорадикальных процессов в опухоли.

Конфликт интересов. Все исследования выполнены за собственный счет авторов без какой-либо спонсорской поддержки. Коммерческая заинтересованность физических и юридических лиц в результатах работы отсутствует. Описаний объектов патентного и любого другого вида права нет.

Библиографический список

1. Черниченко А. В., Филимонов А. В. Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. 2008. Т.9, № 1. С. 16–20.

2. Константинова М. М. Новые поддерживающие средства (противорвотные, бисфосфонаты, колониестимулирующие факторы) // Практическая онкология. 2002. Т.3, № 4. С. 309–319.

3. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии / В. А. Лебедева, С. В. Пушкарев, И. Д. Сафронов, А. Н. Трунов // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 2 (22). С. 42–45.

4. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. Новосибирск, 2008. 284 с.

5. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р. Н. Белоногов, Н. М. Титова, Ю. А. Дыхно [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 48–51.

6. Состояние про- и антиоксидантной активности сыворотки крови у крыс с карциносаркомой Walker-256 / А. В. Ефремов, Е. В. Овсянко, Д. Д. Цырендоржиев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 58–60.

7. Активация процессов липопероксидации — типовой процесс дестабилизации биомембран клеток при неоплазиях различной локализации / А. А. Свистунов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 2. С. 267–270.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. проф. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.

9. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, А. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–18.

10. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лаб. дело. 1985. № 11. С. 678–681.

11. Горожанская Э. Г., Патютко Ю. И., Сагайдак И. В. Роль альфа-токоферола и ретинола в коррекции нарушений перекисного окисления липидов больных со злокачественными опухолями печени // Вопросы онкологии. 1995. Т. 41, № 1. С. 47–51.

Translit

1. Chernichenko A. V., Filimonov A. V. Himioluchevaja terapija nemelkokletochnogo raka legkogo // Prakticheskaja onkologija. 2008. T.9, № 1. S. 16–20.

2. Konstantinova M. M. Novye podderzhivajuwie sredstva (protivorvotnye, bisfosfonaty, koloniestimulirujuwie faktory) // Prakticheskaja onkologija. 2002. T.3, № 4. S. 309–319.

3. Vyrazhennost» processov perekisnogo okislenija lipidov i antioksidantnyj potencial u bol»nyh s rasprostranennym rakom jaichnikov v dinamike polihimioterapii / V. A. Lebedeva, S. V. Pushkarev, I. D. Safronov, A. N. Trunov // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 2 (22). S. 42–45.

4. Okislitel»nyj stress: patologicheskie sostojanija i zabolevanija / E. B. Men»wikova, N. K. Zenkov, V. Z. Lankin [i dr.]. Novosibirsk, 2008. 284 s.

5. Okislitel»naja modifikacija belkov i lipidov plazmy krovi bol»nyh rakom legkogo / R. N. Belonogov, N. M. Titova, Ju. A. Dyhno [i dr.] // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 4 (34). S. 48–51.

6. Sostojanie pro- i antioksidantnoj aktivnosti syvorotki krovi u krys s karcinosarkomoj Walker-256 / A. V. Efremov, E. V. Ovsjanko, D. D. Cyrendorzhiev [i dr.] // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 4 (34). S. 58–60.

7. Aktivacija processov lipoperoksidacii — tipovoj process destabilizacii biomembran kletok pri neoplazijah razlichnoj lokalizacii / A. A. Svistunov, N. P. Chesnokova, V. Ju. Barsukov [i dr.] // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2010. T. 6, № 2. S. 267–270.

8. Rukovodstvo po jeksperimental»nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskih vewestv / pod obw. red. prof. R. U. Habrieva. M.: Medicina, 2005. 832 s.

9. Metod opredelenija aktivnosti katalazy / M. A. Koroljuk, A. I. Ivanova, I. G. Majorova [i dr.] // Lab. delo. 1988. № 1. S. 16–18.

10. Chevari S., Chaba I., Sekej J. Rol» superoksiddismutazy v okislitel»nyh processah kletki i metod opredelenija ee v biologicheskih materialah // Lab. delo. 1985. № 11. S. 678–681.

11. Gorozhanskaja Je. G., Patjutko Ju. I., Sagajdak I. V. Rol» al»fa-tokoferola i retinola v korrekcii narushenij perekisnogo okislenija lipidov bol»nyh so zlokachestvennymi opuholjami pecheni // Voprosy onkologii. 1995. T. 41, № 1. S. 47–51.

УДК: 615.4 Оригинальная статья

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕГИОНЕ

О. Н. Смусева *— ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, руководитель Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, кандидат медицинских наук;* ***В. С. Горбатенко*** *— ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, студент 6 курса, лечебного факультета;* ***Ю. В. Соловкина*** *— ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, аспирант;* ***О. В. Шаталова*** *— ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, кандидат медицинских наук.*

EFFECTIVE MONITORING OF DRUG SAFETY IN THE REGION

O. N. Smuseva — *Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Candidate of Medical Science;* ***V. S. Gorbatenko —*** *Volgograd State Medical University, College of General Medicine, 6th year student;* ***Yu. V. Solovkina —*** *Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Post-graduate;* ***O. V. Shataiova —*** *Volgograd State Medical University, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Therapy with Courses of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 27.09.2012 Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Смусева О. Н., Горбатенко В. С., Соловкина Ю. В., Шаталова О. В. **Эффективность мониторинга безопасности лекарственных средств в регионе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 910–914.**

Цель: провести сравнительный анализ зарегистрированных неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в Волгограде и области за 2010 и 2011 гг. *Материал и методы.* Работа выполнена в дизайне ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования. В качестве материала для исследования использованы карты-извещения о неблагоприятных побочных реакциях, поданные в Волгоградский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств за 2010 и 2011 гг. Степень достоверности причинно-следственной связи «лекарство — неблагоприятная побочная реакция» оценивалась по алгоритму Наранжо. Использован метод спонтанных сообщений. *Результаты.* Установлено, что в 2011 г. в 3 раза увеличилась частота выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций в сравнении с 2010 г. Выявлена структура лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих побочные реакции. *Заключение*. На протяжении двух исследуемых лет врачи мало сообщают о побочных реакциях типа А, что позволяет предположить о наличии трудностей в установлении связи «лекарство — неблагоприятная побочная реакция». Обнаружены случаи повторного назначения препаратов больным, на которые уже имелись побочные реакции в анамнезе.

Ключевые слова: нежелательная побочная реакция, лекарственные средства, метод спонтанных сообщений, побочное действие.

***Smuseva O.N., Gorbatenko V.S., Solovkina Yu.V., Shatalova O.V.* Effective monitoring of drug safety in the region // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 910–914.**

The purpose of research is to assess adverse drug reactions, which were registered in Volgograd region, using spontaneous reports. Retrospectively notice cards of suspected adverse drug reactions received by the Volgograd regional center of drugs safety monitoring during 2010 and 2011 were analyzed. Evaluation of reliability of causal relationship «Drug — Adverse Drug Reaction» was carried out in accordance with Naranjo algorithm. In 2011 the volume of registered side effects grew almost 3 times by increasing the activity of doctors than in 2010. We defined the structure of drugs, which caused adverse reactions the most frequently. During these two years doctors rarely reported about adverse drug reactions of type A, so we can suppose that doctors had troubles with detecting causal relationship « Drug — Adverse Drug Reaction».

Key words: adverse drug reaction, drugs, volume of registered adverse drug reactions, spontaneous reports, side effect.

Введение. Качественная современная фармакотерапия должна быть эффективной и безопасной. Если эффективность лекарственных средств (ЛС) всегда была основным показателем для их практического применения, то безопасность стала активно исследоваться только после катастрофы с талидомидом. Именно в 60-е гг. XX в. в Европе начала формироваться система мониторинга безопасности ЛС, пионером в этом вопросе считается Великобритания, которая в 1964 г. создала Схему желтой карты. Это позволило врачам и исследователям сообщать о любых предполагаемых нежелательных побочных реакциях (НПР) лекарств в Национальное агентство по контролю за лекарствами и продуктами здравоохранения. В 1968 г. был принят закон «О лекарствах», который регламентировал в том числе вопросы допуска лекарственных препаратов на рынок с позиции их безопасности.

Ежегодно регистрируются десятки новых лекарственных препаратов, которые проходят клинические испытания [1], где подтверждается их эффективность, безопасность, определяется оптимальный режим дозирования. Однако при проведении клинических исследований имеются ограничения по численности и длительности испытаний, репрезентативности: обычно в исследование не включают больных с сопутствующими патологиями, детей, беременных женщин, пожилых людей. К тому же есть достаточно редкие, но очень тяжелые НПР, которые просто невозможно выявить в ходе клинических исследований. Изучение профиля безопасности ЛС — постоянно развивающийся процесс, поэтому крайне необходимы постмаркетинговые исследования, а также выявление и регистрация НПР ЛС при их применении в клинической практике. Существуют несколько каналов поступления информации о НПР. Наиболее систематизированной является информация от компаний-производителей ЛС, подобная система хорошо работает в развитых странах. Фармкомпании, работающие в Евросоюзе, обязаны представлять в регулирующие органы периодические отчеты по безопасности [2]. Подобная ситуация наблюдается и в Японии: 89% сообщений о возникновении НПР поступают от фармпроизводителей [3].

В реальной клинической практике ключевым инструментом мониторинга безопасности ЛС во всем мире является метод спонтанных сообщений (МСС). Основным преимуществом метода является возможность регистрации редких (рабдомиолиз и синдром Стивенса — Джонсона [4]), а также выявление и регистрация неожиданных НПР. Недостаток метода — низкая сообщаемость о выявленных НПР, обусловленная нехваткой времени у практических врачей, непониманием важности подобных сообщений, а также трудностью установления связи между реакцией и приемами ЛС [5]. Исходя из международного опыта, кроме врачей о НПР могут сообщать фармацевты [6], средний медперсонал [7], пациенты [8, 9].

В дополнение к МСС может использоваться вторичное изучение медицинской документации. Однако для этого необходимо внедрение тотального электронного медицинского документооборота, а также введение больших электронных баз [10]. Кроме того, история болезни содержит минимальное количество информации о переносимости, безопасности ЛС и развитии неблагоприятных побочных реакций [11].

До 2010 г. в электронную информационно-аналитическую систему регистрации НПР Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по Волгоградской области поступали единичные сообщения о подозреваемых НПР. В феврале 2010 г. в регионе организован Волгоградский региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦ МБЛС), основной задачей которого стала оптимизация выявления и регистрации НПР лекарственных средств в регионе.

Цель исследования: провести сравнительный анализ зарегистрированных неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств в Волгограде и области за 2010 и 2011 гг.

Методы. Работа выполнена в дизайне ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования. Использованы карты-извещения о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства, полученные Волгоградским РЦ МБЛС. Проводился анализ 88 карт за 2010 г. и 265 карт за 2011 г.

Ответственный автор — Смусева Ольга Николаевна.
Адрес: 400087, Волгоград, ул. Чапаева, 18, кв. 42.
Тел.: (8442) 4796034; 89023800796.
E-mail: son74@mail.ru

Сообщения о возникновении нежелательной лекарственной реакции подавали врачи из учреждений как Волгограда, так и области. Группы ЛС представлены в соответствии с анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификацией. Степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС — НПР» оценивалась по алгоритму Наранжо, в соответствии с которым устанавливаются категории степеней достоверности взаимосвязи «ЛС — НПР» в результате ответов на 10 вопросов определяются: «определенная» (9 и более баллов), «вероятная» (8 баллов), «возможная» (1–4 балла), «сомнительная» (0 и менее баллов). Все полученные результаты обработаны с использованием пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0 (Stat-Soft, USA). Данные обрабатывали методами математической статистики путем расчета медианы, а также верхнего и нижнего квантилей Me (U-Qnt; L-Qnt). С целью проверки гипотезы о различии двух выборок за 2010 г. и 2011 г. использовались двусторонний точный критерий Фишера (c), критерий кси-квадрат (χ^2).

Результаты. В 2010 г. нежелательные лекарственные реакции были выявлены у 67 женщин, что составило 76% от общего числа случаев, выявленных за год, и у 21 (24%) мужчины. Медиана по возрасту женщин Me = 54 (36; 67,25), мужчин Me = 60,5 (46,5; 68,75). Кроме того, выявлено 5 НПР у детей (6%): 3 реакции у детей до года и 2 случая у школьников. В 2011 г. большинство (167–64%) НПР также отмечались у женщин. У мужчин выявлены 94 нежелательные лекарственные реакции, что составило 36%. Медиана по возрасту женщин Me = 48 (32,5; 59,5), мужчин Me = 51,5 (38,5; 64). В четырех картах пол не был указан.

В 2011 г. количество выявленных НПР у детей возросло в 10 раз до 52 случаев (21 девочка и 31 мальчик). У детей до 1 года выявлено 30 НПР, у дошкольников 13 случаев и 9 зарегистрированы у школьников.

Чаще всего НПР возникали в стационарах: в 2010 г. 53 случая (62%) и 146 (56%) в 2011 г. Однако в сравнении с общим числом зарегистрированных НПР в 2010 и 2011 гг. соответственно значимых различий нет (χ^2=0,735). При амбулаторном лечении в 2011 г. выявлено 100 (39%) НПР, что достоверно больше, чем в 2010 г., — 17 (20%) НПР (χ^2=0,027). Кроме того, были получены карты-извещения о подозреваемой НПР, возникшей в результате самолечения. Так, в 2010 г. таких случаев было 15 (18%), а в 2011 г. 13 (50). В 10 картах не указывалось место проведения фармакотерапии подозреваемым ЛС.

На рисунке представлено распределение количества НПР за 2 года по группам классификации АТХ.

Среди конкретных ЛС чаще всего НПР вызывали в 2010 г. препараты йопромид, диклофенак и метамизол натрия — по 5 случаев. В 2011 г. наиболее частой причиной развития НПР стали цефотаксим — 17, цефтриаксон — 13, цефазолин — 13 и ципрофлоксацин — 11 случаев.

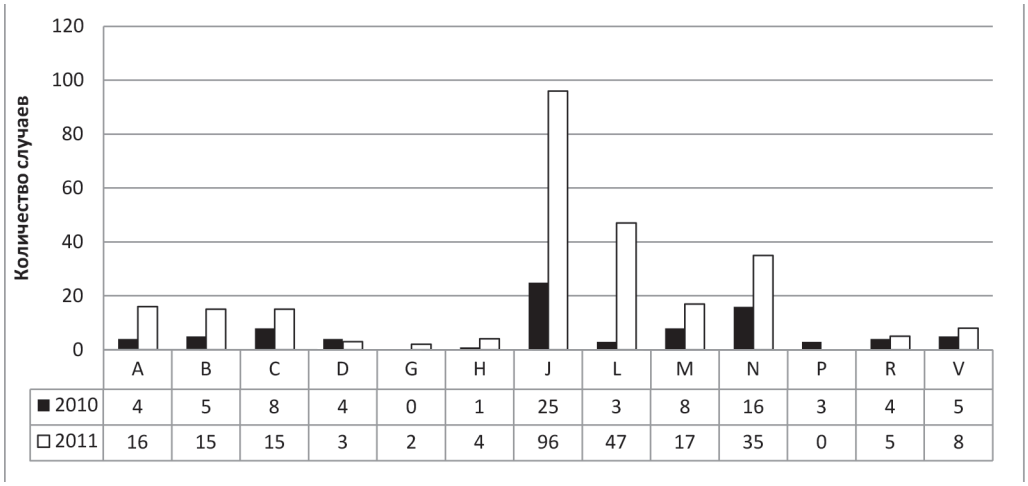
Процентное отношение количества побочных реакций типа «А» к общему количеству побочных реакций в 2010 г. — 11%, в 2011 г. — 12%. Остальные НПР, зарегистрированные на территории Волгоградской области за 2 года, были типа «В». Если сравнить выборки за 2010 г. и 2011 г. по отношению количества НПР типа А к общему количеству побочных реакций согласно двустороннему точному критерию Фишера, то значимых различий нет (c=0,196).

В 2010 г. чаще всего регистрировались ангионевротический отек (41%), крапивница (24%), сыпь (16%), токсикодермия (3%). В 2011 г. преобладали крапивница (30% карт), ангионевротический отек (16%). Кроме того, зафиксировано 28 случаев гриппоподобного синдрома при лечении интерферонами, что составило 14% от всех реакций типа В.

В 2011 г. в РЦ МБЛС поступило 15 сообщений о неэффективности лекарств.

В большинстве полученных региональным центром за два года карт нежелательная побочная реакция с высокой степенью достоверности связывалась с применением ЛС. Так, в 2010 г. достоверность причинно-следственной связи «ЛС — НПР» расценивалась как «определенная» — 6 случаев (7%), «вероятная» — 51 случай (59%), «возможная» — 25 случаев (29%), «сомнительная» — 4 случая (5%). В 2011 г. степень достоверности «НПР — ЛС» была следующей: «определенная» в 3 случаях (1%), «вероятная» в 147 случаях (57%), «возможная» в 105 случаях (40%), «сомнительная» в 6 случаях (2%).

В 2010 г. при выявлении НПР лечащими врачами проведены следующие мероприятия: в 6% случаев произошла отмена лекарственного средства, в 3% проводилась только лекарственная терапия, в 2% производилась лекарственная терапия, отмена ЛС и немедикаментозная терапия; в 2% случаев осуществлялась лекарственная терапия, отмена ЛС, отмена



	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	V
■ 2010	4	5	8	4	0	1	25	3	8	16	3	4	5
□ 2011	16	15	15	3	2	4	96	47	17	35	0	5	8

Группы ЛС, ставших причиной НПР
(АТХ классификация)

сопутствующего лечения; в 87% случаев производилась отмена подозреваемого ЛС и лекарственная терапия. В 2011 г. в 22% случаев производилась отмена ЛС; в 1% случаев снижалась доза ЛС; в 4% случаев применялась только лекарственная терапия; в 69% случаев — лекарственная терапия и отмена подозреваемого ЛС; в 4% случаев — лекарственная терапия, отмена ЛС и отмена сопутствующего лечения. В качестве лекарственной терапии применялись ГКС и антигистаминные, а также проводилась симптоматическая терапия по показаниям.

Обсуждение. Исследование показало, что организация регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств способствовала повышению активности врачей по выявлению и регистрации НПР в регионе. Общее количество сообщений увеличилось в 3 раза в 2011 г. по сравнению с 2010 г. Подобные данные регистрируются и в других регионах РФ. Так, по данным Омской области, с момента организации Регионального центра по изучению побочных действий лекарств отмечается тенденция к увеличению спонтанных сообщений по сравнению с предыдущими годами (215 сообщений в 2008 г., 288 в 2009 г., 559 в 2010 г.) [13]. Особенно стоит отметить активную работу врачей амбулаторного звена. В 2011 г. в стационарах в 2,5 раза, а в поликлиниках в 5 раз чаще стали выявляться и регистрироваться НПР.

Наиболее частой причиной развития НПР по-прежнему остаются антибактериальные средства. Большинство выявленных НПР с высокой степенью достоверности связаны с подозреваемым ЛС. Однако следует отметить, что процент зарегистрированных реакций типа А является стабильно невысоким. Это позволяет предположить, что у врачей возникают трудности при выявлении НПР типа А.

Количество спонтанных сообщений о НПР в результате самолечения в 2011 г. не изменилось, это одно из направлений, по которому РЦ стоит наладить работу. Необходимо привлечь внимание пациентов к риску возникновения НПР при применении ЛС, особенно при самолечении, и при развитии НПР обратиться к лечащему врачу.

Впервые в 2011 г. зарегистрированы случаи неэффективности ЛС.

Заключение. Волгоградским региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств проведена серьезная работа по внедрению системы безопасного применения ЛС в клинической практике, в результате чего в несколько раз увеличилась частота выявления и регистрации НПР в регионе. Однако еще сохраняются направления по вопросам безопасности ЛС, не достаточно эффективно работающие в регионе, в связи с чем необходимо провести образовательные семинары для врачей по темам: «Выявление нежелательных побочных реакций типа А и увеличение доли выявленных нежелательных побочных реакций типа А в общем объеме сообщений»; «Назначение лекарственных средств пациентам с нежелательными побочными реакциями в анамнезе».

Конфликт интересов. Работа выполнялась в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России. Никакой коммерческой заинтересованности отдельных физических и / или юридических лиц в результатах работы не было.

Библиографический список

1. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон от 12 апр. 2010 г. № 61-ФЗ // Рос. газ. 2010. № 5157.

2. Impicciatore P., Mucci M. Completeness of Published Case Reports on Suspected Adverse Drug Reactions: Evaluation of 100 Reports from a Company Safety Database // Drug Saf. 2010. Vol. 33. P. 765–773.

3. Pharmacovigilance systems and databases in Korea, Japan, and Taiwan / T. Kimura, Y. Matsushita, Y.H. Yang [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2011. Vol. 20. P. 1237–1245.

4. Current movements of four serious adverse events induced by medicinal drugs based on spontaneous reports in Japan / C. Sudo, Y. Azuma, K. Maekawa [et al.] // Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2011. Vol. 129. P. 111–117.

5. Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств: оценка роли практических врачей // Астрахан. мед. журн. 2012. Т. 7, № 1. С. 104–107.

6. Gavaza P., Brown C.M., Khoza S. Texas pharmacists» opinions on reporting serious adverse drug events to the Food and Drug Administration: a qualitative study // Pharm. World Sci. 2010. Vol. 32. P. 651–657.

7. Awareness among nurses about reporting of adverse drug reactions in Sweden / E. Ekman, G. Petersson, S. Tegerud [et al.] // Drug Health Patient Saf. 2012. Vol. 2012. P. 61–66.

8. The importance of direct patient reporting of suspected adverse drug reactions: a patient perspective / C. Anderson, J. Krska, E. Murphy [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 72. P. 806–822.

9. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey / F. van Hunsel, L. Hдrmark, S. Pal [et al.] // Drug Saf. 2012. Vol. 35. P. 45–60.

10. Secondary use of electronic health record data: spontaneous triggered adverse drug event reporting / J.A. Linder, J.S. Haas, A Iyer. [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2010. Vol. 19, № 12. P. 1211–1215.

11. Регистрация нежелательных лекарственных реакций в первичной медицинской документации / О.Н. Смусева, О.В. Шаталова, Ю.В. Соловкина, Н.А. Воронкова // Вестник ВолГМУ. 2011. № 4 (40). С. 37–39.

12. Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения: приказ Минздравсоцразвития России № 757н от 26 авг. 2010 г. // Рос. газ. 2010. № 5285.

13. Портал правительства Омской области [Электронный ресурс]: министерство здравоохранения Омской области: Фармацевтическая деятельность: Лекарственное обеспечение. URL: http://mzdr.omskportal.ru/ru/RegionalPublicAuthorities/executivelist/MZDR/farm/lek_obesp.html (дата обращения: 15.11.2012).

Translit

1. Ob obrawenii lekarstvennyh sredstv: Federal»nyj zakon ot 12 apr. 2010 g. № 61-FZ // Ros. gaz. 2010. № 5157.

2. Impicciatore P., Mucci M. Completeness of Published Case Reports on Suspected Adverse Drug Reactions: Evaluation of 100 Reports from a Company Safety Database // Drug Saf. 2010. Vol. 33. P. 765–773.

3. Pharmacovigilance systems and databases in Korea, Japan, and Taiwan / T. Kimura, Y. Matsushita, Y.H. Yang [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2011. Vol. 20. P. 1237–1245.

4. Current movements of four serious adverse events induced by medicinal drugs based on spontaneous reports in Japan / C. Sudo, Y. Azuma, K. Maekawa [et al.] // Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. 2011. Vol. 129. P. 111–117.

5. Smuseva O.N., Solovkina Ju.V. Monitoring bezopasnosti lekarstvennyh sredstv: ocenka roli prakticheskih vrachej // Astrahan. med. zhurn. 2012. T. 7, № 1. S. 104–107.

6. Gavaza P., Brown C.M., Khoza S. Texas pharmacists» opinions on reporting serious adverse drug events to the Food and Drug Administration: a qualitative study // Pharm. World Sci. 2010. Vol. 32. P. 651–657.

7. Awareness among nurses about reporting of adverse drug reactions in Sweden / E. Ekman, G. Petersson, S. Tegerud [et al.] // Drug Health Patient Saf. 2012. Vol. 2012. P. 61–66.

8. The importance of direct patient reporting of suspected adverse drug reactions: a patient perspective / C. Anderson, J. Krska, E. Murphy [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. Vol. 72. P. 806–822.

9. Experiences with adverse drug reaction reporting by patients: an 11-country survey / F. van Hunsel, L. Hdrmark, S. Pal [et al.] // Drug Saf. 2012. Vol. 35. P. 45–60.

10. Secondary use of electronic health record data: spontaneous triggered adverse drug event reporting / J.A. Linder, J.S. Haas, A Iyer. [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2010. Vol. 19, № 12. P. 1211–1215.

11. Registracija nezhelatel»nyh lekarstvennyh reakcij v pervichnoj medicinskoj dokumentacii / O.N. Smuseva, O.V. Shatalova, Ju.V. Solovkina, N.A. Voronkova // Vestnik VolGMU. 2011. № 4 (40). S. 37–39.

12. Ob utverzhdenii Porjadka osuwestvlenija monitoringa bezopasnosti lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija, registracii pobochnyh dejstvij, ser»eznyh nezhelatel»nyh reakcij, nepredvidennyh nezhelatel»nyh reakcij pri primenenii lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija: prikaz Minzdravsocrazvitija Rossii № 757n ot 26 avg. 2010 g. // Ros. gaz. 2010. № 5285.

13. Portal pravitel»stva Omskoj oblasti [Jelektronnyj resurs]: ministerstvo zdravoohranenija Omskoj oblasti: Farmacevticheskaja dejatel»nost»: Lekarstvennoe obespechenie. URL: http://mzdr.omskportal.ru/ru/RegionalPublicAuthorities/executivelist/MZDR/farm/lek_obesp.html (data obrawenija: 15.11.2012).

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 618.19–006.6: [616.43–02:612.018] –07 (045) Оригинальная статья

О РОЛИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.П. Чеснокова *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.Ю. Барсуков*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.А. Злобнова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры патологической физиологии.*

ROLE OF FUNCTIONAL ACTIVITY ABNORMALITIES OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL SYSTEM IN PATHOGENESIS OF NEOPLASTIC PROLIFERATION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

N.P. Chesnokova *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V.Yu. Barsukov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Surgery and Oncology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.A. Zlobnova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Post-graduate.*

Дата поступления — 03.09.12 г. Дата принятия в печать —29.11.2012 г.

Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А. **О роли нарушений функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в патогенезе опухолевой прогрессии при раке молочной железы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 915–919.**

Цель: установить патогенетическую взаимосвязь между динамическими изменениями содержания в крови больных раком молочной железы отдельных фракций эстрогенов, прогестерона, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и соматотропного гормонов со стадией распространения неоплазии. *Материал и методы.* В работе проведена сравнительная оценка функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы 128 пациентов с инфильтративно-протоковой формой рака молочной железы (клинически узловая форма патологии). Исследование гормонального статуса осуществлено с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа. *Результаты.* Изучение гормонального профиля периферической крови пациенток позволило обнаружить сохранность центрогенных гормональных влияний на периферические железы, обеспечиваемых такими гормонами гипоталамо-гипофизарной системы, как фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. В то же время развитие начальных стадий опухолевой прогрессии при раке молочной железы закономерно сочетается с нарастанием уровня эстрадиола в крови, снижением содержания прогестерона и эстриола, обнаруживающих параллелизм со стадией опухолевого процесса. Гормональный дисбаланс характеризуется также увеличением содержания соматотропного гормона в крови больных раком молочной железы, прогрессирующим по мере метастазирования опухолевых клеток. *Заключение.* Ведущая роль в патогенезе рака молочной железы в различных возрастных группах больных принадлежит развитию гормонального дисбаланса. При этом нарушается принцип «обратной связи» между центральными гормональными влияниями и уровнем содержания в крови гормонов периферических желез.

Ключевые слова: рак молочной железы, гормональный дисбаланс.

Chesnokova N.P., Barsukov V.Yu., Zlobnova O.A. **Role of functional activity abnormalities of hypothalamic-pituitary-gonadal system in pathogenesis of neoplastic proliferation in patients with breast cancer // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 915–919.**

The research goal is to determine the pathogenic relationship between the dynamic changes of content of individual fractions of estrogen, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and somatotropic hormone in blood of patients with breast cancer from the stage of neoplasia spread. *Methods:* The authors have performed comparative evaluation of functional state of hypothalamic — pituitary — gonadal system in 128 patients with infiltrating ductal breast carcinoma (clinically nodular pathology form) using enzyme-linked immunosorbent analysis. *Results:* Examination of hormone profile of peripheral blood of patients with nodular breast cancer has revealed presence of centrogenous hormone influence on peripheral glands supplied by hormones of hypothalamic — pituitary system such as follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, these patients being of reproductive, climacteric and post-menopausal ages. At the same time, progress of initial stages of neoplastic proliferation in patients with breast cancer has been naturally accompanied by increase of estradiol level in blood, decrease of progesterone and estriol levels in blood. These levels have been parallel to the stage of neoplastic process. Hormone disbalance has been also characterized by increase of somatotropic hormone level in blood of patients with breast cancer. Hormone level increasing has been progressed by metastasizing neoplastic cells. *Conclusion:* The leading role in the pathogenesis of breast cancer in patients of different age groups should be assigned to the development of hormone disbalance. It should be noted that the principle of «feedback» between the central hormone influences and blood levels of hormones of peripheral glands has not been determined.

Key words: breast cancer, hormone disbalance

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин в России и за рубежом; на долю указанной патологии приходится около 20% в структуре онкологической заболеваемости женщин [1].

В настоящее время одной из ведущих концепций патогенеза РМЖ является точка зрения относительно «усиленной гормональной стимуляции» клеток-мишеней, подвергающихся малигнизации [2].

Роль нарушений гормонального баланса в патогенезе РМЖ, как правило, коррелирует с наличием других факторов риска развития заболевания, включающих состояние репродуктивной системы организма, эндокрино-метаболические растройства, генетические факторы (наличие протоонкогенов BRCA1 и BRCA2), а также действие канцерогенов экзогенной и эндогенной природы [3–5].

Что касается роли нарушений гормонального баланса в патогенезе неоплазий, то в определенный возрастной период гиперпродукция ряда гормонов может явиться не только фактором риска, но и ведущим патогенетическим фактором развития РМЖ [3, 6].

До настоящего момента остаются в значительной мере не изученными системные паранеопластические расстройства, в том числе характер нарушений гормонального баланса, формирующихся в динамике распространения опухолевого процесса при РМЖ и в значительной мере определяющих тяжесть клинических проявлений патологии, эффективность терапии и прогноз заболевания.

Цель исследования: установить патогенетическую взаимосвязь между динамическими изменениями содержания в крови больных РМЖ отдельных фракций эстрогенов, прогестерона, фолликулостимулируещего (ФСГ), лютеинезирующего (ЛГ) и соматотропного (СТГ) гормонов со стадией распространения неоплазии.

Методы. Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток, находившихся на лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД») в период с 2009 по 2011 г. Всего обследованы 128 пациенток с инфильтративно-протоковой узловой формой РМЖ на начальных и метастатических стадиях распространения неоплазии.

В связи с широким возрастным диапазоном наблюдаемого контингента больных (от 29 до 65 лет) считали целесообразным проведение сравнительной оценки изменений гормонального баланса в различных возрастных группах, причем одна группа сравнения включала больных с сохраненной овариально-менструальной функцией в возрасте 29–49 лет, а другая — в климактерическом и постменопаузальном возрастном периодах (50–65 лет).

Гормональный статус исследован в момент поступления пациенток в стационар до проведения комплексного лечения. В каждой возрастной группе также проводилось распределение больных на две подгруппы наблюдения в соответствии с Международной классификацией рака молочной железы по системе TNM. В одну из подгрупп наблюдения были включены 64 больные РМЖ без метастазов (I–IIA, T1-2N0M0 стадии). Другую подгруппу составили 64 пациентки с наличием регионарных метастазов (IIB — IIIA, T1-3N1-2M0 стадии). Группу сравнения составили 64 женщины без клинически выраженных проявлений какой-либо патологии. Пациентки каждой группы наблюдения разделены, как указывалось, в соответствии с возрастными параметрами на две подгруппы по 32 человека в каждой.

Количественное определение содержания в сыворотке крови эстрадиола, эстриола, прогестерона, ФСГ, ЛГ, а также СТГ проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «DRG» (Германия) и «Алкор Био» (Санкт-Петербург). Забор крови в группе менструальноактивных пациенток осуществлялся в фолликулиновой фазе цикла.

Результаты исследований обработаны с использованием программы «Медстат» (пакет программ для статистической обработки результатов медицинских и биологических наблюдений) с вычислением средней арифметической величины, среднеквадратичного отклонения, ошибки средней величины. Оценку достоверности средних величин проводили путем вычисления коэффициента достоверности Стьюдента, достоверными считали различия при $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,001$. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена. Достоверно значимыми считали результаты при $p<0,05$.

Результаты. Сравнительная оценка гормонального статуса при узловой форме РМЖ у пациенток с сохраненной овариально-менструальной функцией и пациенток в климактерическом и постменопаузальном периодах позволила выявить определенные особенности нарушений гормонального баланса в соответствии с возрастными параметрами и стадиями распространения опухолевого процесса.

Так, у больных узловой формой РМЖ с сохраненной овариально-менструальной функцией на начальных стадиях развития болезни не обнаружено изменений содержания в крови эстрадиола, в то время как уровень свободного эстриола резко снижался (табл. 1). Обращает на себя внимание факт одновременного резкого возрастания содержания в крови прогестерона, антогонизирующего ряд биологических эффектов эстрогенов.

В дальнейшем представляло интерес выяснить, как изменялись аналогичные показатели гормонального статуса у пациенток климактерического и постменопаузального периодов на ранних стадиях развития РМЖ (стадии T1N0M0, T1N0M0).

Как оказалось, в группе пациенток с начальными стадиями опухолевого процесса имело место некоторое снижение содержания прогестерона в крови в отличие от таковых показателей в группе пациенток активного репродуктивного возраста, где содержание прогестерона в крови возрастало. Одновременно имелось увеличение уровня эстрадиола в крови в отличие от такого же показателя группы пациенток с сохраненной овариально-менструальной функцией (табл. 2). Возрастание уровня эстрадиола — высоко активной фракции эстрогенов — сочеталось со снижением содержания в крови эстриола — менее биологически активной фракции эстрогенов.

Важным аргументом, подтверждающим роль гиперэстрогении в патогенезе РМЖ, явились проведенные нами далее исследования гормонального баланса у пациенток различных возрастных групп на метастатических стадиях распространения неоплазии.

Как оказалось, в группе пациенток активного репродуктивного периода уровень прогестерона

Ответственный автор: Злобнова Ольга Александровна.
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89063146942
E-mail: olga.zlobnowa@yandex.ru.

Таблица 1

Характер изменений гормонального статуса в динамике распространения неоплазии при узловой форме рака молочной железы у пациенток активного репродуктивного возраста (фолликулиновая фаза)

Изучаемый показатель	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			I группа (пациентки с узловой формой РМЖ, стадии T1N0M0 и T2N0M0)			II группа (пациентки с узловой формой РМЖ с метастазами, стадии T2N1M0 и T2N2M0).		
	N	M±m	N	M±m	P	N	M±m	P
Прогестерон, нмоль/л	32	5,91±0,62	32	8,67±0,74	P<0,05	32	4,11±0,37	P<0,05 P1<0,001
Эстрадиол, пг/мл	32	64,02±5,46	32	62,88±5,86	P>0,5	32	121,51±11,69	P<0,001 P1<0,001
Свободный эстриол, пг/мл	32	2,2±0,219	32	0,64±0,014	P<0,001	32	0,63±0,075	P<0,001 P1>0,5
ФСГ, МЕ/л	32	9,16±0,89	32	9,11±0,91	P>0,5	32	9,36±0,87	P>0,5 P1>0,5
ЛГ, МЕ/л	32	17,21±1,51	32	16,83±1,62	P>0,5	32	17,09±1,69	P>0,5 P1>0,5
СТГ, нг/мл	32	5,25±0,54	32	7,18±0,61	P<0,05	32	8,98±0,75	P<0,001 P1>0,05

Примечание: P — рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; P1 — рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови больных с T1-2N0M0 стадиями этой же формы патологии.

Таблица 2

Характер изменений гормонального статуса в динамике распространения неоплазии при узловой форме рака молочной железы у пациенток климактерического и постменопаузального периодов

Изучаемый показатель	Контрольная группа		Группы наблюдения больных					
			I группа (пациентки с узловой формой РМЖ, стадии T1N0M0 и T2N0M0)			II группа (пациентки с узловой формой РМЖ с метастазами, стадии T2N1M0 и T2N2M0)		
	N	M±m	N	M±m	P	N	M±m	P
Прогестерон, нмоль/л	32	0,56±0,042	32	0,41±0,034	P<0,05	32	0,31±0,027	P<0,001 P1<0,05
Эстрадиол, Пг/мл	32	58,02±5,73	32	94,95±8,71	P<0,001	32	127,63±11,92	P<0,001 P1<0,05
Свободный, эстриол пг/мл	32	1,4±0,105	32	0,58±0,047	P<0,001	32	0,54±0,041	P<0,001 P1>0,5
ФСГ, МЕ/л	32	64,11±6,25	32	62,28±5,98	P>0,5	32	67,02±6,72	P>0,5 P1>0,5
ЛГ, МЕ/л	32	35,12±3,42	32	34,51±2,98	P>0,5	32	36,32±3,59	P>0,5 P1>0,5
СТГ, Нг/мл	32	4,98±0,52	32	6,78±0,64	P<0,05	32	9,02±0,81	P<0,001 P1<0,05

Примечание: P — рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; P1 — рассчитано по отношению к соответствующим показателям крови больных с T1-2N0M0 стадиями этой же формы патологии.

значительно снижался при одновременном резком возрастании уровня эстрадиола. Содержание же свободного эстриола оставалось низким, как и в группах наблюдения на начальных стадиях развития опухолевого процесса (см. табл.1).

В другой возрастной группе пациенток климактерического и постменопаузального периодов имело место аналогичное снижение уровня прогестерона и эстриола на фоне резкого возрастания содержания эстрадиола (см. табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что в литературе отсутствуют систематизированные сведения об оценке характера центрогенных влияний со стороны гипоталамо-гипофизарной системы на периферические органы и ткани, в частности молочные железы, яичники. В связи с этим представляло интерес выяснить, не связано ли развитие гормонального дисбаланса при РМЖ с изменением центрогенных регуляторных влияний со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, в частности с нарушением содержания в крови ФСГ и ЛГ, СТГ

Как оказалось, у пациенток обеих возрастных групп содержание ФСГ и ЛГ в крови не превышало аналогичные показатели группы контроля, оставаясь в пределах норм и на начальных, и на метастатических стадиях неоплазии молочной железы (см. табл. 1 и табл. 2).

Последующие исследования были направлены на определение уровня в крови СТГ в обследуемых группах наблюдения в динамике распространения неоплазии при РМЖ. Целесообразность указанного исследования обусловлена тем, что СТГ является ве-

дущим фактором роста клеток различной морфофункциональной организации не только в условиях нормы, но и при многих онкологических заболеваниях.

Результаты проведенных нами исследований позволили обнаружить прогрессирующее увеличение уровня СТГ в крови в обеих возрастных группах наблюдения, коррелирующее со стадией распространения РМЖ (см. табл. 1 и табл. 2).

Обсуждение. В ходе исследования установлено, что особенностью нарушения гормонального баланса на начальных стадиях развития РМЖ у пациенток в климактерическом и постменопаузальном периодах является резкое возрастание содержания в крови высокоактивной фракции эстрогенов — эстрадиола на фоне снижения уровня прогестерона и свободного эстриола. В группе больных с сохраненной овариально-менструальной функцией на фоне нормальных значений содержания в крови эстрадиола отмечен рост уровня прогестрерона, а содержание свободного эстриола также оставалось стабильно низким.

Сравнительная оценка уровня эстрогенов и прогестерона в крови больных РМЖ на метастатических стадиях опухолевого процесса в различных возрастных группах выявила общие закономерности в виде резкого увеличения содержания в крови эстрадиола, независимо от возрастных особенностей пациенток, при одновременном падении прогестерона и эстриола.

Определяя значимость выявленных изменений, следует остановиться на данных литературы, касающихся функции изучаемых гормонов в условиях нормы и патологии. Как известно, эстрадиол представляет собой наиболее активную фракцию эстрогенов, обеспечивая дифференцировку и развитие эпителия протоков молочной железы, а также усиливает митотическую активность эпителия, индуцирует формирование ацинуса, стимулирует васкуляризацию и увеличивает гидратацию соединительной ткани. Между тем эстриол представляет собой метаболит эстрадиола и эстрона, обладающий наименьшей биологической активностью [3, 5, 7].

Механизм активирующего влияния эстрогенов на молочную железу включает прямую стимуляцию клеточной пролиферации за счет воздействия на ДНК, напрямую за счет индукции синтеза факторов роста [8].

Прогестерон поддерживает циклическую пролиферацию молочных желез за счет стимулирования развития альвеол в нормальном менструальном цикле и в течение беременности. Прогестерон, являясь антогонистом эстрогенов, ограничевает их пролиферативный эффект [8, 9].

Естественно, возникает вопрос: какие органы и ткани у пациенток в постменопаузальном и климактерическом периодах могут быть источником интенсивного образования эстрогенов? В соответствии с данными литературы высокой эстрогенпродуцирующей способностью обладает жировая ткань. Тканевая конверсия фракций эстрогенов осуществляется при помощи фермента ароматазы, стимулируемой IL-6, TNFб, PgE_2, в то же время малигнизированные клетки могут сами быть источником продукции эстрогенов [7].

Анализируя в целом результаты наших исследований характера и механизмов изменения гормонального баланса в динамике распространения неоплазии при узловой форме РМЖ, следует отметить тот факт, что инициирующие механизмы канцерогенеза при указанной патологии не связаны с нарушением функции гипоталамо-гипофизарной системы и, соответственно, с изменением центрогенных гормональных влияний на половые и молочные железы. Вместе с тем становится очевидным нарушение взаимодействия периферических желез и гипоталамо-гипофизарной системы по принципу «обратной связи», когда перманентное нарастание эстрадиола в крови при РМЖ, прогрессирующее по мере распространения неоплазии, не подавляет продукции ФСГ.

Касаясь механизма повышения содержания в крови СТГ, усиливающегося по мере распространения неоплазии в различных возрастных группах, следует отметить, что продукцию СТГ в условиях нормы осуществляют не только соматотрофы аденогипофиза, но и специализированные элементы слизистой ЖКТ, а в условиях патологии — и малигнизированные клетки опухолей различной локализации. Последнее является одним из признаков молекулярно-клеточного атипизма опухолевых клеток.

Заключение. Ведущая роль в патогенезе РМЖ в различных возрастных группах больных (активного репродуктивного, климактерического и постменопаузального периодов) принадлежит развитию гормонального дисбаланса, при этом нарушается принцип «плюс-минус» взаимодействия между центральными гормональными влияниями, обеспечиваемыми за счет ФСГ, ЛГ, и уровнем содержания в крови эстрогенов и прогестерона, когда изменение их концентрации в крови не влияет на интенсивность продукции указанных тропных гормонов. В то же время развитие начальных стадий канцерогенеза и опухолевой прогрессии закономерно сочетается с нарастанием уровня эстрадиола в крови, снижением содержания прогестерона и эстриола, обнаруживающих параллелизм со стадией опухолевого процесса. В данном исследовании впервые выявлен факт увеличения содержания в крови больных РМЖ СТГ, прогрессирующего по мере метастазирования опухолевых клеток.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы одного из направлений научной деятельности ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России: диагностика, лечение больных со злокачественными опухолями (140014-4), на базе кафедры патологической физиологии, а также хирургии и онкологии.

Библиографический список

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2010 году // Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. 2011. № 2 (прил. 1). С. 55–56.

2. Бернштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 198 с.

3. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. Саратов: СГМУ, 2011. 600 с.

4. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста // X Российский онкологический конгресс: матер. конгресса. М., 2006. С. 99–102.

5. PALB2, which encodes a BRCA2» interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene / N. Rahman, I S. Sea, D. Thompson [et al.] // Nat. Genet. 2007. Vol. 39. P. 165–167.

6. Сравнительное изучение содержания рецепторов эстрогенов и прогестеронов в неизмененной, опухолевой и метастатических тканях при раке молочной железы / Е.Е. Шашова, И.В. Кондакова, Е.М. Слонимская [и др.] // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 42–45

7. Pollard J.W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis // Nat.Rev. Cancer. 2004. P. 71–80.

8. Comparison of agespecific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma /

W. F. Anderson, K. C. Chu, S. Chang [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004. Vol. 13. P. 1128–1135.

9. Garcia Closas M., Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14, № 2. P. 8000–8009.

Translit

1. Davydov M. I., Aksel» E. M. Statistika zabolevaemosti i smertnosti ot zlokachestvennyh novoobrazovanij v 2010 godu // Vestnik RONC im. Blohina RAMN. 2011. № 2 (pril. 1). S. 55–56.

2. Bernshtejn L. M. Gormonal»nyj kancerogenez. SPb.: Nauka, 2000. 198 s.

3. Kancerogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty / pod obw. red. V. M. Popkova, N. P. Chesnokovoj, V. Ju. Barsukova. Saratov: SGMU, 2011. 600 s.

4. Kopnin B. P. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah zlokachestvennogo rosta // H Rossijskij onkologicheskij kongress: mater. kongressa. M., 2006. S. 99–102.

5. PALB2, which encodes a BRCA2» interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene / N. Rahman, I S. Sea, D. Thompson [et al.] // Nat. Genet. 2007. Vol. 39. P. 165–167.

6. Sravnitel»noe izuchenie soderzhanija receptorov jestrogenov i progesteronov v neizmenennoj, opuholevoj i metastaticheskih tkanjah pri rake molochnoj zhelezy / E. E. Shashova, I. V. Kondakova, E. M. Slonimskaja [i dr.] // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 4. S. 42–45

7. Pollard J. W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis // Nat. Rev. Cancer. 2004. R. 71–80.

8. Comparison of agespecific incidence rate patterns for different histopathologic types of breast carcinoma / W. F. Anderson, K. C. Chu, S. Chang [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004. Vol. 13. P. 1128–1135.

9. Garcia Closas M., Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14, № 2. P. 8000–8009.

УДК [618.3–06:616.61–002.3-02-092] -07–08 (048.8) Обзор

БЕРЕМЕННОСТЬ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА (ОБЗОР)

А.М. Минасян *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, аспирант;* ***М.В. Дубровская*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний, доцент, кандидат медицинских наук.*

CHRONIC PYELONEPHRITIS IN PREGNANCY (REVIEW)

A.M. Minasyan *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Post-graduate;* ***M.V. Dubrovskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Propaedeutics of Dental Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 16.05.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Минасян А.М., Дубровская М.В. **Беременность на фоне хронического пиелонефрита (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 920–925.**

В обзоре литературы анализируются актуальные проблемы такого опасного заболевания, как пиелонефрит, диагносцируемый у беременных и родильниц.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, инфекция мочевыводящих органов, магнитно-резонансная томография.

Minasyan A.M., Dubrovskaya M.V. **Chronic pyelonephritis in pregnancy (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 920–925.**

In the review of literature actual problems of such dangerous disease, as pyelonephritis, diagnostsiruyemy at pregnant women and women in childbirth are analyzed.

Key words: chronic pyelonephritis, infection of urinary organs, magnetic resonance scanning.

Пиелонефрит — самое частое и опасное заболевание почек у беременных. Пиелонефрит представляет собой воспалительный процесс в почке с преимущественным поражением интерстициальной ткани, обусловленный неспецифической бактериальной инфекцией, с вовлечением в этот процесс лоханок и чашечек. Воспалительный процесс может наблюдаться во время беременности, родов и после родов, то есть на всех этапах гестационного периода. Возникновению и развитию пиелонефрита у беременных и родильниц способствуют два основных фактора: инфекционный очаг в организме и нарушение уродинамики верхних мочевыводящих путей. Клиническая диагностика пиелонефрита у беременных сложна и требует использования высокоинформативных, чувствительных методов постановки дифференциального диагноза.

Актуальность. В период беременности и родов под влиянием механических, нейрогуморальных и эндокринных факторов возникают сложные анатомо-функциональные изменения в мочевыводящих органах, направленные на обеспечение нормального процесса гестации. Несмотря на это, частота манифестации пиелонефрита у беременных колеблется от 12,2 до 33,8 % и имеет четкую тенденцию к росту [1].

В публикациях как отечественных, так и зарубежных исследователей единодушно отмечен продолжающийся рост числа инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, в том числе пиелонефрита, который выявляется у 15 % лиц молодого возраста [2]. Особенно актуальны эти проблемы с позиции современного акушерства и перинатологии, так как чаще всего заболевание проявляется во время беременности или обусловливает осложненное течение беременности и высокую заболеваемость новорожденных при наличии этой патологии у матери [3–5].

Следует отметить, что не только пиелонефрит осложняет течение беременности, но и последняя негативно влияет на течение воспалительного процесса в почках. При этом примерно в 1/3 случаев наблюдается его обострение. Сочетание пиелонефрита и беременности повышает риск и послеродовых воспалительных осложнений, которые возникают у 22–33 % родильниц [6, 7].

Этиология и патогенез. Возникновение и развитие пиелонефрита у беременных и родильниц обусловлено наличием двух основных факторов: инфекционного очага в организме и нарушением уродинамики верхних мочевыводящих путей [8].

Урологи и нефрологи относят пиелонефрит беременных, а также пиелонефриты, обусловленные различными обструктивными уропатиями, к разряду осложненных инфекций верхних мочевыводящих путей, угрожающих развитием тяжелого гнойно-септического процесса [9–13].

Наиболее частыми возбудителями воспалительного процесса в почках являются микроорганизмы, нормально существующие в желудочно-кишечном тракте [14, 15].

Установлено, что вирусы, генитальные микоплазмы, хламидии и грибы также могут инициировать развитие пиелонефрита [16, 17]. Было выявлено, что в условиях рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (МВП) влагалище больных женщин чаще колонизировано уропатогенами [18]. По данным T.A. Stamey и соавт. [19], в 58 % посевов содержимого влагалища у женщин с рецидивирующей мочевой инфекцией выделяются грамотрицательные бактерии, тогда как у пациенток без данной патологии они определяются лишь в 24 % наблюдений. При этом высока

Ответственный автор — Минасян Анжелика Мартиросовна
Адрес: 410054, Саратов, ул. Клиническая, 3, кв. 185.
Тел.: +79093330808.
E-mail: sps77777@mail.ru

колонизация влагалища E. coli, E. Faecalis, Klebsiella [20–23].

Несмотря на большое число исследований, посвященных пиелонефриту, этиология и патогенез данного заболевания у беременных продолжают оставаться предметом изучения. Так, не окончательно решены вопросы значимости факторов, способствующих развитию пиелонефрита при восходящем инфицировании. Как известно, основой механизма его развития являются: анатомо-функциональные особенности женских МВП; нарушение уродинамики верхних МВП; присутствие бессимптомной бактериурии у беременной и бессимптомной бактериоспермии у мужа; наличие инфекционных заболеваний при беременности и в анамнезе [24–27].

Гормональные дискорреляции, присущие беременности, вызывают также нарушения функции мочевого пузыря — снижение тонуса, увеличение ёмкости, нарушение мочеиспускания, что ухудшает эвакуацию мочи из верхних мочевыводящих путей. У беременных, больных пиелонефритом, содержание гормонов в крови значительно превышает аналогичные показатели у здоровых беременных [8].

J. E. Jr. Delzell et al. [28] подчеркивают, что начиная с 6-й нед. и более всего к 22–24-й нед. беременности у 90% женщин выявляются расширения просвета мочеточников, которые сохраняются вплоть до родоразрешения. В связи с увеличением матки в 50–60 раз при доношенной беременности появляется дополнительный фактор сдавления мочевыводящих путей беременной маткой, способствующий возникновению или обострению уже имеющегося хронического пиелонефрита. Повышенный объем мочевого пузыря и снижение его тонуса вместе с тонусом мочеточников способствуют застою мочи, возникновению мочеточниково-пузырного рефлюкса и гидронефроза [29–31]. Кроме этого, физиологическое увеличение объема плазмы крови в период беременности сопровождается снижением концентрации мочи. При этом у 70% женщин развивается глюкозурия, которая способствует росту бактериальной флоры в моче, а увеличение содержания в моче гестагенов и эстрагенов приводит к снижению устойчивости эпителия нижних МВП к инвазии микроорганизмов. Компенсаторный рост содержания плацентарных и плодовых гормонов в крови способствует изменениям тонуса мочеточников, почечных лоханок и вызывает нарушение уродинамики задолго до появления механических факторов [8].

У пациенток с хроническим пиелонефритом выявляются косвенные признаки иммунодефицита: длительное латентное течение воспалительного процесса, кратковременный эффект от проводимой антибактериальной терапии, множественные очаги хронической инфекционной патологии, подверженность острым респираторно-вирусным инфекциям. Причиной иммунных нарушений могут служить первичные изменения иммунного ответа, обусловленные генетическими факторами. Однако согласно современным представлениям именно бактериальные и вирусные инфекции становятся одной из частых причин развития вторичной иммунной недостаточности. [32–34].

Исследование параметров клеточного и гуморального иммунитета беременных с пиелонефритом показало, что иммунологическая реактивность организма этих пациенток зависит от стадии заболевания. По данным современной литературы, при остром процессе иммунологическая реактивность организма повышается, при латентном течении незначительно снижается, при хроническом наблюдается выраженное угнетение активности факторов иммунитета [35].

Клиника. Наиболее часто пиелонефрит развивается у беременных (48%), реже у родильниц (35%) и рожениц (17%). Клиника пиелонефрита у беременных не отличается от таковой у небеременных [36].

Хронический пиелонефрит имеет тенденцию к волнообразному клиническому течению: периоды обострений заболевания чередуются с периодами ремиссий. Болезнь многие годы может протекать латентно, обостряясь во время острых интеркуррентных инфекций, в период беременности или долгое время совсем не проявляя себя. Стоит указать, что у трети больных хроническим пиелонефритом при клиническом обследовании не удается обнаружить признаков воспалительного процесса в мочевых путях [37].

Следует подчеркнуть, что у беременных клинические признаки хронического пиелонефрита могут наслаиваться на симптомы, связанные с осложнениями беременности, спровоцированные данным заболеванием либо возникшие независимо. В частности, боли в поясничной области с иррадиацией в паховую область и низ живота могут быть связаны с повышением тонуса матки при угрозе прерывания беременности; протеинурия, гипертензия, отечный синдром могут сигнализировать и о присоединении гестоза; лейкоцитурия может быть признаком неблагополучия в нижних отделах генитального тракта, а длительный субфебрилитет на ранних этапах беременности зачастую характерен для нормального протекания гестационного процесса. Все перечисленное усложняет клиническую диагностику пиелонефрита у беременных женщин, требует использования высокоинформативных, чувствительных методов постановки дифференциального диагноза [4].

Для чистых форм пиелонефрита отеки не характерны; АД нормальное, за исключением тяжелых случаев, при которых заболевание сопровождается вторичной гипертензией, диурез достаточный. При сочетании с гестозом отеки встречаются у 90% больных, АД повышается до значительных цифр. Выражена протеинурия. При офтальмоскопии обнаруживают глубокие изменения глазного дна: ангиоретинопатию, нейроретинопатию, кровоизлияния с отеком сетчатки [38].

При обострении хронического пиелонефрита во время беременности необходимо пристальное внимание врача, более тщательный сбор анамнеза и углубление диагностического поиска, так как часто наблюдается стертая клиническая картина.

Диагностика. Для совершенствования диагностики заболеваний органов мочевой системы во втором акушерском отделении ФГУ НЦ АГиП им. В. И. Кулакова был разработан и внедрен в родовспомогательные учреждения страны алгоритм обследования больных, в основе которого лежит оценка анамнестических данных, традиционных клинико-лабораторных показателей, микробиологических исследований, ультразвукового сканирования почек, результатов магнитно-резонансной томографии и урографии, эндоскопических и рентгенологических (в случае крайней необходимости) данных, а также контроль состояния системы «мать — плацента — плод» [8].

Важнейшее значение имеют исследования мочи. О концентрационной способности почек можно судить, используя пробу Зимницкого. Для хронического пиелонефрита характерны изогипостенурия, никту-

рия и полиурия. При сморщивании почек, рубцевании и затихании воспалительного процесса низкие показатели относительной плотности мочи могут явиться единственным признаком заболевания [8].

Для оценки состояния клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции при заболеваниях почек используют пробу Реберга, определяют почечный кровоток [8].

Значимыми в дифференциальной диагностике заболеваний почек, особенно при вялотекущих патологических процессах, являются количественные методы подсчета форменных элементов мочи. В настоящее время наиболее часто применяется метод Нечипоренко [39].

Частота выделения микроорганизмов из мочи зависит от остроты воспалительного процесса, длительности заболевания, наличия факторов, нарушающих пассаж мочи, предшествовавшего антибактериального лечения, перенесенных оперативных вмешательств и инструментальных обследований [40].

Для диагностики почечной патологии важное значение имеют определения общего белка и белковых фракций, холестерина, электролитов в крови, кислотно-основного состояния, азотемии.

При биохимическом исследовании крови обычно выявляются гипопротеинемия и диспротеинемия за счет уменьшения содержания альбуминов и нарастания уровня глобулинов. Может отмечаться кратковременное и умеренное повышение концентрации мочевины и креатинина, что свидетельствует о нарушении функции почек [8].

При диагностике воспалительных заболеваний различных органов, в том числе МВП, в последнее десятилетие внимание уделяется определению уровней цитокинов. Цитокины — это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении [41].

Одним из методов диагностики воспалительного процесса в почках на начальных этапах обследования является термография, которая заключается в регистрации повышения температуры тела в области пораженного органа. Этот неинвазивный метод может быть использован в качестве экспресс-диагностики, позволяющей уже на ранних стадиях заболевания дифференцировать патологию почек от болезней других органов, а также в качестве теста, определяющего дальнейшее целенаправленное обследование пациенток и обеспечивающего контроль за эффективностью лечения. Однако термография не выявляет причину и характер поражения почек [8].

В комплекс стандартоного обследования беременных и родильниц с заболеваниеми МВП входит ультразвуковое сканирование (ультрасонография). Исследование позволяет определить толщину коркового слоя, размеры почек и ЧЛС, выявить пороки развития и новообразования почек, установить наличие мочекаменной болезни, гидронефроза и др. Метод безвреден для матери и плода и может использоваться неоднократно на протяжении беременности [39, 42].

В современной медицине для диагностики многих заболеваний, в том числе урологических, достаточно широко используется метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). Критериями для проведения МРТ почек во время беременности являются [8]:

— наличие аномалий МВП;

— частые обострения инфекционно-воспалительных заболеваний почек во время беременности;

— подозрение на формирование тяжелых осложнений в виде карбункула, апостематозного нефрита;

— необходимость оценки функционального состояния почек.

Терапия. Лечение хронического пиелонефрита — трудная задача из-за сложности диагностики заболевания, потенциальной склонности воспалительного процесса в почках к рецидивированию, особенно у беременных, а также из-за отсутствия четких, объективных клинических и лабораторных критериев эффективности терапии.

Основой лечения хронического пиелонефрита в период обострения являются этиологически направленная, с учетом спектра возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам, антибиотикотерапия и безусловное восстановление пассажа мочи. Эвакуация из почечной ткани воспалительного детрита предотвращает развитие бактериального шока, который может быть связан с выделением большого количества эндотоксинов из погибших под влиянием антибиотиков микроорганизмов при нарушенной выделительной функции мочевыводящих путей. Восстановление оттока мочи чаще всего необходимо в случае вторичного пиелонефрита и достигается преимущественно оперативным путем — нефропиелолитотомией, ликвидацией стриктуры со стентированием мочеточника, катетеризацией, оперативным лечением опухоли, нефроптоза и т. д. [43].

В связи с длительностью микробиологических исследований мочи выбор антибиотика на первых этапах лечения осуществляется эмпирически, на основании данных о преобладающих возбудителях, их чувствительности к антибактериальному препарату. При установлении бактериологического диагноза проводится коррекция выбранной терапии в соответствии с чувствительностью возбудителя к антимикробным препаратам. Для эмпирической антибактериальной терапии обычно выбирают препараты с активностью в отношении актуальных возбудителей пиелонефрита не менее 85% [44].

В настоящее время для лечения пиелонефрита не могут быть рекомендованы аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), цефалоспорины I поколения (цефалексин, цефрадин, цефазолин), нитроксолин, т.к. резистентность основных возбудителей пиелонефрита — E. coli и Klebsiella pneumonia к этим препаратам превышает 30% [45, 46].

В первом триместре беременности в период эмбриогенеза круг антибактериальных препаратов невелик и включает в основном малотоксичные полусинтетические пенициллины. Среди них для лечения пиелонефрита применяют ингибиторозащищенные пенициллины: амоксициллин / клавуланат и ампициллин / сульбактам, имеющие в своем составе ингибиторы бетта-лактамаз, высокоэффективные в отношении эшерихий, протея или их ассоциаций. В тех случаях, когда возбудителем пиелонефрита является синегнойная палочка, назначают антисинегнойные цефалоспорины, карбапенемы, антисинегнойные пенициллины — пиперациллин / тазобактам, тикарциллин-клавуланат. В первом триместре не рекомендуется применять какие-либо другие антибиотики и противовоспалительные средства из-за их возможного вредного воздействия на эмбрион и плод [8].

Во втором и третьем триместрах беременности, когда уже завершен процесс органогенеза плода и

начинает функционировать плацента, выполняющая барьерную функцию по отношению к некоторым антибиотикам и антимикробным средствам, можно расширить круг применяемых антибиотиков и противовоспалительных препаратов. Помимо указанных полусинтетических пенициллинов в этот период беременности возможно назначение антибиотиков широкого спектра действия из группы цефалоспоринов, наименее токсичных аминогликозидов и нитрофуранов. При назначении цефалоспоринов следует начинать с препаратов II поколения (цефуроксим), которых нередко бывает достаточно для эффективного лечения. Действие цефалоспоринов III поколения остается не вполне изученным, что в определенной мере ограничивает их применение во время беременности. Обычно их назначают при неэффективности цефалоспоринов II поколения. В этом случае целесообразно назначить цефоперазон / сульбактам, высокоактивный в отношении полимеразных штаммов различных видов бактерий, в том числе синегнойной палочки. При назначении цефалоспоринов следует учитывать, что они обладают перекрестной аллергической реакцией с пенициллинами [8, 9].

При отсутствии эффекта от лечения цефалоспоринами или при наличии аллергических реакций на их применение можно проводить терапию аминогликозидами II поколения (гентамицин, нетилмицин), высокоэффективными против грамотрицательных микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae (E.coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp. и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (P. aeruginasa и др.). Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в моче [8].

С учетом этиологии, функционального состояния почек, степени активности воспалительного процесса перечисленные средства назначают в виде монотерапии, в комбинации или поочередно. Доза антибиотика рассчитывается в зависимости от функционального статуса почек в соответствии с относительной плотностью мочи. При плотности 1018–1020 можно назначить обычные дозы антибиотиков, при гипостенурии дозы препаратов должны быть снижены в 2–4 раза во избежание кумуляции и побочных реакций. Уменьшать дозу антибиотиков, а также увеличивать интервалы между введением лекарственных средств следует и при клиренсе креатинина ниже 50–60 мл/мин., особенно 30 мл/мин. Вместе с тем у беременных объем распределения лекарственных веществ повышен, поэтому дозы антимикробных средств приходится увеличивать [5].

Комплексная терапия хронического пиелонефрита предполагает также назначение лекарственных средств, обладающих спазмолитическим эффектом, препаратов, улучшающих реологические свойства крови, десенсибилизирующих и дезинтоксикационных средств, витаминов [4].

Следует упомянуть такой метод лечения, как фитотерапия. При фитотерапии хронического пиелонефрита используются лекарственные растения, обладающие противовоспалительными, антимикробными и диуретическими свойствами (лист брусники, цветки ромашки, хвощ полевой, лист толокнянки и др.). Лекарственные препараты растительного происхождения выгодно отличаются малой токсичностью, постепенным нарастанием и мягкостью лечебного эффекта, редко возникающими побочными явлениями. Лекарственные травы рекомендуется применять в виде лечебных сборов, преимущественно несложного состава, как правило, из 5–6 компонентов. Оправданно использование комбинированных фитотерапевтических препаратов: цистона или фитолизина. По мере стихания обострения фитопрепараты должны все больше вытеснять синтетические лекарственные средства, полностью заменив их в конце лечения. Курс терапии лекарственными травами следует рассчитывать на длительный ежедневный прием, курсами по 3–4 недели с недельным перерывом [4, 37].

В последнее время широкое распространение получил комбинированный фитопрепарат канефрон Н. После прекращения антибактериальной терапии прием канефрона Н рекомендуется продолжить еще в течение двух-трех недель. В дальнейшем с профилактической целью его необходимо принимать в течение двух недель 1 раз в месяц до родоразрешения [8].

Имеются данные о хорошем терапевтическом эффекте некоторых дополнительных методов физиолечения: воздействия инфракрасного лазерного излучения на область почек, КВЧ-терапии с приложением к зоне грудины, чрескожного воздействия гелий-неонового лазера на грудной лимфатический коллектор с гепарин-тималиновой аппликацией кожного покрова в зоне облучения, гипербарической оксигенации [4].

Особое внимание во время гестационного процесса следует уделить бессимптомной бактериурии. Многочисленные клинические наблюдения и лабораторные исследования позволяют утверждать, что в настоящее время выявление бактериурии при неоднократных исследованиях мочи требует обязательной антибактериальной терапии. Такой подход резко снижает возможность возникновения и развития пиелонефрита беременных и родильниц, а также предупреждает развитие гестозов во время беременности [47].

Библиографический список

1. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. М., 1997. 436 с.
2. Глазун Л.О., Полухина Е.В. Ультразвуковое исследование сосудов почек: уч.-метод. пособие. Хабаровск, 2003. 58 с.
3. Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Еникеев Д.В. Современные аспекты диагностики и лечения гестационного пиелонефрита // Урология. 2008. № 1. С. 3–6.
4. Антошина Н.Л., Михалевич С. И. Хронический пиелонефрит и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. // Медицинские новости. 2006. № 2. С. 24–33.
5. Вудли М., Уэлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. М.: Практика, 1995, 831 с.
6. Баев О.Р., Лебедский-Тамбиев А.А. Значение исследования почечной гемодинамики при лечении беременных с пиелонефритом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6, № 2. С. 5–10.
7. Вандер А. Физиология почек / пер. с англ. СПб., 2000. 252 с.
8. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / Н.В. Орджоникидзе, А.И. Емельнова, В.О. Панов [и др.]. М., 2009. С. 131–135.
9. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С. Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М., 2004. 176 с.
10. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Инфекция и антимикробная терапия. 2001. Т. 1. С. 57–58.
11. Лоран О.Б., Рафальский В.В. Инфекция мочевыводящих путей. Антибактериальная терапия. М., 2000. С. 106–109.
12. Храйчик Д.Е., Седор Д.Р., Ганц М.Б. Секреты нефрологии. СПб.; М., 2001. 303 с.

13. Яковлев С. В., Яковлев В.С. Практические рекомендации Американского общества по диагностике и лечению бессимптомной бактериурии у взрослых // Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 7. С. 524–526.
14. Митюшкина Т.А. Проблемы инфекции мочевыводящих путей у женщин (обзор литературы) // Гинекология. 2002. Т. 4, № 4. С. 196–198.
15. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии // Гинекология. 2002. № 4. С. 189–195.
16. Мальцева Л.И., Железова М.Е., Музеева Л.Ф. Особенности течения пиелонефрита у беременных женщин при урогенитальной микоплазменной и хламидийной инфекции // Сб. матер. II съезда нефрологов России. М., 1999. С. 1822–1823.
17. Яковлев С. В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей // Consilium medicum. 2001. № 7. С. 300–306.
18. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. Vol. 17. P. 259–268.
19. Stamey T.A., Sexton C.C. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections // J. Urol. 1975. Vol. 113, № 2. P. 214–217.
20. Акопян Т.Э., Анкирская А.С., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз и беременность // Контрацепция и здоровье женщины. 1999. № 2. С. 17–21.
21. Емельянова А.И. Диагностика, терапия и прогнозирование бактериальной инфекции у беременных и родильниц: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1987. 46 с.
22. Шехтман М.М. Акушерская нефрология. М., 2000. 260 с.
23. Operon-associated invasiveness of Escherichia coli from pregnant patients with pyelonephritis / P. Goluszko [et al.] // Infect. Immun. 2001. Vol. 69, № 7. P. 467–468.
24. Лопаткин Н.А., Шабад А.Л. Урологические заболевания почек у женщин. М., 1985. 240 с.
25. Лоран О.Б., Гвоздев М.Г., Дубов С. А. Острый пиелонефрит // Врач. 1998. № 1. С. 46–47.
26. Шехтман М.М., Гращенкова З.П. Гестационный пиелонефрит // Заболевания почек и беременность. М., 1980. С. 78–110.
27. Millar L.K., Debuque L., Wing D.A. Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent in risk of preterm birth // J. Perinatol. Medic. 2003. Vol. 31, № 1. P. 41–46.
28. Delzell J.E. Jr, Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy // Amer. Fam. Physician. 2000. Vol. 61. № 3. P. 713–721.
29. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Шехтман М.М. Акушерская тактика при пиелонефрите у беременных // Пленум правления Всероссийского общества урологов. М., 1996. С. 248–249
30. Потапов С. Ю. Особенности клиники, диагностики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений у беременных с аномалиями развития почек: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2004. 25 с.
31. Micelyte S., Glinskis G., Cekauskas Z., Dasevicius V. Hydronephrosis in pregnancy: importance of urologic actions and their volum // Medicina (Kaunas). 2002. Vol. 38, Suppl. 1. P. 22–29.
32. Принципы диагностики и терапии (формулярная система) инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц / Б.Л. Гуртовой, А.И. Емельянова, А.Б. Погорелова [и др.] // Акушерство и гинекология. 2003. № 3. С. 3–8.
33. Емельянова А.И., Красильникова А.Я., Курбанов Д.Д. Особенности течения гестационного периода при единственной почке // Акушерство и гинекология. 1989. № 9. С. 36–39.
34. Хайрутдинова Н.Х. Состояние системы гемостаза у беременных с хроническим пиелонефритом: автореф. дис.… канд. мед. наук. Ташкент, 1994. 18 с.
35. Новикова Н.В., Чижова Г.В., Боровская Т.Ф. Особенности клеточного звена иммунологического статуса у беременных с хроническим пиелонефритом // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. 2000. Вып. 7. С. 113–115.
36. Акушерство / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава [и др.]. М.: Геотар-Медиа, 2011. С. 337–359.
37. Гориловский Л.М., Лахно Д.А. Хронический пиелонефрит // Амбулаторная хирургия. 2003. № 4 (12). С. 3–55.
38. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. СПб., 2007. С. 275–284.
39. Довлатян А.А. Интенсивная терапия при осложненных формах гнойного пиелонефрита беременных // Урология. 2008. № 2. С. 10–14.
40. Пиелонефрит и беременность: этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / И.Г. Никольская, Т.Г. Тареева, А.В. Микаэлян [и др.]. // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2003. № 2. С. 34–36.
41. Effect of cytokines and growth factors on the secretion of inhibin A, activin A and follistatin by term placental villous trophoblasts in culture / A. Mohan, J. Asselin, I.L. Sargent [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2001. Vol. 145, № 4. P. 505–511.
42. Ultrasonic diagnosis and prognosis of fetal multicystic kidney dysplasia / W.S. Hu, J. He, Y.M. Shen [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007. Vol. 87, № 21. P. 1491–1492.
43. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность// Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 18. С. 78–81.
44. Синякова Л.А., Белобородов В.Б. Эмпирическая антибактериальная терапия гнойного пиелонефрита // Инфекции и антимикробная терапия. 2002. Т. 4, № 1. С. 24–26.
45. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004. 494 с.
46. Яковлев С. В. Антибактериальная терапия обострения хронического пиелонефрита в стационаре // Consilium medicum. 2003. Т.5, № 7. С. 372–376
47. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М., 1999. С. 459–514.

Translit

1. Serov V.N., Strizhakov A.N., Markin S. A. Rukovodstvo po prakticheskomu akusherstvu. M., 1997. 436 s.
2. Glazun L.O., Poluhina E.V. Ul»trazvukovoe issledovanie sosudov pochek: uch.-metod. posobie. Habarovsk, 2003. 58 s.
3. Aljaev Ju.G., Gazimiev M.A., Enikeev D.V. Sovremennye aspekty diagnostiki i lechenija gestacionnogo pielonefrita // Urologija. 2008. № 1. S. 3–6.
4. Antoshina N.L., Mihalevich S. I. Hronicheskij pielonefrit i beremennost»: jetiologija, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. // Medicinskie novosti. 2006. № 2. S. 24–33.
5. Vudli M., Ujelan A. Terapevticheskij spravochnik Vashingtonskogo universiteta. M.: Praktika, 1995, 831 s.
6. Baev O.R., Lebedskij-Tambiev A.A. Znachenie issledovanija pochechnoj gemodinamiki pri lechenii beremennyh s pielonefritom // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2007. T. 6, № 2. S. 5–10.
7. Vander A. Fiziologija pochek / per. s angl. SPb., 2000. 252 s.
8. Beremennost» i rody pri zabolevanijah mochevyvodjawih organov / N.V. Ordzhonikidze, A.I. Emel»nova, V.O. Panov [i dr.]. M., 2009. S. 131–135.
9. Gurtovoj B.L., Kulakov V.I., Voropaeva S. D. Primenenie antibiotikov v akusherstve i ginekologii. M., 2004. 176 s.
10. Lopatkin N.A., Derevjanko I.I. Programma antibakterial»noj terapii ostrogo cistita i pielonefrita u vzroslyh // Infekcija i antimikrobnaja terapija. 2001. T. 1. S. 57–58.
11. Loran O.B., Rafal»skij V.V. Infekcija mochevyvodjawih putej. Antibakterial»naja terapija. M., 2000. S. 106–109.
12. Hrajchik D.E., Sedor D.R., Ganc M.B. Sekrety nefrologii. SPb.; M., 2001. 303 s.
13. Jakovlev S. V., Jakovlev V.S. Prakticheskie rekomendacii Amerikanskogo obwestva po diagnostike i lecheniju bessimptomnoj bakteriurii u vzroslyh // Consilium medicum. 2005. T. 7, № 7. S. 524–526.
14. Mitjushkina T.A. Problemy infekcii mochevyvodjawih putej u zhenwin (obzor literatury) // Ginekologija. 2002. T. 4, № 4. S. 196–198.
15. Uvarova E.V., Sultanova F.Sh. Vlagaliwe kak mikrojekosistema v norme i pri vospalitel»nyh processah genitalij razlichnoj jetiologii // Ginekologija. 2002. № 4. S. 189–195.
16. Mal»ceva L. I., Zhelezova M.E., Muzeeva L.F. Osobennosti techenija pielonefrita u beremennyh zhenwin pri urogenital»noj mikoplazmennoj i hlamidijnoj infekcii // Sb. mater. II c#ezda nefrologov Rossii. M., 1999. S. 1822–1823.

17. Jakovlev S. V. Sovremennye podhody k antibakterial»noj terapii infekcij mochevyvodjawih putej // Consilium medicum. 2001. № 7. S. 300–306.
18. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women // Int. J. Antimicrob. Agents. 2001. Vol. 17. P. 259–268.
19. Stamey T.A., Sexton C.C. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections // J. Urol. 1975. Vol. 113, № 2. P. 214–217.
20. Akopjan T.Je., Ankirskaja A.S., Tjutjunnik V.L. Bakterial»nyj vaginoz i beremennost» // Kontracepcija i zdorov»e zhenwiny. 1999. № 2. S. 17–21.
21. Emel»janova A.I. Diagnostika, terapija i prognozirovanie bakterial»noj infekcii u beremennyh i rodil»nic: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M., 1987. 46 s.
22. Shehtman M.M. Akusherskaja nefrologija. M., 2000. 260 s.
23. Operon-associated invasiveness of Escherichia coli from pregnant patients with pyelonephritis / P. Goluszko [et al.] // Infect. Immun. 2001. Vol. 69, № 7. P. 467–468.
24. Lopatkin N.A., Shabad A.L. Urologicheskie zabolevanija pochek u zhenwin. M., 1985. 240 s.
25. Loran O.B., Gvozdev M.G., Dubov S. A. Ostryj pielonefrit // Vrach. 1998. № 1. S. 46–47.
26. Shehtman M.M., Grawenkova Z.P. Gestacionnyj pielonefrit // Zabolevanija pochek i beremennost». M., 1980. S. 78–110.
27. Millar L.K., Debuque L., Wing D.A. Uterine contraction frequency during treatment of pyelonephritis in pregnancy and subsequent in risk of preterm birth // J. Perinatol. Medic. 2003. Vol. 31, № 1. P. 41–46.
28. Delzell J.E. Jr, Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy // Amer. Fam. Physician. 2000. Vol. 61. № 3. P. 713–721.
29. Kulakov V.I., Gurtovoj B.L., Shehtman M.M. Akusherskaja taktika pri pielonefrite u beremennyh // Plenum pravlenija Vserossijskogo obwestva urologov. M., 1996. S. 248–249
30. Potapov S. Ju. Osobennosti kliniki, diagnostiki i lechenija infekcionno-vospalitel»nyh oslozhnenij u beremennyh s anomalijami razvitija pochek: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2004. 25 s.
31. Micelyte S., Glinskis G., Cekauskas Z., Dasevicius V. Hydronephrosis in pregnancy: importance of urologic actions and their volum // Medicina (Kaunas). 2002. Vol. 38, Suppl. 1. P. 22–29.
32. Principy diagnostiki i terapii (formuljarnaja sistema) infekcii mochevyvodjawih putej u beremennyh i rodil»nic / B.L. Gurtovoj, A.I. Emel»janova, A.B. Pogorelova [i dr.] // Akusherstvo i ginekologija. 2003. № 3. S. 3–8.
33. Emel»janova A. I., Krasil»nikova A. Ja., Kurbanov D.D. Osobennosti techenija gestacionnogo perioda pri edinstvennoj pochke // Akusherstvo i ginekologija. 1989. № 9. S. 36–39.
34. Hajrutdinova N.H. Sostojanie sistemy gemostaza u beremennyh s hronicheskim pielonefritom: avtoref. dis…. kand. med. nauk. Tashkent, 1994. 18 s.
35. Novikova N.V., Chizhova G.V., Borovskaja T.F. Osobennosti kletochnogo zvena immunologicheskogo statusa u beremennyh s hronicheskim pielonefritom // Vestnik perinatologii, akusherstva i ginekologii. 2000. Vyp. 7. S. 113–115.
36. Akusherstvo / G.M. Savel»eva, R.I. Shalina, L.G. Sichinava [i dr.]. M.: Geotar-Media, 2011. S. 337–359.
37. Gorilovskij L.M., Lahno D.A. Hronicheskij pielonefrit // Ambulatornaja hirurgija. 2003. № 4 (12). S. 3–55.
38. Ajlamazjan Je.K. Neotlozhnaja pomow» pri jekstremal»nyh sostojanijah v akusherskoj praktike. SPb., 2007. S. 275–284.
39. Dovlatjan A.A. Intensivnaja terapija pri oslozhnennyh formah gnojnogo pielonefrita beremennyh // Urologija. 2008. № 2. S. 10–14.
40. Pielonefrit i beremennost»: jetiologija, patogenez, klassifikacija, klinicheskaja kartina, perinatal»nye oslozhnenija / I.G. Nikol»skaja, T.G. Tareeva, A.V. Mikajeljan [i dr.]. // Ros. vestnik akushera-ginekologa. 2003. № 2. S. 34–36.
41. Effect of cytokines and growth factors on the secretion of inhibin A, activin A and follistatin by term placental villous trophoblasts in culture / A. Mohan, J. Asselin, I.L. Sargent [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2001. Vol. 145, № 4. P. 505–511.
42. Ultrasonic diagnosis and prognosis of fetal multicystic kidney dysplasia / W.S. Nu, J. He, Y.M. Shen [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007. Vol. 87, № 21. P. 1491–1492.
43. Safronova L.A. Pielonefrit i beremennost»// Russkij medicinskij zhurnal. 2000. T. 8, № 18. S. 78–81.
44. Sinjakova L.A., Beloborodov V.B. Jempiricheskaja antibakterial»naja terapija gnojnogo pielonefrita // Infekcii i antimikrobnaja terapija. 2002. T. 4, № 1. S. 24–26.
45. Kulakov V.I., Ordzhonikidze N.V., Tjutjunnik V.L. Placentarnaja nedostatochnost» i infekcija. M., 2004. 494 s.
46. Jakovlev S. V. Antibakterial»naja terapija obostrenija hronicheskogo pielonefrita v stacionare // Consilium medicum. 2003. T.5, № 7. S. 372–376
47. Shehtman M.M. Rukovodstvo po jekstragenital»noj patologii u beremennyh. M., 1999. S. 459–514.

УДК 616.441–008.63:616–092:612 «5»-06:616.1 (045) Обзор

РАННЯЯ ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАРУШЕНИЕ ЕЕ БИОРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР)

Ю.О. Баурина *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, ординатор;* ***Е.А. Майскова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, ассистент, кандидат медицинских наук;* ***Ю.Г. Шварц*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.*

EARLY THYROID GLAND DYSFUNCTION AND BIORHYTHMIC ACTIVITY DISTURBANCE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND ATRIAL FIBRILLATION (REVIEW)

Yu.O. Baurina *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Resident;* ***E.A. Mayskova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***Yu.G. Shvarts*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 03.09.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Баурина Ю.О., Майскова Е.А., Шварц Ю.Г. **Ранняя дисфункция щитовидной железы и нарушение ее биоритмической активности у пациентов с кардиальной патологией и фибрилляцией предсердий (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 926–933.**

Обзор литературы посвящен проблеме сочетания патологий щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы, в частности состоянию тиреоидного гомеостаза при мерцательной аритмии. Показаны основные механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердце и сосуды, особенности изменения деятельности сердечно-сосудистой системы при гипо- либо гиперфункции щитовидной железы, возможности заместительной терапии при субклинической патологии. Отдельно рассматриваются особенности суточных ритмов деятельности щитовидной железы в норме и при различных патологических состояниях, в частности при персистирующей и пароксизмальной формах мерцательной аритмии.

Ключевые слова: щитовидная железа, фибрилляция предсердий, биоритмы.

Baurina Yu.O., Mayskova E.A., Shvarts Yu.G. **Early thyroid gland dysfunction and biorhythmic activity disturbance in patients with cardiovascular pathology and atrial fibrillation (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 926–933.**

The review deals with the problem of combined pathology of the thyroid gland and cardiovascular system, the state of thyroid homeostasis in atrial fibrillation. The main mechanisms of action of thyroid hormones on the heart and blood vessels, particularly changes in the cardiovascular system with hypo-or hyperthyroidism; the possibility of substitution therapy in subclinical disease have been presented in the article. Characteristics of daily rhythmic activity of thyroid gland in normal and various pathological conditions with persistent and paroxysmal atrial fibrillation have been considered.

Key words: thyroid gland, atrial fibrillation, biorhythms.

Взаимосвязь функции щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы, роль тиреоидной дисфункции в развитии фибрилляции предсердий (ФП). Заболевания щитовидной железы занимают одно из первых мест в структуре эндокринных расстройств. В последнее время отмечается все возрастающий интерес к изучению изменений тиреоидного гомеостаза при соматических заболеваниях, в частности при кардиальной патологии. Достаточно детально изучены механизмы влияния тиреоидных гормонов (ТГ) на сердечную мышцу [1], высказано предположение о роли ТГ как прогностических биомаркеров при ССЗ [2, 3]. Продолжают поступать доказательства того, что патология щитовидной железы является одной из основных внекардиальных причин возникновения мерцательной аритмии.

В настоящее время ФП по-прежнему остается одним из самых распространенных и опасных нарушений ритма сердца. Наличие ФП ассоциировано многократным повышением риска развития мозгового инсульта и других тромбоэмболических осложнений [4, 5], развитием дисфункции левого желудочка [6, 7], сердечной недостаточности [8], снижением физической активности и качества жизни пациентов [5], повышением количества госпитализаций [7]. Смертность больных, страдающих ФП, увеличивается в 2 раза независимо от других причин [5–7].

По встречаемости среди всех нарушений ритма ФП находится на втором месте, уступая только экстрасистолии [8]. Однако специалисты прогнозируют рост заболеваемости в ближайшие 50 лет, связанный со старением населения [9]. Выявляемость ФП в общей популяции находится на уровне 1–2% [8, 9]. Однако этот показатель в значительной степени зависит от возраста пациента, составляя около 0,5% до 40 лет и достигая 5–15% у лиц старше 80 лет [6]. Помимо возраста, к факторам, повышающим встречаемость ФП, относится мужской пол [9].

В большинстве случаев ФП развивается у кардиальных больных на фоне системной артериальной гипертензии, ИБС или пороков митрального клапана,

Ответственный автор — Баурина Юлия Олеговна.
Адрес: 410600, г. Саратов, ул. Бахметьевская, 35/37, кв. 153.
Тел.: 89172103919.
E-mail: jul235@mail.ru

часто осложненных сердечной недостаточностью. Вторым по распространенности фактором риска, не имеющим кардиальной природы, многие авторы называют гипертиреоз [5].

Ранними проявлениями доклинической фазы любого заболевания могут быть нарушения циркадной активности эндокринной системы. Они могут проявляться в значительном изменении формы кривой суточных концентраций уровня гормонов, притом что их абсолютные показатели не будут выходить за пределы нормальных значений.

Одним из начальных проявлений субклинической патологии щитовидной железы могут являться нарушения суточного ритма секреции тиреоидных гормонов, и нельзя исключить, что данные процессы могут сыграть не последнюю роль в аритмогенезе [10].

Гипертироз и сердечно-сосудистая патология. Тиреотоксикоз (гипертироз) — синдром, наличие которого связано с повышенным содержанием тироидных гормонов в крови. В странах без дефицита йода встречаемость его колеблется от 0,5 до 3,9%. В России, особенно в областях эндемичных по йоддефициту, заболеваемость данной патологией гораздо чаще. По некоторым данным, в йоддефицитных регионах наиболее часто встречается многоузловой токсический зоб, особенно у пожилых лиц (43% среди всех заболеваний щитовидной железы, приводящих к тиреотоксикозу) [10].

К наиболее частым заболеваниям щитовидной железы, приводящим к тиреотоксикозу, относятся диффузный токсический зоб, многоузловой токсический зоб, тиротоксическая аденома. Применение чувствительных методов определения ТТГ в сыворотке крови (третье поколение методов определения) позволило предложить термин «субклинический гипертиреоз». Это состояние определяется как субнормальное (ниже нижней границы нормы) или «угнетенное» содержание ТТГ при нормальном уровне Т3 и Т4 в сыворотке крови [1].

При тиреотоксикозе за счет усиления основного обмена повышается утилизация АТФ, что увеличивает потребность миокарда в кислороде, усиливает термогенез и вызывает другие проявления гипертиреоза. Дополнительно усиливается выработка вазодилатирующих субстанций, снижается периферическое сосудистое сопротивление, повышается сердечный выброс, что способствует гипертрофии миокарда. При этом уровень катехоламинов остается в пределах нормальных значений или даже несколько снижен [11].

Гипертиреоз, в том числе субклинический, характеризуется увеличением ЧСС, артериального давления, ударного объема, повышением сократительной способности миокарда и улучшением диастолического расслабления. В результате сердечный выброс может увеличиваться до 250%. Следом в тканях повышается потребность в кислороде, увеличивается продукция эндогенных продуктов метаболизма, что дополнительно, наряду с прямым действием тиреоидных гормонов, обеспечивает расслабление гладкой мускулатуры периферических сосудов, приводя к уменьшению периферического сосудистого сопротивления. Для гипертиреоза характерно увеличение систолического АД за счет увеличения сердечного выброса и уменьшение диастолического в связи с распространенной вазодилатацией. Другими словами, увеличивается пульсовое давление. Распространенная вазодилатация приводит к уменьшению скорости кровотока, в том числе в почечных артериях. Уменьшение перфузии почек приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержке Na и жидкости, росту артериального давления и дальнейшему каскаду патологических процессов, приводящих в конечном итоге к сердечной недостаточности [1, 11, 12]. Хронически протекающий гипертиреоз оказывает на сердце неблагоприятное воздействие, приводя к нарушению расслабления желудочков, снижению толерантности сердца к физическим нагрузкам, появлению предсердных аритмий, сопровождаясь повышением летальности [12, 13].

Известно, что инфаркт миокарда при тиреотоксикозе встречается достаточно редко. Отчасти эти данные можно объяснить антитромботическим действием тиреоидных гормонов (увеличение скорости кровотока, снижение активности свертывающей системы крови и активация противосвертывающей, снижение уровня общего холестерина, бета-липопротеидов, триглицеридов, ХС ЛПНП) [11]. Но повышенная чувствительность миокарда к симпатическим влияниям, возникающая за счет увеличения плотности бета-адренорецепторов на поверхности кардиомиоцитов, приводит к тахикардии. Это обусловливает несоответствие между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, что приводит к обменно-дистрофическим повреждениям миокарда. По данным клиники, частота ангинозных болей при тиреотоксикозе достигает 20%, они возникают вследствие как метаболических изменений миокарда, так и относительной недостаточности коронарного кровообращения [13, 14].

Субклиническая гиперфункция щитовидной железы характеризуется сходными проявлениями. Показано, что смертность пациентов с субклиническим тиреотоксикозом от разных причин, но особенно при сердечно-сосудистой патологии, выше, чем у людей с нормальной функцией щитовидной железы [13]. Распространенность наджелудочковых экстрасистол и фибрилляции предсердий значительно выше у пациентов с субклинической гиперфункцией щитовидной железы, чем у лиц с нормальным уровнем ТТГ. Эти данные имеют большое клиническое значение, поскольку частота тромбоэмболий у пациентов с мерцанием предсердий, развившимся вследствие тиреотоксикоза, может достигать 15% [12].

Гипотиреоз и ИБС: явление взаимоотягощения. Наиболее часто патология в тиреоидной системе сопровождается синдромом гипотиреоза — стойким снижением функции щитовидной железы. Его частота с учетом субклинической стадии составляет 9,5% в популяции и нарастает с возрастом, достигая у лиц старше 60 лет 16–21% [10, 15]. При данном виде патологии имеет место снижение уровней Т4 в первую очередь и Т3, а продукция ТТГ по принципу обратной связи повышается [16, 17].

Диагноз субклинического гипотиреоза устанавливается, когда в крови выявляется повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне Т4 [1].

В настоящее время существует распространенное мнение о том, что гипотиреоз способствует гиперлипидемии и, следовательно, развитию атеросклероза. Изменения активности липопротеидлипазы приводит к дисбалансу между синтезом и распадом липидов, ухудшается транспорт и выведение атерогенных липидов с желчью [15, 17].

В случае субклинического гипотиреоза часто удается обнаружить изменения в липидном спектре, аналогичные таковым при клинически выраженном

гипотиреозе. Была выявлена положительная корреляция между содержанием в крови Т3 и общего холестерина [18].

Однако другие исследования показывают, что утверждение об атерогенном действии недостатка тиреоидных гормонов является преувеличенным, скорее правильно утверждение, что у лиц с имеющимся атеросклерозом артерий и артериальной гипертензией процесс более выражен при наличииу больных с гипотиреоза.

По данным французских исследователей, гипотиреоз не ассоциируется с увеличением развития атеросклероза сонных артерий у лиц с другими факторами сердечно-сосудистого риска. Было проведено крупное исследование с участием 794 пациентов с гипотиреозом, 90% из которых имели субклиническую патологию ЩЖ, и 1588 лиц без патологии тиреоидной системы, но с наличием основных факторов повышенного кардиоваскулярного риска (возраст, пол, дислипидемия, ожирение). Результаты показали, что сывороточные уровни ТТГ и свободного Т4 не являются независимыми факторами развития коронарного атеросклероза у лиц с наличием других факторов риска ССЗ [19].

Существуют, однако, данные о том, что гипотиреоз, в частности субклинический, ассоциируется с более быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза и повышает риск развития инфаркта миокарда у женщин в постменопаузальном периоде [20]. По данным крупного отечественного исследования, у больных субклиническим гипотиреозом (ТТГ более 4,0 мМЕ/л) чаще выявлялись тяжелые поражения коронарных сосудов: поражения ствола левой коронарной артерии и трехсосудистое поражение [21].

Известно, что гипотиреоз сопровождается уменьшением ЧСС. Брадикардия при гипотиреозе связана с понижением чувствительности миокарда к катехоламинам вследствие уменьшения числа b-адренорецепторов, возникающего вследствие дефицита Т3. За счет снижения частоты сокращений уменьшается потребность миокарда в кислороде, что является своеобразным фактором защиты сердца от ишемии. Принимая во внимание эти данные, становится понятно, почему не выявлено различий между частотой встречаемости инфаркта миокарда у лиц с гипотиреозом и при нормальной функции щитовидной железы [18].

Изменения ЭКГ при недостаточной функции щитовидной железы проявляются чаще в виде брадикардии, удлинения корригированного интервала QT, замедления АВ-проводимости ввиду преобладания парасимпатических влияний на миокард [22, 23].

Показано, что гипотиреоз вызывает повышение ОПСС, с чем в определенной мере связано развитие диастолической артериальной гипертензии. Зарубежными исследователями доказано, что диастолическая гипертензия у лиц с гипотиреозом встречается в 3 раза чаще, чем у лиц с эутиреозом. Недавние исследования показали, что Т3 вызывает быструю релаксацию сосудистых ГМК. Это объясняет как повышение ОПСС при недостатке гормонов щитовидной железы, так и его снижение при их избытке. Диастолическая гипертензия при нарушении функции щитовидной железы носит обратимый характер: цифры артериального давления нормализуются при восстановлении эутиреоидного статуса без применения гипотензивных препаратов [24].

Сведения о влиянии субклинической дисфункции щитовидной железы на показатели гемодинамики противоречивы. Обнаружена тенденция к повышению ДАД у лиц с субклиническим гипотиреозом [25]. По другим данным, различия в цифрах АД в покое и на нагрузке у больных с субклиническим гипотиреозом по сравнению с эутиреоидными лицами отсутствуют [19].

Необходимость лечения манифестного гипотиреоза не вызывает сомнений. Необходимость в лечении субклинической недостаточности функции щитовидной железы остается дискутабельной до настоящего времени. В последнее время считается, что заместительной терапии L-тироксином подлежат пациенты с уровнем сывороточного ТТГ>10 мМЕ/л, при этом от терапии следует воздержаться при возрасте больных более 85 лет [25].

Синдром низкого трийодтиронина. В отдельных случаях развивается синдром низкого содержания трийодтиронина в крови, обусловленный нарушением конверсии Т4 в Т3 в периферических тканях, что сопровождается значительным повышением в крови уровня Т4, но низким уровнем Т3. Данный феномен описан у пациентов с тяжелой соматической патологией, после оперативных вмешательств, у больных в палатах интенсивной терапии. В кардиологической патологии снижение тиреоидных гормонов в крови наблюдается при инфаркте миокарда, декомпенсации сердечной недостаточности и т.д. При этом тяжесть заболевания коррелирует с уровнем снижения Т3 [26]. Существует мнение, что снижение Т3 является адаптационным механизмом, ослабляя процессы катаболизма и потребность организма в энергии. Таким образом, создаются условия для восстановления нарушенных функций. Однако в настоящее время данная гипотеза ставится под сомнение, учитывая накопленные данные об отрицательной прогностической роли низкого Т3 у пациентов с заболеваниями сердца [27]. По некоторым данным, в первые сутки неосложненного инфаркта миокарда практически у всех больных наблюдается снижение Т3. При развитии осложнённого ИМ наблюдается снижение не только Т3, но и Т4, что ассоциируется с наиболее серьезным прогнозом [28].

В настоящее время общеизвестно, что избыточная активация нейрогуморальных систем организма играет не последнюю роль в снижении насосной функции сердца при сердечной недостаточности. Доказательством этого является высокая эффективность препаратов, ингибирующих те или иные нейрогуморальные влияния у пациентов с недостаточностью кровообращения, что подтверждено большим количеством крупных рандомизированных исследований [29, 30]. Однако, несмотря на широкое применение нейроэндокринных модуляторов, декомпенсация сердечной недостаточности по-прежнему остается одной из основных причин нарушения работоспособности, госпитализаций и смертности населения. Отчасти это может быть связано с недостаточной способностью существующих препаратов противодействовать прогрессированию заболевания, в связи с действием не на все звенья патогенеза этого патологического процесса [31].

Учитывая положительное влияние тиреоидных гормонов на миокард и сосудистый тонус, не приходится удивляться, что предпринимались неоднократные попытки внедрить препараты гормонов щитовидной железы в комплекс лечения больных сердечной недостаточностью.

Исследования по тестированию гормонов ЩЖ в качестве препаратов для лечения декомпенсации

сердечной недостаточности проводятся с 1988 г. Но все они сталкивались с побочными экстракардиальными эффектами гормонов, таких, как увеличение потребности в кислороде, тахикардия, отрицательное воздействие на белковый, жировой обмен и т.д. И все же применение Т3 у больных с тяжелой декомпенсированной ХСН привело к положительным результатам в виде увеличения сердечного выброса, уменьшения периферического сосудистого сопротивления без сопутствующего роста ЧСС [32, 33]. Интерпретации результатов, однако, в значительной степени пострадали из-за небольшой выборки пациентов, включенных в исследования, отсутствия достаточно длительного периода наблюдения [34].

Как альтернативный подход к проблеме могло быть предложено использование аналогов ТГ с меньшим количеством побочных эффектов, к примеру 3,5-дийодпропионовой кислоты [35], которая показала высокую кардиоселективность, положительный инотропный эффект и минимальное влияние на частоту сердечных сокращений и метаболическую активность. Но клиническое рандомизированное исследование [35] завершилось досрочно, так и не достигнув конечной точки. Причиной стали многочисленные побочные эффекты препарата, главным из которых стала лекарственно индуцированная кахексия, приводящая к ухудшению состояния пациентов, несмотря на существенное и стойкое увеличение сердечного выброса.

Таким образом, учитывая данные клинических исследований и противоречивость их результатов, становится ясно, что вопрос о необходимости заместительной гормональной терапии пациентов с недостаточностью кровообращения до сих пор остается открытым.

Функция щитовидной железы и мерцательная аритмия. Нарушения ритма при гипотиреозе носят в основном характер суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, фибрилляция предсердий регистрируется редко. Ряд авторов [36] допускают, что ФП может развиваться на фоне гипотиреоза (за счет усугубления течения атеросклеротического процесса и ИБС), однако данная точка зрения не является общепризнанной. Такие противоречия затрудняют анализ влияния гипотиреоза на развитие ФП.

Связь между гиперфункцией щитовидной железы и фибрилляцией предсердий известна уже давно. Гипертиреоз является одной из основных внекардиальных причин данного типа нарушения ритма.

Многочисленные и длительные клинические исследования больных с манифестными и клиническими формами тиреотоксикоза выявили рост у данной категории риска возникновения мерцательной аритмии, причем риск увеличивается с возрастом. По данным фремингемского исследования [6], у 2007 человек старше 60 лет с исходным синусовым ритмом отмечалось снижение уровня ТТГ в течение 10-летнего периода, что в свою очередь сопровождалось увеличением риска фибрилляции предсердий в 3 раза. Увеличение уровня свободного Т3, по недавним сведениям, является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности (увеличивает риск более чем в 2 раза). Ретроспективное исследование, включающее 7209 больных с гиперфункцией щитовидной железы, выявило увеличение смертности от кардиальных и цереброваскулярных причин, причем вне зависимости от применения заместительной терапии [37].

По некоторым данным, увеличение Т4, даже в рамках нормальных значений (высокий нормальный уровень Т4), является независимым фактором риска рецидива мерцательной аритмии у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий после катетерной абляции зоны впадения легочных вен в левое предсердие [38].

В недавно завершенном исследовании, в котором изучалась взаимосвязь между фибрилляцией предсердий и структурно-функциональными изменениями ЩЖ у пациентов ИБС, АГ, осложненной ХСН, выявлено достоверно более частое обнаружение увеличенной ЩЖ, ее многоузловое поражение у пациентов этой группы; а также некоторое повышение функциональной активности железы, что проявлялось в виде относительного увеличения уровня тироксина и уменьшение ТТГ в сравнении с группой контроля [39].

Значительные противоречия в отношении взаимосвязи показателей тиреоидной системы и развития кардиальной патологии, в том числе аритмий, могут быть связаны с методом оценки. Традиционно проводится однократный анализ уровня различных веществ в крови в утренние часы, хотя очевидно, что в течение суток концентрации любых показателей крови претерпевают существенные колебания. Уровень их весьма высок, и даже небольшое изменение кривой суточных концентраций биологически активных веществ может существенно отражаться на состоянии и функционировании органов-эффекторов.

Можно полагать, что реальное состояние гипофизарно-тиреоидной системы при сердечно-сосудистой патологии остается изученным недостаточно. Учет биологических ритмов при исследовании данной проблемы представляется весьма обоснованным.

Понятие о биоритмах. Биологическими ритмами называют изменения, периодичность которых сохраняется при изоляции от внешних источников отсчёта времени в течение двух циклов (периодов) или более.

Полагают, что одним из важных условий адаптации организма является формирование комплекса циркадных ритмов различных физиологических функций. Отмечено, что в координации многочисленных ритмических процессов организма значительная роль принадлежит деятельности нейроэндокринной системы. При нарушении суточной ритмичности происходит срыв адаптации, в результате чего могут развиваться различные патологические состояния [40].

Щитовидная железа наряду с другими органами эндокринной системы имеет свою индивидуальную биоритмическую активность. В течение длительного периода неоднократно предпринимались попытки установить циркадность ее функции. В последнее время появились некоторые данные о ритмической суточной деятельности щитовидной железы, что может иметь определенное значение в прогнозировании течения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Суточные колебания ритма ТГ. Регуляторные системы организма — нервная и эндокринная — относятся, по определению П.К. Анохина (1968 г.), к функциональным суперсистемам, находящимся в теснейшей взаимной связи. Основным уровнем, на котором реализуются все эффекты нейроэндокринной системы, являются органы-мишени, которые в процессе эволюции и индивидуального развития организма приобрели специфические рецепторы к биологически активным веществам — гормонам. Гормо-

ны синхронизируют биоритм работы всех внутренних органов, разобщенных территориально [40].

Функция щитовидной железы, как и других органов эндокринной системы человека, имеет циркадный ритм. В течение длительного времени предпринимались попытки выявить суточный ритмический характер ее функции.

Если циркадные ритмы системы «гипофиз — надпочечники» были достаточно убедительно продемонстрированы во многих исследованиях, причем в течение достаточно длительного времени, то в отношении гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы полученные результаты отличаются большой вариабельностью. В отношении суточной секреции ТТГ, согласно мнению большинства авторов ранних исследований, максимальная концентрация этого гормона выявляется в течение ночи (между 20.00 и 8.00 с акрофазой перед засыпанием), минимальная днем [41]. Однако уже тогда были отмечены широкие индивидуальные особенности колебания ритмов уровня ТТГ в крови, связанные с воздействием различных синхронизирующих факторов внешней среды (например, прием пищи, режим сна и бодрствования и т.д.). В некоторых исследованиях признается, что нарушение, уменьшение продолжительности ночного сна изменяет суточные ритмы секреции ТТГ, Т3 и Т4. Эти изменения зависят от продолжительности сна. При острой потере сна (продолжительностью не более 4 ч, но в течение не более 7 дней) наблюдается увеличение уровней ТТГ, Т4 и Т3, т.е. развивается вторичный относительный гипертиреоз [42]. При длительном хроническом уменьшении продолжительности сна (около 5,5 ч в течение 30 дней) отмечалась, наоборот, тенденция к уменьшению сывороточных концентраций ТТГ и свободного Т4. При этом форма кривой циркадной ритмичности секреции тиреоидных гормонов не изменялась, отличалась лишь амплитуда колебаний [43].

Кратковременное голодание вызывает сдвиг акрофазы [47]. Также, согласно ранним данным, половые и возрастные различия в циркадной ритмичности секреции ТТГ отсутствуют [44].

Уровень секреции ТРГ имеет максимум утром и минимум в полночь [45].

Существуют данные о том, что концентрация тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) также подвержена суточным колебаниям с максимумом в утренние часы и минимумом — в ночные часы.

В недавнем исследовании проводили 24-часовой суточный мониторинг уровня ТГ сыворотки крови у 33 здоровых добровольцев с целью выявить закономерный ритм изменения их концентрации и определить связь между колебаниями уровня сывороточных ТТГ, Т3 и Т4. В результате установлено, что ТТГ, как и ожидалось, имел циркадный ритм, с пиком концентрации в ночные и ранние утренние часы (между 2 и 8 часами). Самый низкий уровень ТТГ фиксировался между 4 и 8 часами вечера. Уровень Т3 также имел собственный ритм, связанный с колебаниями ТТГ, но имел менее выраженную амплитуду. Кроме того, пиковая концентрация свободного трийодтиронина отставала от таковой для ТТГ на 90 минут. При исследовании суточных колебаний Т4 четкой взаимосвязи между его уровнем и уровнями Т3 и ТТГ, как и значимого циркадного ритма, не обнаружено. Авторы связывают полученные данные с достаточно длительным периодом циркуляции в плазме тироксина (несколько дней), с связи с чем его уровень, возможно, имеет колебания в течение нескольких дней [42].

Отмечают также сезонные колебания уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. У эутиреоидных лиц зимой повышается концентрация Т3, а также базального ТТГ и его реакция на ТРГ, а уровень Т4 при этом не меняется [45].

В недавнем исследовании выявлена положительная взаимосвязь между суточными колебаниями уровня ТТГ, ТРГ с колебаниями кортизола и мелатонина [44].

У пожилых людей вывялены значительные изменения ритмов Т3 и Т4, которые выражались в уменьшении амплитуды колебаний и сдвиге акрофазы по времени. Наиболее глубокие изменения вплоть до полной инверсии ритма и снижения уровня ТГ до 60% по отношению к среднему нормальному значению отмечены у пожилых людей в возрасте 90–100 лет [40]. Вместе с тем у пожилых людей старше 65 лет независимо от пола сохраняются циркадные ритмы секреции ТТГ [46].

Однако данные о биоритмах немногочисленны и противоречивы. Обращают на себя внимание небольшие группы испытуемых; отсутствие учета хронических соматических заболеваний, которые у подавляющего большинства взрослых людей имеются. Сопутствующая патология, несомненно, влияет на суточную активность эндокринной системы.

Попытки связать биоритмическую активность ЩЖ и ее нарушения с различной патологией все же предпринимались. Особый интерес представляет взаимосвязь циркадной активности ЩЖ и кардиологических заболеваний в связи с многочисленными данными о влиянии тиреоидного статуса на сердечно-сосудистую систему. В данной категории особенно перспективно изучение нарушений ритма сердца, особенно мерцательной аритмии, возможности развития ее пароксизмальных форм.

Отечественные исследователи [47] описали клинический случай влияния гормонов щитовидной железы на возможность купирования пароксизма фибрилляции предсердий. Анализируя суточные уровни ТГ во время синусового ритма, авторы выявили некоторые закономерности, сходные с приведёнными выше данными. Выявили максимальную концентрацию ТТГ утром (8.00), минимальную днем (15.00) и обратную закономерность для Т4. Однако при измерении уровня ТГ во время пароксизма ФП результаты практически не отличались от показателей во время синусового ритма.

В другом исследовании этих авторов [48] рассматривались изменения гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической патологии щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий. При изучении тиреоидного профиля (ТТГ, Т3, Т4) у данной категории больных отмечено, что показатели были в пределах нормы, хотя и несколько выше, чем в группе контроля. Однако обращал на себя внимание узкий диапазон их колебаний. Полученные результаты авторы объясняют с патофизиологической точки зрения.

Поскольку ТГ, так же как и катехоламины, защищают организм от неблагоприятных стрессорных воздействий, то любое, даже небольшое сужение диапазона колебаний гормонов ЩЖ может существенно ограничить адаптивные возможности организма. При этом с связи с нарушением метаболизма, повышением потребности миокарда в кислороде могут возникать различные очаги гипоксии, которые, в свою очередь, приводят к электрофизиологической неста-

бильности миокарда и могут становиться субстратом для развития пароксизма мерцательной аритмии.

Таким образом, накоплены обширные сведения о взаимосвязи между функцией щитовидной железы и сердечно-сосудистой системой. Достаточно подробно изучены особенности изменений сердца и сосудов при различных видах тиреоидной дисфункции. Проведены и проводятся многочисленные исследования субклинической патологии щитовидной железы, хотя данные и сохраняются противоречивыми и дискутабельными, остается открытым вопрос о необходимости заместительной терапии данных форм тиреоидной патологии.

Имеются некоторые данные о биологических ритмах функционирования ЩЖ, интенсивно продолжается их изучение у различных групп здоровых людей. Однако изучение биоритмической активности ЩЖ в группах лиц с сердечно-сосудистой патологией проводится менее активно, тем не менее данные исследования могут быть перспективными.

Библиографический список

1. Болезни щитовидной железы / под ред. Л.И. Бравермана. М., 2000. С. 1–32.
2. Cherem H.J. The euthyroid sick syndrome / H.J. Cherem, H.H. Nellen, F.G. Barabejski [et al.] // Arch. Med. Res. 1992. Vol. 23. P. 143–147.
3. Maldonado L.S. Do thyroid function tests independently predict survival in the critically ill? / L.S. Maldonado, G.H. Murata, J.M. Hershman, G.D. Braunstein // H-Thyroid. 1992. Vol. 2. P. 119–120.
4. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. 2-е изд., испр. и доп. / Д.А. Затейщиков [и др.]. М.: Практика, 2011. 296 с.
5. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца: общие принципы: учеб. пособие / Н.А. Новикова, М.Ю. Гиляров, М.Г. Полтавская, А.Л. Сыркин. Минск: Изд-во ООО «Белпринт», 2006. 104 с.
6. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin [et al.] // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 946–952.
7. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / S. S. Chugh [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 371–378.
8. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery) / A.J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. 2010. P. 1–61.
9. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Naccarelli [et al.] // Amer. J. Cardiol. 2009. Vol. 104. P. 1534–1539.
10. Клиническая эндокринология: рук-во. 3-е изд. / под ред. Н.Т. Старковой. СПб.: Питер, 2002. 576 с.
11. Эттингер О.А. Диагностика и лечение поражения сердца при тиреотоксикозе // Атмосфера: Новости кардиологии. 2009. № 2. С. 14–20
12. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability and incidence of arrhythmia / G.W. Kamicski, K. Makowski, D. Michalkiewicz [et al.] // Thyroid. 2012. Vol. 234 (1). P. 125–130.
13. Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epidemiologic data / S. Vinzio [et al.] // Presse Med. 2005. Vol. 34. P. 1153–1160.
14. Hyperthyroidism and the Heart / Ch. Panagolis [et al.] // Hellenic J. Cardiol. 2008. Vol. 49. P. 169–170.
15. Захаренко Р.В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. Т. 3. С. 18–22.
16. Diez J. Hyperthyroidism in patients older then 55 years: an analysis of the etiology and management // Gerontology. 2003. Vol. 49. P. 316–323.
17. Thyroid disorders in elderly patients / S. U. Rehman, D.W. Cope, A.D. Senseney [et al.] // South Med. J. 2005. Vol. 98. P. 543–549.
18. Danzi S. Thyroid hormone and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // Endocrinol. 2004. Vol. 29 (3). P. 139–150.
19. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients / F. Chiche [et al.] // Atherosclerosis. 2008. Vol. 203 (1). P. 269–276.
20. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardialinfarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak, H.A. Pols, T.J. Visser [et al.] // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132 (4). P. 270–278.
21. Функциональное состояние щитовидной железы и выраженность коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / А.Р. Волкова, О.А. Беркович, Е.В. Шляхто [и др.] // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, вып. 2. С. 13–16.
22. Makusheva M.V., Kileĭnikov D.V. Arrhythmia and vegetative imbalance in hypothyrosis patients. 2008. Vol. 80 (10). P. 34–36.
23. Galetta F., Franzoni F., Fallahi P. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 158 (1). P. 85–90.
24. Moolman J.A. Thyroid hormone and the heart // Cardiovasc. J. S.-Afr. 2002. Vol. 13 (4). P. 159–163.
25. Khandelwal D., Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. 2012. Vol. 72 (1). P. 17–33.
26. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease / G. Iervasi, A. Pingitore, P. Landi [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 708–713.
27. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study / J.V. Parle, P. Maisonneuve, M.S. Sheppard [et al.] // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 861–865.
28. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sicksindrome) // Пробл. эндокринол. 2001. Т. 47, № 6. С. 34–36.
29. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of the Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Diskstein, A. Cohen-Solah, G. Filippatos [et al.] // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29 (19). P. 2388–2442
30. Mann D.L. Mechanism and model in heart failure // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 999–1008.
31. Pingitore A., Iervasi G. Thyroid (Dys) Function in Heart Failure: Is it a Potential Target for Medical Treatment? // Vasc. Health Risk. Manag. 2005. Vol. 1 (2). P. 97–100.
32. Treating nonthyroidal illness syndrome in the critically ill patient: still a matter of controversy / G. Bello, G. Paliani, M.G. Annetta [et al.] // Curr. Drug. Targets. 2009. Vol. 10 (8). P. 778–787.
33. Thyroid hormone analogs for treatment of hypercholesterolemia and heart failure: past, present and future prospects / E. Morkin, P. Ladenson, S. Goldman [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. 2004. Vol. 37. P. 1137–1146.
34. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Moruzzi, E. Doria, P.G. Agostoni [et al.] // Amer. J. Med. 1996. Vol. 101. P. 461–467.
35. Coletta A.P., Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, beta-interferon study, BACH, and ATHENA // Eur. J. Heart Fail. 2009. Vol. 11 (2). P. 214–219.
36. Atrial fibrillation and the thyroid / P.S. C. Wong [et al.] // Heart. 1997. Vol. 78. P. 623–624.
37. Low triiodothyronine and exercise capacity in heart failure / M. Fontana, C. Passino, R. Poletti [et.al.] // Int. J. Cardiol. 2010. P. 347–351.
38. High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation / R.B. Tang [et al.] // Circ. J. 2010. Vol. 74 (7). P. 1316–1321.
39. Майскова Е.А. Особенности структурных изменений щитовидной железы у больных ИБС при наличии фибрилляции предсердий / Е.А. Майскова, Ю.Г. Шварц // Настоящее и будущее кардиологии: матер. Второго съезда кардиологов Приволжского федерального округа. Саратов, 2008. С. 188.

40. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. 256 с.

41. Changes in serum TSH and free T4 during human sleep restriction / L. Kessler, A. Nedeltcheva, J. Imperial, P.D. Penev // Sleep. 2010. Vol. 33 (8). P. 1115–1118.

42. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels / W. Russell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. P. 124–132.

43. Милку Ш.М., Николау Г.И. Связь гормональных циркадных биоритмов с возрастом // Эндокринология сегодня. 1982. Т. 227. 246 с.

44. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans / G. Mazzoccoli [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2011. Vol. 25 (2). P. 249–257.

45. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы: руководство. СПб.: Питер, 2006. 365 с.

46. Subclinical thyroid disfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J.P. Walsh, A.P. Bremner, M.K. Bulsara [et al.] // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.

47. Случай влияния тиреоидных гормонов на возможность купирования пароксизма фибрилляции-трепетания предсердий / Ф.К. Рахматуллов, А.М. Бибарсова, Л.А. Бондаренко [и др.] // Вестник аритмологии (ВА). 2001. № 23. С. 69–70.

48. Изменение гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца под влиянием субклинической дисфункции щитовидной железы у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий / Ю.Б. Беляева, С. В. Прохорова, С. А. Пчелинцева [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII, № 1. С. 16–17.

Translit

1. Bolezni witovidnoj zhelezy / pod red. L.I. Bravermanna. M., 2000. S. 1–32.

2. Cherem H.J. The euthyroid sick syndrome / H.J. Cherem, H.H. Nellen, F.G. Barabejski [et al.] // Arch.Med. Res. 1992. Vol. 23. P. 143–147.

3. Maldonado L.S. Do thyroid function tests independently predict survival in the criti-cally ill? / L.S. Maldonado, G.H. Murata, J.M. Hershman, G.D. Braunstein // H-Thyroid. 1992. Vol. 2. P. 119–120.

4. Trombozy i antitromboticheskaja terapija pri aritmijah. 2-e izd., ispr. i dop. / D.A. Zatejwikov [i dr.]. M.: Praktika, 2011. 296 s.

5. Diagnostika i lechenie narushenij ritma serdca: obwie principy: ucheb. poso-bie / N.A. Novikova, M.Ju. Giljarov, M.G. Poltavskaja, A.L. Syrkin. Minsk: Izd-vo OOO «Belprint», 2006. 104 s.

6. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E.J. Benjamin [et al.] // Circulation. 1998. Vol. 98. P. 946–952.

7. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / S. S. Chugh [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 371–378.

8. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Manage-ment of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Associa-tion for Cardio-Thoracic Surgery) / A.J. Camm [et al.] // Eur. Heart J. 2010. P. 1–61.

9. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Nac-carelli [et al.] // Amer.J. Cardiol. 2009. Vol. 104. P. 1534–1539.

10. Klinicheskaja jendokrinolorija: ruk-vo. 3-e izd. / pod red. N.T. Starkovoj. SPb.: Piter, 2002. 576 s.

11. Jettinger O.A. Diagnostika i lechenie porazhenija serdca pri tireotoksikoze // Atmosfera: Novosti kardiologii. 2009. № 2. S. 14–20

12. The influence of subclinical hyperthyroidism on blood pressure, heart rate variability and incidence of arrhythmia / G.W. Kamisski, K. Makowski, D. Michalkiewicz [et al.] // Thy-roid. 2012. Vol. 234 (1). P. 125–130.

13. Cardiac consequences of clinical dysthyroidism. Pathophysiological, clinical, and epi-demiologic data / S. Vinzio [et al.] // Presse Med. 2005. Vol. 34. P. 1153–1160.

14. Hyperthyroidism and the Heart / Ch. Panagolis [et al.] // Hellenic J. Cardiol. 2008. Vol. 49. R. 169–170.

15. Zaharenko R.V. Klinicheskie aspekty zabolevanij witovidnoj zhelezy u paci-entov s kardial»noj patologiej // Dal»nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2010. T. 3. S. 18–22.

16. Diez J. Hyperthyroidism in patients older then 55 years: an analysis of the etiology and management // Gerontology. 2003. Vol. 49. P. 316–323.

17. Thyroid disorders in elderly patients / S. U. Rehman, D.W. Cope, A.D. Senseney [et al.] // South Med.J. 2005. Vol. 98. P. 543–549.

18. Danzi S. Thyroid hormone and the cardiovascular system / S. Danzi, I. Klein // Endo-crinol. 2004. Vol. 29 (3). P. 139–150.

19. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardi-ovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients / F. Chiche [et al.] // Athe-rosclerosis. 2008. Vol. 203 (1). P. 269–276.

20. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myo-cardialinfarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak, H.A. Pols, T.J. Visser [et al.] // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132 (4). P. 270–278.

21. Funkcional»noe sostojanie witovidnoj zhelezy i vyrazhennost» koronarnogo ateroskleroza u bol»nyh ishemicheskoj bolezn»ju serdca / A.R. Volkova, O.A. Berkovich, E.V. Shljahto [i dr.] // Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2010. T. 3, vyp. 2. S. 13–16.

22. Makusheva M.V., Kileĭnikov D.V. Arrhythmia and vegetative imbalance in hypothy-rosis patients. 2008. Vol. 80 (10). P. 34–36.

23. Galetta F., Franzoni F., Fallahi P. Changes in heart rate variability and QT dispersion in patients with overt hypothyroidism // Eur.J. Endocrinol. 2008. Vol. 158 (1). P. 85–90.

24. Moolman J.A. Thyroid hormone and the heart // Cardiovasc. J. S.-Afr. 2002. Vol. 13 (4). P. 159–163.

25. Khandelwal D., Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. 2012. Vol. 72 (1). P. 17–33.

26. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease / G. Iervasi, A. Pingitore, P. Landi [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 107. P. 708–713.

27. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low se-rum thyrotropin result: a 10-year cohort study / J.V. Parle, P. Maisonneuve, M.S. Sheppard [et al.] // Lancet. 2001. Vol. 358. P. 861–865.

28. Troshina E.A., Abdulhabirova F.M. Sindrom jeutireoidnoj patologii (Euthyroid sicksindrome) // Probl. jendokrinol. 2001. T. 47, № 6. S. 34–36.

29. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology: developed in collaboration with the Heart Fail-ure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of the Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Diskstein, A. Cohen-Solah, G. Filippatos [et al.] // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29 (19). P. 2388–2442

30. Mann D.L. Mechanism and model in heart failure // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 999–1008.

31. Pingitore A., Iervasi G. Thyroid (Dys) Function in Heart Failure: Is it a Potential Tar-get for Medical Treatment? // Vasc. Health Risk. Manag. 2005. Vol. 1 (2). P. 97–100.

32. Treating nonthyroidal illness syndrome in the critically ill patient: still a matter of con-troversy / G. Bello, G. Paliani, M.G. Annetta [et al.] // Curr. Drug. Targets. 2009. Vol. 10 (8). P. 778–787.

33. Thyroid hormone analogs for treatment of hypercholesterolemia and heart failure: past, present and future prospects / E. Morkin, P. Ladenson, S. Goldman [et al.] // J.Mol. Cell. Cardiol. 2004. Vol. 37. P. 1137–1146.

34. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyo-pathy / P. Moruzzi, E. Doria, P.G. Agostoni [et al.] // Amer.J. Med. 1996. Vol. 101. P. 461–467.

35. Coletta A.P., Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update from the Heart Failure So-ciety of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, beta-interferon study, BACH, and ATHENA // Eur.J. Heart Fail. 2009. Vol. 11 (2). P. 214–219.

36. Atrial fibrillation and the thyroid / P.S. C. Wong [et al.] // Heart. 1997. Vol. 78. P. 623–624.

37. Low triiodothyronine and exercise capacity in heart failure / M. Fontana, C. Passino, R. Poletti [et.al.] // Int.J. Cardiol. 2010. P. 347–351.

38. High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation / R.B. Tang [et al.] // Circ. J. 2010. Vol. 74 (7). P. 1316–1321.

39. Majskova E.A. Osobennosti strukturnyh izmenenij witovidnoj zhele-zy u bol»nyh IBS pri nalichii fibrilljacii predserdij / E.A. Majskova, Ju.G. Shvarc // Nastojawee i buduwee kardiologii: mater. Vtorogo s#ezda kardiologov Privolzhskogo federal»nogo okruga. Saratov, 2008. S. 188.

40. Dedov I.I., Dedov V.I. Bioritmy gormonov. M.: Medicina, 1992. 256 s.

41. Changes in serum TSH and free T4 during human sleep restriction / L. Kessler, A. Nedeltcheva, J. Imperial, P.D. Penev // Sleep. 2010. Vol. 33 (8). P. 1115–1118.

42. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thy-rotropin levels / W. Russell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. P. 124–132.

43. Milku Sh.M., Nikolau G.I. Svjaz» gormonal»nyh cirkadnyh bioritmov s voz-rastom // Jendokrinologija segodnja. 1982. T. 227. 246 s.

44. Neuro-endocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans / G. Mazzoccoli [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2011. Vol. 25 (2). P. 249–257.

45. Valdina E.A. Zabolevanija witovidnoj zhelezy: ruk-vo. SPb.: Piter, 2006. 365 s.

46. Subclinical thyroid disfunction as a risk factor for cardiovascular disease / J.P. Walsh, A.P. Bremner, M.K. Bulsara [et al.] // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2467–2472.

47. Sluchaj vlijanija tireoidnyh gormonov na vozmozhnost» kupirovanija paroksizma fibrilljacii-trepetanija predserdij / F.K. Rahmatullov, A.M. Bibarsova, L.A. Bondarenko [i dr.] // Vestnik aritmologii (VA). 2001. № 23. S. 69–70.

48. Izmenenie gemodinamicheskih i jelektrofiziologicheskih pokazatelej serdca pod vlijaniem subklinicheskoj disfunkcii witovidnoj zhelezy u bol»nyh IBS s pa-roksizmami fibrilljacii predserdij / Ju.B. Beljaeva, S. V. Prohorova, S. A. Pchelinceva [i dr.] // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010. T. HVII, № 1. S. 16–17.

УДК 616–074/-078:575.174.015.3 (045) Оригинальная статья

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CYP2D6 И CYP2C9, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ ЦИТОХРОМА Р-450, СО СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.Б. Бородулин *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра биохимии, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.В. Шевченко*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук;* ***Е.Н. Бычков —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и наркологии, кандидат медицинских наук;* ***А.Р. Киселев*** *— ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук;* ***О.В. Решетько*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра фармакологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***О.М. Посненкова*** *— ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***А.В. Саратцев*** *–ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, отдел биомедицинских исследований, младший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***О.Э. Лосев*** *— ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, отдел инновационной деятельности, интеллектуальной собственности и внедрения, начальник, кандидат медицинских наук.*

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF CYP2D6 AND CYP2C9 GENES ENCODING P-450 PROTEINS OF CYTOCHROME WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.B. Borodulin *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Biochemistry, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.V. Shevchenko*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***E.N. Bychkov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Psychiatry and Narcology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***A.R. Kiselev*** *— Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science;* ***O.V. Reshetko*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O.M. Posnenkova*** *— Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Center of New Informative Technologies in Cardiology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***A.V. Saratsev*** *— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, Department of Biomedical Research, Junior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***O.E. Losev*** *— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of Department of Innovation and Intellectual Property Introduction, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 31.10.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Бородулин В.Б., Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Киселев А.Р., Решетько О.В., Посненкова О.М., Саратцев А.В., Лосев О.Э. **Ассоциация полиморфизма генов CYP2D6 и CYP2C9, кодирующих белки цитохрома Р-450, со степенью артериальной гипертензии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 933–937.**

Полиморфизм генов семейства цитохрома Р-450 CYP2, кодирующих белки цитохромов Р-450, имеет важное значение для метаболизма гипотензивных препаратов. *Цель:* изучение ассоциаций носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и гена CYP2C9 со степенью АГ. *Материал и методы***.** Исследованы образцы ДНК лейкоцитов крови 150 больных АГ без ассоциированных клинических состояний (56% женщин) в возрасте 20–59 лет. Для изучения полиморфизма генов использовался фармакогенетический биочип, разработанный в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН. Сравнение частот встречаемости признаков выполняли на основе критерия Хи-квадрат. *Результаты***.** Выявлено, что гомозиготы по мутантным аллелям A1075C, C430T гена CYP2C9 и G1934A гена CYP2D6 достоверно чаще встречаются среди больных с III степенью АГ (p<0,01). *Заключение.* Исследования генов системы цитохрома Р-450 имеют важное клиническое значение для рационализации фармакотерапии АГ. Повышенная частота встречаемости мутантных аллелей генов CYP2D6 и CYP2C9 у больных с III степенью АГ требует особого внимания врача к проблеме эффективности и безопасности применения гипотензивных препаратов у данных пациентов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия, фармакогенетика, цитохром Р-450, биочип.

Borodulin V.B., Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Kiselev A.R., Reshetko O.V., Posnenkova O.M., Saratsev A.V., Losev O.E. **Association of polymorphism of CYP2D6 and CYP2C9 genes encoding P-450 proteins of cytochrome with arterial hypertension // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 933–937.**

Gene polymorphisms of cytochrome P-450 CYP2 encoding proteins of cytochrome P-450 are essential for antihypertensive drugs metabolism. *Purpose:* We study the associations of functionally defective allele variants of CYP2D6 gene and CYP2C9 gene with the degree of arterial hypertension (AH). *Materials and methods:* Samples of DNA of leukocytes of blood of 150 patients with AH without the associated clinical conditions (56% of women) at the age of 20–59

years have been investigated. For the study of polymorphism of genes the pharmacogenetic biochip developed in the Institute of Molecular Biology n.a. V.A. Engelgardt has been used. Comparison of frequencies of occurrence of signs has been carried out on the basis of chi-square criterion. *Results:* It has been revealed that homozygotes by mutant A1075C, C430T alleles of CYP2C9gene and G1934A of CYP2D6 gene have been significantly more common among patients with hypertension III (p=0.01). *Conclusion:* The research works on genes of system of P-450 cytochrome have important clinical value for rationalization of pharmacotherapy of hypertension. The increased frequency of occurrence of mutant allele of CYP2D6 and CYP2C9 genes in patients with hypertension III requires special attention to the problem of efficiency and safety of application of hypotensive drugs for the patients.

Key words: gene polymorphism, hypertension, pharmacogenetics, cytochrome P-450, biochip.

Введение. Количество пациентов, страдающих от артериальной гипертензии (АГ) и погибающих от ее осложнений, стремительно увеличивается с каждым годом, несмотря на достижения современной кардиологии. Распространенность АГ в мире увеличивается в среднем на 3–4 % в год, что соответствует масштабам эпидемии [1]. Основные причины неэффективности фармакотерапии АГ следующие: поздняя выявляемость АГ, трудности изменения образа жизни, низкая приверженность больного к лечению, а также сложность выбора оптимального антигипертензивного препарата в каждом конкретном случае [2]. Реакция пациента на гипотензивную терапию индивидуальна и определяется целым комплексом молекулярно-генетических, демографических, биохимических и физиологических механизмов. Изучение молекулярно-генетических и биохимических факторов, влияющих на эффективность и безопасность гипотензивной фармакотерапии, — чрезвычайно важный шаг на пути к персонализированной терапии данного заболевания.

Большая потребность в фармакогенетических анализах привела к появлению новых технологий, позволяющих считывать и обрабатывать большие объемы биологической информации. Активно внедряется в клиническую медицину методика, разработанная в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, основанная на гибридизации в микроячейках биологического чипа [3]. Технология анализа генетического полиморфизма предполагает предварительную мультиплексную амплификацию фрагментов ДНК с использованием флуоресцентно меченых праймеров и добавление меченого продукта на биочип, где происходит его гибридизация с иммобилизированными в геле зондами. Принцип действия биологических чипов основан на способности комплементарных оснований образовывать химические связи. В ходе реакции происходит взаимодействие комплементарных цепей ДНК: одна из них (ДНК-проба) с известной последовательностью нуклеотидов зафиксирована на подложке (пластине), а другая одноцепочечная ДНК-мишень (зонд), меченная флуоресцентной меткой, вносится в ДНК-чип. Ячейки с иммобилизованными зондами располагаются на планшете упорядоченными рядами, причем каждая ячейка содержит уникальный индивидуальный зонд и является индивидуальной пробиркой для проведения реакции. Специальное программное обеспечение «ImageWare» вычисляет интенсивности флуоресцентных сигналов в ячейках, определяет, в каких ячейках образовались устойчивые комплексы [4]. Данный метод позволяет анализировать несколько десятков полиморфных вариантов с высокой точностью. Использование биологических микрочипов как метода анализа генома имеет существенные преимущества при изучении патогенетических механизмов эссенциальной АГ, а также дает важную информацию о способности организма пациента метаболизировать те или иные антигипертензивные препараты.

Методика с использованием биочипов идеально подходит для определения определенных генетических мутаций при исследовании больших когорт больных АГ, так как данная технология удобна в работе и, что немаловажно, экономически выгодна.

Ведущую роль в метаболизме лекарственных средств играют ферменты системы биотрансформации (цитохром Р-450), для которых характерен высокий уровень полиморфизма генов, кодирующих соответствующие ферменты. В геноме человека генетический полиморфизм в большинстве процентов случаев обусловлен однонуклеотидными заменами — SNP (от англ. single nucleotide polymorphism) [5]. Полиморфизм генов может отражаться на эффективности антигипертензивной терапии за счет модификации метаболизма препаратов, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов, на которые они воздействуют. В настоящее время активно изучают влияние полиморфизма генов семейства Р-450 CYP2 (в частности, генов CYP2D6 и CYP2C9) на индивидуальную чувствительность к гипотензивным препаратам, так как именно изоферменты этого семейства участвуют в метаболизме основных препаратов, применяющихся в настоящее время для лечения АГ.

Цель исследования: изучение ассоциаций носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и гена CYP2C9 со степенью АГ.

Методы. Группу обследованных составили 150 больных АГ без ассоциированных клинических состояний (56 % женщин) в возрасте от 20 до 59 лет. Диагноз АГ устанавливался до включения в исследование на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины заболевания, факторов риска, данных клинического, лабораторного и инструментального методов обследования, согласно рекомендациям ВНОК 2010 г. Проводились стандартное клинико-инструментальное обследование пациентов, а также ряд дополнительных биохимических и генетических (исследовались образцы ДНК) анализов. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты по степени АГ были разделены на 3 группы: 1-я группа — больные с I степенью АГ (40 человек); 2-я группа — больные со II степенью АГ (46 человек); 3-я группа — с III степенью АГ (64 человека).

Для изучения полиморфизма генов биотрансформации использовался фармакогенетический биочип, разработанный в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН [3]. Данный биочип позволяет определять полиморфизмы следующих генов биотрансформации: CYP1A1 (WT), CYP2C19 (G681A), CYP2C9 (A1075C, C430T), CYP2D6 (DelA2637, G1934A), GSTM1 (Del), GSTT1 (Del), NAT2 (T341C, C481T, G590A, G857A), MTHFR (C677T, A1298C). Указанная тест-система зарегистрирована

Ответственный автор: Шевченко Ольга Валерьевна.
Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 669840.
E-mail: shevchenkoov@inbox.ru

Федеральной службой Росздравнадзора и разрешена к применению в клинической диагностике.

В качестве биологического материала в исследовании использовалась периферическая кровь. При этом из лейкоцитов выделяли ДНК с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США) в соответствии с инструкцией производителя. Всего было получено 150 образцов биологического материала (по одному на каждого пациента).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета Statistica 6.1. Сравнение частот встречаемости признаков выполняли на основе критерия Хи-квадрат.

Результаты. В исследовании из 150 изученных образцов ДНК по полиморфизму гена CYP2D6 лишь в 8% образцов обнаружен генотип A/A по аллельному варианту G1934A, в 60% образцов — генотип G/A, в 32% образцов — генотип G/G. По аллелю DelA2637 в 12% образцов обнаружен генотип DelA (табл. 1). Отметим, что генотипы A/A (G1934A) или DelA (DelA2637) ассоциированы со сниженной активностью или полном отсутствием синтеза белков цитохромов P-450 у носителей [6]. Носительство «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6 может сопровождаться увеличением риска нежелательных реакций при применении антигипертензивных препаратов группы β-адреноблокаторов и других фармакологических групп.

Таблица 1

Распределение полиморфизмов гена CYP2D6 в группе больных АГ, n=150

Полиморфизм CYP2D6	DelA2637 (-/-)		G1934A		
	A	Del A	G/G	G/A	A/A
Кол-во пациентов, n (%)	132 (88%)	18 (12%)	48 (32%)	90 (60%)	12 (8%)

При изучении полиморфизма гена CYP2C9 по аллельному варианту A1075C генотип C/C был выявлен в 10% образцов ДНК. Генотип T/T по аллельному варианту C430T данного гена идентифицирован в 13% образцов (табл. 2). У пациентов с подобными генотипами может иметь место замедление биотрансформации антагонистов рецепторов ангиотензина.

Таблица 2

Распределение полиморфизмов гена CYP2C9 в группе больных АГ, n=150

Полиморфизм CYP2C9	A1075C			C430T		
	A/A	A/C	C/C	C/C	C/T	T/T
Кол-во пациентов, n (%)	51 (34%)	84 (56%)	15 (10%)	52 (35%)	78 (52%)	20 (13%)

Изучено распределение полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP2D6 среди больных АГ с разной степенью повышения артериального давления (рис. 1). Частота встречаемости аллельного варианта C/C (A1075C) гена CYP2C9 среди больных с I, II и III степенью АГ составила 28, 40 и 62% соответственно. Частота встречаемости аллельного варианта T/T (C430T) гена CYP2C9 среди больных с I, II и III степенью АГ составила 22, 43 и 70% соответственно. Варианты DelA (DelA2637) и A/A (G1934A) гена CYP2D6 встречались с частотой 28, 65, 47 и 15, 25, 60% соответственно у больных I, II, III степенью АГ. Выявлено, что «медленные» метаболизаторы (гомозиготы по мутантным аллелям A1075C, C430T гена CYP2C9 и G1934A гена CYP2D6) статистически значимо чаще встречаются среди больных с III степенью АГ ($p<0,01$). Для аллеля DelA (DelA2637) гена CYP2D6 такой закономерности не обнаружено.

Обсуждение. β-адреноблокаторы и блокаторы ангиотензиновых рецепторов в настоящее время широко применяются в терапии АГ. Препараты дан-

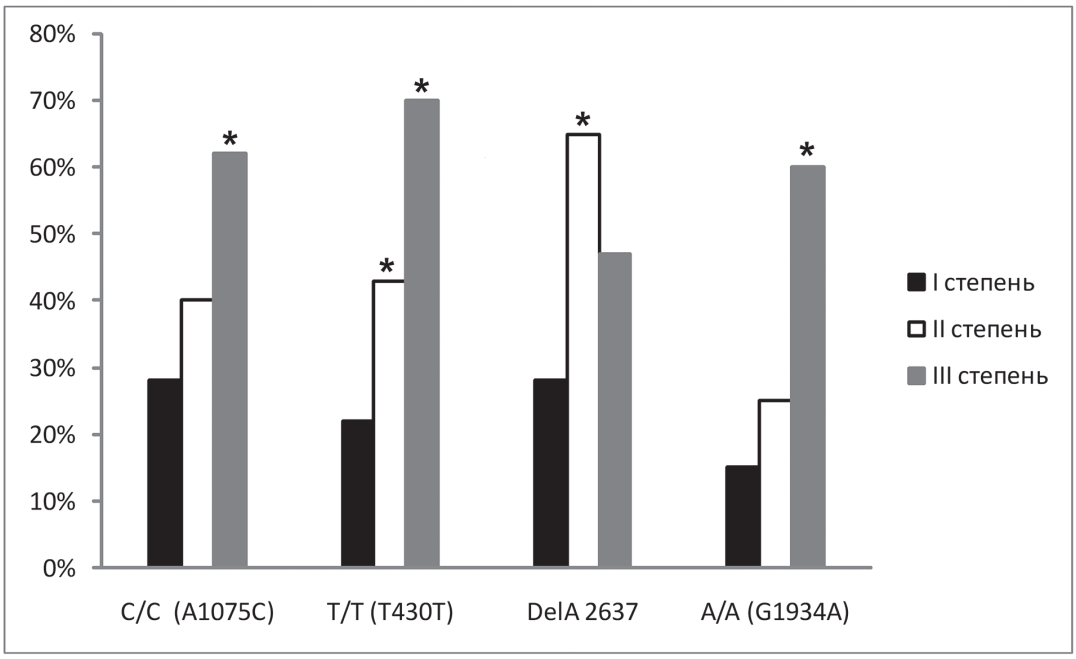


Рис. 1. Распределение полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP2D6 среди больных с разной степенью повышения АГ.
Примечание: * — статистически значимые ($p<0,05$) отличия от двух других подгрупп.

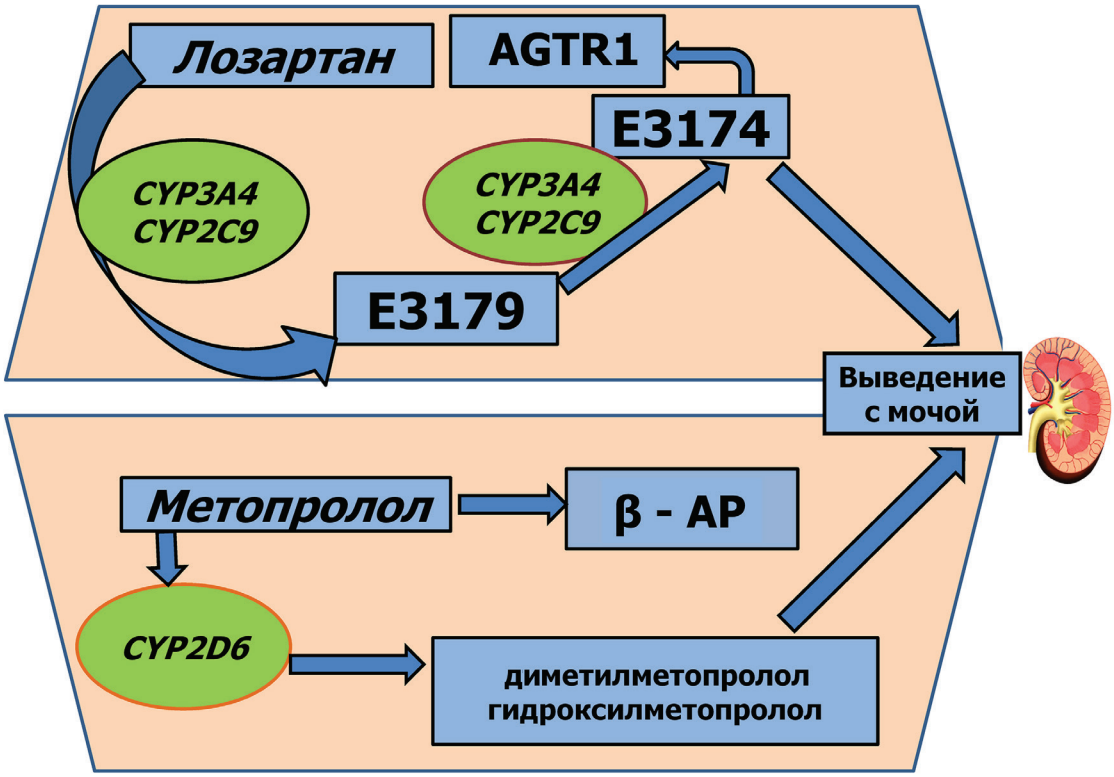


Рис. 2. Участие ферментов биотрансформации цитохрома P450 в метаболизме лозартана и метопролола.
Примечание: AGTR1 — рецептор 1-го типа к ангиотензину II, β-АР — β-адренорецептор, E3174 — активный метаболит лозартана, CYP3A4 — изофермент цитохрома P-4503A4, CYP2C9 — изофермент цитохрома P-4502C9, CYP2D6 — изофермент цитохрома P-4502D6.

ных групп метаболизируются в организме с помощью ферментов семейства цитохрома P450 (рис. 2).

Главным метаболизатором антагонистов рецепторов ангиотензина — лозартана и ирбесартана является цитохром P4502C9 (CYP2C9) — один из ферментов системы детоксикации организма от ксенобиотиков [5]. Анализ полиморфизма гена CYP2C9 стал первым генетическим тестом, официально одобренным в августе 2007 г. Комитетом FDA. Особенно важным для клинической фармакогенетики является тестирование полиморфизма гена CYP2C9, локализованного в локусе 10q24. В отечественной популяции, по данным О.А. Gra и соавторов [7], количество индивидов со сниженной активностью данного фермента составляет 20%. Проведено небольшое количество исследований, посвященных влиянию полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику антагонистов рецепторов ангиотензина. Известно, что с помощью CYP2C9 с образованием промежуточного альдегида (EXP-3179) лозартан метаболизируется до активного метаболита EXP-3174, который обнаруживается в моче. Есть исследования, показывающие, что носительство аллельных вариантов C/C (A1075C) и T/T (C430T) гена CYP2C9 приводит к нарушению образования активного метаболита лозартана EXP-3174 за счет снижения активности CYP2C9 [8].

Цитохром 2D6 (CYP2D6) является одним из ферментов системы очистки организма от ксенобиотиков, участвует в метаболизме большого количества лекарственных препаратов, в том числе липофильных (метопролол, пропранолол, карведилол, тимолол, талинолол) и липофильно-гидрофильных (бисопролол, пиндолол, целипролол) β-адреноблокаторов. При этом эффективность β-адреноблокаторов характеризуется значительной индивидуальной изменчивостью [9], которая может быть обусловлена в том числе полиморфизмом гена CYP2D6 [5]. При исследовании здоровых доноров было показано, что средние концентрации метопролола в плазме крови могут отличаться более чем в 10 раз между группами с нормальной и с пониженной метаболической активностью фермента CYP2D6 [10].

Несмотря на то что за последние годы выполнено множество исследований, посвященных изучению влияния носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 на фармакокинетику β-адреноблокаторов [11, 12], единой точки зрения по этому вопросу не существует. Очевидно, что полиморфизм гена CYP2D6 существенно влияет на фармакокинетику некоторых β-адреноблокаторов, что связано с замедлением их биотрансформации, а значит, и побочными реакциями. Принимая во внимание, что, по нашим данным, около 10–13% больных АГ относятся к «медленным» метаболизаторам по этому ферменту, очевидна необходимость в генетическом тестировании гена CYP2D6 при обследовании указанных пациентов. Клиническое значение данного метода состоит прежде всего в том, что при обнаружении дефектного аллельного варианта гена CYP2D6, в целях предупреждения побочных реакций β-адреноблокаторов, необходимо начинать лечение с минимальных доз либо вообще отказаться от препаратов этой группы.

Выявленная в нашем исследовании ассоциация III степени повышения артериального давления у больных АГ с повышенной частотой встречаемости аллелей генов CYP2D6 и CYP2C9, приводящих в нарушению метаболизма гипотензивных препаратов, требует особого внимания со стороны кардиологов. Наличие подобных генетических мутаций

может обусловить значительное снижение эффективности гипотензивного лечения (в частности, β-адреноблокаторами и блокаторами ангиотензиновых рецепторов) и повышение частоты побочных эффектов.

Заключение. Исследования генов системы цитохрома Р-450 имеют важное клиническое значение для индивидуализации лечения больных АГ, в частности для выбора наиболее оптимальных антигипертензивных препаратов (например, β-адреноблокаторов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и их доз для эффективной и безопасной фармакотерапии. Повышенная частота встречаемости мутантных аллелей генов CYP2D6 и CYP2C9 у больных с III степенью АГ требует особого внимания врача к проблеме эффективности и безопасности применения у данных пациентов гипотензивных препаратов.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования О.В. Шевченко и не имеет коммерческой заинтересованности физических или юридических лиц. Возможность изучения полиморфизма генов в ходе исследования была предоставлена ООО «Геночип» (г. Саратов).

Библиографический список

1. Global burden of hypertension: analysis of worldwide / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Renoylds [et al.] // Lancet. 2005. Vol. 365. С. 217–223.

2. Костюкевич О.И. Терапия артериальной гипертензии: трудности, с которыми сталкивается практикующий врач, и пути их преодоления // Российский медицинский журнал. 2010. № 9. С. 560–565.

3. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации / А.С. Глотов, Т.В. Наседкина, Т.Э. Иващенко [и др.] // Мол. биол. 2005. Т. 39, № 3. С. 403–412.

4. Технология гидрогелевых биочипов и ее применение в медицинской лабораторной диагностике / Д.А. Грядунов, Д.В. Зименков, В.М. Михайлович [и др.] // Медицинский алфавит. Лаборатория. 2009. № 3. С. 10–14.

5. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С. В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.

6. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacyinhypertension / I. Zineh, A.L. Beitelshees, A. Gaedigk [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 76, Iss. 6. P. 536–544.

7. Polymorphisms in xenobiotic: metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non Hodgkin»s lymphoma in adult Russian patients / O.A. Gra, A.S. Glotov, E.A. Nikitin [et al.] // American Journal of Hematology. 2008. Vol. 83, № 4. P. 279–287.

8. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 71. P. 89–98.

9. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.; СПб: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2002. 926 с.

10. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes / J. Huang, S. K. Chuang, C.L. Cheng [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 65. Iss. 4. P. 402–407.

11. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects / H. Wuttke, T. Rau, R. Heide [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72, Iss. 4. P. 429–437.

12. Полиморфный маркер G1846A ген CYP2D6 не ассоциирован с развитием нежелательных лекарственных реакций при применении метопролола у больных со стенокардией напряжения / Р.Е. Казаков, И.В. Игнатьев, Г.В. Раменская [и др.] // Медицинская генетика. 2008. № 9. С. 32–39.

Translit

1. Global burden of hypertension: analysis of worldwide / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Renoylds [et al.] // Lancet. 2005. Vol. 365. S. 217–223.

2. Kostjukevich O.I. Terapija arterial»noj gipertenzii: trudnosti, s kotorymi stalkivaetsja praktikujuwij vrach, i puti ih preodolenija // Rossijskij medicinskij zhurnal. 2010. № 9. S. 560–565.

3. Sozdanie biochipa dlja analiza polimorfizma v genah sistemy biotransformacii / A.S. Glotov, T.V. Nasedkina, T.Je. Ivawenko [i dr.] // Mol. biol. 2005. T. 39, № 3. S. 403–412.

4. Tehnologija gidrogelevyh biochipov i ee primenenie v medicinskoj laboratornoj diagnostike / D.A. Grjadunov, D.V. Zimenkov, V.M. Mihajlovich [i dr.] // Medicinskij alfavit. Laboratorija. 2009. № 3. S. 10–14.

5. Metabolizm lekarstvennyh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoj mediciny / V.G. Kukes, S. V. Grachev, D.A. Sychev, G.V. Ramenskaja. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 304 s.

6. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacyinhypertension / I. Zineh, A.L. Beitelshees, A. Gaedigk [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 76, Iss. 6. P. 536–544.

7. Polymorphisms in xenobiotic: metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non Hodgkin»s lymphoma in adult Russian patients / O.A. Gra, A.S. Glotov, E.A. Nikitin [et al.] // American Journal of Hematology. 2008. Vol. 83, № 4. P. 279–287.

8. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 71. P. 89–98.

9. Metelica V.I. Spravochnik po klinicheskoj farmakologii serdechno-sosudistyh lekarstvennyh sredstv. 2-e izd., pererab. i dop. M.; SPb: ZAO «Izdatel»stvo BINOM», «Nevskij dialekt», 2002. 926 s.

10. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes / J. Huang, S. K. Chuang, C.L. Cheng [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 1999. Vol. 65. Iss. 4. P. 402–407.

11. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects / H. Wuttke, T. Rau, R. Heide [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72, Iss. 4. P. 429–437.

12. Polimorfnyj marker G1846A gen CYP2D6 ne associirovan s razvitiem nezhelatel»nyh lekarstvennyh reakcij pri primenenii metoprolola u bol»nyh so stenokardiej naprjazhenija / R.E. Kazakov, I.V. Ignat»ev, G.V. Ramenskaja [i dr.] // Medicinskaja genetika. 2008. № 9. S. 32–39.

УДК 616. 348–002. 44: 577. 11 /. 12] — 074 (045) Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЛЕКТИНОВ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

***А.А. Маркова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; **Е.И. Кашкина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **Г.Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук.*

EXPRESSION OF LECTINS IN NONSPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

A.A. Markova *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Therapeutic Faculty, Post-graduate;* ***E.I. Kashkina*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***G.N. Maslyakova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 31.08.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Маркова А.А., Кашкина Е.И., Маслякова Г.Н. **Особенности экспрессии лектинов при неспецифическом язвенном колите // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 937–942.**

Цель: провести анализ экспрессии лектинов в слизистой оболочке толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) в зависимости от длительности, тяжести заболевания, локализации и активности воспалительного процесса. *Материал и методы.* Обследовано 48 пациентов с НЯК и 15 практически здоровых людей. В слизистой оболочке толстой кишки определялась экспрессия специфических лектинов. *Результаты.* У практически здоровых людей не отмечалось экспрессии изучаемых лектинов. У больных НЯК имелись различия в экспрессии лектина завязей пшеницы. *Заключение.* У больных НЯК установлена зависимость экспрессии лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину от тяжести течения и активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, лектины.

Markova A.A., Kashkina E.I., Maslyakova G.N. **Expression of lectins in nonspecific ulcerative colitis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 937–942.**

Purpose: To analyze the expression of lectins in mucosa of a colon in patients with ulcerative colitis (UC), depending on the duration, severity, location and activity of the inflammatory process. *Materials and methods:* A total of 48 patients with ulcerative colitis and 15 healthy people have been examined. The expression of specific lectins has been determined in mucosa of colon. *Results:* In healthy patients the expression of the studied lectins has not been observed. In patients with ulcerative colitis there have been differences in the expression of the wheat ovaries lectin. *Conclusion:* In patients with ulcerative colitis the dependence of expression of the wheat ovaries lectin, WGA-isotropic to N-acetylglucosamine, on the severity and activity of the inflammatory process has been determined.

Key words: nonspecific ulcerative colitis, lectins.

Введение. В настоящее время изменения в структуре и функциях клеточных мембран рассматриваются как одно из основных звеньев в патогенезе различных заболеваний. Основой структуры клеточной поверхности является мембрана, в состав которой входят липиды, липопротеиды, гликопротеиды, гликолипиды, к их числу относятся интегральные белки, имеющие на внешней стороне мембраны своеобразные олигосахаридные последовательности. Наиболее часто в состав олигосахаридов входят следующие моносахариды: глюкоза (Glc), N-ацетилглюкоза (NAcGlc), галактоза (Gal), N-ацетилгалактоза (NAcGal), манноза (Man), фукоза (Fuc), N-ацетилнейраминовая или сиаловая кислота (NAcNeu). Специфическими маркерами этих гликоконъюгатов являются лектины — белки, не относящиеся к классу иммунных, способные к обратимому связыванию с углеводной частью гликоконъюгатов без нарушения ковалентной структуры любых из узнаваемых гликозильных лигандов [1]. Олигосахариды мембранных белков служат своеобразными лигандами для связывания с лектинами, вызывая разнообразные эффекты в процессах функционирования клетки. За последние годы выявлены многочисленные типы углеводсвязывающих белков в тканях, биологических жидкостях и на поверхности клеток человека и животных, содержание которых в организме может изменяться при патологических состояниях [2–4]. Различной сложности углеводные структуры, экспрессированные на поверхности клеток, являются составной частью клеточных рецепторных систем, участвующих в процессах молекулярного узнавания и трансмембранной сигнализации [5–7]. Основными преимуществами метода лектиновой гистохимии в сравнении с традиционными методиками гистохимии углеводов, являются высокая чувствительность и селективность, возможность использования на ультраструктурном, клеточном и тканевом уровнях, для прижизненных исследований тканевых структур. Лектины позволяют получить информацию о топографии гликопротеинов в тканях и на поверхности клеток и дают представление о химической структуре выявленных углеводных групп, информируют о подвижности мембранных рецепторов, влияют на транспортные и другие внутриклеточные процессы [8–10].

Цель исследования: провести анализ экспрессии лектинов в слизистой оболочке толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) в зависимости от длительности, тяжести заболевания, локализации и активности воспалительного процесса.

Методы. Исследование проводилось на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. Основную группу составили 48 пациентов с НЯК в возрасте от 20 до 66 лет (24 женщины и 24 мужчины), группу сравнения — 15 практически здоровых людей. Для обследования пациентов использовались клинические, лабораторные, эндоскопические, морфологические методы с изучением биоптатов слизистой оболочки толстой кишки с помощью лектиновой гистохимии.

Пациенты с НЯК были разделены на группы в зависимости от степени тяжести клинических проявлений, длительности заболевания, локализации и активности воспалительного процесса.

С помощью использования меченых пероксидазой лектинов проводилось окрашивание биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у практически здоровых людей и у больных НЯК. Применялись следующие лектины: завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину и бобовника анагиралистного LAL-тропного к б-L-фукозе (б — LFuc). В клетках поверхностного эпителия и в эпителии желез слизистой оболочки толстой кишки определялись интенсивность экспрессии (слабая, умеренная и выраженная) и процент экспрессирующих клеток в эпителии желез (количество окрашенных клеток от общего их коли-

Ответственный автор — Маркова Анна Александровна.
Адрес: 410019, г. Саратов, 2-й Магнитный проезд, д. 40, кв. 36.
Тел.: 89271656405
E-mail: markova-ann@yandex.ru

чества: до 50% прореагировавших клеток, от 50 до 80% и 80–100%).

Полученные в результате исследования данные обработаны с использованием статистического пакета программ «Excel» и «Statistica».

Для сравнения двух групп по качественному признаку применялся тест Манна — Уитни. В результате статистической обработки данных получены следующие результаты.

Результаты. У практически здоровых людей ни в одном случае не отмечалось экспрессии лектинов, как завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину (рис. 1), так и бобовника анагиралистного LAL-тропного к б-L-фукозе (б — LFuc).

У пациентов с НЯК только в четырех случаях из 48 наблюдалась отрицательная реакция при использовании лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину. Следует отметить, что во всех четырех случаях это был дистальный колит с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет, имеющий легкое течение и I степень эндоскопической активности.

Остальные пациенты с НЯК в зависимости от длительности заболевания были разделены на 3 группы: с длительностью заболевания до 1 года (n=12), от 1 года до 5 лет (n=14) и более 5 лет (n=18).

Все пациенты в зависимости от степени тяжести течения заболевания были разделены на группы согласно классификации Truelove и Witts (1955 г.). У шести больных отмечалось легкое течение заболевания, у 34 — средней степени тяжести, у четырех — тяжелое.

По локализации воспалительного процесса дистальный колит наблюдался у 12 человек, левосторонний у 20 и тотальный в 12 случаях.

В зависимости от эндоскопической активности заболевания больные распределены на 3 группы: I степень активности была установлена у 14 пациентов, II степень — у 24 и III степень — у шести.

При НЯК экспрессия бобовника анагиралистного LAL-тропного к б-L-фукозе (б — LFuc) отсутствовала (рис. 2), однако имелись различия в экспрессии лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину.

Результаты исследования экспрессии лектина в зависимости от длительности заболевания НЯК представлены в табл. 1.

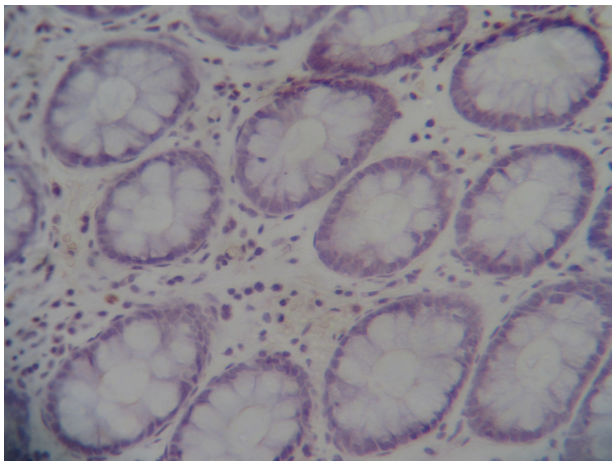


Рис. 1. Отрицательная реакция WGA в клетках железистого эпителия у здоровых людей. Метод иммуногистохимии. Ув. 200

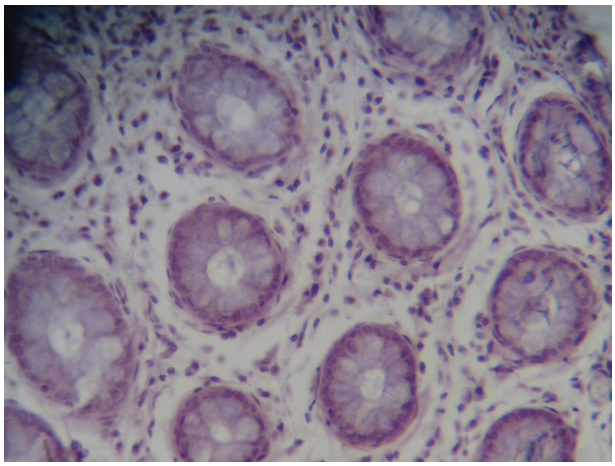


Рис. 2. Отрицательная реакция LAL в клетках железистого эпителия у больных НЯК. Метод иммуногистохимии. Ув. 200

Как видно из табл. 1, у 83% больных с длительностью заболевания до 1 года экспрессия наблюдалась практически во всех клетках железистого эпителия

Таблица 1

Результаты экспрессии лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину у больных НЯК с различной длительностью заболевания

Длительность заболевания (% экспрессии)						
	n	%	n	%	n	%
До 50%	-	-	2	14	2	11
50–80%	2	17	4	28	10	55
80–100%	10	83	8	58	6	34
Интенсивность экспрессии WGA в поверхностном эпителии						
Слабая	-	-	-	-	-	-
Умеренная	4	33	8	57	6	34
Выраженная	8	67	6	43	12	66
Интенсивность экспрессии WGA в эпителии желез						
Слабая	2	16	2	14	2	11
Умеренная	6	50	8	57	16	55
Выраженная	4	34	4	29	6	34

Таблица 2

Результаты экспрессии лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину у больных НЯК с различной степенью тяжести заболевания

Течение (% экспрессии)	Легкое		Средней степени		Тяжелое	
	n	%	n	%	n	%
До 50%	4	67	-	-	-	-
50–80%	2	33	14	41	-	-
80–100%	-	-	20	59	4	100
	До 1 года	От года до 5 лет	Более 5 лет			
Интенсивность экспрессии WGA в поверхностном эпителии						
Слабая	-	-	-	-	-	-
Умеренная	2	33	22	65	-	-
Выраженная	4	67	12	35	4	100
Интенсивность экспрессии WGA в железистом эпителии						
Слабая	4	67	2	5	-	-
Умеренная	2	33	22	65	-	-
Выраженная	-	-	10	30	4	100

(80–100%). С увеличением длительности заболевания процент пациентов с такой же выраженностью экспрессии снижался до 58% во второй группе и до 34% в третьей группе с продолжительностью заболевания более 5 лет. Зависимости выраженности экспрессии в поверхностном эпителии от продолжительности заболевания не выявлено. Интенсивность экспрессии в поверхностном эпителии во всех случаях была умеренно выраженной или выраженной, слабая экспрессия не наблюдалась ни в одном случае. В группах с различной длительностью заболевания не выявлялось закономерности по интенсивности экспрессии в эпителии желез.

Из табл. 2 видно, что при легком течении заболевания у 67% больных экспрессия наблюдалась менее чем в 50% эпителиальных клетках желез. В остальных случаях экспрессия обнаруживалась не более чем в 80% клеток. При средней степени тяжести уже в 59% случаев, а при тяжелом течении в 100% случаев отмечался высокий процент экспрессирующих клеток (рис. 3).

По интенсивности экспрессии в поверхностном эпителии закономерности выявлено не было, однако у пациентов с тяжелым течением во всех случаях наблюдалась экспрессия до 100% клеток.

Следует отметить, что интенсивность экспрессии в железистом эпителии нарастала с увеличением тяжести течения и при тяжелом течении во всех случаях была выраженной в 100% случаев.

При анализе показателей в зависимости от объема поражения кишки различий по интенсивности экспрессии и количеству экспрессирующих клеток в железистом эпителии различий не выявлено, однак, наблюдалось уменьшение интенсивности экспрессии в поверхностном эпителии при распространении воспалительного процесса в проксимальные отделы кишки (табл. 3).

Как видно из табл. 4, при I степени активности НЯК более чем в половине случаев экспрессия наблюдалась в 50–80% клеток железистого эпителия, лишь в 15% случаев окрашивались все клетки. При II и III степенях активности наблюдался самый высокий процент экспрессии клеток (от 80 до 100%) более чем в половине случаев.

По интенсивности экспрессии клеток поверхностного эпителия различий между группами больных с I и II степенями активности не выявлено, у больных с III степенью активности наблюдалась только выраженная интенсивность экспрессии. Отмечалось увеличение количества клеток с выраженной интенсивностью экспрессии и при нарастании активности заболевания.

Обсуждение. При сравнительном анализе интенсивности экспрессии лектина завязей пшеницы в клетках поверхностного эпителия статистически значимых различий между группами в зависимости от длительности, тяжести течения НЯК не получено. Имелись различия в интенсивности экспрессии в поверхностном эпителии между пациентами с дистальным и тотальным колитом ($p \leq 0{,}001$) и левосторонним и тотальным колитом ($p \leq 0{,}004$). Кроме этого, имелись различия в экспрессии лектина завязей пшеницы между пациентами со II и III степенями эндоскопической активности ($p \leq 0{,}02$).

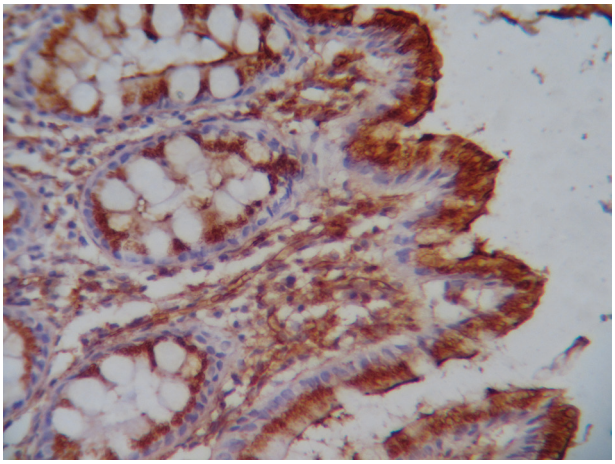


Рис. 3. Выраженная экспрессия WGA в клетках поверхностного и железистого эпителия. Метод иммуногистохимии. Ув. 200

Таблица 3

Результаты экспрессии лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину у больных НЯК в зависимости от локализации воспалительного процесса

Локализация (% экспрессии)	Дистальный		Левосторонний		Тотальный	
	n	%	n	%	n	%
До 50%	2	16	2	10	-	-
50–80%	6	50	4	20	6	50
80–100%	4	34	14	70	6	50
Интенсивность экспрессии WGA в поверхностном эпителии						
Слабая	-	-	-	-	-	-
Умеренная	2	17	6	30	10	83
Выраженная	10	83	14	70	2	17
Интенсивность экспрессии WGA в железистом эпителии						
Слабая	2	17	4	20	-	-
Умеренная	4	33	10	50	10	83
Выраженная	6	50	6	30	2	17

Таблица 4

Результаты экспрессии лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину у больных НЯК в зависимости от степени эндоскопической активности заболевания

Активность (% экспрессии)	I		II		III	
	n	%	n	%	n	%
До 50%	4	28	-	-	-	-
50–80%	8	57	6	25	2	34
80–100%	2	15	18	75	4	66
Интенсивность экспрессии WGA в поверхностном эпителии						
Слабая	-	-	-	-	-	-
Умеренная выраженная	6 8	43 57	12 12	50 50	–6	–100
Интенсивность экспрессии WGA в железистом эпителии						
Слабая	4	28	4	17	-	-
Умеренная	8	57	14	58	2	34
Выраженная	2	15	6	25	4	66

При анализе интенсивности окрашивания в железах выявлены значимые различия между группами в зависимости от степени тяжести между легким течением и средней степени ($p \leq 0{,}001$), легким и тяжелым ($p \leq 0{,}006$), средней степенью и тяжелым течением ($p \leq 0{,}008$). Отмечались различия в экспрессии лектина завязей пшеницы у пациентов с I и III степенями эндоскопической активности ($p \leq 0{,}01$).

Анализ количества экспрессирующих клеток в железах слизистой оболочки между различными группами больных показал, что достоверное различие имелось между следующими группами: при длительности заболевания до 1 года и более 5 лет ($p \leq 0{,}007$); легкой и средней степени тяжести обострения ($p \leq 0{,}0002$), легкой и тяжелой степени ($p \leq 0{,}06$); I и III степенями ($p \leq 0{,}01$), а также I и II степенями эндоскопической активности ($p \leq 0{,}0001$).

Выводы:

1. У практически здоровых людей отсутствует экспрессия лектинов завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину и бобовника анагиралистного LAL-тропного к б-L-фукозе (б — LFuc).

2. У пациентов с НЯК отсутствует экспрессия бобовника анагиралистного LAL-тропного к б-L-фукозе (б — LFuc).

3. Имеются статистически значимые различия в экспрессии лектина завязей пшеницы WGA-тропного к N-ацетилглюкозамину у больных НЯК в зависимости от тяжести течения заболевания и активности воспалительного процесса, что может быть связано с изменениями в структуре клеточных мембран эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки при НЯК.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России «Фундаментальные и клинические аспекты этиопатогенеза, профилактики и создания новых технологий диагностики, лечения и организации специализированной помощи больным терапевтического профиля». Номер государственной регистрации 01200959764.

Библиографический список

1. Игнатов В.В. Углеводузнающие белки — лектины // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 2. С. 14–20.
2. Barondes S. H., Cooper D.N. W., Gitt M.A., Leffer H. Galectins: structure and function of a large family of animal lectins // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. P. 20807–20810.
3. Powell L.D., Varki A. I-Type lectins // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 270. P. 14243–14240.
4. Taylor M.E., Drickamer K. Structural requirements for high affinity binding of complex ligands by the macrophage mannose receptor // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. P. 399–404.
5. Glycomic profiling of developmental changes in bovine testis by lectins histochemistry and further analysis of the most prominent alteration on the level of the glycoproteome by lectin blotting and lectin affinity chromatography / J.C. Manning, K. Seyrek H., Kultner [et al.] // Histol. Histopatol. 2004. Vol. 19. P. 1043–1060.
6. Rosales C., Juliano R.L. Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes // J. Leukoc. Biol. 1995. Vol. 57, № 2. P. 189–198.
7. Villalobo A., Nogales-Conzalez A., Galius H.J. A guide to signaling pathways connecting protein-glycan interaction with the emerging versatile effector functionality of mammalian lectins // Trends Glycosci. Glycotechnol. 2006. Vol. 18. P. 1–37.
8. Королев Н.П. Лектины — инструмент для исследования биологических мембран // Успехи современной биологии. 1978. Т. 86, вып. 3, № 6. С. 463–476.
9. Луцик А.Д. Лектины в гистохимии. Львов, 1989.
10. Луцик А.Д., Детюк Е.С. Применение лектинов в светооптической химии // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1987. Т. 92, № 6. С. 74–89.

Translit

1. Ignatov V.V. Uglevoduznajuwie belki — lektiny // Sorosovskij obrazovatel»nyj zhurnal. 1997. № 2. S. 14–20.
2. Barondes S. H., Cooper D.N. W., Gitt M.A., Leffer H. Galectins: structure and function of a large family of animal lectins // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. P. 20807–20810.
3. Powell L.D., Varki A. I-Type lectins // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 270. P. 14243–14240.
4. Taylor M.E., Drickamer K. Structural requirements for high affinity binding of complex ligands by the macrophage mannose receptor // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. P. 399–404.
5. Glycomic profiling of developmental changes in bovine testis by lectins histochemistry and further analysis of the most prominent alteration on the level of the glycoproteome by lectin blotting and lectin affinity chromatography / J.C. Manning, K. Seyrek H., Kultner [et al.] // Histol. Histopatol. 2004. Vol. 19. P. 1043–1060.
6. Rosales C., Juliano R.L. Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes // J. Leukoc. Biol. 1995. Vol. 57, № 2. P. 189–198.
7. Villalobo A., Nogales-Conzalez A., Galius H.J. A guide to signaling pathways connecting protein-glycan interaction with the emerging versatile effector functionality of mammalian lectins // Trends Glycosci. Glycotechnol. 2006. Vol. 18. P. 1–37.
8. Korolev N.P. Lektiny — instrument dlja issledovanija biologicheskih membran // Uspehi sovremennoj biologii. 1978. T. 86, vyp. 3, № 6. S. 463–476.
9. Lucik A.D. Lektiny v gistohimii. L»vov, 1989.
10. Lucik A.D., Detjuk E.S. Primenenie lektinov v svetooptcheskoj himii // Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii. 1987. T. 92, № 6. S. 74–89.

УДК 616.12+616.053 Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИЧНОСТИ НА СПЕКТР КАТЕХОЛАМИНОВ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

И.О. Прохоренко *— НОУ ВПО Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», кафедра внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Е.Г. Зарубина*** *— НОУ ВПО Самарский медицинский институт «Реавиз», заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, профессор, доктор медицинских наук.*

INFLUENCE OF PERSONALITY CHARACTERISTICS ON SPECTRUM OF CATECHOLAMINES AND COURSE OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN ELDERLY PATIENTS

I.O. Prokhorenko *— Samara Medical Institute, Department of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***E.G. Zarubina*** *— Samara Medical Institute «Reaviz», Head of Department of Medico-Biological Disciplines, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 20.03.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Прохоренко И.О., Зарубина Е.Г. **Влияние особенностей личности на спектр катехоламинов и характер течения ишемической болезни сердца у лиц старших возрастных групп // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 942–946.**

Цель: изучение взаимосвязей между особенностями психологического портрета пациентов старших возрастных групп, уровнем гормонов стресса в сыворотке крови и характером течения ИБС у них. *Материал и методы.* Две группы пациентов старшего поколения (379 человек), сформированные в зависимости от психологического профиля согласно опроснику Кэттелла, обследованы на уровни катехоламинов и кортизола в крови, у больных ИБС проведена мультиспиральная коронарография. *Результаты*. Установленные различия в уровнях стрессовой готовности коррелировали с особенностями течения ИБС у всех обследованных. Несмотря на различное содержание и реакции адаптивных гормонов на стрессовые ситуации, распространённость ИБС оказалась одинаковой в обеих группах, хотя манифестация и степень клинической тяжести коронарной недостаточности отличались у пациентов разных групп. Число лиц, перенёсших инфаркт миокарда, в том числе с зубцом Q, оказалось достоверно выше у представителей одной из групп, несмотря на менее выраженные изменения в их коронарных артериях. *Заключение.* Характер психологического профиля обусловливает разную стрессоустойчивость пациентов и приводит к различным уровням гормонов стресса в сыворотке крови. Наличие депрессий может стать маркером более тяжелого течения сердечно-сосудистой патологии. Характер психологического профиля оказывает влияние на течение ИБС.

Ключевые слова: психологический профиль, стресс, ишемическая болезнь сердца.

Prokhorenko I.O., Zarubina E.G. **Influence of personality characteristics on spectrum of catecholamines and course of ischemic heart disease in elderly patients // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 942–946.**

Purpose: the study of interrelation between characteristics of psychological profile of elderly patients, level of stress hormones in blood serum and character of IHD course. *Materials and Methods.* The level of catecholamines and cortisol in blood was investigated in two groups of elderly patients (379 patients) formed according to their psychological profile with the help of Cattell questionnaire. Multispiral coronarography was conducted in patients suffering IHD. *Results.* The established differences of stress level correlated with the characteristics of the course of IHD at all the

examined patients. In spite of various levels and reactions of adaptive hormones on stress situations the prevalence of IHD appeared to be the same in both groups although manifestation and clinical severity of coronary insufficiency varied in patients of different groups. The number of patients suffered myocardial infarction, among them with Q-wave, occurred to be higher in one of the groups despite the fact that changes in their coronary arteries were less expressed. *Conclusion.* The character of psychological profile causes different stress resistance of patients and leads to various levels of stress hormones in blood serum. Depression can become a marker of severe course of cardiovascular pathology. The character of psychological profile influences the course of IHD.

Key words: psychological profile, stress, ischemic heart disease (IHD).

Введение. Возникновению ишемической болезни сердца, которая продолжает удерживать лидирующие позиции среди терапевтической патологии по распространенности и смертности, в том числе и такого тяжелого ее проявления, как инфаркт миокарда, способствуют не только курение, неправильное питание, гиперхолестеринемия и малоподвижный образ жизни, но и некоторые психологические факторы. Среди них наиболее значимым является психологический статус, который определяет реакцию человека на стрессоры и его социальное поведение. Потенциальный стресс для одного может стать жизненной трагедией со всеми вытекающими последствиями, а для другого — необходимым элементом жизнедеятельности. Индивидуальные различия по отношению к стрессу обусловлены во многом своеобразными личностными особенностями человека.

Цель: изучение взаимосвязей между особенностями психологического портрета пациентов старших возрастных групп, уровнем гормонов стресса в сыворотке крови и характером течения ИБС у них.

Методы. *Клиническая характеристика групп наблюдения.* На основании предварительного тестирования с помощью опросника Кеттела [1] больные, госпитализированные по поводу сердечно-сосудистой патологии (ИБС), были сформированы в две группы с диаметрально противоположными характеристиками личности, но статистически сопоставимые по возрастно-половому составу. Всего в исследовании принимали участие 379 человек в возрасте от 55 до 78 лет.

К первому психологическому профилю были отнесены 186 пациентов (I группа). Эту группу характеризовало в коммуникативном плане высокое стремление к общению, в котором они видели решение многих своих проблем, большинство из них (79,6%) тонко чувствовали отношение к себе окружающих и могли менять в зависимости от этого стиль и дистанцию общения (аналогично типу A, M. Friedman и R. Rosenman, 1974) [2]. Все пациенты этой группы проявляли высокие (59,7%) или средние лидерские качества (40,3%). В интеллектуальном плане большинство из них (90,3%) были высокоинтеллектуальными людьми, обладающими гибкостью и оперативностью мышления. В эмоциональном плане эта группа достаточно неоднородна. Среди ее представителей имелись как эмоционально устойчивые (86,0%), так и эмоционально лабильные личности (14,0%), у которых эмоции часто сменялись и влияли на линию поведения. Вместе с тем в данной группе число оптимистов и реалистов достоверно преобладало над пессимистами ($p<0,05$, 66,1 и 33,9% соответственно). Регуляторные механизмы, позволяющие мобилизовать себя в трудной ситуации, были ярко выражены у 34,9%, остальные пациенты могли быть неорганизованными в стрессовой ситуации.

Ответственный автор — Прохоренко Инга Олеговна.
Адрес: 443001, г. Самара, ул. Осипенко, 24, кв. 189.
Тел.: +79272600753.
E-mail: ingaproch@rambler.ru

Пациенты другой группы (193 человека, II группа) в абсолютном большинстве (89,6%) случаев являлись малообщительными, не умеющими менять стиль своего поведения и не имеющими лидерского потенциала (97,4%), отличались низкими (82,9%) или средними интеллектуальными способностями и низкой гибкостью и оперативностью мышления. В эмоциональной сфере этих пациентов преобладали эмоциональная неуравновешенность, склонность к пессимизму и высокая тревожность. Регуляторные свойства личности были выражены недостаточно. Отмечались отказ от цели при появлении препятствий и низкая моральная нормативность (аналогично типу личности D, A. Schiffer и соавт., 2007). Графическая характеристика психологических профилей обследованных групп представлена на рис. 1.

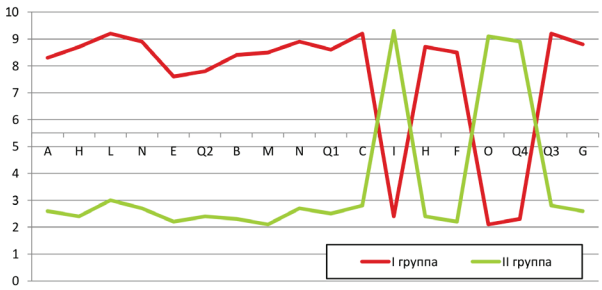


Рис. 1. Профили личности обследованных групп: A — общительность, H — смелость, L — подозрительность, N — дипломатичность, E — доминантность, Q_2 — самостоятельность, B — интеллектуальность, M — мечтательность, N — дипломатичность, Q_1 — восприимчивость к новому, C — эмоциональная устойчивость, I — эмоциональная чувствительность, H — смелость в социальных контактах, F — беспечность, O — тревожность, Q_4 — напряженность, Q_3 — самодисциплина, G — моральная нормативность

Для выявления распространенности и глубины депрессивных расстройств среди пациентов старших возрастных групп использовалась шкала самооценки Цунга.

Все обследованные находились в состоянии хронического стресса в связи с утратой близких родственников, выходом на пенсию, необходимостью материальных затрат на лечение. Дополнительным стрессовым фактором являлась госпитализация по поводу различной соматической патологии, патогенетическим звеном которой не является увеличение катехоламинов и кортизола (группу исключения составили пациенты с гипертоническим кризом, острым инфарктом миокарда).

Диагноз ИБС ставился на основании классификации ВОЗ с дополнениями ВКНЦ, 1984 г.

Методы исследования. Инструментальная диагностика сердечно-сосудистой патологии включала компьютерную коронарографию на высокопроизводительном 16-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе (МСКТ) фирмы Siemens Somatom Emocion 16 (Германия) с определением кальциевого

индекса (КИ) по методу Agaston. Для интерпретации содержания фосфата кальция в бляшках коронарных артерий использовался метод H. Yoon и соавт. (1996).

Для исследования стресс-гормонов в сыворотке крови определяли содержание адреналина и норадреналина методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Иммуноферментный тест для количественного определения адреналина (норадреналина) в плазме крови и моче», производитель Labor Diagnostika Nord GmbH & Co KG, Nordhorn (Германия) на комплексе для иммуноферментного анализа PR-2100 (Sanofi Diagnostics Pasteur, Франция) по методике, прилагающейся к прибору. Нормальные значения уровня адреналина в крови составляли 10–100 пг/мл, норадреналина — 10–600 пг/мл. Кортизол определялся с помощью электрохемилюминесцентного анализатора Elecsys (Hoffmann-La Roche, Швейцария), нормальные значения составляли утром 171–536, вечером 64–327 нмоль/л, чувствительность метода 0,5 нмоль/л.

Содержание катехоламинов в сыворотке крови больных определялось шестикратно: в 1, 5, 10, 15-й дни наблюдения (со 2-го дня госпитализации), через 1 месяц после начала обострения соматической патологии и в период относительного благополучия — через два месяца от момента госпитализации. Определение проводилось с соблюдением следующих правил: за 5 дней до исследования прекращался прием лекарственных препаратов: салицилатов, β-блокаторов (в исследование включались пациенты, не принимавшие указанные препараты за 5 дней до госпитализации); за один день до исследования исключались тяжелая физическая нагрузка, алкоголь, кофе, чай, витамины группы В, бананы. У 10 человек, регулярно употребляющих алкоголь, проводилось определение адреналина и норадреналина ежедневно в течение 7 дней, с параллельным ведением дневника употребления алкоголя.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windous 6.0. Результаты изучения полученных вариационных рядов были представлены в виде средней арифметической величины (M) с учетом средней ошибки средней арифметической (m) — M±m. При определении достоверности полученных результатов использовался критерий Стьюдента. Статистические результаты считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Установлено, что обе группы имеют различия по распространенности депрессии среди обследованных, несмотря на статистически однородные социальные условия, семейное положение и сопутствующие заболевания. Так, по результатам анкетирования с помощью шкалы самооценки Цунга, депрессиями различной степени тяжести страдали 40,3 и 53,4 % обследованных I и II групп соответственно. Помимо этого, было отмечено, что среди обследованных II группы, в том числе и страдающих ИБС, было значительное количество лиц, злоупотребляющих алкоголем (130 человек (67,4 %) употребляли алкоголь, как минимум 2–3 раза в неделю или страдали запоями; из них имели диагноз «хронический алкоголизм» 36,2 % — 47 пациентов), чего не наблюдалось среди лиц первой клинической группы.

Анализ содержания катехоламинов и кортизола в крови пациентов I и II групп наблюдения представлен в табл. 1 и на рис. 2 и 3.

У пациентов I группы, страдающих депрессией, уровень адреналина и норадреналина в период относительного благополучия был достоверно ниже (в 2,3 и в 2 раза соответственно, $p_1<0,001$, $p_2<0,05$). На фоне стрессовой ситуации отмечалось возрастание уровней адреналина и норадреналина в среднем на 70–80 % у пациентов без депрессии и более чем в 2 раза у пациентов с депрессией. У пациентов II группы разница по адреналину и норадреналину в крови у пациентов с депрессией и без нее в период относительного бла-

Таблица 1

Содержание катехоламинов и кортизола у обследованных пациентов (M±m)

	Без депрессии			На фоне депрессии		
	адреналин, пг/мл	норадреналин, пг/мл	кортизол, нмоль/л	адреналин, пг/мл	норадреналин, пг/мл	кортизол, нмоль/л
	Период относительного благополучия					
I группа, n=186	79,6±8,9	537,7±75,2	336,8±45,8	34,6±3,6	278,8±53,4	669,4±56,8
II группа, n=193	122,8±12,6	685,6±34,1*	495,9±40,7 **	22,8±1,9 **	111,7±8,2**	786,5±62,8 *
	На фоне стрессовой ситуации (максимальное значение)					
I группа, n=186	123,7±10,7	712,6±78,3	828,4±58,2	109,0±8,9	612,3±52,3	879,2±64,4
II группа, n=193	135,5±13,4	768,6±67,2	916,3±97,6	61,9±6,2**	645,9±56,7	1006,4±101,2**

Примечание: * — $p<0,05$; ** — $p<0,001$ по сравнению с предыдущим показателем аналогичной группы.

Таблица 2

Содержание адреналина и норадреналина в крови больного С., 64 года, в зависимости от употребления алкоголя

Гормоны	Дни исследования						
	1-й *	2-й	3-й *	4-й *	5-й	6-й *	7-й
Адреналин, пг/мл	20	120	12	100	120	27	100
Норадреналин, пг/мл	280	740	120	660	600	100	760

Примечание: * — факт употребления алкоголя вечером.

гополучия была еще более значительная (в 5,4 и 6,1 раза соответственно меньше у пациентов с депрессией, $p_{1,2}$<0,001). На фоне стрессовой ситуации выраженная динамика в сторону увеличения адреналина и норадреналина наблюдалась у пациентов с депрессией (почти в 3 и 6 раз соответственно), но нарастание происходило очень медленно, что свидетельствовало о напряжении адаптивных механизмов, граничащих со срывом последних (рис. 2). Наряду с этим были отмечены резкие подъемы уровня катехоламинов крови на фоне употребления спиртных напитков вне зависимости от наличия или отсутствия депрессии (табл. 2).

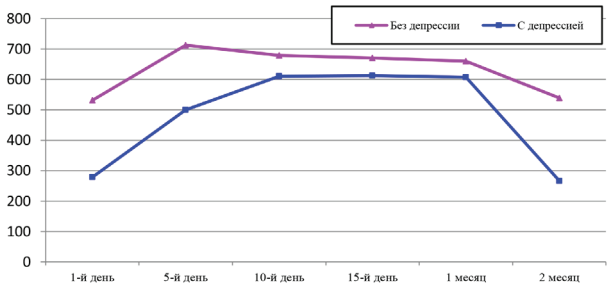


Рис. 2 Динамика показателей содержания норадреналина в сыворотке крови пациентов I группы

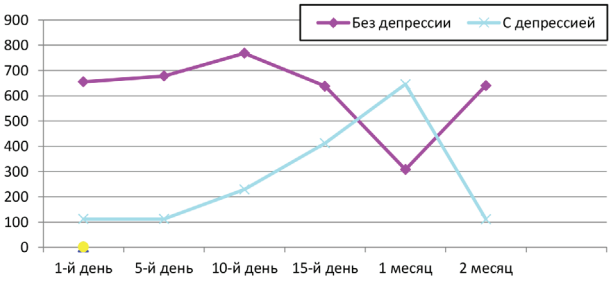


Рис. 3. Динамика показателей содержания норадреналина в сыворотке крови пациентов II группы

Изучение уровня кортизола у пациентов I группы показало, что в момент стрессовой ситуации уровень кортизола повышался у всех пациентов, повторяя динамику повышения катехоламинов, и составлял в среднем по группе 856,9±86,7 нмоль/л. В состоянии относительного благополучия уровень кортизола был почти в 2 раза выше у пациентов, страдающих депрессией.

Содержание кортизола у пациентов II группы в момент стрессовой ситуации было повышено (особенно у страдающих депрессией) и превышало показатели в I группе (p<0,05). В состоянии относительного благополучия уровень кортизола также был выше у пациентов, страдающих депрессией. В первом случае его уровень составлял в среднем 786,5±62,8 нмоль/л, во втором 495,9±40,7 нмоль/л, что на 17,5 и 47,2% больше, чем у пациентов I группы.

Выявленные различия в уровнях стрессовой готовности коррелировали с особенностями течения ИБС у обследованных.

Среди пациентов I группы была выявлена высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии, в частности ишемической болезни сердца (86,6%). У пациентов II группы распространенность ИБС составила 82,9%, что статистически сопоставимо с показателями пациентов первой группы.

Однако обнаружены существенные отличия в течении коронарной патологии. Во II группе манифестация ИБС с появления стенокардии была выявлена лишь у 78 пациентов (48,4%), в то время как в I группе у всех пациентов ИБС впервые проявилась стенокардией. Анализ структуры пациентов с различными функциональными классами стабильной стенокардии (ССТН) показал, что степень клинической тяжести ССТН выше у пациентов I группы (ССТН I и II ФК была выявлена в 59,6 и 77,0%, а ССТН III ФК и ССТН IV ФК в 40,4 и 23,0% случаях в I и II группах соответственно (p<0,001). Несмотря на меньшую клиническую выраженность симптомов ИБС, общее количество лиц, перенесших ИМ, во II группе составило 88 человек (45,6%), что достоверно больше чем в I группе (53 человека, 28,5%, p<0,05), а количество больных, имевших в анамнезе ИМ с зубцом Q, по II группе составило 36,3%, в то время как их количество в I группе было 24,2% (p<0,05). Таким образом, несмотря на более низкую распространенность ИБС с предшествующей картиной ССТН среди пациентов II группы, количество тяжелых форм ИБС (ИМ с зубцом Q) было больше, чем в I группе в среднем на 12,1% (p<0,05).

Кроме этого, ИМ стал манифестом ИБС без предварительной клинической картины стенокардии у 48 (24,9%) пациентов II группы. Все эти пациенты относились к числу злоупотреблявших алкоголем. Анализ истории их заболевания показал, что в 100% случаев заболеванию предшествовал алкогольный эксцесс, после которого и развивался ИМ. Ни у одного из них не было выраженных ангинальных болей, а 13 пациентов слабые загрудинные боли расценили как абстинентный синдром и пытались ликвидировать его дополнительными порциями алкоголя. Трансмуральный ИМ был зарегистрирован у 43 из них (89,6%).

Для определения характера поражения коронарных артерий пациентам обеих групп была проведена мультиспиральная коронарография. Всего из I группы было обследовано 104 пациента с ИБС: 58 больных с депрессиями и 46 пациентов, не имеющих депрессивного фона.

Установлено, что у пациентов с депрессиями в большем проценте случаев происходит формирование кальциноза коронарных артерий, о чем свидетельствовали более высокие показатели КИ, определенные по методу Агастона. Так, 11–100 баллов имели 13% пациентов без депрессии, 101–400 баллов 56,5% без депрессии и 44,8% с депрессией и >400 баллов 30,5 и 55,2% обследованных без и на фоне депрессии соответственно.

Относительный риск развития симптоматики сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанный по методу H. Yoon и соавт., показал, что у 17,4% больных, не имеющих депрессии, уровень кальция не превышал 35,0±4,9 мг, что повышает их риск развития сердечно-сосудистой патологии по сравнению с людьми с нулевым уровнем кальция приблизительно в 3 раза. Еще у 26 пациентов (56,5%) обследованных этой группы средние значения содержания кальция в бляшках составляли 114,5±16,4 мг, а у оставшихся 12 пациентов превышал 400 мг. У пациентов, страдающих депрессиями, уровень кальция в бляшках сосудов был достоверно выше и составлял 58 и 66 мг соответственно у 4 пациентов (6,9%), 244,5±16,7 мг у 30 больных (51,7%), у оставшихся 24 (41,4%) обследованных содержание кальция в бляшках превышало 400 мг, что было достоверно выше, чем в группе больных без депрессий ($p_{1,3}$<0,001).

Компьютерная мультиспиральная коронарография у пациентов II группы показала, что прогностическая значимость содержания кальция в бляшках

значительно снижалась в случаях злоупотребления алкоголем. Наименее выраженные изменения коронарных артерий были зафиксированы у пациентов с ИМ, у которых он стал манифестной формой ИБС, несмотря на то, что в этой группе 89,6% всех инфарктов миокарда были с зубцом Q. При этом риск, по данным индекса Агастона, был низким в 36,8% или минимальным в 63,2% случаев (содержание кальция в бляшках не превышало 1–79 мг).

Обсуждение. Поведенческие паттерны, о которых речь шла выше, тесно связаны с понятием «стресс», который, в свою очередь, играет не последнюю роль в прогрессировании ИБС и формировании ИМ [3, 4]. Пациенты I группы, обладающие такими характерными чертами личности, как перфекционизм, чувство соперничества, стремление к лидерству, жажда признания и карьерного роста, амбициозность, подавляющее поведение, предприимчивость в ассоциации со сверхценными увлечениями и конкурирующей активностью, доходящими до крайностей в профессии, а также стремление находиться в обществе, по-видимому, становились крайне уязвимыми в период социальной перестройки (уход на пенсию), когда значительно менялся их социальный статус, суживался круг общения, снижалась реализация лидерского потенциала личности. Пациенты II группы, которых отличали эмоциональная неуравновешенность, склонность к пессимизму и высокая тревожность и низкая моральная нормативность, имели изначально низкую стрессоустойчивость, что приводило к значительной распространенности злоупотребления спиртными напитками в данной группе и формированию депрессий более чем у половины обследованных.

В свою очередь, нахождение в состоянии хронического стресса влияет на параметры физиологического гомеостаза организма человека и реализуется через воздействие стрессовых гормонов, уровень которых зависит от характерологических особенностей личности. У пациентов II группы этот уровень был выше, чем в I группе, на 27,5 и на 58,4% ($p_{1,2}$<0,001) соответственно, что может быть связано с высокой интравертностью группы и неспособностью решать свои проблемы, что приводит к неотреагированности эмоций и затяжному стрессу.

Уровень гормонов стресса, в свою очередь, играет большую роль в формировании и развитии сердечно-сосудистой патологии. Высокая распространенность ИБС среди пациентов обеих групп была связана в том числе с повышением уровней катехоламинов на фоне стрессовых ситуаций, а также с повышением уровня кортизола, особенно на фоне депрессий [5], что связано, по-видимому, с нарушением адекватного кровоснабжения миокарда. Адекватность коронарного кровоснабжения метаболическим запросам миокарда определяется тремя основными факторами: величиной коронарного кровотока, составом артериальной крови (в первую очередь степенью ее оксигенации) и потребностью миокарда в кислороде. Частое повышение уровня катехоламинов у пациентов I группы на фоне стрессов приводило к накоплению в миокарде катехоламинов (норадреналина и адреналина), которые, изменяя метаболизм в сердечной мышце, увеличивали потребность сердца в кислороде и способствовали возникновению острой гипоксии миокарда вплоть до его некроза. Кроме этого, катехоламины способны вызывать спазм коронарных артерий, усиливая гипоксию миокарда, и способствовать развитию ИБС и ИМ. Кортизол же, по данным многих исследователей, может способствовать прогрессированию ИБС, вызывая инсулинорезистентность и способствует прогрессированию атеросклероза [6]. Высокий риск сосудистых нарушений и ИБС в I группе был подтвержден и при проведении коронарографии (по данным КИ) у 30,5% пациентов с ИБС без депрессий и у 55,2% пациентов с депрессиями, что коррелировало с данными относительного риска развития симптоматики сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанного по методу H. Yoon и соавт.

Более частое развитие ИМ у пациентов II группы, возможно, было обусловлено злоупотреблением спиртными напитками значительной части обследованных, что у подобных больных приводило к ограничению коронарной вазодилатации в период высокой потребности в кислороде во время острого алкогольного эксцесса. Это несоответствие в потребности миокарда и пропускной способности коронарных артерий приводило к некрозу мышцы сердца и инфаркту на фоне алкогольной кардиомиопатии.

Выводы:

1. Характер психологического профиля обусловливает разную стрессоустойчивость пациентов и приводит к различным уровням гормонов стресса в сыворотке крови.
2. Наличие депрессий может стать маркером более тяжелого течения сердечно-сосудистой патологии.
3. Характер психологического профиля оказывает влияние на течение ИБС.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках программы НИР кафедры внутренних болезней.

Библиографический список

1. Капустина А.Н. Многофакторная личностная методика Р. Кэттелла. СПб.: Речь, 2001. 112 с.
2. Friedman M., Rosenman R.H. Type A, Behavior and Your Hearth. New York: Alfred A. Knopf, 1974.
3. Failure to consult for symptoms of heart failure in patients with a type-D personality / A.A. Schiffer, J. Denollet, J.W. Widdershoven [et al.] // Heart. 2007. Vol. 93. P. 814–822.
4. Social Support, Type A Behavior, and Coronary Artery Disease / J.A. Blumenthal, M.M. Burn, J. Barefoot [et al.] // Psychosom. Med. 1987. Vol. 49. P. 331–371.
5. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев, Г.М. Дюкова. 3-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 208 с.
6. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2008. С. 454–485.
7. Солнцева А.В. Эндокринные эффекты жировой ткани // Медицинские новости. 2009. № 3. С. 7–11.

Translit

1. Kapustina A.N. Mnogofaktornaja lichnostnaja metodika R. Kjettella. SPb.: Rech», 2001. 112 s.
2. Friedman M., Rosenman R.H. Type A, Behavior and Your Hearth. New York: Alfred A. Knopf, 1974.
3. Failure to consult for symptoms of heart failure in patients with a type-D personality / A.A. Schiffer, J. Denollet, J.W. Widdershoven [et al.] // Heart. 2007. Vol. 93. R. 814–822.
4. Social Support, Type A Behavior, and Coronary Artery Disease / J.A. Blumenthal, M.M. Burn, J. Barefoot [et al.] // Psychosom. Med. 1987. Vol. 49. R. 331–371.
5. Depressija v nevrologicheskoj praktike (klinika, diagnostika, lechenie) / A.M. Vejn, T.G. Voznesenskaja, V.L. Golubev, G.M. Djukova. 3-e izd. M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2007. 208 s.
6. Fiziologija jendokrinnoj sistemy / pod red. Dzh. Griffina i S. Ohedy. M.: Binom. Laboratorija znanij, 2008. S. 454–485.
7. Solnceva A.V. Jendokrinnye jeffekty zhirovoj tkani // Medicinskie novosti. 2009. № 3. S. 7–11.

УДК 612.17 Оригинальная статья

ВЛИЯЮТ ЛИ БИОПОТЕНЦИАЛЫ СЕРДЦА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ПЕРВЫЙ ШАГ В ИССЛЕДОВАНИИ ГИПОТЕЗЫ

Ю. Г. Шварц *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, клиническая больница им. С. Р. Миротворцева, заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор;* ***С. А. Черкасова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, клиническая больница им. С. Р. Миротворцева, клинический ординатор;* ***Ю. О. Кондальская*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, клиническая больница им. С. Р. Миротворцева, клинический ординатор.*

CARDIAC BIOPOTENTIALS INFLUENCE ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM FUNCTIONING: FIRST STEPS IN HYPOTHESIS VERIFICATION

Yu. G. Shvarts *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Therapy of Therapeutic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***S. A. Cherkasova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Therapy of Therapeutic Faculty, Clinical Resident;* ***Yu. O. Kondalskaya*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Therapy of Therapeutic Faculty, Clinical Resident.*

Дата поступления — 31.08.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Шварц Ю. Г., Черкасова С. А., Кондальская Ю. О. **Влияют ли биопотенциалы сердца на функциональное состояние центральной нервной системы: первый шаг в исследовании гипотезы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 947–953.**

Цель: подтвердить гипотезу о воздействии биопотенциалов сердца на состояние центральной нервной системы. *Материал и методы.* В исследование включались здоровые лица в возрасте от 18 до 26 лет. Формировались группы по 10 человек. Было смоделировано двукратное увеличение частоты биопотенциалов сердца, что достигалось при помощи искусственного нанесения между естественными сердечными сокращениями электрических импульсов, сходных с таковыми, возникающими при работе сердца. Дополнительные импульсы генерировались наружным кардиостимулятором и подводились к электродам на грудной клетке. Они синхронизировались с сердечным ритмом и располагались посередине между зубцами R, а по продолжительности соответствовали желудочковому комплексу электрокардиограммы. Их амплитуда подбиралась индивидуально в зависимости от высоты зубца R. В качестве показателя, отражающего функциональное состояние центральной нервной системы, использовалась подвижность нервных процессов, которая оценивалась по результатам теппинг-теста. Тест выполнялся по ходу исследования с определенными интервалами. Двум группам воздействие проводилось в противоположных режимах. Одной из них на протяжении часа дополнительные импульсы сообщались в течение первого и третьего 15-минутного промежутка, другой — на протяжении второго и четвертого. В середине и в конце каждого отрезка времени проводился теппинг-тест. После предварительного анализа были протестированы еще два режима стимуляции. На протяжении 40 минут в одном случае она выполнялась в течение первого 20-минутного промежутка, в другом — наоборот. *Результаты.* При детальной оценке изменений в ходе каждого из выполненных тестов выявлено, что при стимуляции возникает кратковременное увеличение подвижности нервных процессов наряду с достоверным снижением их устойчивости. *Заключение*. Полученные данные подтверждают возможность влияния исследуемого воздействия на функциональное состояние центральной нервной системы и дают основания для дальнейшего изучения проблемы.

Ключевые слова: сердце, биопотенциалы сердца, подвижность нервных процессов, теппинг-тест.

Shvarts Yu. G., Cherkasova S. A., Kondal'skaya Yu. O. **Cardiac biopotentials influence on central nervous system functioning: first steps in hypothesis verification // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 947–953.**

The research goal is to verify the hypothesis on influence of cardiac biopotentials on central nervous system. *Materials:* 20 healthy individuals aged 18–26 years old have been participated in the investigations. Two groups composed of 10 patients each have been formed. Double increase in heart biopotentials by means of artificial impulse insertion between natural cardiac contractions has been modeled. Artificial impulses have been similar to unaffected ones, produced in a normal heart work. Additional impulses have been generated using external pacemaker and have been linked up with electrodes on the chest. They have been synchronized with the heart rhythm and located in-between R waves. The duration of those impulses has been fully matched to ventricular complex. Their amplitude has been adjusted individually depending on the height of R wave. Nervous system mobility has been used as the indicator reflecting the central nervous system functioning. Degree of mobility has been defined on the basis of tapping test results. The test has been repeated at specific intervals. Groups have been exposed to two adverse testing modes. Additional impulses have been conducted to the patients of group I within an hour over a period of the first and the third 15-minute intervals and to the patients of group II over a period of the second and the fourth 15-minute intervals. In the middle and in the end of each time interval tapping test has been carried out. After preliminary analysis two other modes of stimulation have been tested. The stimulation has been performed within the 40-minute course: over a period of the first 20-minute interval and vice versa. *Results:* Detailed evaluation has revealed that short-time increase of nervous processes has been checked in combination with decrease in their stability. *Conclusion:* The data obtained have shown that there is possible influence on central nervous system functioning. The article ends with prospects of further investigation.

Key words: heart, cardiac biopotentials, nervous mobility, tapping test.

Введение. Взаимосвязь между состоянием сердца и другими органами — постоянный предмет научного поиска, как для клиницистов, так и для специалистов в области фундаментальных исследований.

Ответственный автор: Шварц Юрий Григорьевич.
Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 52-54-02, 39-08-06, + 7927-220-11-01
E-mail: shwartz58@yandex.ru

Механизмы влияния работы сердца на функциональное состояние органов и систем многочисленны. Это и гемодинамические параметры, и рефлекторные воздействия, и гормональные составляющие [1]. С течением времени список этих воздействий, а также функций сердца как органа постепенно расширяется. Так, если 50 лет назад сердце рассматривалось преимущественно как насос, то в настоящее время

известна и продолжает изучаться гормональная активность миокарда, изучаются кардиовисцеральные рефлексы, все большее значение придается прекардиальным вегетативным ганглиям [2, 3]. Единичные работы посвящены влиянию электромагнитных и электрических полей, генерируемых сердцем, на организм, и в частности на центральную нервную систему [4, 5]. Оказалось, что по сравнению с электромагнитным полем, создаваемым мозгом, электрическая составляющая поля сердца примерно в 60 раз больше по амплитуде и, очевидно, распространяется по всему телу [6]. Это послужило одной из основ гипотезы о том, что область сердца выступает в качестве носителя информации и генератора глобального синхронизирующего сигнала для всего организма [7]. В этом контексте важнейшим параметром представляется частота сердечных сокращений (ЧСС).

Частота сердечного ритма не только один из ведущих параметров кровообращения, но и прогностический критерий в практике кардиолога [8]. Установлено не только важное, но и статистически независимое значение этого параметра как индикатора риска сердечно-сосудистых катастроф. С частотой пульса связана и смертность от всех причин. В значительной мере это объясняется интегральностью показателя ЧСС, т.е. ее зависимостью от многочисленных нейрогуморальных механизмов, состояния кровообращения и т.д. В этом контексте величину пульса можно рассматривать просто как индикатор многочисленных нормальных и патологических процессов в организме. Однако, как упоминалось, существует мнение и о самостоятельном прогностическом значении ЧСС. Частично его можно объяснить влиянием на гемодинамику, на продолжительность диастолы, коронарный кровоток и т.п. Многие механизмы влияния сердечной деятельности на организм человека остаются не изученными.

Вероятно, кроме традиционно учитываемых кардиальных влияний на функции различных органов, целесообразно рассмотреть и значение таких проявлений работы сердца, как генерация биопотенциалов. Последняя частично регистрируется при помощи ЭКГ, используемой в качестве метода диагностики. Но электромагнитные колебания, создаваемые сердцем, в кардиологии не учитываются как самостоятельный вид активности в плане влияния на иные органы и системы.

Могут ли столь слабые сигналы быть значимыми, например, для головного мозга, могут ли они выделяться из массы других электромагнитных волн, воздействующих на организм человека, существуют ли в принципе нерецепторные механизмы восприятия такого рода импульсов? Однозначно на этот вопрос ответить нельзя, однако было бы неправильным и отрицать такие возможности. В настоящее время сбор доказательств в этой сфере в большей мере касается теоретического обоснования, исследования эмоций и интуиции человека [6].

Наша гипотеза заключается в том, что, помимо известных механизмов взаимосвязи сердечной деятельности с другими органами и системами, существует влияние генерируемых сердцем волн: электромагнитных, звуковых и др., которое отражается на функции этих органов, а искусственно воспроизводя эти волны и меняя ЧСС, можно влиять на органы в нужном направлении, в том числена ЦНС. В данной статье предлагается описание первого шага исследований этой гипотезы.

Можно полагать, что действующим является наиболее мощное электромагнитное колебание, отражающее ход возбуждения по желудочкам и отображающееся на ЭКГ как зубец R. Условно назовем это импульсом. Представляется, что доказательством его реального действия на ЦНС будет изменение функции последней в ответ на существенное изменение частоты возникновения импульсов, при условии, что другие характеристики сердечной деятельности останутся неизмененными. Для этого необходимо создать искусственные стимулы, по характеристикам схожие с биопотенциалами желудочков. Кратного увеличения частоты импульсов можно добиться воспроизведением искусственного стимула через определенное время (0,5 RR) после каждого естественного сердечного сокращения, на равном расстоянии между соседними желудочковыми комплексами. Таким образом, их частота в целом увеличится в 2 раза, а собственный ритм сердца никак не изменится.

Сохранность исходного сердечного ритма является очень важным фактором, так как попытка участить собственные импульсы сердца неизбежно окажет влияние на гемодинамику. Изменение сердечного выброса и других параметров приведет к соответствующим переменам в рецепторных и гормональных воздействиях, что само по себе может стать причинами реакции со стороны ЦНС. Использование искусственных стимулов, схожих с настоящими сердечными комплексами, позволяет исключить такие реакции.

Цель работы: исследовать гипотезу о существовании влияния биопотенциалов, возникающих при работе сердца, на функцию центральной нервной системы, оценивая изменение подвижности нервных процессов в ответ на искусственное удвоение частоты колебаний электромагнитного поля, генерируемых в области сердца, т.е. воспроизводя посередине каждого сердечного цикла искусственный «стимул», схожий по амплитуде и продолжительности с биопотенциалами желудочков.

Методы. В качестве испытуемых выступали здоровые добровольцы в возрасте 18–26 лет обоих полов, которые давали информированное согласие на участие в исследовании. Лица с ожирением, дефицитом веса, явными особенностями телосложения и кожного покрова грудной клетки в исследование не включались.

Исследование проводилось в два этапа. Для первого, целью которого было выявить саму возможность воздействия импульсов на состояние ЦНС, набирались 2 опытные группы испытуемых по 10 человек, которые проходили стимуляцию в разных режимах, и контрольная группа, также состоящая из 10 лиц. Средний возраст составил 22,5 года, из всех участников 23% женщин.

Участие контрольной группы на первом этапе исследования было необходимо для того, чтобы учитывать возможность воздействия физиологических колебаний подвижности нервных процессов на результаты. Небольшой объем групп определялся этическими соображениями, так как задачей данной работы было определить только вероятность правомочности выдвигаемой гипотезы.

На втором этапе исследование также проводилось в двух режимах, но для одной группы из 10 человек. Испытуемые второго этапа набирались преимущественно из числа тех, кто ранее участвовал в первом (8 человек из 10), причем для обоих режимов стимуляции состав участников был одинаков, и каждый участник получал оба режима стимуляции, причем начальный выбирался случайным образом.

Пауза между воздействием разными режимами для каждого испытуемого составляла несколько дней.

Исследование проводилось в утренние часы на фоне длительного покоя в положении пациентов сидя при температуре комфорта в помещении. В качестве прибора для генерации искусственных импульсов был выбран наружный программируемый электрокардиостимулятор ЧЭЭКСп-3 «Вектор-МС». Для синхронизации с сердечным ритмом и подбора необходимых характеристик искусственного стимула использовался кардиомонитор STARTECH PM-8.

Продолжительность импульса во всех случаях составляла 8 мс, что приблизительно равно продолжительности зубца R и, соответственно, сходно с длительностью наиболее мощного электромагнитного колебания, сопровождающего каждое сердечное сокращение. Амплитуда подбиралась индивидуально, в зависимости от высоты R, видимого при регистрации ЭКГ на мониторе. В подборе характеристик импульса было два целевых критерия: максимальное соответствие амплитуде зубца R и отсутствие у испытуемых каких-либо субъективных ощущений от стимулов. У 60% лиц было достигнуто соответствие амплитуды, у 40% этого сделать не удалось из-за возникновения во время стимуляции ощущений в зоне расположения действующих электродов. Им была установлена субпороговая величина амплитуды, которая колебалась от 33 до 90% величины зубца R на экране. Прибор генерировал импульс с амплитудой от 9 до 16 В.

Задержка импульса относительно предшествующего естественного сердечного комплекса также отслеживалась и регулировалась по данным постоянной регистрации ЭКГ таким образом, чтобы добиться появления искусственного стимула после каждого естественного сердечного комплекса через промежуток времени, соответствующий 0,5 интервала RR (рис. 1). В процессе исследования этот промежуток мог подвергаться коррекции в зависимости от изменений частоты сердечных сокращений участников, которые, как правило, не выходили за пределы 2–5 ударов в минуту. Изменение времени задержки выполнялось в ручном режиме в зависимости от изменения продолжительности интервалов R-R.

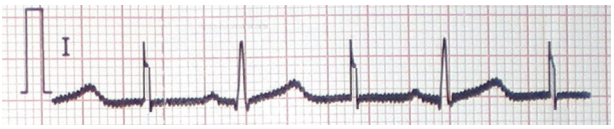


Рис. 1. Электрокардиограмма. Нанесение дополнительных стимулов между естественными сердечными сокращениями

Подбор характеристик внешних импульсов подбирался заблаговременно для каждого из испытуемых, что повышало чистоту исследования на ранних этапах стимуляции.

На грудную клетку испытуемых электроды накладывались в следующем порядке. Три из них, идущие к монитору, присоединялись в соответствующих точках для регистрации I отведения электрокардиограммы. Два электрода кардиостимулятора накладывались в нижней части грудной клетки справа и слева по срединно-ключичным линиям. Они были предназначены для регистрации сердечных сокращений самим прибором и определения режима генерации искусственных стимулов. Последняя пара, через которую испытуемым сообщались дополнительные импульсы, накладывалась на кожу грудной клетки так, что левый находился в проекции верхушки сердца, а правый — в пятом межреберье по передней подмышечной линии справа. Такое расположение действующих электродов было выбрано потому, что при данной локализации электромагнитные колебания, создаваемые между ними, распространяются примерно вдоль той же линии, что и колебания, возникающие при собственных сокращениях желудочков сердца. Это создавала некое сходство с естественными условиями работы органа. Использовались электроды от электрокардиографа для регистрации грудных отведений.

В ходе первого этапа исследование, продолжавшееся в течение часа, разделялось на 4 равных промежутка по 15 минут. Первой группе стимуляция выполнялась в течение первого и третьего временных промежутков, а на протяжении второго и четвертого прекращалась (15_S0S0). Участники второй группы получали импульсы в противоположном режиме: первый и третий 15-минутный промежуток оставались без стимуляции, а в течение второго и четвертого она проводилась (15_0S0S). При этом испытуемым не сообщалось, в какой момент они получают импульсы, а в какой нет, чтобы исключить влияние сознания на результаты наблюдений.

Выбор времени эксперимента и продолжительности стимуляции был сделан эмпирически, поскольку постоянная времени для изучаемых процессов достоверно не известна. Длительность обследования также ограничивалась этическими соображениями.

Контрольной группе, также состоящей из 10 лиц, электроды присоединялись в том же порядке. Этим испытуемым выполнялась имитация стимуляции. Они вообще не получали воздействия, однако через необходимые промежутки времени им проводилось измерение подвижности нервных процессов.

Для оценки функциональных изменений в ЦНС был выбран один из наиболее простых и достаточно точных параметров — подвижность нервных процессов (ПНП). Она может оцениваться по результатам широко известного теппинг-теста (ТТ).

Теппинг-тест, предназначенный для оценки подвижности нервных процессов, выполнялся по стандартной методике (методика экспресс-диагностики свойств нервной системы по психомоторным показателям Е. П. Ильина) [9], в бланковом варианте, в середине и в конце каждого 15-минутного промежутка времени (7, 14, 22, 29, 37, 44, 52, 59-я минута), что позволяло с достаточной частотой отслеживать динамику изменений. Испытуемые поочередно с максимальной скоростью ставили карандашом точки в 6 квадратах бумажного листа, на каждом по 5 секунд. В ходе его проведения был исключен компонент функциональной асимметрии: все испытуемые были праворукими и выполняли тест рабочей рукой.

На первом этапе исследования во время проведения ТТ подсчитывалось суммарное количество точек, отмеченных испытуемыми на всех шести квадратах. Такой подход обусловлен отсутствием задачи определения типа нервной деятельности, который обычно оценивают при его проведении. Результаты тестов, проведенных на 7, 14, 22-й минуте и далее, сравнивались между собой. Мы полагали, что сравнение суммарных показателей (общей частоты движений кисти за единицу времени) в достаточной мере позволяет оценить динамику изменений функционального состояния нервной системы.

Второй этап исследования предполагал подтверждение или исключение последействия стимуляции, с определенной коррекцией методики исследования. Для изучения возможного влияния искусственных импульсов на подвижность нервных

процессов не только на протяжении их непосредственного воздействия, но и после его прекращения было решено рассмотреть изменение результатов ТТ на более продолжительном, но одиночном эпизоде стимуляции. Кроме этого, предполагалось сократить длительность исследования, и во время проведения ТТ использовать только 3 квадрата в целях уменьшения утомления испытуемых.

Для повышения корректности исследования был изменен подход к набору испытуемых. На первом этапе обе опытные группы включали по 10 человек, каждому из которых стимуляция проводилась только в одном режиме. Для исключения погрешностей, связанных с индивидуальными особенностями участников и небольшим объемом выборки, на втором этапе было решено проводить одному испытуемому стимуляцию в обоих режимах. При первом режиме дополнительные импульсы подавались на протяжении 20 минут, а последующие 20 минут они их не получали (20_S0). При втором режиме воздействие проводилось в противоположной последовательности (20_0S). При этом один и тот же человек вначале получал стимуляцию в одном режиме, а спустя 1–2 суток — в другом. Относительно долгий промежуток между двумя эпизодами стимуляции был необходим для того, чтобы исключить явления отдаленного последействия, если таковое имеется.

ТТ проводился в середине и в конце каждого 20-минутного промежутка времени. Кроме того, в течение 5 минут до эксперимента испытуемые дважды проходили пробный тест, чтобы полностью исключить явления, связанные с нарушением методики его выполнения и врабатыванием. В целом ТТ проводился 6 раз, причем через неравные промежутки времени, отличающиеся от таковых на первом этапе: 2 пробные попытки были проведены в течение 5 минут до начала исследования, а основные 4 шли с 10-минутными перерывами.

Обеспечивалась безопасность. Изначально безопасность не вызывала сомнений, исходя из длительного мирового опыта наружной кардиостимуляции, использования стандартной медицинской аппаратуры и выбора субпороговой амплитуды стимулов. Однако первым 20 испытуемым проводилось измерение АД и контроль ЧСС после каждого ТТ. Для всех участников был выполнен контроль ЭКГ на мониторе. Ни в одном случае каких-либо существенных изменений контролируемых параметров, так же как и общего самочувствия, обнаружено не было.

В ходе работы было необходимо исключить влияние наносимых электрических импульсов на ПНП через раздражение кожных и других рецепторов. Помимо того, что для этого была установлена субпороговая амплитуда импульсации, на группе лиц из 10 человек выполнено воздействие с наложением стимулирующих электродов на кожу правого предплечья, с расстоянием между ними около 10 см. ЭКГ-электроды монитора и воспринимающие электроды кардиостимулятора накладывались так же, как и другим испытуемым. Характеристики синхронизированных с работой сердца импульсов были аналогичными таковым, используемым в группе 15_S0S0. Временные характеристики исследования также были аналогичными. В силу локализации стимулирующих электродов данная импульсация никак не отражалась на кардиомониторе. Можно полагать, что в этом случае генерируемые электромагнитные колебания практически не достигали головы и не были настолько сильны, чтобы воздействовать на электроды кардиомонитора. Результаты анализа ПНП в этой подгруппе полностью совпадали с результатами контрольной группы (15_0000) и детально обсуждаться не будут.

Статистика. По результатам теппинг-теста учитывались и суммировались все точки, поставленные во всех 6 квадратах на первом этапе и в трех квадратах — на втором. Использовалась программа Statistica 6. Для каждой подгруппы и для каждого периода тестирования определялись средние значения (Mean), стандартные ошибки среднего (SE), на графике также использовалась величина 1,96 от SE. По результатам строились графики типа «ящик с усами» (Box&Whisker Plot). На втором этапе работы с целью более подробного анализа были изучены не только суммарные показатели теппинг-теста (сумма точек во всех трех квадратах), но и более детальные данные. Определялись и сравнивались между собой результаты выполнения каждого теста в каждом из трех квадратов соответственно за каждые 5 секунд. Для оценки статистической значимости изменений результатов последовательно выполняемых тестов использовались критерий знаков и парный критерий Wilcoxon для зависимых выборок. На графике наличие или отсутствие существенных различий также демонстрируется границами SE, которые по сути совпадают с доверительными интервалами, поскольку в большинстве случаев распределение данных было нормальным.

Результаты. На первом этапе исследования были выявлены три закономерности, характерные для всех подгрупп испытуемых.

Во-первых, суммарные показатели первого теста (проведенного в середине первого 15-минутного интервала исследования) во всех трех группах оказались достоверно ниже, чем все последующие (рис. 1, 2, 3).

Во-вторых, в течение всего часа исследования отмечалась тенденция к постепенному улучшению результатов, что, вероятно, обусловлено адаптацией испытуемых к тестам.

В-третьих, нельзя не отметить, что выделенные подгруппы существенно отличались по среднему, максимальному и минимальному результату тестирования ПНП. Иными словами, изучаемые изменения проходили в нескольких различных диапазонах. Например, у лиц с режимом тестирования 15_S0S0 средняя величина достигала 29,5 за 5 секунд, в то время как в подгруппе 15_0S0S — 31,3 за 5 секунд Различия были статистически достоверны, но в процентном отношении крайне невелики.

В контрольной группе испытуемых, не получавших воздействия (15_0000), не наблюдалось резких скачков ПНП. Отмечалось лишь плавное увеличение средних показателей за время исследования, с небольшими колебаниями, что позволяет говорить об отсутствии сильных спонтанных изменений ПНП в течение часа в состоянии покоя (рис. 2).

У группы, получающей импульсы в режиме 15_0S0S, также не было выявлено явной динамики, за исключением недостоверного увеличения показателя к концу эпизода стимуляции (рис. 3).

В группе 15_S0S0 начальный отрезок исследуемой кривой выглядит практически аналогично с данными двух других групп. К концу первого эпизода стимуляции ПНП значительно возросла. В целом значительных отличий в отношении первого периода стимуляции, периода отдыха и перехода ко второму периоду не отмечено.

Обращает на себя внимание то, что после прекращения второго эпизода стимуляции отмечалось отчетливое и статистически достоверное падение индикатора ПНП. К концу 15-минутного промежутка показатель снова проявил явную ($p<0,05$) тенденцию к росту и достиг исходного уровня (рис. 4).

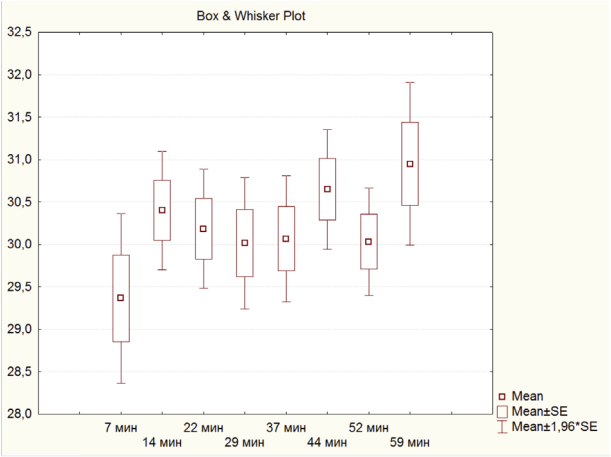


Рис. 2. Изменение суммарного показателя подвижности нервных процессов в группе испытуемых, получавших стимуляцию в режиме 15_0000

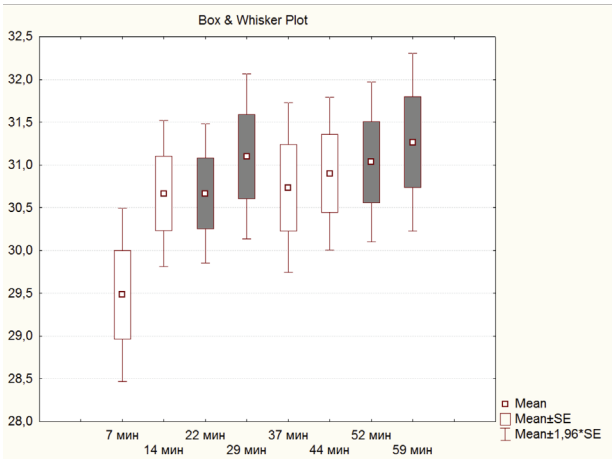


Рис. 3. Изменение суммарного показателя подвижности нервных процессов в группе испытуемых, получавших стимуляцию в режиме15_0S0S. Периоды стимуляции на этом и последующих рисунках отмечены темным цветом

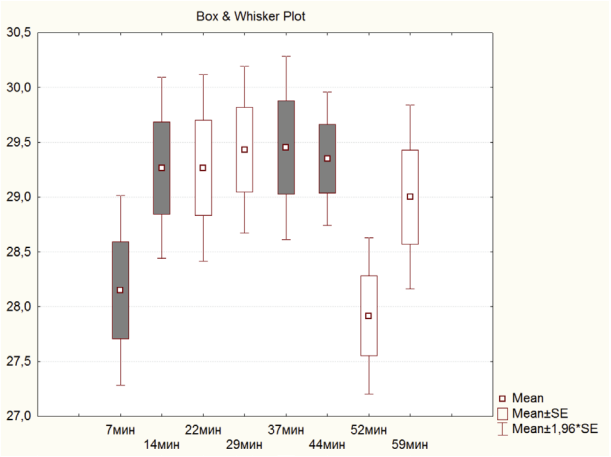


Рис. 4. Изменение суммарного показателя подвижности нервных процессов в группе испытуемых, получавших стимуляцию в режиме 15_S0S0.

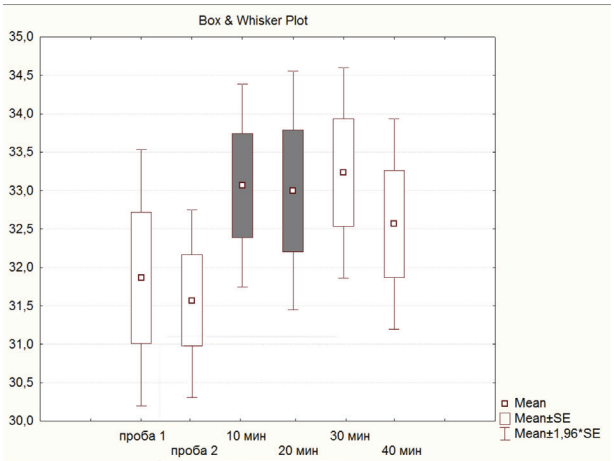


Рис. 5. Изменение суммарного показателя подвижности нервных процессов в группе испытуемых, получавших стимуляцию в режиме 20_S0

В ходе интерпретации результатов второго этапа исследования были выявлены следующие закономерности.

Во-первых, после первого пробного теста не отмечалось подъема подвижности нервных процессов, которое мы наблюдали у участников на первом этапе (рис. 5, 7).

Обращает на себя внимание достоверное увеличение ПНП после начала стимуляции в группе 20_S0 (рис. 5). При детальном анализе результатов ТТ (рис. 6) оказалось, что в период воздействия во втором поле показатели улучшались, а в третьем снова падали, причем в третьем квадрате они оказывались достоверно ($p<0,05$) ниже, чем в начале теста. При этом без стимуляции практически нигде такого выраженного падения не зафиксировано.

Необходимо отметить, что после прекращения стимуляции в группе 20_S0, на 30 и 40-й минуте, отмечалась тенденция к уменьшению показателя ПНП после первых 5 или 10 секунд выполнения теста, то есть сохранялись признаки снижения устойчивости. Возможно, эти же закономерности лежали в основе наблюдений, полученных на первом этапе исследования, когда в группе 15_S0S0 после второго эпизода стимуляции отмечалось значительное снижение общего показателя.

В группе с режимом стимуляции 20_0S обратило на себя внимание некоторое снижение показателя ПНП на 20-й минуте исследования (рис. 7). И, хотя данное снижение на фоне «покоя» было статистически не достоверно, можно заметить, что подобного не было на предыдущих графиках. Кроме спонтанных колебаний ПНП вряд ли можно это чем-либо объяснить. В этой связи трудно однозначно трактовать дальнейшее улучшение суммарных показателей на фоне стимуляции.

Наиболее значимым представляется появление на фоне стимуляции уже описанного явления значительного падения показателей ПНП на 10–15-й секундах теста (рис. 8). До ее начала подобного не отмечалось, несмотря на колебания средних величин.

Обсуждение. На первом этапе различие в диапазонах может объясняться не столько различиями между группами испытуемых, сколько естественными колебаниями общего состояния людей в ответ на изменения погоды, электромагнитного поля земли и т.п. [10]. Мы исходили из того, что большую важность представляет анализ возможных изменений ПНП в ответ на изучаемые воздействия, и суть этих изменений вряд ли зависит от незначительных колебаний общего фона.

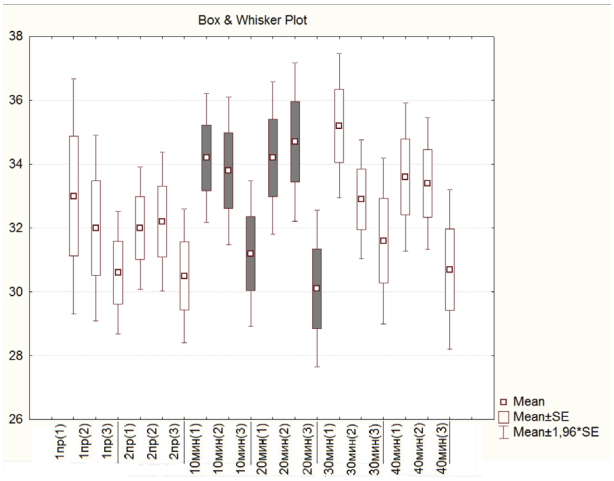


Рис. 6. Изменение показателя подвижности нервных процессов в каждом из трех квадратов в группе испытуемых, получавших стимуляцию в режиме 20_S0

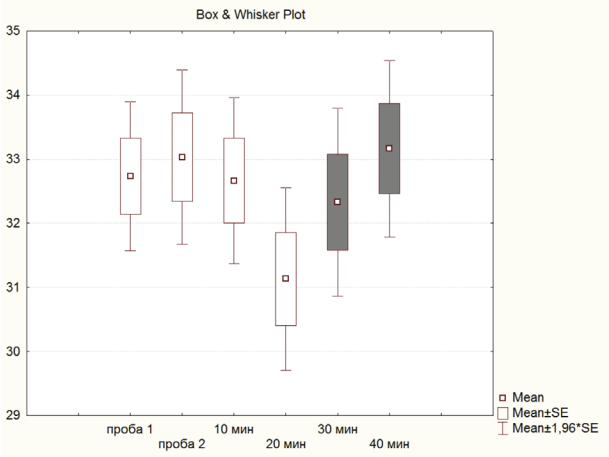


Рис. 7. Изменение суммарного показателя подвижности нервных процессов в группе испытуемых, получавших стимуляцию в режиме 20_0S

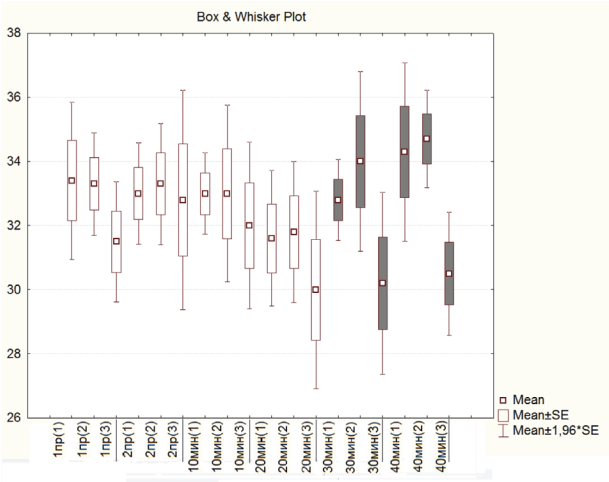


Рис. 8. Изменение показателя подвижности нервных процессов в каждом из трех квадратов в группе испытуемых, получавших стимуляцию в режиме 20_0S

Что касается недостоверных изменений в группе 15_0S0S, в данном случае можно говорить либо об отсутствии доказательств воздействия стимуляции на ПНП, либо о недостаточном количестве времени (7 и 14-я минута) для наступления и регистрации каких-либо изменений.

В группе 15_S0S0 к концу первого эпизода стимуляции ПНП значительно возросла. Можно предположить, что воздействие способствует увеличению показателя ПНП, однако оно замаскировано периодом врабатывания у испытуемых, и какие-либо однозначные заключения здесь затруднены.

«Провал» в графике у группы 15_S0S0 обусловлен неким истощением нервных процессов, наступившим после второй по счету 15-минутной стимуляции. В группе 15_0S0S такого явления не зафиксировано, возможно, потому, что для этих лиц исследование закончилось сразу после повторного воздействия, позже которого ПНП уже не изучалась.

Все изложенное позволяет предположить, что стимуляция оказывает влияние на функциональное состояние нервной системы, однако условия эксперимента, во многом выбранные эмпирически (в частности, небольшая ее продолжительность), могли не вполне соответствовать выявлению закономерностей этого влияния.

Анализ первого этапа исследования выявил следующие методические проблемы. Падение подвижности нервных процессов, зарегистрированное только в одной из трех групп испытуемых (15_S0S0) и только после второго эпизода стимуляции, свидетельствует о том, что была выбрана слишком малая продолжительность воздействия и ее следует увеличить.

Кроме этого, у всех трех групп было затруднительно оценить результаты, полученные в начальной части эксперимента. Суммарные показатели первого теста, как уже указывалось, оказались ниже, чем все последующие. Вероятно, это связано с тем, что большая часть участников исследования выполняла подобное задание впервые в жизни и во время первой попытки в недостаточной степени приспособилась к условиям проведения теста.

Возможно, на результаты могли повлиять такие факторы, как наличие фонового электромагнитного излучения от других электроприборов и проводки. Однако основой исследуемой гипотезы является предположение о способности клеток организма, и в частности ЦНС, «выделять» и реагировать лишь на колебания с определенными характеристиками, в данном случае совпадающими со свойствами биопотенциалов сердца.

В результатах второго этапа отсутствие достоверного подъема ПНП, вероятно, объясняется тем, что испытуемые второго этапа набирались преимущественно из числа тех, кто ранее участвовал в первом (8 человек из 10).

Увеличение ПНП после начала стимуляции в группе 20_S0 подтверждает предположение о влиянии исследуемого воздействия на этот показатель.

Кратковременное увеличение, а затем резкое падение показателей на протяжении выполнения теста в период стимуляции дает основания предполагать, что изучаемое воздействие оказывает неоднозначное влияние на функциональные характеристики центральной нервной системы.

Улучшение суммарного результата, а также показателей первого и второго квадрата на фоне наложения импульсов демонстрирует их стимулирующее действие, способствующее ускорению ПНП. Наряду с этим, их резкое падение в третьем квадрате свиде-

тельствует о более быстром наступлении истощения нервных процессов под действием дополнительных стимулов.

Таким образом, анализ результатов исследования продемонстрировал наличие двух видов изменений в ПНП, которые, очевидно, произошли под прямым или косвенным воздействием искусственного удвоения частоты электромагнитных колебаний, генерируемых сердцем. И на первом, и на втором этапе отмечались признаки определенного «истощения», снижение устойчивости нервных процессов наряду со стимулирующим влиянием указанного воздействия.

Ограничения. Кроме уже упомянутых ограничений исследования, есть ряд моментов, которые пока оставляют сомнения в истинности выдвигаемой гипотезы. Вот некоторые из них.

Несмотря на статистическую значимость полученных результатов, нельзя полностью исключить случайность выявленной зависимости, с учетом немногочисленности контингента и известных недостатков метода.

Из исследуемых явлений пока исключается влияние стимуляции на само сердце и многочисленные обратные связи между сердцем и ЦНС. Подобная узость данного исследования оправдана довольно конкретной задачей: ответить на вопрос, существует ли в принципе воздействие кардиопотенциалов на мозг.

Пока исследовался только один режим стимуляции, имитирующий удвоение частоты сердечных сокращений, изучались лишь два варианта ее длительности, использовалась только одна характеристика импульса, оценивались результаты только одного теста на подвижность нервных процессов. Для нивелирования указанных недостатков и подтверждения выдвинутого предположения очевидны и необходимы следующие действия. В первую очередь последовательное изменение параметров воздействия и подтверждение влияния других имитирующих сердечную деятельность режимов стимуляции. При подтверждении реальности воздействия синхронизированной с работой сердца ритмичной стимуляции следует оценить роль асинхронной и аритмичной стимуляции. В последующем нужно доказать отсутствие значимости для ЦНС стимулов с отличными от кардиопотенциалов характеристиками, например очень коротких и чрезмерно продолжительных.

Нельзя не отметить, что используемая методика определения ПНП не отличается безупречной точностью и новизной, однако для пилотного исследования может считаться вполне приемлемой.

Пока в рамках изучения основной гипотезы остается значительное количество важных вопросов. Приведем часть из них. Какие, как и почему электромагнитные колебания, генерируемые сердцем, действуют на ЦНС? Каковы нерецепторные механизмы восприятия этих колебаний? Существуют ли разные типы реакции на изменение частоты обсуждаемых колебаний? Можно ли управлять данным воздействием в профилактических и лечебных целях? Ответить на них можно лишь после того, как будет подтверждено принципиальное существование исследуемого механизма взаимосвязи сердечного ритма и функции ЦНС.

Заключение. В ответ на имитацию удвоения частоты электромагнитных колебаний, генерируемых сердцем, т.е. воспроизведение посередине каждого сердечного цикла искусственного «стимула», схожего по амплитуде и продолжительности с биопотенциалами желудочков, выявлены изменения характеристик нервных процессов по данным теппинг-теста. Последние можно охарактеризовать как увеличение подвижности при снижении устойчивости. С учетом значительных методических ограничений полученные результаты можно оценить как первый пробный шаг в исследовании гипотезы о существовании влияния биопотенциалов, возникающих при работе сердца, на функцию центральной нервной системы.

Конфликт интересов. Спонсорской поддержки исследования и заинтересованности отдельных физических и / или юридических лиц в результатах работы не было. В рукописи отсутствуют описания объектов патентного или другого вида прав.

Библиографический список

1. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца. М.: Медицина, 1988. Т. 1. 624 с.
2. Булыгин И.А. Новые принципы структурно-функциональной организации симпатических ганглиев. Минск: Наука и техника, 1979. 231 с.
3. Булыгин И.А., Солтанов В.В. Электрофизиологический анализ висцеральных афферентных систем. Минск: Наука и техника, 1973. 336 с.
4. McCraty R., Atkinson M., Bradley R.T. Electrophysiological evidence of intuition. Part 1: The surprising role of the heart // J. Altern. Complement Med. 2004. № 10 (1). P. 133–143.
5. McCraty R., Atkinson M., Bradley R.T. Electrophysiological evidence of intuition. Part 2: A system-wide process? // J. Altern. Complement Med. 2004. № 10 (2). P. 325–336.
6. Bradley R.T., McCraty R., Atkinson M. Emotion self-regulation, psychophysiological coherence, and test anxiety: results from an experiment using electrophysiological measures // Appl. Psychophysiol.Biofeedback. 2010. № 35 (4). P. 261–283.
7. Science of the heart: exploring the role of the heart in human performance: An overview of research conducted be the Institute of HeartMath. URL: http://www.scribd.com/doc/9730574/Science-of-the-Heart (дата обращения: 17.06.2012).
8. Levy R.L., White P.D., Stroud W.D. Transient tachycardia: prognostic significance alone and with association with transient hypertension // JAMA. 1945. № 129. P. 585–588.
9. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика: методики и тесты: учеб. пособие. Самара: «БАХРАХ», 1998. 672 с.
10. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Магнитное поле Земли и организм человека // Экология человека. 2005. № 9. С. 3–9.

Translit

1. Sperelakis N. Fiziologija i patofiziologija serdca. M.: Medicina, 1988. T. 1. 624 s.
2. Bulygin I.A. Novye principy strukturno-funkcional»noj organizacii simpaticheskih gangliev. Minsk: Nauka i tehnika, 1979. 231 s.
3. Bulygin I.A., Soltanov V.V. Jelektrofiziologicheskij analiz visceral»nyh afferentnyh sistem. Minsk: Nauka i tehnika, 1973. 336 s.
4. McCraty R., Atkinson M., Bradley R.T. Electrophysiological evidence of intuition. Part 1: The surprising role of the heart // J. Altern. Complement Med. 2004. № 10 (1). P. 133–143.
5. McCraty R., Atkinson M., Bradley R.T. Electrophysiological evidence of intuition. Part 2: A system-wide process? // J. Altern. Complement Med. 2004. № 10 (2). P. 325–336.
6. Bradley R.T., McCraty R., Atkinson M. Emotion self-regulation, psychophysiological coherence, and test anxiety: results from an experiment using electrophysiological measures // Appl. Psychophysiol.Biofeedback. 2010. № 35 (4). P. 261–283.
7. Science of the heart: exploring the role of the heart in human performance: An overview of research conducted be the Institute of HeartMath. URL:
http://www.scribd.com/doc/9730574/Science-of-the-Heart (data obrawenija: 17.06.2012).
8. Levy R.L., White P.D., Stroud W.D. Transient tachycardia: prognostic significance alone and with association with transient hypertension // JAMA. 1945. № 129. P. 585–588.
9. Rajgorodskij D.Ja. Prakticheskaja psihodiagnostika: metodiki i testy: ucheb. posobie. Samara: «BAHRAH», 1998. 672 s.
10. Agadzhanjan N.A., Makarova I.I. Magnitnoe pole Zemli i organizm cheloveka // Jekologija cheloveka. 2005. № 9. S. 3–9.

УДК 616.831–005.1–07:616.155.25 Оригинальная статья

АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПАРАМЕТРЫ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

В. В. Голдобин *— ГБОУ ВПО Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, кафедра невропатологии, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Е. Г. Клочева*** *— ГБОУ ВПО Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, кафедра невропатологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***П. М. Асадуллаева*** *— ГБОУ ВПО Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, аспирант кафедры невропатологии;* ***Т. В. Вавилова*** *— ГБОУ ВПО Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, кафедра клинической лабораторной диагностики, профессор, доктор медицинских наук;* ***О. В. Сироткина*** *— ГБОУ ВПО Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, кафедра клинической лабораторной диагностики, доцент, доктор биологических наук;* ***А. Б. Ласковец*** *— ГБОУ ВПО Северо-Западный ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, врач клинико-диагностической лаборатории.*

ATHEROTHROMBOTIC STROKE: CLINICAL DATA AND PARAMETERS OF PLATELET HAEMOSTASIS IN PATIENTS IN ACUTE STAGE

V. V. Goldobin *— North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Department of Neuropathology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***E. G. Klocheva*** *— North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Department of Neuropathology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***P. M. Asadullaeva*** *— North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Department of Neuropathology, Post-graduate;* ***T. V. Vavilova*** *— North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Department of Clinical Laboratory Investigation, Professor, Doctor of Medical Science;* ***O. V. Sirotkina*** *— North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Department of Clinical Laboratory Investigation, Assistant Professor, Doctor of Biological Science;* ***A. B. Laskovets*** *— North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Clinical Diagnostic Laboratory, Physician.*

Дата поступления — 21.03.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Голдобин В. В., Клочева Е. Г., Асадуллаева П. М., Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Ласковец А. Б. **Атеротромботический инсульт: клинические показатели и параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов в остром периоде // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 954–957.**

Цель: изучение клинических данных и показателей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с атеротромботическим инсультом для совершенствования вторичной профилактики. *Материал и методы.* Обследованы: 41 пациент (26 (63,4%) мужчин, 15 (36,6%) женщин, средний возраст 66,0±9,4 года) и 18 здоровых лиц контрольной группы. Выполнялся стандартный неврологический осмотр, оценка состояния в баллах по шкале инсульта Американского национального института здоровья и шкале Ранкина, исследование клинического анализа крови, аденозиндифосфат индуцированной агрегометрии и проточной цитометрии, молекулярно-генетический анализ мутации гена Ibα. Методом проточной цитометрии в основной группе выявлена активация тромбоцитарного звена гемостаза. *Результаты.* Показана неинформативность стандартной агрегометрии для оценки активации тромбоцитов у пациентов с атеротромботическим инсультом. В основной группе наблюдалась корреляция экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците с баллом по шкале инсульта Американского национального института при выписке. Мутация гена рецептора 1bα у пациентов с инсультом встречалась чаще, чем у здоровых лиц. *Заключение.* Выявленные изменения предполагают возможность индивидуализации назначения антиагрегантных препаратов данным больным.

Ключевые слова: атеротромботический инсульт, рецепторы тромбоцитов, проточная цитометрия, Р-селектин.

Goldobin V. V., Klocheva E. G., Asadullaeva P. M., Vavilova T. V., Sirotkina O. V., Laskovets A. B. **Atherothrombotic stroke: clinical data and parameters of platelet haemostasis in patients in acute stage // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 954–957.**

The aim of the study was the investigation of clinical data and platelet haemostasis parameters in patients with atherothrombotic stroke for secondary prophylaxis improvement. *Materials and Methods.* 41 patient: 26 (63,4%) males, 15 (36,6%) females, mean age 66,0±9,4 years and 18 healthy person were examined. Neurological examination was performed, patient condition was estimated with National Institute of Health Stroke Scale and Rankin scale. The set of investigation included clinical blood analysis, adenosinediphosphate-induced agregometry, flow-cytometry, molecular genetic analysis of gene Ibα. *Results.* There was platelet activation in patients with atherothrombotic stroke according to flow-cytometry data. The conventional optic agregometry was not helpful for revealing of platelet activation. The expression of 1bα receptors correlated with the point of National Institute of Health Stroke Scale at discharge. The incidence of Ibα gene mutation was higher in patients with atherothrombotic stroke comparing with control group. *Conclusions.* The revealed data predispose to the possibility of individual administration of antiagregant therapy in such patients.

Key words: atherothrombotic stroke, platelet receptors, flow cytometry, P-selectin.

Введение. Церебральный инсульт является одной из наиболее важных медико-социальных проблем, что обусловлено высокой летальностью и инвалидизацией пациентов [1]. Важной проблемой является повторное развитие инсультов в течение пяти лет у 16–42% больных [2]. До настоящего времени механизмы развития ишемического инсульта окончательно не ясны. Определяющую роль в патогенезе атеротромботического инсульта (АТИ) играет взаимодействие тромбоцитов и эндотелия сосудистой стенки [3]. Вследствие этого важной составляющей вторичной профилактики АТИ является назначение антитромбоцитарных препаратов.

Ответственный автор — Голдобин Виталий Витальевич.
Адрес: 188645, Ленинградская обл., г. Всеволожск, ул. Центральная, 7, кв. 12.
Тел.: +79013016653.
E-mail: vgoldobin@inbox.ru

Цель: изучение клинических данных и показателей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с АТИ для совершенствования вторичной профилактики.

Методы. В остром периоде АТИ обследовали 41 пациента: мужчин 26 (63,4%), женщин 15 (36,6%), средний возраст 66,0±9,4 года, проходивших обследование и лечение в клинике неврологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова и Городской больницы святой преподобномученицы Елизаветы. Диагноз «АТИ» был подтвержден данными компьютерной томографии (КТ) головного мозга (рис. 1). На момент обследования 40 пациентов принимали препараты ацетилсалициловой кислоты, 1 пациент — клопидогрель.

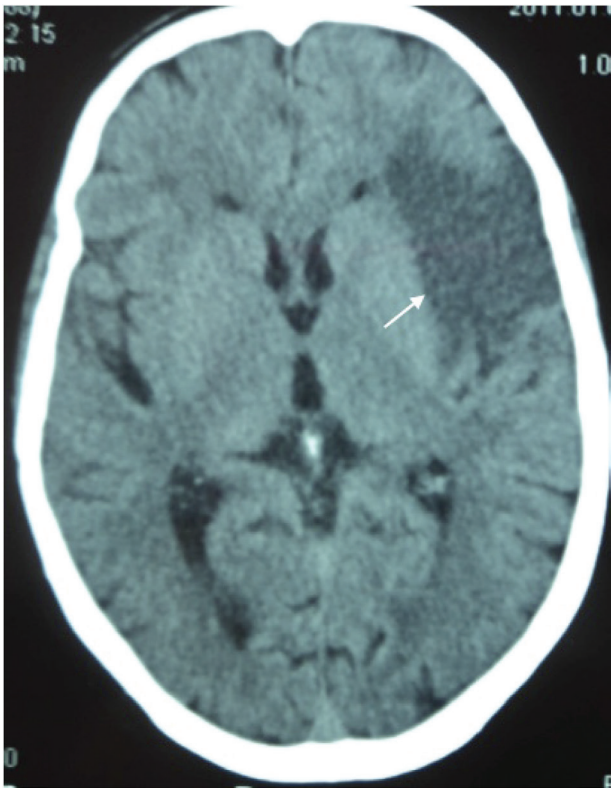


Рис. 1. КТ головного мозга пациента Н. (стрелкой указан очаг АТИ)

В исследование не включали пациентов с кардиоэмболическим вариантом инсульта, а также больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе, больных с идиопатической тромбоцитемией, острым коронарным синдромом, так как активация тромбоцитов при данных состояниях доказана. Кроме того, исключались пациенты, принимающие антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, поскольку у больных, длительно принимающих данные препараты, отмечается снижение агрегации тромбоцитов. В качестве контрольной группы были обследованы 18 человек, не имеющих клинических признаков сосудистой патологии головного мозга.

Комплексное обследование включало: клинико-неврологическое обследование, а также инструментальное и лабораторное исследования. На каждого больного заполнялась специально разработанная карта.

Неврологический осмотр выполнялся по стандартной методике. Проводилась также оценка состояния пациентов на момент поступления и при выписке в баллах по общепринятым шкалам. Шкала инсульта Американского национального института здоровья (NIHSS) характеризует основные функции, нарушающиеся при церебральном инсульте [4]. Шкала Ранкина позволяет оценить степень зависимости в повседневной жизни и функциональную независимость [5, 6].

Лабораторное исследование включало клинический анализ крови при поступлении и на 10-й день от развития ЛИ, а также аденозиндифосфат- (АДФ-) индуцированную агрегатометрию и проточную цитометрию на 10-й день от развития инсульта. Венозную кровь забирали в утреннее время, натощак. В условиях процедурного кабинета под венозным жгутом проводилась венепункция локтевой вены иглой 21G со свободным током крови через вакутейнер в вакуумные полипропиленовые пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта K_2 и K_3 соль этинилдиаминтетрауксусной кислоты (для гематологического анализа) и 3,8% цитрата натрия (для аггрегометрии и проточной цитометрии). Выполнение клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов осуществляли кондуктометрическим методом на автоматических гематологических анализаторах «Beckman Coulter LH 500» и «MaxM» (США). Показатель среднего объема тромбоцитов (MPV) рассчитывался прибором автоматически из гистограммы тромбоцитов.

АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали фотометрическим методом на агрегометре «SOLAR» (Беларусь). Концентрация индуктора составляла 2,5 мкМ, 5 мкМ (АДФ производства «Sigma-Aldrich», США). Результат оценивали по изменению степени светопропускания в точке максимума, а также по скорости агрегации через 30 с после добавления АДФ. Перед исследованием на проточном цитометре проводили центрифугирование полученной крови при 1500 об/мин в течение 5 мин при комнатной температуре для получения плазмы, богатой тромбоцитами (БТП). Плазму, обедненную тромбоцитами (ОТП), получали путем центрифугирования БТП при 3000 об/мин в течение 15 мин. ОТП использовали для разведения БТП до 300 тысяч кл/мкл, если это было необходимо, а также калибровки агрегометра на уровень T=100%. Содержание GP IIb/IIIa и GP Ibα на поверхности тромбоцитов, а также число клеток, экспрессирующих P-селектин, определяли на проточном цитометре «CYTOMICS FC 500» («Beckman Coulter», США). Использовались флуоресцентно меченные моноклональные антитела CD61-FITC, VM16d-FITC и CD62P-PE. Количество GP IIb/IIIa и GP Ibα на поверхности тромбоцитов до и после индукции 10 мкМ АДФ оценивали по показателю средней интенсивности флуоресценции. Экспрессию P-селектина на поверхности тромбоцитов оценивали как процент клеток, меченных CD62P-PE до и после индукции 10 мкМ АДФ. Математически рассчитывались параметры:

1) ΔGP IIb/IIIa, который показывает увеличение в % количества рецепторов GP IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов после индукции АДФ;

2) ΔP-селектина, показывающий увеличение % тромбоцитов, экспрессирующих P-селектин после индукции АДФ.

Молекулярно-генетическое исследование включало выявление точечной мутации гена тромбоцитарного гликопротеида 1bα, локализованного в 13-м локусе короткого плеча 17 хромосомы (c.3550C>T — замена C на T в 3550 позиции). Наличие данной

миссенс-мутации приводит к замене триптофана на метионин в 145-м положении аминокислотной последовательности белка (Thr145Met), в результате чего изменяется функциональная активность рецептора к фактору Виллебранда, что предрасполагает к тромбообразованию и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний почти в 3 раза [7].

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов крови стандартным фенолхлороформным методом. Лизис клеток проводили по методу Канкеля с использованием реактивов фирмы «Хеликон» (Россия). Выход ДНК составлял 40–50 мкг ДНК из 500 мкл цельной крови. Для идентификации однонуклеотидных замен использовали амплификацию соответствующего участка гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Амплификацию проводили на амплификаторе «Терцик» (термостат программируемый четырехканальный для проведения ПЦР-анализа ТП4-ПЦР-01 — «Терцик» ТУ 9452-001-46482062-98, НПФ «ДНК-Технология», Россия) при помощи термостабильной высокопроцессивной рекомбинантной Taq ДНК полимеразы фирмы «Fermentas» (Литва). В результате реакции получали фрагмент 587 п.н., который подвергался ферментативному расщеплению с помощью рестриктазы Hin 1I (1 ед.) в рестрикционном буфере. Продукт рестрикционного анализа электрофоретически разделяли при 30 мА (150В) в геле в трис-боратном буфере. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием. В случае нормального аллельного варианта (Thr) определялись фрагменты 270 п.н., 201 п.н. и 1163 п.н., при мутации образуются фрагменты 386 п.н. и 201 п.н. (Met).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета программ Statistica 6,0 for Windows (StatSoft Inc.). Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро — Уилка. Для проверки гипотезы о равенстве средних для двух групп использовались параметрические (t-Стьюдента для независимых выборок; t-Стьюдента для связанных выборок) или непараметрические (Манна — Уитни, Вилкоксона) критерии. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. Клиническая картина у пациентов основной группы представлена на рис. 2.

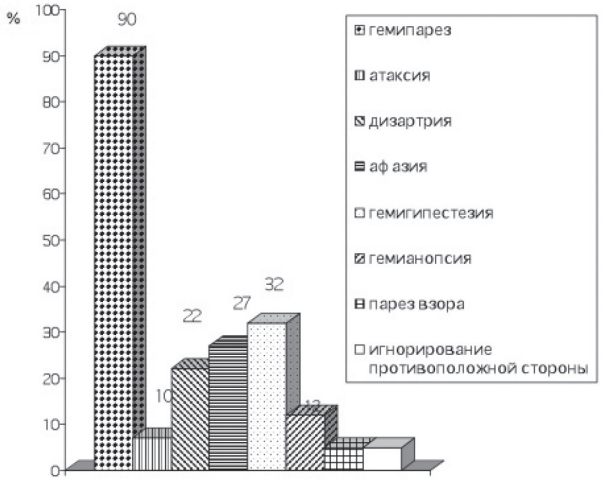


Рис. 2. Клинические синдромы у пациентов основной группы

Показатель шкалы Ранкина при поступлении составил 3,2±1,0 балла, а при выписке 2,1±0,8 балла. Результат NIHSS при поступлении был равен 8,9±4,2 балла, при выписке 4,3±2,5 балла. Наблюдалось значимое уменьшение баллов указанных шкал за время госпитализации ($p<0,05$), что свидетельствовало об улучшении состояния пациентов.

Уровень тромбоцитов у больных с АТИ при поступлении был равен 223,7±59,3×10^9/л, на 10-й день от начала заболевания 227,7±65,3×10^9/л. MPV при поступлении был 10,0±1,1 фл, на 10-й день от начала заболевания 8,6±1,1 фл.

Результаты агрегометрии представлены в таблице. Наблюдалась достоверно более высокая скорость агрегации тромбоцитов на стимуляцию 2,5 мкмоль АДФ у лиц контрольной группы ($p<0,05$), в то время как при стимуляции 5 мкмоль АДФ значимого различия не выявлено. Полученные результаты меньших значений агрегации тромбоцитов у пациентов с АТИ, вероятно, связаны с действием постоянной антиагрегантной терапии.

Показатели агрегометрии у пациентов с АТИ и в контрольной группе

Обследуемые	2,5 АДФ		5 АДФ	
	степень, %	скорость, %/мин	степень, %	скорость, %/мин
Пациенты с АТИ	58,4±27,1	24,8±10,0*	69,7±38,9	27,0±12,7
Контрольная группа	70,5±23,8	31,8±13,9*	67,6±20,9	32,6±19,0

Примечание: * — $p<0,05$.

Количество рецепторов IIb/IIIa на тромбоците до активации АДФ составило 7,0±1,7; после активации 7,9±1,8. Коэффициент изменения количества рецепторов IIb/IIIa на тромбоците (ΔIIb/IIIa) был равен 10,3±4,8%, что не отличалось от показателей в контрольной группе 9,8±2,1%. Известно, что количество рецепторов IIb/IIIa является генетически детерминированным и мало изменяется под воздействием экзо- и эндогенных факторов.

Тромбоциты, экспрессирующие Р-селектин, до стимуляции АДФ составляли 5,1±4,3%, после стимуляции 35,6±17,3%. Коэффициент изменения % тромбоцитов, экспрессирующих Р-селектин (ΔР-селектина), был равен 82,4±17,5%., что достоверно больше значения ΔР-селектина в контрольной группе — 61,5±8,0% ($p<0,05$). Более высокое значение ΔР-селектина у пациентов с АТИ свидетельствовало о более высокой активности тромбоцитов у пациентов данной группы. Таким образом, у пациентов с АТИ наблюдалось несоответствие данных стандартной агрегометрии, указывающей на меньшую агрегацию тромбоцитов при стимуляции низкими дозами АДФ, и результатов проточной цитометрии, свидетельствующей о более высокой активности тромбоцитов.

Достоверного различия количества рецепторов 1bα на тромбоците в основной и контрольной группах не наблюдалось (соответственно 4,0±1,3 и 3,8±1,7; $p>0,05$). Однако при корреляционном анализе в основной группе наблюдалась прямая достоверная корреляция экспрессии рецепторов к 1bα и балла по NIHSS при выписке ($p<0,05$), что указывало на худшее восстановление пациентов с более высоким уровнем экспрессии фактора Виллебранда. При

молекулярно-генетическом исследовании мутантная аллель в основной группе выявлялась чаще, чем в контрольной, однако достоверного различия не наблюдалось (p>0,05).

Обсуждение. Высокая агрегационная способность тромбоцитов является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. «Золотым стандартом» для анализа активности тромбоцитов признан оптический метод. Однако недостатком данной методики является зависимость оптических характеристик от нетромбоцитарных причин: липидемии, протеинемии. Кроме того, в процессе подготовки к исследованию in vitro происходит изменение активности тромбоцитов. В основе метода проточной цитометрии заложена высокоспецифичная реакция антиген-антитело, что, возможно, позволяет отражать ситуацию in vivo более адекватно, по сравнению с оптической агрегометрией.

Мутация гена c.3550C>T рецептора 1bα на тромбоците предполагает функциональную перестройку и более высокоактивное состояние рецепторного белка. Указанная мутация часто наблюдается совместно с различным числом тандемных повторов гена 1bα, определяющим длину активной «ножки» субъединицы 1b. Большая длина ножки обеспечивает более эффективное связывание с тромбоцитом. В нашем исследовании мы определяли мутацию c.3550C>T в изолированном состоянии. Частота возникновения мутации была выше, чем в контрольной группе, но не достигла значимого уровня, что, вероятно, связано с недостаточно большим числом наблюдений.

В доступной нам литературе не встретилось данных об экспрессии рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците у пациентов с АТИ. Тромбообразование определяется взаимодействием фактора Виллебранда со специфическими рецепторами клеток крови, в первую очередь тромбоцитов. Уровень фактора Виллебранда в крови у пациентов с АТИ значимо повышен в остром и в раннем восстановительном периодах [8, 9]. Мы наблюдали прямую значимую корреляцию уровня 1bα-рецепторов с клиническими данными, что, возможно, отражает ухудшение восстановления пациентов с повышенным образованием комплекса «фактора Виллебранда — рецептор к фактору Виллебранда — IX–V».

Перспективным направлением у данных пациентов могут стать препараты, блокирующие рецептор к фактору Виллебранда или комплекс фактор Виллебранда — рецептор к фактору Виллебранда.

Выводы:

1. Метод стандартной агрегометрии недостаточно информативен для оценки активации тромбоцитов у больных с атеротромботическим инсультом.

2. Метод проточной цитометрии позволяет выявить активацию тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с атеротромботическим инсультом.

3. Экспрессия рецепторов к фактору Виллебранда на тромбоците может иметь прогностическое значение для течения инсульта.

3. Мутация гена рецептора 1bα c.3550C>T на тромбоците у больных с атеротромботическим инсультом наблюдается чаще, чем у здоровых лиц.

Конфликт интересов. В результатах работы нет коммерческой заинтересованности отдельных физических и/или юридических лиц, в рукописи отсутствуют описания объектов патентного или любого другого вида права (кроме авторского).

Библиографический список

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврологии и психиатрии. Прилож.: Инсульт. 2003. С. 4–9.

2. Суслина З. А., Пирадов М. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 88 с.

3. Суслина З. А., Танашян М. М., Ионова В. Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М: Медицинская книга. 2005.

4. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H. P. Adams, C. P. Olinger [et al.] // Stroke. 1989. Vol. 20, №.7. P. 864–870.

5. Bonita R., Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke // Stroke. 1988. Vol. 19, №. 12. P. 1497–1500.

6. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60 // Scott. Med. J. 1957. Vol. 2, № 5. P. 200–215.

7. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease / R. Gonzalez-Conejero, M. L. Lozano, J. Rivera [et al.] // Blood. 1998. Vol. 92, № 8. P. 2771–2776.

8. Шимохина Н. Ю., Петрова М. М., Савченко А. А. Состояние гемостаза, метаболическая активность тромбоцитов и прогнозирование повторных цереброваскулярных осложнений тромботического характера у сердечно-сосудистых больных в остром периоде ишемического инсульта // Клинико-лабораторный консилиум. 2010. Т. 33–34, № 2–3. С.102–106.

9. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke — sequential change and differences in stroke subtype / K. Kozuka, T. Kohriyama, E. Nomura [et al.] // Atherosclerosis. 2002. Vol. 161, № 1. P. 161–168.

Translit

1. Gusev E. I., Skvorcova V. I., Stahovskaja L. V. Jepidemiol ogija insul»ta v Rossii // Zhurn. nevrologii i psihiatrii. Prilozh.: Insul»t. 2003. S. 4–9.

2. Suslina Z.A., Piradov M.A. Insul»t: diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: MEDpress-inform, 2008. 88 s.

3. Suslina Z.A., Tanashjan M. M., Ionova V. G. Ishemicheskij insul»t: krov», sosudistaja stenka, antitromboticheskaja terapija. M: Medicinskaja kniga. 2005.

4. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H. P. Adams, C. P. Olinger [et al.] // Stroke. 1989. Vol. 20, №.7. P. 864–870.

5. Bonita R., Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: recovery of motor function after stroke // Stroke. 1988. Vol. 19, №. 12. P. 1497–1500.

6. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60 // Scott. Med. J. 1957. Vol. 2, № 5. P. 200–215.

7. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease / R. Gonzalez-Conejero, M. L. Lozano, J. Rivera [et al.] // Blood. 1998. Vol. 92, № 8. P. 2771–2776.

8. Shimohina N. Ju., Petrova M. M., Savchenko A. A. Sostojanie gemostaza, metabolicheskaja aktivnost» trombocitov i prognozirovanie povtornyh cerebrovaskuljarnyh oslozhnenij tromboticheskogo haraktera u serdechno-sosudistyh bol»nyh v ostrom periode ishemicheskogo insul»ta // Kliniko-laboratornyj konsilium. 2010. T. 33–34, № 2–3. S.102–106.

9. Endothelial markers and adhesion molecules in acute ischemic stroke — sequential change and differences in stroke subtype / K. Kozuka, T. Kohriyama, E. Nomura [et al.] // Atherosclerosis. 2002. Vol. 161, № 1. P. 161–168.

УДК 614.0+616–009.7 Оригинальная статья

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Ю. Н. Селянкина *— ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, аспирант кафедры нервных болезней и восстановительной медицины факультета последипломного образования;* ***Т. А. Слюсарь*** *— ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины факультета последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук.*

QUALITY OF LIFE AND CLINICAL FEATURES OF CHRONIC EXERTION HEADACHE IN MEN AND WOMEN

Yu. N. Selyankina — *Tver State Medical Academy, Department of Nervous System Diseases and Regenerative Medicine of Raising Skills Faculty, Post-graduate;* ***T. A. Slyusar —*** *Tver State Medical Academy, Department of Nervous System Diseases and Regenerative Medicine of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 08.04.2011 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Селянкина Ю. Н., Слюсарь Т. А. **Качество жизни и клинические особенности хронической головной боли напряжения у мужчин и женщин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 958–961.**

Цель: изучение качества жизни и клинических особенностей хронической головной боли напряжения у мужчин и женщин. *Материал и методы:* проведено комплексное обследование 162 человек (75 мужчин и 87 женщин в возрасте 35–54 лет) с хронической головной болью напряжения (ГБН), отвечающей критериям ГБН по классификации МКГБ (2003). *Результаты*: дана оценка влияния хронической ГБН на различные составляющие КЖ у мужчин и женщин. *Заключение:* мониторинг физического, психологического и социального функционирования пациентов с получением дифференциальных и интегральных количественных показателей дает возможность врачу разрабатывать комплекс практических рекомендаций по лечению больных хронической ГБН с низким качеством жизни.

Ключевые слова: головная боль напряжения, качество жизни.

Selyankina Yu. N., Slyusar T. A. **Quality of life and clinical features of chronic exertion headache in men and women // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 958–961.**

The research *goal* was to study quality of life and clinical features of chronic headache in men and women. *Materials and Methods*. The comprehensive survey was conducted. 162 people (75 men and 87 women aged 35–54 years, average age 45,6±2,6 years) with tension headache (TH), corresponding to the criteria of tension-type headache under international classification of headaches (2003) were examined. The *results* of studies of quality of life among the patients with chronic tension headache allowed to estimate the impact of disease on various components of QOL in men and women. *Conclusions.* Monitoring of physical, psychological and social functioning of patients to obtain differential and integral quantitative indicators enabled a doctor to correct treatment at various stages and to develop a set of practical recommendations for treatment of patients with poor quality of life.

Key words: tension headache (TH), quality of life.

Введение. Актуальность изучения головной боли определяется ее широкой распространенностью. По данным разных авторов, жалобы на головную боль предъявляют 85% населения [1–3]. В структуре головной боли ведущее место занимает головная боль напряжения (ГБН), чья доля среди всех цефалгий составляет 50–70% [4]. Известно, что головные боли снижают качество жизни (КЖ) больных [5]. В настоящее время недостаточно исследована взаимосвязь между оценкой больными ГБН качества своей жизни и реальными возможностями их повседневной деятельности. Уточнение особенностей взаимосвязи объективных характеристик эмоциональной сферы больных и показателей восприятия пациентами качества своей жизни даст возможность прояснить механизм формирования собственной оценки качества жизни у мужчин и женщин с хронической ГБН. Состояние эмоциональной сферы больных ГБН исследовано шире; в частности, доказана тесная связь между наличием ГБН и тревожно-депрессивных расстройств [2].

Методы. Проведено комплексное обследование 162 человек (75 мужчин и 87 женщин в возрасте 25–54 лет, средний возраст 45,6±2,6 года) с хронической головной болью напряжения, отвечающей критериям ГБН по классификации МКГБ (2003). Контрольную группу составили 78 условно здоровых людей (36 мужчин и 42 женщины, средний возраст 47,5±2,8 года), не имевших жалоб на головную боль.

Критерий включения больных в исследование: подтвержденный клинический диагноз хронической ГБН. Критерии исключения: наличие текущих тяжелых соматических, неврологических, психиатрических, эндокринных и онкологических заболеваний, перенесенные ОНМК или другое органическое заболевание головного мозга, деменция, абузусный фактор.

Клинический анализ ГБН проводили по стандартному «Протоколу обследования больных с головной болью» с использованием набора тестов для оценки боли, изучали сопровождающие головную боль симптомы и коморбидные расстройства. Интенсивность боли оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для уточнения качественных характеристик боли анализировали субъективные ощущения пациентов по вопроснику Мак-Гилла [6]. Рассчитывали показатели: Pain Rating Index (PRI) — ранговый индекс боли; Number of Words Chosen (NWC) — индекс числа выбранных дескрипторов. Каждый из показателей подсчитывали по всем шкалам в целом (PRI-T и NWC-T) и отдельно для каждой шкалы: сенсорной (PRI-S и NWC-S), аффективной (PRI-A и NWC-A) и эвалюативной (PRI-E и NWC-E).

Выраженность неврологической симптоматики определяли по шкале NIH. Наличие и выраженность вегетативной дисфункции исследовали по анкете ММА им. И. М. Сеченова. Наличие и выраженность астении определяли по пункту «общая астения» шка-

Ответственный автор — Селянкина Юлия Николаевна.
Адрес: г. Тверь, ул. Орджоникидзе, 49, корп. 1, кв. 53.
Тел.: 89065490996.
E-mail: jns.com@rambler.ru

лы астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventiry). Наличие тревоги диагностировали по критериям МКБ-10, уровень реактивной и личностной тревожности исследовали по вопроснику Спилбергера — Ханина [7]. Уровень депрессии определяли по шкале Бэка [8].

Оценка качества жизни проводилась путем применения общего опросника «SF-36 health status-survey» (Российская версия опросника SF-36, адаптированная Новиком А.А., 2001). Количественно оценивались показатели: GeneralHealth (GH) — общее здоровье — субъективная оценка обследуемым общего состояния своего здоровья в настоящее время; PhysicalFunctioning (PF) — физическое функционирование — субъективная оценка обследуемым объема своей повседневной физической нагрузки (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.), не ограниченной состоянием здоровья в настоящее время; Role-Physical (RP) — ролевое физическое функционирование — влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности), субъективная оценка степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной проблемами со здоровьем, за последние 4 недели; Role-Emotional (RE) — ролевое эмоциональное функционирование — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, субъективная оценка обследуемым степени ограничения своей повседневной деятельности. Первые 4 шкалы отражают компоненты физического здоровья. Последующие 4 шкалы регистрируют психологические компоненты здоровья. Social Functioning (SF) — социальное функционирование — субъективная оценка уровня своих взаимоотношений с друзьями, родственниками, коллегами по работе за последние 4 недели, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность. Bodily Pain (BP) — шкала боли — роль субъективных болевых ощущений в ограничении повседневной деятельности за последние 4 недели, интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Vitality (VT) — жизнеспособность — субъективная оценка своего жизненного тонуса (бодрость, энергия и пр.) за последние 4 недели. Mental Health (MH) — психологическое здоровье — собственная оценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций) за последние 4 недели.

Полученный цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики и ковариационного анализа по соответствующим алгоритмам с использованием t-критерия Стьюдента для парных и непарных сравнений, критерия кси-квадрат (χ^2) и корреляционного анализа по тесту Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$. Количественные данные представлены в виде M±m. Статистическую обработку проводили по стандартным программам Biostat и SPSS 13.0 for Windows.

Результаты.

1. Большинство больных описывали головную боль как сдавливающую, стягивающую «лентой» или «тесным головным убором», что соответствует известному стандартному описанию ГБН. У 45,1% пациентов отмечались «нестандартные» субъективные характеристики боли: ноющая, «тяжесть в голове» или трудно вербализуемое «чувство дискомфорта». Интенсивность болевых ощущений у большинства больных была умеренной (4–6 баллов по ВАШ), не снижающей существенно повседневную активность. Однако у каждого пациента от приступа к приступу интенсивность боли широко варьировала. Не было обнаружено взаимосвязи между длительностью и интенсивностью головной боли. При анализе факторов, ухудшающих состояние больных, установлено, что основное влияние оказывают длительный стресс, тревога и депрессия (69,1%), чрезмерные умственные нагрузки (56,2%), перемена погоды (20,3%). Еще более широкий спектр субъективных ощущений выявлен у пациентов с ГБН по вопроснику Мак-Гилла. При хронической ГБН пациенты для ее характеристики воспользовались 19 дескрипторами сенсорной шкалы. Предпочтение отдавалось таким дескрипторам боли, как «тупая» (21,0% пациентов), «тянущая» (17,3%), «распирающая» (12,3%). Из дескрипторов аффективной шкалы пациентами наиболее часто использовались: «боль-помеха» (20,4%), «утомляющая» (19,8%), «вызывающая тревогу» (14,2%) и «угнетающая» (14,8%). По эвалюативной шкале 56,8% пациентов расценили свои болевые ощущения как «умеренно сильные», 28,3% как «слабые» и 14,9% как «сильные». При сопоставлении характеристик боли у мужчин и женщин выявлено, что показатели по аффективной и эвалюативной шкалам как по ранговому индексу боли, так и по числу выбранных дескрипторов у женщин были достоверно выше, чем у мужчин (табл. 1).

Таблица 1

Количественные показатели болевого синдрома у пациентов с хронической ГБН (M±m)

Показатель	Больные с хронической ГБН	
	мужчины (n=75)	женщины (n=87)
NWC-S	4,25±0,86	5,88±0,71*
NWC-A	4,96±0,56	8,89±0,60*
NWC-E	1,26±0,11	2,41±0,15*
NWC-T	9,41±0,94	15,86±0,86*
PRI-S	4,96±0,79	6,75±0,72*
PRI-A	3,68±0,53	6,12±0,65*
PRI-E	1,32±0,10	2,45±0,31*
PRI-T	9,96±0,97	15,31±1,12*

2. В неврологическом статусе у больных с хронической ГБН отмечено симметричное повышение сухожильных рефлексов (27,8% больных), напряженность и болезненность перикраниальных мышц (38,9%). Вегетативные нарушения различной степени выраженности выявлены у всех обследуемых пациентов.

3. Анализ состояния эмоционально-личностной сферы больных ГБН по госпитальной шкале тревоги и депрессии показал, что 90,7% обследованных страдали депрессией. По шкале депрессии Бека у 53,7% больных выявлена легкая степень депрессии, у 34,5% умеренная, у 2,5% высокая. Средний балл по шкале депрессии Бека у больных с хронической ГБН составил 19,21±4,03 балла (в группе контроля 12,34±2,56 балла). У больных с хронической ГБН выявлены повышенные уровни реактивной (54,66±9,0 балла) и личностной (58,97±8,54 балла) тревоги (в

контрольной группе соответственно 44,46±3,12 и 45,10±4,57 балла).

4. При оценке качества жизни ни один пациент с хронической ГБН не указал вариант «состояние полного здоровья». Большинство больных с хронической ГБН оценивали состояние своего здоровья как «плохое» или «посредственное», отмечали ухудшение здоровья за последний год. Треть больных предполагали, что состояние здоровья в перспективе ухудшится. Установлены существенные различия профилей КЖ больных с хронической ГБН и относительно здоровых лиц: головная боль значительно снижает КЖ по всем показателям, и в первую очередь это касается физических и эмоциональных проблем, а также их роли в ограничении жизнедеятельности и социальной активности пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Показатели качества жизни у больных с хронической ГБН (M±m)

Шкала	Больные с ГБН (п=162)	Группа контроля (п=58)
GH	43,71±2,54*	94,62±5,43
PF	65,47±3,41*	92,35±4,78
RP	32,81±2,98**	75,18±3.67
RE	34,53±2,42*	66,32±2,78
SF	43,21±3,17*	66,31±3,87
BP	54,03±3,65*	80,37±4,12
VT	43,75±3,11*	90,22±5,09
MH	52,75±4,03*	64,28±5,55

При анализе КЖ у больных с хронической ГБН установлено, что, хотя показатель физического функционирования в группе снижен, значительная часть больных может выполнять достаточно большой объем физических нагрузок без ограничений. Максимальную физическую активность имели 15,4% больных. Ни в одном случае заболевания больные не утратили способность к самообслуживанию. У 25,3% больных не возникало каких-либо проблем в выполнении профессиональных обязанностей и домашней работы. Выявлено, что 59,3% больных испытывали необходимость ограничения в выполнении привычной для них работы. Несмотря на снижение физической активности, наличие болевого синдрома, отсутствие желания к энергичным действиям, большая часть больных (более 60%) могли беспрепятственно общаться с родственниками, друзьями, проявляли высокую социальную активность. Оценка психологических шкал выявила эмоциональные проблемы у 80,2% больных с хронической ГБН. Оценивая влияние психического здоровья на КЖ, обращали внимание на склонность к депрессивным состояниям. Для большинства больных были не характерны ощущения счастья, умиротворенности (последнее отмечено в единичных случаях на короткий период и чаще у мужчин). При анализе оценки КЖ у мужчин и женщин выявлены различия (табл. 3). Как следует из табл. 3, мужчины оценивали свое КЖ выше, чем женщины, по всем шкалам: по общему показателю (464,91 балла у мужчин и 320,71 балла у женщин), физическому (соответственно 180,19 и 140,52 балла) и психологическому (245,27 и 219,64 балла) компонентам.

Таблица 3

Сравнение показателей КЖ у мужчин и женщин с хронической ГБН (M±m)

Шкала	Мужчины (п=75)	Женщины (п=87)	Группа в целом (п=162)
GH	50,82±2,82*	40,0±2,78	43,71±2,54
PF	83,64±4,89*	55,95±3,56	65,47±3,41
RP	50,0±3,21*	23,82±1,97	32,81±2,98
RE	60,84±4,57*	20,76±1,42	34,53±2,42
SF	43,36±3,98	43,14±2,56	43,21±3,17
BP	58,64±3,67	51,62±2,46	54,03±3,65
VT	55,45±4,01*	37,62±2,05	43,75±3,11
MH	62,18±5,09*	47,81±3,23	52,75±4,03

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что хроническая ГБН значительно ухудшает все показатели КЖ больных: страдает как физический, так и психологический компонент здоровья. Мужчины оценивают КЖ по всем шкалам лучше, чем женщины. Следовательно, одной из возможных причин высокой представленности хронической формы ГБН у лиц женского пола, по-видимому, является социально-психологический фактор (психосоциальный стресс). Особенности оценки КЖ у женщин связаны с такими факторами, как особенности восприятия боли и реакции на нее у мужчин и женщин, биологические, психосоциальные и эволюционные факторы, формирующие половые различия в восприятии боли, дифференцированное отношение системы медицинской помощи к боли у мужчин и женщин [9]. Возникновение, длительность и интенсивность болевых ощущений также тесно связаны с неблагоприятными жизненными ситуациями, социально-психологическими факторами внешней среды [5].

Самым значимым для качества жизни коморбидным нарушением является депрессия, которая играет особую роль в формировании головной боли напряжения [2]. Присоединяясь к головной боли, депрессия становится предпосылкой развития существенного ухудшения качества жизни больных. Наряду с традиционными целями — купированием и профилактикой приступов — комплексная терапия больных с головной болью с низким качеством жизни должна быть направлена на устранение факторов, нарушающих КЖ пациента, и в первую очередь на лечение коморбидных расстройств.

Заключение. Проведенные исследования качества жизни больных головной болью напряжения позволили оценить влияние болезни на различные составляющие КЖ. Мониторинг физического, психологического и социального функционирования пациентов с получением дифференциальных и интегральных количественных показателей дает возможность врачу на разных этапах вносить коррекцию в лечение больных, разрабатывать комплекс рекомендаций по обследованию и лечению больных хронической ГБН с низким качеством жизни, которые включают проведение оптимальной терапии таких больных.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР кафедры нервных болезней и восстановительной медицины факультета последипломного образования ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России.

Библиографический список

1. Яхно Н. Н. Боль: рук-во для врачей и студ. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.

2. Филатова Е. Г. Головная боль напряжения // Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. проф. В. Л. Голубева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 155–167.

3. Silberstein S. D., Lipton R. B., Goadsby P. J. Headache in clinical practice. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2002. 232 p.

4. Воробьева О. В., Акарачкова Е. С. Эпизодические головные боли напряжения: клиника, диагностика, лечение // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13, № 22. С. 1469–1473.

5. Качество жизни и коморбидные нарушения у пациентов с цефалгиями / Э. Н. Закирова [и др.] // Головная боль — 2007: тез. докл. науч.-практ. конф. М., 2007. С. 67–68.

6. Психологические методы количественной оценки боли / В. В. Кузьменко [и др.]. М., Сов. медицина, 1986.

7. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. Л., 1976. 17 с.

8. Beck A. T., Steer R. A. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory // J. of Clinical Psychology. 1984. Vol. 40. P. 1365–1367.

9. Данилов А. Б. Социокультуральные факторы и пол при мигрени и ГБН // Головная боль — 2007: тез. докл. науч.-практ. конф. М., 2007. С. 216–219.

Translit

1. Jahno N. N. Bol»: ruk-vo dlja vrachej i stud. M.: MEDpress-inform, 2009. 304 s.

2. Filatova E. G. Golovnaja bol» naprjazhenija // Bolevye sindromy v nevrologicheskoj praktike / pod red. prof. V. L. Golubeva. 3-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2010. S. 155–167.

3. Silberstein S. D., Lipton R. B., Goadsby P. J. Headache in clinical practice. 2nd ed. London: Martin Dunitz, 2002. 232 r.

4. Vorob»eva O. V., Akarachkova E. S. Jepizodicheskie golovnye boli naprjazhenija: klinika, diagnostika, lechenie // Rus. med. zhurn. 2005. T. 13, № 22. S. 1469–1473.

5. Kachestvo zhizni i komorbidnye narushenija u pacientov s cefalgijami / Je. N. Zakirova [i dr.] // Golovnaja bol» — 2007: tez. dokl. nauch.-prakt. konf. M., 2007. S. 67–68.

6. Psihologicheskie metody kolichestvennoj ocenki boli / V. V. Kuz»menko [i dr.]. M., Sov. medicina, 1986.

7. Hanin Ju. L. Kratkoe rukovodstvo k primeneniju shkaly reaktivnoj i lichnostnoj trevozhnosti Ch. D. Spilbergera. L., 1976. 17 s.

8. Beck A. T., Steer R. A. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory // J. of Clinical Psychology. 1984. Vol. 40. P. 1365–1367.

9. Danilov A. B. Sociokul»tural»nye faktory i pol pri migreni i GBN // Golovnaja bol» — 2007: tez. dokl. nauch.-prakt. konf. M., 2007. S. 216–219.

УДК 616.24–002–022.7–053.31–07 (045) Оригинальная статья

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Л. Г. Бочкова — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук;* ***А. С. Эйберман —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной, поликлинической педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т. А. Гасанова —*** *заведующая клинической микробиологической и вирусологической лабораторией МУЗ Городская больница №8 г. Саратова.*

CLINICAL FEATURES OF PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA IN NEWBORNS

L. G. Bochkova — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***A. S. Ayberman —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***T. A. Gasanova*** *— Saratov Clinical Hospital №8, Head of Laboratory of Microbiology and Virology.*

Дата поступления — 03.09.2012 г. Принятия в печать — 29.11.2012 г.

Бочкова Л. Г., Эйберман А. С., Гасанова Т. А. **Клинические особенности пневмоцистной пневмонии у новорожденных детей // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 962–965.**

Цель: выявить характер клинических проявлений и частоты пневмоцистной пневмонии у новорожденных. *Материал и методы.* В исследование были включены 227 новорожденных с пневмоцистной пневмонией. Из них 154 (67,8%) недоношенных, 64 (28,1%) доношенных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) с массой тела от 2232,0 г до 2840,0 г и 9 (3,9%) доношенных новорожденных без ЗВУР. Индикация Pneumocystiscarini осуществлялась методом иммунофлюоресценции с поликлональными антителами «Пневмоцистофлуоскрил» ЗАО «Ниармедик+», а также в окраске по Романовскому — Гимзе и толуидиновым синим. *Результаты.* Исследованы клинико-лабораторные и микробиологические аспекты пневмоцистной пневмонии у новорожденных детей различной степени зрелости. Дана характеристика частоты выделения возбудителя при пневмоцистной инфекции в неонатальном возрасте. *Заключение.* Приведенные данные свидетельствуют о возможности внутриутробной передачи возбудителя от матери к ребенку. Отмечен высокий риск генерализации данной формы инфекции у новорожденных. Изложено мнение о биотопах, наиболее актуальных для диагностики неонатального пневмоцистоза.

Ключевые слова: пневмония, новорожденные, пневмоцисты.

Bochkova L. G., Ayberman A. S., Gasanova T. A. **Clinical features of pneumocystic pneumonia in newborns // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 962–965.**

The research goal is to study clinical features and incidence of pneumocystic pneumonia in newborns. *The research methods*: The research has included 227 newborns with pneumocystic pneumonia: 154 (67,8%) — premature, 64 (28,1%) — mature with intrauterine growth retardation with body weight from 2232,0 up to 2840,0 gr., and 9 (3,9%) — mature without intrauterine growth retardation. The indication of Pneumocystiscarini has been carried out by means of immunofluorescence with «Pnevmocistofluoskril» polyclonal antibodies by ZAO Niarmedik+, as well as stained by Romanovsky Giemsa technique and by Toluidine Blue. *Results*: Clinical and microbiological aspects of pneumocystic pneumonia in newborns of different maturity have been studied. The frequency of pneumocystic infection agent separation during the neonatal period has been characterized. *Conclusion*: The received data have indicated the potential intrauterine agent transmission from mother to infant. The high risk of generalization of the given infection form in newborns has been observed. It has been pointed out that biotopes are the most relevant means in neonatal pneumocystosis diagnostics.

Key words: *pneumonia, newborns, pneumocysts.*

Введение. Пневмонии новорожденных являются гетерогенной группой инфекционных заболеваний как врожденного, так и приобретенного характера. В России неонатальные пневмонии занимают одно из ведущих мест в заболеваемости младенцев и входят в первую пятерку причин неонатальной смертности. Существенный вклад в данную патологию вносят респираторные инфекции у новорожденных с низкой массой тела при рождении: недоношенных и детей с задержкой внутриутробного развития. Из предрасполагающих факторов развития пневмоний у этой группы новорожденных следует отметить иммунологическую незрелость и дефицит материнских антител [1, 2].

Ответственный автор — Бочкова Лариса Геннадьевна.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89276251889
E-mail: u_lg@mail.ru

Особый исследовательский интерес вызывают атипичные пневмонии новорожденных, спровоцированные возбудителем Pneumocystis Jirovecy (carini).

Пневмоцистоз — антропонозная респираторная инфекция, проявляющаяся как интерстициальная пневмония и наиболее часто диагностируемая у ослабленных маловесных новорожденных. Заслуживает внимания вопрос о времени и способах передачи данной инфекции среди новорожденных детей. Наиболее известен аэрогенный путь передачи возбудителя, но в настоящее время установлена возможность его трансплацентарной передачи [3, 4].

Таксономическое положение Pneumocystis Jirovecy не вполне определено, но большинство исследователей свидетельствуют о принадлежности его к дрожжеподобным грибам [5, 6].

Таблица 1

Характеристика групп, включенных в исследование

Показатель	Недоношенные новорожденные		Доношенные новорожденные с ЗВУР		Доношенные новорожденные без ЗВУР		Всего
	%	n	%	n	%	n	n
	67,8	154	28,1	64	3,9	9	227
Гестационный возраст, недель (M±σ)	32±2,82		39±1,20		39±0,83		—
Масса при рождении, г (M±σ)	1744,4±3,12		2412,5±1,74		3277,7±2,21		—

Цель исследования: изучение характера клинических проявлений и частоты пневмоцистной пневмонии у новорожденных.

Методы. Исследование проводилось на базах МУЗ «Перинатальный центр» г. Энгельса и МУЗ «КГБ № 8» г. Саратова. В исследование были включены 227 новорожденных с пневмоцистной пневмонией. Из них 154 (67,8%) недоношенных, 64 (28,1%) доношенных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) с массой тела от 2232,0 г до 2840,0 г и 9 (3,9%) доношенных новорожденных без ЗВУР (табл. 1).

У 166 (73%) новорожденных заболевание диагностировано на 1–2-е сутки жизни. 28 (12,3%) детей заболели на 3–5-е сутки жизни. У остальных 33 (14,5%) новорожденных признаки заболевания появились в позднем неонатальном возрасте.

Диагноз пневмоцистной пневмонии ставился на основании комплексного обследования, включающего клинико-лабораторные, биохимические, рентгенологические и микробиологические методы исследования.

Индикация Pneumocystis carini осуществлялась методом иммунофлюоресценции с поликлональными антителами «Пневмоцистофлуоскрил» ЗАО «Ниармедик+», а также в окраске по Романовскому — Гимзе и толуидиновым синим согласно МУК 4.2735.99. Материалом для исследования явились кровь, моча, эндотрахеальный аспират, ликвор. Забор материала проводился при появлении первых клинических признаков заболевания.

Для обработки полученных результатов использовались параметрические и непараметрические методы с указанием средних величин и среднеквадратичного отклонения (формат M±y). Оценка различий при условии нормальности распределения и равенства дисперсий проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. При несоблюдении условий применения параметрических методов анализа применялся непараметрический критерий Уилкоксона–Манна–Уитни.

У всех обследуемых новорожденных заболевание протекало по типу интерстициальной пневмонии. Симптомы дыхательной недостаточности, такие, как одышка, серо-цианотичный колорит кожных покровов, сухой кашель, появлялись в течение первой недели в зависимости от сроков инфицирования. К этому периоду в легких отмечалось ослабление дыхание над всей областью легких, непостоянные сухие хрипы, укорочение перкуторного звука в межлопаточной области. Рентгенографически на начальном этапе заболевания регистрировались прикорневые уплотнения и усиление интерстициального рисунка. В дальнейшем появлялись множественные инфильтраты, эмфизема легких. У 5,8% недоношенных детей выявлены очаговые ателектазы.

Начальный период характеризовался выраженной интоксикацией, характерными признаками которой были ранняя желтуха, гепатомегалия, токсико-метаболическая энцефалопатия, сопровождавшаяся адинамией, снижением врожденных рефлексов, включая сосательный. У 8,3% новорожденных отмечался судорожный синдром.

В дальнейшем развивались желудочно-кишечные расстройства в виде рвоты и пареза кишечника, приводящие к частичной потере энтерального питания и массы тела.

Гипертермия (температура тела ≥ 38,5єС) отмечена у 15,8% детей, преимущественно у доношенных.

Клинические лабораторные исследования показали, что наиболее часто (58,8%), и преимущественно у недоношенных новорожденных, определялась лейкопения (количество лейкоцитов ≤ 4,0Ч10^9/$_л$). У доношенных детей этот признак был отмечен лишь при наличии у детей ЗВУР (19,2%).

Лейкоцитоз выявлялся в основном у доношенных младенцев (77,7%), значительно реже у доношенных с ЗВУР (33,6%) и совсем редко (3,8%) у недоношенных новорожденных.

Анемия отмечена во всех группах, но явное доминирование этого признака выявлено среди маловесных новорожденных. Анемический синдром отмечался в этих группах в 42,5% случаев наблюдений. У доношенных детей анемия регистрировалась значительно реже (11,8%).

Лечение проводилось согласно общепринятым стандартам, включающим этиотропную терапию (ко-тримоксозол), иммунотерапию (поливалентные иммуноглобулины), оксигенотерапию, симптоматические средства. По тяжести дыхательной недостаточности 57,7% доношенных и 77,9% недоношенных детей нуждались в вентиляционной поддержке.

При проведении микробиологического исследования оказалось, что возбудитель пневмоцистоза обнаруживался в эндотрахеальных аспиратах у наибольшего количества новорожденных (72,2%). В периферической крови антигены пневмоцист идентифицированы значительно реже (30,8%), а в моче лишь у 18,0% новорожденных. При исследовании ликвора у детей с выраженной неврологической симптоматикой антигены пневмоцист выявлены в 8,3% наблюдений, причем аналогичная картина наблюдается во всех группах новорожденных (табл. 2).

Обсуждение. Появление первых клинических признаков заболевания при наличии микробиологических маркеров позволяет решить вопрос о сроках и путях инфицирования новорожденных. Учитывая, что большинство (85,3%) новорожденных заболели на 1–5-е сутки после рождения. Можно предположить, что основным путем передачи возбудителя от матери к плоду явился внутриутробный (гематогенный) путь.

Дыхательные расстройства явились основным клиническим признаком пневмоцистной пневмонии

Таблица 2

Частота индикации возбудителя у новорожденных

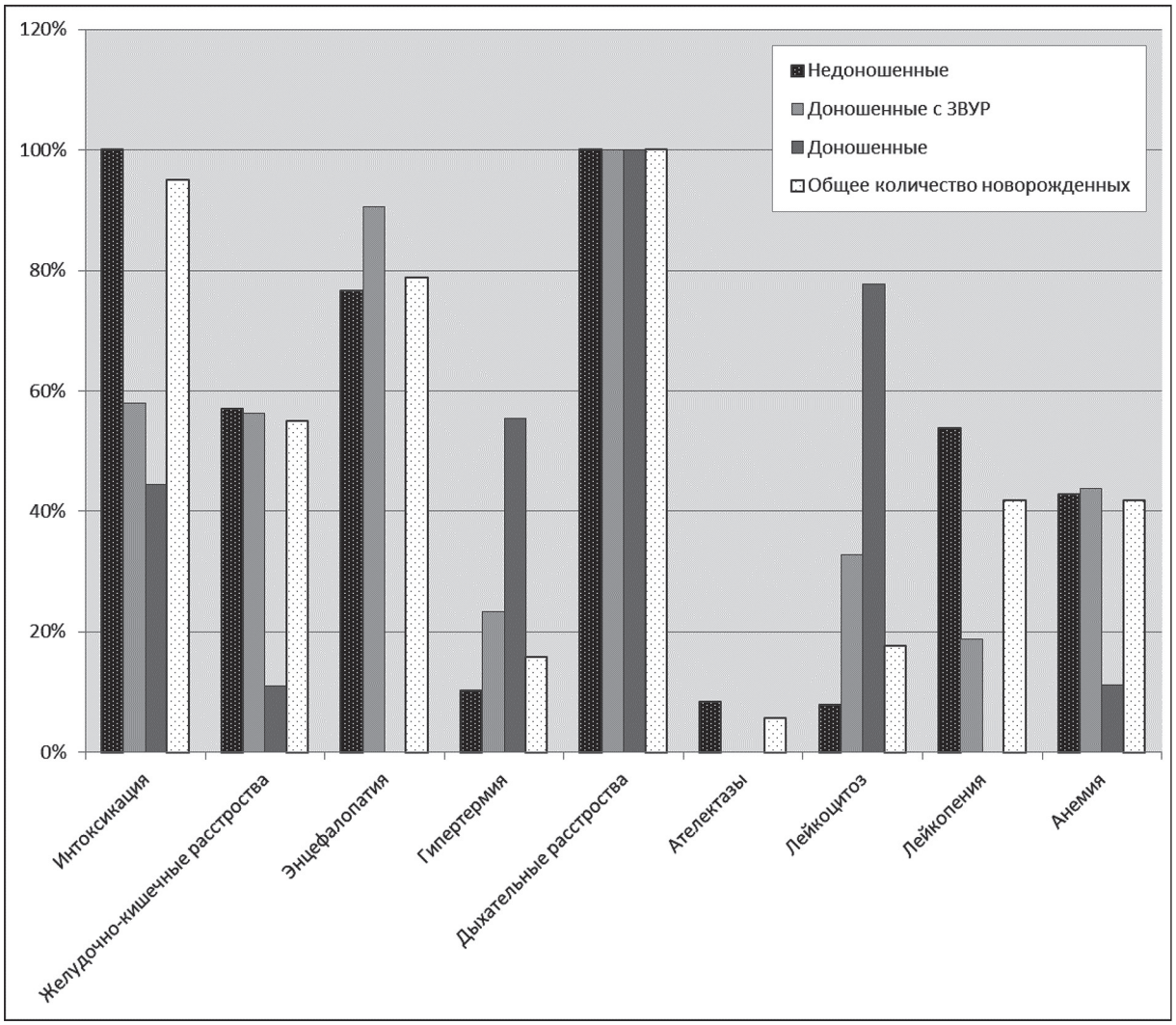
Материал микробиологического исследования	Все новорожденные, % (абс.)	Недоношенные новорожденные, % (абс.)	Доношенные новорожденные с ЗВУР, % (абс.)	Доношенные новорожденные без ЗВУР, % (абс.)
Эндотрахеальный аспират	72,2 (164)	73,3 (113)	68,7 (44)	77,7 (7)
Кровь	30,8 (70)	19,4 (30)	56,2 (36)	44,4 (4)
Моча	18,0 (41)	5,1 (8)	43,7 (28)	55,5 (5)
Ликвор	8,3 (19)	1,2 (18)	1,5 (1)	-

во всех группах новорожденных. Однако наиболее тяжелые формы дыхательной недостаточности, осложненные ателектазами, отмечены у недоношенных детей (рисунок). Эту особенность можно объяснить незрелостью легких у недоношенных детей. В данной ситуации инфекция «наслаивается» на респираторный дистресс на фоне дефицита сурфактанта.

Конкурирующим с дыхательными расстройствами по частоте возникновения являлся признак интоксикации. Однако этот признак наблюдался в основном в группе недоношенных детей, что, очевидно, связано с тенденцией к генерализации инфекции на фоне иммунологической некомпетентности.

Желудочно-кишечные расстройства наблюдались преимущественно у новорожденных с низкой массой тела, то есть у недоношенных и новорожденных с ЗВУР. Этот клинический признак, по-видимому, получал свое развитие при ишемических изменениях в кишечнике, имеющих место у маловесных новорожденных на фоне внутриутробной гипоксии в сочетании с инфекционным токсикозом.

Клинические исследования показали, что характерными чертами маловесных новорожденных являются анемия и нейтропения, очевидно развивающиеся на фоне незрелости и инфекционного токсикоза у недоношенных и детей с ЗВУР. Данный факт можно объяснить как недостаточностью механизмов гемо-



Частота проявления клинических признаков пневмоцистной пневмонии у новорожденных

поэза у незрелых детей, так и поражением гемопоэтических клеток микробными токсинами. Адекватная воспалительная реакция со стороны крови отмечалась лишь у 7 доношенных детей (см. рисунок).

Анализ частоты индикации возбудителя позволил выявить наиболее значимые микробные биотопы. В частности оказалось, что микробиологическое исследование содержимого дыхательных путей выявило диагностически значимый уровень обсеменения пневмоцистами. Кроме того, представленные данные демонстрируют, что гематогенная диссеминация пневмоцист у новорожденных далеко не редкое явление. Наиболее актуальным этот результат оказался для маловесных детей. При наличии нейротоксикоза с признаками синдрома угнетения и судорогами у недоношенных новорожденных пневмоцисты определялись в спинномозговой жидкости. Обнаружение возбудителя в среде церебрального биотопа можно объяснить повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и тенденцией к генерализации инфекции у детей данной группы [7].

Заключение. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Внутриутробный (гематогенный) путь передачи возбудителя пневмоцистной пневмонии является наиболее вероятным способом передачи Pneumocystis Jirovecy (carini) от матери к новорожденному ребенку.

2. У недоношенных новорожденных имеется высокий риск генерализации пневмоцистной инфекции с возможным формированием полиорганной недостаточности.

3. На основании данных о частоте выявления возбудителя можно считать диагностически актуальными биотопами содержимое верхних дыхательных путей и кровь.

Конфликт интересов. Спонсорской поддержки исследования и заинтересованности отдельных физических и / или юридических лиц в результатах работы не было. В рукописи отсутствуют описания объектов патентного или другого вида прав.

Библиографический список

1. Баранов А. А., Альбицкий В. Ю. Социальные и организационные проблемы педиатрии: избр. очерки. М.: Медицина, 2003. 512 с.

2. Ющук Н. Д., Царегородцев А. Д. Лекции по инфекционным болезням. М.: ВУНМЦ, 1996. 463 с.

3. Каражас Н. В., Дехнич А. В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 1999. № 1. С. 12–14.

4. Pneumocystis carinii pneumonia / W. T. Huges, S. L. Gorbach, J. G. Bartlett [et al.] // Infectious Diseases. 1998. № 2. P. 601–605.

5. Климко Н. Н., Колбин А. С., Карабельская И. В. Фармакоэпидемиологический анализ использования противогрибковых средств в многопрофильном стационаре // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. № 4. С.355–361.

6. Weverling G. J. Discontinuation of Pneumocystis carinii prophylaxis after star of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection // Lancet. 1999. № 53. P. 1293–1298.

7. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П., Шумилина А. П. Современные представления о перинатальной энцефалопатии // Российский педиатрический журнал. 2001. № 1. С. 31–34.

Translit

1. Baranov A. A., Al»bickij V. Ju. Social»nye i organizacionnye problemy pediatrii: izbr. ocherki. M.: Medicina, 2003. 512 s.

2. Juwuk N. D., Caregorodcev A. D. Lekcii po infekcionnym boleznjam. M.: VUNMC, 1996. 463 s.

3. Karazhas N. V., Dehnich A. V. Pnevmocistnaja pnevmonija: klinicheskie i mik-robiologicheskie aspekty // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himio-terapija. 1999. № 1. S. 12–14.

4. Pneumocystis carinii pneumonia / W. T. Huges, S. L. Gor¬bach, J. G. Bartlett [et al.] // Infectious Diseases. 1998. № 2. P. 601–605.

5. Klimko N. N., Kolbin A. S., Karabel»skaja I. V. Farmakojep idemiologicheskij analiz ispol»zovanija protivogribkovyh sredstv v mnogoprofil»nom stacionare // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2008. № 4. S.355–361.

6. Weverling G. J. Discontinuation of Pneumocystis carinii prophylaxis after star of highly active antiretrovi¬ral therapy in HIV-1 infection // Lancet. 1999. № 53. P. 1293–1298.

7. Pal»chik A. B., Shabalov N. P., Shumilina A. P. Sovremennye predstavlenija o perinatal»noj jencefalopatii // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2001. № 1. S. 31–34.

УДК 616.61+504.75 Оригинальная статья

ФЕРМЕНТУРИЯ У ДЕТЕЙ С НЕФРОПАТИЯМИ ИЗ РЕГИОНА С РАЗВИТОЙ ЦЕМЕНТНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ

М. В. Кудин *— МУЗ Вольская центральная больница, врач-педиатр, заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук;* ***Д. Е. Цымбал*** *— Территориальное управление Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по Саратовской области, руководитель, доктор медицинских наук.*

ENZYMURIA AT CHILDREN WITH NEPHROPATHY FROM DEVELOPED CEMENT INDUSTRY REGIONS

M. V. Kudin *— Volsk Central Hospital, Pediatrician, Candidate of Medical Science;* ***D. E. Tzimbal*** *— Saratov Service of Public Health and Social Development, Head, Doctor of Medical Science.*

Дата поступления — 26.10.2011 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Кудин М. В., Цымбал Д. Е. **Ферментурия у детей с нефропатиями из региона с развитой цементной промышленностью // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 965–970.**

С целью изучения энзимоморфологических синдромов проведено определение ферментурии у 58 детей с нефропатиями, проживающих в промышленных и селебитных зонах города с цементной индустрией, и у 30 с нефропатиями из условно чистой зоны. Критерии энзимоморфологической характеристики оценивались по энзимурии ферментов: щелочной фосфатазы, г-глютамилтрансферазы, лейцинаминопептидазы, лактатдегидрогеназы, холинэстеразы. *Метод исследования* энзимурии: кинетический с помощью анализаторов скорости реакции. *Результаты.* В моче у детей с нефропатиями, проживающими в регионе с цементной промышленностью, установлена достоверно более высокая активность ферментов, по сравнению с группой из условно чистой зоны, содержащихся в щеточной каемке: ГГТ в 1,9 раз, ЛАП в 1,6 раз, цитоплазматического фермента ЛДГ в 2,3 раза. Активность ЩФ и ХЭ в моче у детей изучаемых групп достоверно не отличалась. Выявленные показатели ферментурии могут рассматриваться в качестве маркеров повреждения проксимального канальца

нефрона у детей с нефропатиями в результате воздействия экопатогенов. Выявлены прямые корреляционные связи между содержанием токсических микроэлементов в моче и биосфере и показателями энзимурии у детей.

Ключевые слова: энзимурия, нефропатия, щелочная фосфатаза, г-глютамилтрансфераза, лейцинаминопептидаза, лактатдегидрогеназа, холинэстераза.

Kudin M.V., Tzimbal D.E. **Enzymuria at children with nephropathy from developed cement industry region // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 965–970.**

*For the purpo*se of enzyme morphological syndromes study enzymuria has been revealed in 58 children with nephropathy who live in the zones of cement industry and in 30 children with nephropathy from pure zones. Criteria of enzyme morphological characteristics have been estimated by enzymuria of enzymes: alkaline phosphatase, r-glutamyltransferase, leucine aminopeptidase, lactate dehydrogenase, cholinesterases. Research *method* of the enzymuria is kinetic by means of analyzers of reaction rate. In urine of children with nephropathy living in region with the cement industry, higher activity of enzymes, in comparison with group of conditionally pure zone, containing in a brush border — GGT in 1,9 times, LAP in 1,6 times, cytoplasmatic enzyme LDG — in 2,3 times has been established authentically. *Results.* Activity of AP and CE in urine of children of studied groups does not differ authentically. The revealed indicators of enzymuria can be served as markers of damage of proximal tubule of a nephron in children with nephropathy as a result of influence of echopathogen. Direct correlation has been determined between toxic microelements content in urine and biosphere and indicators of enzymuria in children.

Key words: enzymuria, nephropathy, alkaline phosphatase, r-glutamyltransferase, leucine aminopeptidase, lactate dehydrogenase, cholinesterase.

Введение. Отмечаемый рост патологии органов мочевыводящей системы (ОМС), в том числе связанной с экологическими воздействиями, привел к увеличению числа латентно протекающих нефропатий [1]. Это заставляет нефрологов осуществлять поиск новых диагностических критериев для раннего выявления поражения ОМС у детей и определения характера и степени поражения почечной паренхимы. Наиболее достоверный метод диагностики нефропатий — биопсия почечной ткани. Однако при латентных нефропатиях, без нарушения функционального состояния почек биопсия применяется крайне редко в связи с ее инвазивностью [2].

Перспективным в этом плане является определение активности ферментов в моче, так как проведенные исследования по изучению информативности определения активности ферментов в сыворотке крови показали ее низкое диагностическое значение для определения степени и характера поражения почечной паренхимы [3]. В последние годы уточнены источники ферментурии, что позволяет более широко определять активность ряда ферментов в моче [4, 5]. Согласно современным представлениям уровень ферментативной активности в моче при исследовании у детей является ранним, динамичным диагностическим тестом для оценки степени повреждения почечной ткани, активности заболевания и его прогноза. Для диагностики поражения почек рекомендуют определять ферменты, которые преимущественно локализуются в эпителии проксимального отдела нефрона и имеющие различную внутриклеточную локализацию, а именно: аланинаминопетидаза (ААПП), щелочная фосфатаза (ЩФ), г-глютамилтрансфераза (ГГТ), лейцинаминопептидаза (ЛАП) — связаны с цитоплазматической мембраной тубулярного эпителия; лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — цитоплазматический фермент; в-галактозидаза (ГАЛ), N-ацетил-в-Д-глюкозаминидаза (НАГ) — лизосомальные ферменты; малатдегидрогеназа (МДГ) — преимущественно митохондриальный энзим [6]. Для изучения состояния гломерулярного фильтра используется определение активности холинэстеразы (ХЭ) в моче, так как она не содержится в почечной ткани, но ее высокая активность постоянно определяется в сыворотке крови [7].

Ответственный автор — Кудин Михаил Викентьевич.
Адрес: 412900, Саратовская обл., г. Вольск, ул. Львова Роща, 1.
Тел.: 8 (84593) 5-11-95, 8 (84593) 5-12-35, 89276293707.
E-mail: volsk-crb@mail.ru

Цель работы: изучение энзимоморфологических синдромов при нефропатиях у детей, проживающих в регионе с развитой цементной промышленностью и в условно чистом регионе. За критерий энзимоморфологической характеристики принят уровень энзимурии по ферментам: ГГТ, ЛДГ, ЩФ, ХЭ и ЛАП.

Методы. Исследование активности ферментов в моче проведено на базе клинико-биохимической лаборатории (заведующий лабораторией к.м.н. Воронцов А.Л.) Детского центра диагностики и лечения (г. Москва, директор Центра, главный врач к.м.н. Нестеровская А.Ю.). Моча на исследование доставлялась в лабораторию в замороженном виде в течение трех дней после забора в термоконтейнерах. Метод исследования активности ферментов: кинетический с помощью анализаторов скорости реакции. Полученные собственные результаты по содержанию ферментов в моче сравнивали с показателями диапазона нормы. В качестве критериев нормы ферментурии рассматривались следующие лабораторные показатели: ХЭ — 0,8±0,2 МЕ/ммоль креатинина; ЛДГ — 2,5±0,2 МЕ/ммоль креатинина; ЩФ — 1,4±0,1 МЕ/ммоль креатинина; ГГТ — 2,2±0,2 МЕ/ммоль креатинина; ЛАП — 6,7±1,2 МЕ/ммоль креатинина [8]. Исследования проводились двукратно у одних и тех же детей с интервалом в 7 дней.

Энзимоморфологическая посиндромная характеристика степени повреждения нефрона давалась с учетом классификации, разработанной В.В. Фокеевой, В.В. Длин, Б.П. Мищенко, У.Б. Болтаевым (1989) [9].

Проведено определение активности в моче пяти ферментов: лактатдегидрогеназы, холинэстреразы, щелочной фосфатазы, глутамилтрансферазы, лейцинаминопептидазы с пересчетом на содержание креатинина в данной порции мочи у детей с нефропатиями, проживающих в регионе с цементной промышленность (г. Вольск, 1-я группа, n=58). Группу сравнения составили дети, проживающие в условно чистом регионе (2-я группа, n=30).

В исследовании приняли участие 58 детей с нефропатиями: основная группа со средним возрастом 7,73±0,68 года (27 (46,6%) мальчиков, 31 (53,4%) девочка). Группу сравнения составили 30 детей с нефропатиями из условно чистой зоны со средним возрастом 5,30±0,64 года (16 (53,3%) мальчиков, 14 (46,7%) девочек). В основную группу вошло 37 детей с инфекцией мочевой системы (63,8%) и 21 ребенок с дисметаболической нефропатией. В группу сравне-

ния вошли 22 ребенка с инфекцией мочевой системы (73,3%) и 8 детей с дисметаболической нефропатией (26,7%). При инфекции мочевой системы у обследуемых детей выявлены изменения в моче в виде протеинурии, протеинурия в сочетании с гематурией и лейкоцитурией. При дисметаболической нефропатии у детей у детей также отмечалась протеинурия изолированная и в сочетании с гематурией.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием методов, изложенных Л.С. Каминским, Е.В. Гублером, и программы Statistika 6.0. Полученные результаты были подвергнуты вариационному анализу с вычислением средней арифметической и ее ошибки. Различия средних величин оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При оценке различий показателей между группами взят порог доверительной вероятности не менее 0,95 с уровнем значимости p не более 0,05.

Результаты. Показатели ферментурии по изучаемым группам представлены в табл. 1.

В моче у детей с нефропатиями, проживающих в регионе с цементной промышленностью, установлена достоверно более высокая активность ферментов, содержащихся в щеточной каемке — ГГТ в 1,9 раз и ЛАП в 1,6 раз, p<0,05, а также цитоплазматического фермента — ЛДГ в 2,3 раза по сравнению со 2-й группой (p<0,05). Эти данные свидетельствуют о более выраженном повреждении проксимального эпителия, которое касается не только щеточной каемки мембраны нефротелия, но и цитоплазматической мембраны нефротелия у детей с нефропатиями, проживающих в регионе с развитой цементной промышленностью, по сравнению с группой сравнения. Активность ЩФ и ХЭ в моче достоверно в изучаемых группах не отличалось. Если в отношении ХЭ это понятно, так как имеющиеся у детей заболевания не связаны с повреждением гломерулярного фильтра и, вероятно, воздействие ксенобиотиков в экологически неблагополучном регионе существенно не повреждает гломерулярный фильтр, то почему активность ЩФ мембранного фермента не отличается по группам, требует дополнительного анализа.

Проведен сравнительный анализ ферментурии у 37 детей с инфекцией мочевой системы + пиелонефрит (подгруппа 1А) и у 21 ребенка с дисметаболической нефропатией (подгруппа 1Б), проживающих в регионе с цементной промышленностью. Различий в активности ферментов в моче в изучаемых подгруппах детей в зависимости от нозологии у детей основной группы не установлено.

Изучены показатели ферментурии у детей группы сравнения в зависимости от варианта нефропатии (подгруппы 2А — инфекция мочевой системы+хронический пиелонефрнит и 2Б — дисметаболическая нефропатия), где также не выявлено достоверных различий в показателях активности ферментов в моче между подгруппами 2А и 2Б. Вместе с тем, показатели ЛДГ в подгруппе 2А (0,85±0,18 МЕ/ммоль креатинина) по сравнению с нормативными показателями (2,5±0,2 МЕ/ммоль креати) были достоверно ниже, p<0,05. Содержание этого фермента было достоверно и в подгруппе 2Б, p<0,05. В отношении фермента ЛАП также выявлен достоверный уровень снижения в подгруппе 2А, p<0,05.

Проведено сравнение по средним показателям ферментурии у детей подгрупп 1А и 2А, а также 1Б и 2Б. В подгруппе 1А выявлено повышение ГГТ в моче у детей по сравнению с подгруппой 2А в 1,8 раза, p<0,05. Эта же закономерность отмечена в содержании ГГТ у детей основной группы в подгруппе 1Б, которое превышало в 1,9 раза показатели подгруппы 2Б, p<0,05. Аналогичные показатели получены в содержании ЛДГ, который в подгруппе 1А был выше в 2,6 раза по сравнению с подгруппой 2А, p<0,05, а в подгруппе 1Б в 2,1 раза выше подгруппы 2Б, p<0,05. Данные, полученные в нозологических подгруппах, могут указывать на более выраженные повреждения дистальных канальцев в основной группе.

Проанализирована частота повышенной активности ферментов в моче у детей с нефропатиями в основной и группе сравнения (рис. 1).

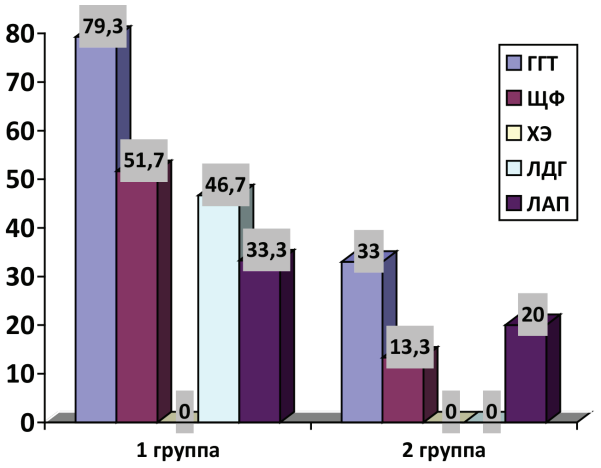


Рис. 1. Частота (в %) повышенной активности ферментов в моче у детей с нефропатиями 1-й и 2-й групп

В моче у детей основной группы, по сравнению со 2-й группой, частота повышенной активности ГГТ (79,3%), ЩФ (51,7%), ЛДГ (46,7%) была достоверно выше (p<0,05). При этом не установлено достовер-

Таблица 1

Показатели ферментурии (МЕ/ммоль креатинина) у детей основной (1) и группы сравнения (2)

Фермент	1-я группа (n=58), M±m	2-я группа (n=30), M±m	Норма, M±m	P1-2	P1-3	P2-3
	1	2	3			
ГГТ	4,11±0,29	2,20±0,13	2,2±0,2	<0,05	<0,05	>0,05
ЩФ	1,33±0,18	1,10±0,16	1,4±0,1	>0,05	>0,05	>0,05
ХЭ	0,73±0,10	0,54±0,11	0,8±0,2	>0,05	>0,05	>0,05
ЛДГ	2,15±0,17	0,92±0,15	2,5±0,2	<0,05	>0,05	<0,05
ЛАП	6,25±0,42	3,90±0,34	6,7±1,2	<0,05	>0,05	<0,05

ных различий частоты высокой активности в моче ЛАП и ХЭ между 1-й и 2-й группами.

Частота повышенной активности ферментов в моче у детей обеих групп в зависимости от нозологии (группы 1А и 1Б и 2А и 2Б, соответственно) достоверно не отличались.

Параллельно проведен сравнительный анализ частоты высокой активности ферментов по нозологическим группам между 1-й и 2-й группами (рис. 2). Различия между соответствующими нозологическими формами между 1-й и 2-й группами оказались такими же, как в объединенных группах, а именно: частота повышенной активности в моче ГГТ, ЩФ, ЛАП и ЛДГ была достоверно выше (p<0,05). При этом не установлено достоверных различий частоты высокой активности в моче ХЭ между собой у детей 1-й и 2-й групп в зависимости от нозологии.

Таким образом, при нефропатиях у детей, проживающих в экологически неблагополучных регионах, целесообразным следует считать определение с диагностической целью активности в моче ферментов: ГГТ, ЛДГ и, в меньшей степени, ЩФ.

Обсуждение. Использование ферментной диагностики в клинической практике позволяет своевременно выявить изменения в проксимальном канальце и гломерулярном фильтре. Энзимоурограмма позволяет судить о степени структурных изменений со стороны различных отделов нефрона: повышение гломерулярной проницаемости, повреждение щеточной каемки нефротелия, повышение проницаемости цитомембран нефротелия и цитолиз нефротелия (табл. 2).

Несмотря на статистическую достоверность полученных показателей фементурии, нами рассмотрены

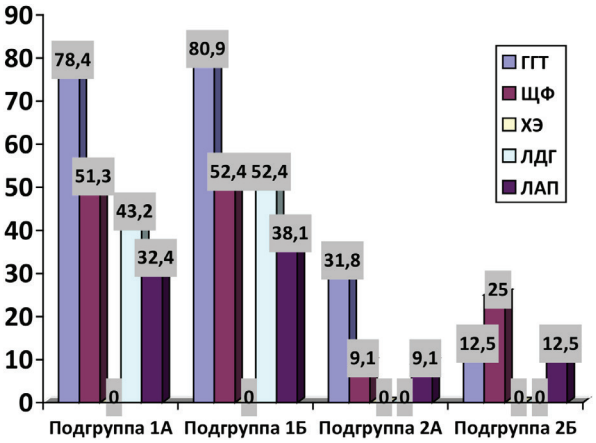


Рис. 2. Частота высокой активности (%) ферментов в моче у детей 1-й и 2-й групп в зависимости от нозологии нефропатии

показатели энзимурии с клинической точки зрения, хотя статистически наличие ферментов в моче доказано на уровне значимости p<0,05. С этой целью нами рассчитан показатель относительного риска по содержанию ферментов в основной и группе сравнения. В табл. 3 представлены относительные риски, стандартная ошибка и доверительный интервал (ДИ), который по всем группам соответствовал 95%.

Полученные показатели являются значимыми и подтверждают приведенные достоверные различия у детей, проживающих в регионе с развитой цементной промышленностью, и детей из условно чистой зоны, а также подтверждают показатели табл. 2, указываю-

Таблица 2

Классификация энзимоморфологических синдромов при заболевании почек у детей основной и группы сравнения

№ п/п	Вариант патологии	Повышение гломерулярной проницаемости		Повреждение щеточной каемки нефротелия	Повышение проница-емости цитомембран нефротелия	Фермента-тивная недо-стато-чность нефротелия
		по ХЭ	по альбумину			
1.	Основная группа	-	-	++/+	+	+/ —
	В том числе: хронический обструктивный пиелонефрит	-	-	++/+	+	+/ —
	дисметаболическая нефропатия	-	-	++/+	+	+/ —
2.	Группа сравнения	-	-	+/ —	+/ —	+/ —
	В том числе: хронический обструктивный пиелонефрит	-	-	+/ —	+/ —	+/ —
	дисметаболическая нефропатия	-	-	+/ —	+/ —	+/ —

Примечание: ++ — умеренно выражено; + — незначительно выражено; +/- — незначительно выражено у части больных; — – отсутствует.

Таблица 3

Относительный маркер (1-я и 2-я группы)

Фермент	Относительный риск	Стандартная ошибка	Доверительный интервал
ГГТ	2,38	0,27	95%
ЩФ	3,88	0,48	95%
ХЭ	-	-	-
ЛДГ	6,98	0,69	95%
ЛАП	1,64	0,41	95%

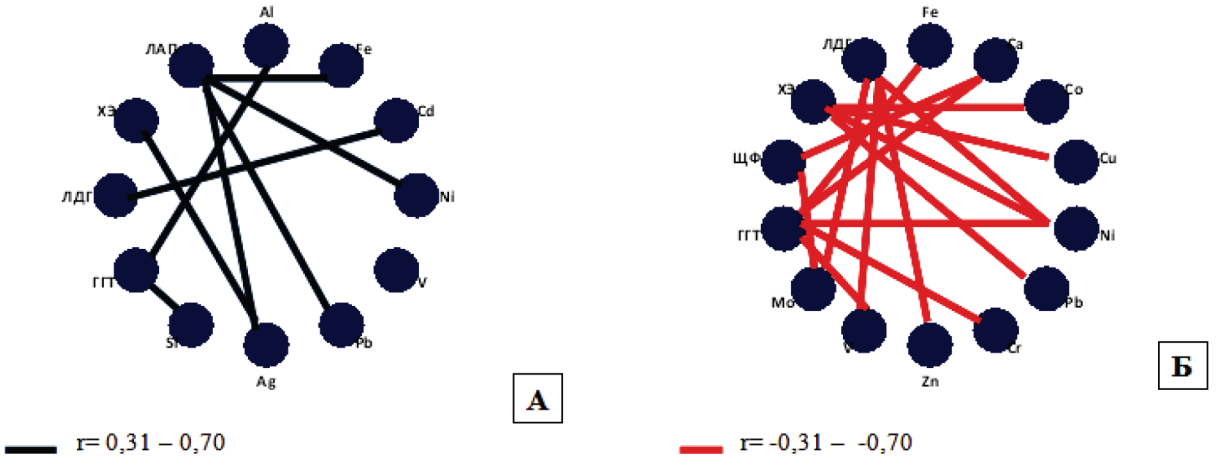


Рис. 3. Коэффициенты корреляции между активностью ферментов и уровнем микроэлементов в моче у детей основной группы

щие на повреждение щеточной каемки, повышение проницаемости цитомембран и ферментативную недостаточность нефротелия. Повышения гломерулярной проницаемости у детей с нефропатиями, проживающих в регионе с цементной промышленностью, отсутствуют, на что указывают недостоверные различия ХЭ у детей основной и группы сравнения, а также по сравнению с нормативными показателями.

Установленные достоверные различия активности ферментов в моче, указывающие на повреждение прежде всего нефротелия проксимальных канальцев у детей с нефропатиями, проживающих в регионе с развитой цементной промышленностью, по сравнению с детьми из условно чистого региона, обосновали необходимость изучения зависимости повреждения нефротелия с уровнем загрязнения окружающей среды и содержанием токсических и условно-токсических микроэлементов в организме детей.

В ранее проведенных нами исследованиях изучен микроэлементный состав мочи детей, проживающих в регионе с цементной промышленностью [10]. На рис. 3 представлена корреляционная зависимость между активностью ферментов и уровнем микроэлементов в моче у детей основной группы. Активность ГГТ в моче находилась в прямой корреляционной зависимости с содержанием в моче химических элементов 4-го класса опасности: токсичного алюминия (r=0,31) и условно жизненного элемента кремния (r= 0,37) (рис.3А), активность ХЭ и ЛАП с содержанием в моче потенциально токсичного элемента серебра (r=0,31 и r=0,40 соответственно). Установлена прямая средней силы корреляционная связь (r=0,66) между активностью ЛДГ в моче и содержанием в моче токсичного элемента кадмия. Средние прямые корреляционные связи выявлены между активностью и содержанием в моче фермента ЛАП с уровнем в моче токсичного элемента 1-го класса опасности свинцом (r=0,60), условно жизненно необходимым элементом 2-го класса опасности никелем (r=0,32) и жизненно необходимым элементом 4-го класса опасности железом (r=0,34). Достоверность указанных корреляционных связей составляла p<0,05.

Наряду с этим, выявлены обратные средние связи между активностью ГГТ в моче и содержанием в моче никеля (2-й класс опасности, условно жизненно необходимый) (r=–0,37), с хромом (2-й класс опасности, жизненно необходимый) (r=–0,36), с ванадием (3-й класс опасности, условно жизненно необходимый) (r=–0,38), с железом (4-й класс опасности, жизненно необходимый элемент) (r=–0,36), с кальцием (4-й класс опасности, макроэлемент) (r=–0,40) (рис. 3Б). Активность ХЭ в моче находилась также в обратной средней связи с концентрацией микроэлемента 2-го класса опасности веществ (жизненно необходимые): с кобальтом (r=–0,33) и медью (r=–0,41), а также токсическим элементом 1-го класса опасности свинцом (r=–0,41). Установлена обратная средней силы корреляционная связь между активностью ЩФ в моче и уровнем следующих элементов в моче: молибденом — 2-й класс, жизненно необходимый (r=–0,44) и кальцием — макроэлемент 4-го класса опасности (r=–0,43). Обратная корреляционная связь средней величины выявлена в парах: ЛДГ — никель (r=–0,31), ЛДГ — цинк (r=–0,40), ЛДГ — ванадий (r=–0,34), ЛДГ — молибден (r=–0,54). Достоверность указанных корреляционных связей составляла p<0,05.

Таким образом, по результатам корреляционного анализа можно предположить о повреждении дистального канальца почек у детей из региона с развитой цементной промышленностью в результате токсичного воздействия микроэлементов.

Параллельно, методом корреляционного анализа, выявлена взаимосвязь между содержанием токсических микроэлементов в биосфере, собственные исследования [11], и уровнем энзимурии. По содержанию кобальта в биосфере выявлены корреляционные пары средней прямой зависимости: между содержанием кобальта в почве — активностью ЛАП в моче (r=0,33), кобальта в снегу — активностью ЛДГ в моче (r=0,36). Содержание меди в почве также находилось в средней прямой корреляционной связи с активностью ХЭ в моче (r=0,42); содержанием никеля в снегу с активностью ГГТ в моче (r=0,34), содержанием никеля в почве с активностью ЛАП в моче (r=0,32). Парные корреляции прямой средней силы выявлены между активностью ЛДГ в моче и содержанием свинца в снегу (r=0,37). Достоверность корреляционных связей составляла p<0,05.

Прямые корреляционные связи средней силы выявлены между уровнем загрязнения атмосферы (снег) хромом и активностью в моче ЩФ (r=0,60), ХЭ (r=0,59), ЛДГ (r=0,48). Содержание цинка в почве имело прямую средней силы корреляционную связь с активностью ЩФ (r=0,33) и ХЭ (r=0,42) в моче. Содержание бериллия в снегу имело прямую

средней силы корреляционную связь с активностью ГГТ (r=0,60), ЛДГ (r=0,39). Содержание бора в снегу имело прямую средней силы корреляционную связь с активностью ЩФ (r=0,59), ЛДГ (r=0,39), а в воде — с ЛАП (r=0,55). Содержание другого микроэлемента — ванадия также имело прямую средней силы корреляционную связь с активностью ГГТ (r=0,34) и ЛДГ (r=0,39). Магний в снегу, так же как и бор, имел прямую сильную корреляционную связь с активностью ХЭ (r=0,77) и средней силы — с ЩФ (r=0,64), ЛДГ (r=0,37) и ЛАП (r=0,32). Средняя прямая корреляционная связь выявлена между содержанием магния в воде и активностью ЛДГ в моче. Положительные корреляционные связи средней силы выявлены в парах: содержание марганца в снегу с активностью ЩФ (r=0,30), ХЭ (r=0,39) и ЛДГ (r=0,38). Средней силы корреляционная прямая связь выявлена между содержанием марганца в воде (r=0,52) и активностью ЛАП в моче. Активность ГГТ в моче имело прямую средней силы корреляционную связь с содержанием молибдена в воде (r=0,32) и снегу (r=0,36). Кроме того, отмечена прямая корреляционная связь средней силы между содержанием титана в снегу и активностью ГГТ в моче (r=0,60), содержанием титана в воде и активностью ЛАП в моче (r=0,51). Содержание стронция в снегу имело прямую средней силы корреляционную связь с активностью ГГТ в моче (r=0,36) и ЛАП (r=0,36). Эта же тенденция выявлена у мышьяка, висмута и серебра. Содержание серебра в снегу имело прямую сильную корреляционную связь с активностью ГГТ в моче (r=0,80), а активность ХЭ в моче коррелировала с содержанием серебра в воде (r=0,32). При анализе корреляционных связей с кремнием выявлены средние прямые корреляции между содержанием кремния в почве с активностью ЩФ (r=0,33) и ХЭ (r=0,44); в снегу с активностью ГГТ (r=0,58), ХЭ (r=0,34) и ЛДГ (r=0,32) в моче. Достоверность корреляционных связей составляла $p<0,05$. В остальных случаях парной корреляции ферментов мочи и микроэлементов в биосфере выявлены разнонаправленные слабые связи.

Заключение. Таким образом, при изучении энзимурии у детей, проживающих в экологически неблагополучном регионе, отмечены достоверные различия в содержании ферментов ГГТ, ЛДГ, ЩФ, ЛАП по сравнению с группой сравнения и нормативными показателями, что может рассматриваться как маркер повреждения проксимального канальца (ЩФ) и показателей проксимальных и дистальных канальцев (ГГТ, ЛДГ и ЛАП). Уровень ХЭ в моче был без достоверных различий, что указывает на отсутствие повреждения клубочков (гломерулярной проницаемости).

Показатели энзимурии являются значимыми в клинической оценке, которые необходимо расценивать как относительные маркеры повреждения указанных отделов нефрона.

Выявленные корреляционные связи между содержанием токсических элементов в моче и биосфере и показателями энзимурии также указывают на глубину и уровень поражения щеточной каемки и цитомембран нефротелия с развитием у него ферментативной недостаточности в результате токсичного действия микроэлементов.

Конфликт интересов: исследование выполнено согласно плану диссертации М.В. Кудина на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Педиатрия».

Библиографический список

1. Адаменко О.В., Халепа Э.А., Котова Л.Ю. Ультразвуковой мониторинг в пренатальной диагностике аномалий мочевой системы и определение тактики ведения детей // Педиатрия. 2008. № 3. С. 13–17.

2. Аксенова М.Е. Нарушения функционального состояния почек и пути коррекции у детей с нефропатиями из региона, загрязненного тяжелыми металлами (кадмий, хром): автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1998. 18 с.

3. Голованов С. Н., Яненко Э.К. Диагностическое значение показателей ферментоурии, ПОЛ и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите // Урология. 2001. № 6. С. 3–8.

4. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: справ. пособие. Минск: Белорусская наука, 1999. 446 с.

5. Юрьева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. М.: Оверлей, 2002. 96 с.

6. Nguyen M., Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23. P. 2151–2157.

7. Jung D.E., Koo J.W. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux // Pediat. Soc. 2003. Vol. 46 (10). P. 987–992.

8. Мошкин А.В. Энзимодиагностика некоторых заболеваний почек у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1984. 22 с.

9. Фокеева В.В., Длин В.В., Мищенко Б.М., Балтаев У.Б. Диагностическое значение ферментоурии при заболеваниях почек у детей: метод. рекомендации. М., 1989. 20 с.

10. Кудин М.В. Микроэлементный состав мочи у детей с нефропатиями в городе с цементной промышленностью // Вопросы детской диетологии. 2010. № 8 (5). С. 66–69.

11. Кудин М.В., Цымбал Д.Е., Скрипкин А.В., Федоров Ю.Н. Экология окружающей среды в регионе с развитой цементной промышленностью // Проблемы и перспективы современной медицины, биологии и экологии: матер. 3-й Междунар. телеконф. Томск, 2010. С. 33–36.

Translit

1. Adamenko O.V., Halepa Je.A., Kotova L.Ju. Ul»trazvukovoj monitoring v prenatal»noj diagnostike anomalij mochevoj sistemy i opredelenie taktiki vedenija detej // Pediatrija. 2008. № 3. S. 13–17.

2. Aksenova M.E. Narushenija funkcional»nogo sostojanija pochek i puti korrekcii u detej s nefropatijami iz regiona, zagrjaznennogo tjazhelymi metallami (kadmij, hrom): avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 1998. 18 s.

3. Golovanov S. N., Janenko Je.K. Diagnosticheskoe znachenie pokazatelej fermentourii, POL i jekskrecii srednemolekuljarnyh toksinov pri hronicheskom pielonefrite // Urologija. 2001. № 6. S. 3–8.

4. Kamyshnikov V.S. Klinicheskie laboratornye testy ot A do Ja i ih diagnosticheskie profili: sprav. posobie. Minsk: Belorusskaja nauka, 1999. 446 s.

5. Jur»eva Je.A., Dlin V.V. Diagnosticheskij spravochnik nefrologa. M.: Overlej, 2002. 96 s.

6. Nguyen M., Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23. P. 2151–2157.

7. Jung D.E., Koo J.W. Urinary excretion of various urinary proteins in children with vesicoureteral reflux // Pediat. Soc. 2003. Vol. 46 (10). P. 987–992.

8. Moshkin A.V. Jenzimodiagnostika nekotoryh zabolevanij pochek u detej: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 1984. 22 s.

9. Fokeeva V.V., Dlin V.V., Miwenko B.M., Baltaev U.B. Diagnosticheskoe znachenie fermentourii pri zabolevanijah pochek u detej: metod. rekomendacii. M., 1989. 20 s.

10. Kudin M.V. Mikrojelementnyj sostav mochi u detej s nefropatijami v gorode s cementnoj promyshlennost»ju // Voprosy detskoj dietologii. 2010. № 8 (5). S. 66–69.

11. Kudin M.V., Cymbal D.E., Skripkin A.V., Fedorov Ju.N. Jekologija okruzhajuwej sredy v regione s razvitoj cementnoj promyshlennost»ju // Problemy i perspektivy sovremennoj mediciny, biologii i jekologii: mater. 3-j Mezhdunar. telekonf. Tomsk, 2010. S. 33–36.

УДК 617–089.28–082 Оригинальная статья

КОМБИНИРОВАННАЯ ПЛАСТИКА МЕТАЭПИФИЗАРНЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА С ПРИМЕНЕНИЕМ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКОГО БИОМАТЕРИАЛА

М. В. Гиркало *— ФГБУ Саратовский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***М. А. Гаврилов*** *— ФГБУ Саратовский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России, травматолог-ортопед;* ***В. В. Козлов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра госпитальной хирургии лечебного факультета, ассистент.*

COMBINED OSTEOPLASTY OF METAEPIPHYSIAL DEFECTS IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY WITH OSTEOPLASTIC BIOMATERIAL

M. V. Girkalo *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Chief Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***M. A. Gavrilov*** *— Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Traumatologist;* ***V. V. Kozlov*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Surgery, Assistant.*

Дата поступления — 30.08.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Гиркало М. В., Гаврилов М. А., Козлов В. В. **Комбинированная пластика метаэпифизарных костных дефектов при эндопротезировании коленного сустава с применением костнопластического биоматериала // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 971–974.**

Тотальная артропластика — метод выбора при лечении декомпенсированных дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава, эффективность которого зависит от качества коррекции анатомо-функциональных нарушений, в частности метаэпифизарных костных дефектов. *Цель:* изучение результатов применения костнопластических биоматериалов, направленного на улучшение первичной и долгосрочной вторичной стабильности фиксации. *Материал и методы*. В исследовании участвовали 62 пациента с костным дефектом метаэпифиза 2-го типа по AORI. Всем выполнена тотальная артропластика коленного сустава с костной пластикой дефекта. В основной группе (n=32) применялась разработанная нами комбинированная пластика, а в группе сравнения (n=30) — цементная. При тотальной артропластике в основной группе, модифицируя стандартные резекции, одновременно получали структурный аутотрансплантат пластинчатой формы. После подготовки дна дефекта проводили его пластику: в основной группе заполняли дефект остеокондуктивным биоматериалом MIIG, а в группе сравнения полиметилметакрилатом, восстанавливая анатомическую конфигурацию мыщелков. Перед цементной фиксацией эндопротеза в основной группе на восстановленное имплантационное плато укладывали полученный аутотрансплантат. *Результаты.* Объективными критериями при оценке результата в сроки от 2 до 4 лет являлись данные рентгенологического исследования, биомеханического исследования с определением статико-динамической функции нижних конечностей и теста WOMAC. Сравнительный анализ функционального восстановления в ближайшем послеоперационном периоде не выявил достоверных отличий в группах исследования. В отдалённом же периоде в группе с применением разработанной комбинированной пластики отмечена совместная ремодуляция аутотрансплантата и костнопластического биоматериала с регенеративным восстановлением костной ткани имплантационного плато. *Заключение.* Применение данной технологии позволяет снизить относительный риск ревизионной артропластики.

Ключевые слова: тотальная артропластика коленного сустава, костный дефект, костнопластический биоматериал.

Girkalo M. V., Gavrilov M. A., Kozlov V. V. **Combined osteoplasty of metaepiphysial defects in total knee arthroplasty with osteoplastic biomaterial // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 971–974.**

The research goal is to study the results of osteoplastic biomaterials application to reach the improvement of primary and long-term secondary stability of fixation. *Materials and methods:* 62 patients with bone defect of metaepiphysis of type 2 according to AORI have been included into the research. Total knee arthroplasty with osteoplasty of the defect has been carried out in all the patients. In the basic group (n=32) combined osteoplasty has been used, and in comparison group (n=30) cement osteoplasty has been applied. In cases with total arthroplasty in the basic group modifying standard resections, structural autograft of laminar form has been received simultaneously. After preparing the floor of the defect its plasty has been carried out: in the basic group the defect has been filled with osteoconductive biomaterial, and in the comparison group — with polymethylmethacrylate to restore the anatomical configuration of condyles. Besides, before cement fixation of the prosthesis in the basic group the received autograft has been put on the restored implant plateau. *Results:* Assessing the results during the period from 2 to 4 years objective criteria have included the data of X-ray imaging, biomechanical research and WOMAC test. In the postoperative period significant differences have not been revealed. In the follow-up period in the group with application of the combined osteoplasty joint remodulation of autograft and osteoplastic biomaterial with regenerative restoration of bone tissue of the implant plateau has been observed. *Conclusion*: The described technique may reduce the relative risk of revision arthroplasty.

Key words: total knee arthroplasty, bone defect, osteoplastic biomaterial.

Введение. В связи с тенденцией прогрессирования гиподинамии, избыточного веса и старения населения лечение дегенеративных заболеваний коленного сустава приобретает особую актуальность [1]. Отсутствие клинического эффекта от проводимого консервативного лечения является показанием для хирургического вмешательства. При этом чаще всего используются артроскопический дебридмент, опера-

Ответственный автор: — Гиркало Михаил Владимирович.
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышеского, 148.
Тел.: +79053251732
E-mail: girkalo@mail.ru

ции на связках, остеотомии с целью восстановления нормальной оси конечности, артродез, тотальная (либо одномыщелковая) артропластика коленного сустава [2]. Первые три группы хирургических вмешательств особенно актуальны у лиц молодого возраста при умеренно выраженных дегенеративных изменениях в коленном суставе. Однако, проводя анализ литературы, можно сделать вывод, что практически все виды костнопластических и корригирующих операций имеют довольно короткий «светлый промежуток» и носят паллиативный характер, после чего наступает прогрессирование патологического процесса в суставе. В настоящее время наиболее эффективным способом лечения осложнённых форм гонартроза является тотальная артропластика коленного сустава, которая за последние десятилетия стала одной из наиболее часто применяемых реконструктивных операций в травматологии и ортопедии [3]. Тотальная артропластика коленного сустава наиболее эффективна на стадиях до появления осложнений. Однако на практике распространённым является обращение больных на стадии грубых анатомо-функциональных изменений, когда уже имеется нестабильность связочного аппарата, комбинированные контрактуры и деформации с дефектами метаэпифизов. Причинами образования костных дефектов являются посттравматическая импрессия суставной поверхности, кистовидное поражение метаэпифизов, первичный или вторичный остеонекроз. Наличие этих осложнений и выбор неадекватных способов их устранения снижают эффективность тотальной артропластики [4].

Независимо от причины костный дефицит мыщелков бедренной и большеберцовой костей значительно усложняет биомеханически адекватную и стабильную установку компонентов эндопротеза и требует его адекватной компенсации [5]. Для замещения дефектов 2-го типа при тотальной артропластике коленного сустава в последние годы широко применяются аугменты — модульные трабекулярные металлические имплантаты. Они имеют несколько стандартных размеров, а по форме различаются на прямые или косые и специализированы по модели эндопротеза и локализации: центральные бедренные и тибиальные втулки, бедренные и тибиальные аугменты. Практика использования стандартных металлических имплантатов с заранее определенными размерами и формами не позволяет полноценно восполнить костный дефект без его расширения. При этом в условиях дефицита костной ткани производятся дополнительные резекции. Всё это ведёт к потере большого костного массива и в перспективе значительно осложняет ревизию. Известные способы замещения костных метафизарных дефектов имеют своё клиническое и социально-экономическое обоснование и в своей основе должны учитывать перспективу ревизионной артропластики. Поэтому одним из акцентов выбора способа пластики дефектов должно являться сохранение или восстановление костного массива метаэпифизов.

Цель исследования: сравнительная характеристика разработанного способа комбинированной пластики дефектов метаэпифизов большеберцовой и бедренной костей при тотальной артропластике коленного сустава, обеспечивающего сопоставимую или более стабильную фиксацию компонентов эндопротеза и превосходящего существующие в сохранении или восстановлении костного массива.

Методы. Под нашим наблюдением находился 91 больной с дегенеративными поражениями коленного сустава в возрасте от 40 до 77 лет (средний возраст 62,2 ±0,8 года). Среди пациентов было 19 мужчин (20,8%) и 72 женщины (79,1%). Продолжительность заболевания составила от 5 до 25 лет (в среднем 7,3±0,9 года). Операцию тотальной артропластики коленного сустава выполняли при следующих нозологических формах: ревматоидный артрит, вторичный гонартроз 3-й стадии — 11 человек (12%); посттравматический гонартроз 3-й стадии — 3 человека (3,3%), идиопатический гонартроз — 77 человек (84,7%). Дефект метаэпифиза большеберцовой и бедренной костей встречался у 21 (23%) пациента. Все больные были распределены на три группы: 1-я группа — пациенты с гонартрозами различной этиологии без костных дефектов мыщелков (n=70); 2-я группа — пациенты с гонартрозами различной этиологии, имеющие дефект мыщелков T2A или F2A, которым проводилась цементная пластика дефекта с армированием винтами или без (n=11); 3-я группа — пациенты с гонартрозами различной этиологии, имеющие дефект мыщелков T2A или F2A, пластика которых проводилась по разработанному нами способу (n=10) [9]. Срок наблюдения составил от 6 до 36 месяцев.

Для сравнительного анализа предлагаемого способа комбинированной костной пластики выбран способ цементной пластики дефекта с армированием винтами или без (cement filing) как наиболее распространённый и доступный (технически и экономически) [7, 8] и позволяющий благодаря пластичности цемента в период полимеризации выполнить костную пластику дефекта любой формы в пределах 2-го типа, обеспечивая стабильную первичную фиксацию компонентов эндопротеза.

До операции всем больным определяли объём движений в коленном суставе гониометрическим и биомеханическим методом. Биомеханические исследования проводили больным с целью уточнения статико-динамической функции нижних конечностей, для этого использовали стабилометрию и электроподографию. При электромиографическом исследовании изучалась активность параартикулярных мышц. Функциональные и субъективные характеристики оценивали с помощью шкалы WOMAC [8].

Предоперационное планирование включало определение размера и локализации дефекта, состояние костной ткани: локальный остеопороз, состояние связочного аппарата, угол варусной / вальгусной деформации, глубины предполагаемой костной резекции, модель и размеры эндопротеза.

Использовали эндопротезы без сохранения крестообразных связок, Genesis II Smith&Nephew, RPF Sigma DePuy.

После проведения анестезии в положении больного на спине и сгибания в коленном суставе осуществляли медиальный парапателлярный доступ. Удаляли остеофиты дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой кости. Острым путем удаляли мягкие ткани, располагающиеся между коллатеральными связками и суставными поверхностями. Производили мобилизацию мягких тканей, обеспечивая обнажение проксимальной части большеберцовой кости. При наличии костного дефекта большеберцовой кости выполнялось резецирование мыщелка бедренной кости путем опила последней на 2–4 мм дистальнее от запланированного уровня, а затем на запланированном уровне.

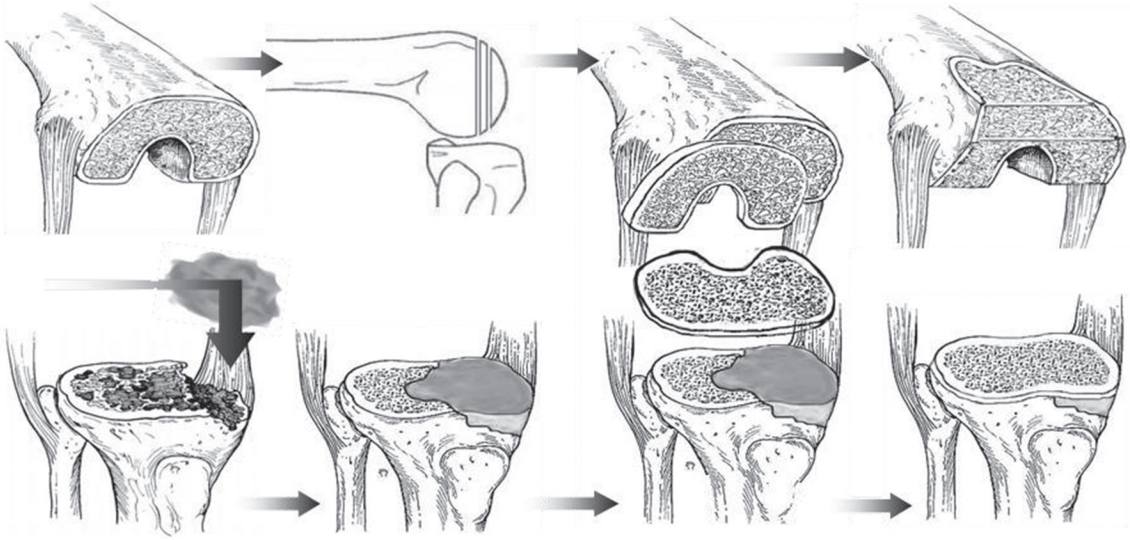


Рис. 1. Этапы комбинированной пластики метафизарного дефекта

При наличии костного дефекта бедренной кости выполняли резецирование мыщелка большеберцовой кости путем опила последней на 2–4 мм проксимальнее от запланированного уровня, а затем на запланированном уровне (рис. 1).

Производили пластику костного дефекта поврежденного мыщелка. Ложе костного дефекта подготавливали путем зачищения острой ложкой. Дно дефекта перфорировали сверлом диаметром 1–2 мм на глубину до 5 мм для стимуляции эффекта новообразования сосудов. Затем укладывали остеокондуктивный материал MIIG (Wright Medical Technology, США) на дно костного дефекта и формировали его, восстанавливая анатомическую форму поврежденного мыщелка. На восстановленную поверхность поврежденного мыщелка укладывали полученный губчатый аутотрансплантат. Далее устанавливали тибиальный компонент эндопротеза на резецированный метаэпифиз большеберцовой кости с обеспечением введения опорной ножки компонента эндопротеза в подготовленный ранее направляющий канал в метаэпифизе большеберцовой кости и фиксировали данный компонент эндопротеза с помощью костного цемента. Устанавливали феморальный компонент на резецированный дистальный отдел бедренной кости и также фиксировали его с помощью костного цемента. Затем устанавливали вкладыш и производили окончательное вправление эндопротеза. Рану послойно ушивали с выведением дренажа. В послеоперационном периоде проводили стандартную медикаментозную терапию и физиотерапию.

Для оценки функционального состояния коленного сустава до и после операции производили гониометрию: на момент выписки из стационара (10-е сутки после операции) и через 3 месяца. Биомеханические исследования проводились больным до операции и спустя 3 месяца после операции с целью уточнения статико-динамической функции нижних конечностей. При стабилометрическом тестировании проводили запись проекции центра тяжести обследуемого, стоящего на платформе в стандартной основной позе. Определяли отклонение проекции центра тяжести на площадь опоры с учётом того факта, что весовые нагрузки, приходящиеся на каждый из отделов стоп, должны равняться в сумме весу больного. Подографию проводили больным для изучения особенностей акта ходьбы с определением показателей коэффициента ритмичности (в норме 0,98 ± 0,02) и длительности двойного шага (в норме 1,2 ± 0,1 с). Удовлетворённость пациента операцией определяли с помощью субъективных показателей шкалы WOMAC (до операции, через 10 суток после операции и через 3 месяца).

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием методов вариационной статистики с определением критерия достоверности по Стьюденту. Достоверным считали результаты при $p<0,05$, что соответствует требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям.

Результаты. Пациенты 1-й группы до операции не имели выраженных деформаций и контрактуры в коленном суставе, что позволило без особых технических сложностей имплантировать эндопротез и полностью восстановить баланс мягких тканей. Это демонстрируется достаточно большим объёмом движений сразу после операции. Контрольный осмотр через 3 месяца после операции свидетельствовал о полном восстановлении функции коленного сустава в данной группе больных. Пациенты 2-й группы до операции имели угловую деформацию оси конечности более 15° и ограничение амплитуды движений в суставе в основном за счёт имевшейся разгибательной контрактуры. В процессе операции приходилось выполнять релиз разгибательного аппарата. В результате этих манипуляций амплитуда движений сразу после операции составила 111,8±8,3, однако травматичность вмешательства сказалась на выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде. К 10-м суткам после операции амплитуда движений составила 89,5±5,4, что отличалось от показателей 1-й группы. Через 3 месяца после операции амплитуда движений составила 112,9±5,6 градуса. На рентгенограммах через 3 месяца после операции в 62% случаев имелось просветление на границе «цемент — кость», на рентгенограммах через 3 года линия просветления сохранялась без прогрессирования, в одном случае развилась асептическая нестабильность. Пациенты 3-й группы до операции имели показатели угловой деформации и амплитуды движений, сходные с таковыми во 2-й группе. Сразу после операции объём движений в коленном суставе составил 113,1±9,1, что не отлича-

лось от таковых в 1-й и 2-й группах. При контрольном осмотре через 3 месяца после операции объём движений в суставе у больных 3-й группы достоверно не отличался от 1-й и 2-й групп. На рентгенограммах через 3 месяца после операции линии просветления на границе «цемент — кость» не отмечалось, на рентгенограммах через 3 года признаков асептической нестабильности не отмечено ни в одном случае, во всех случаях отмечено ремоделирование костной ткани в зоне дефекта.

При сравнительной оценке показателей шкалы WOMAC установлено, что к 10-м суткам после операции неудовлетворительные результаты чаще встречались во 2-й и 3-й группах. Отличных и хороших результатов не отмечено ни в одной из исследуемых групп. При контрольном осмотре на 3-м месяце послеоперационного периода в 1-й и 3-й группах отличные результаты получены у более половины пациентов, а во 2-й группе в 48,5%. Удовлетворительные результаты встречались в 1-й группе в 7,2%, во 2-й и 3-й группах в 11,3 и 10,8% случаев. Неудовлетворительные результаты были во всех перечисленных группах и колебались от 1,2 до 2,1% случаев.

Обсуждение. Тотальная артропластика коленного сустава в условиях анатомо-функциональных нарушений является сложной актуальной проблемой, решение которой невозможно без комплексной диагностики, выявляющей объективные критерии предоперационного планирования. Процент ошибок, осложнений и неудовлетворительных результатов при первичной тотальной артропластике на фоне грубых анатомо-функциональных нарушений достоверно выше, чем при неосложнённом гонартрозе. В распоряжении хирурга имеется узко ограниченный выбор способов пластики костных дефектов. Максимально эффективны они, если их применение чётко дифференцировано по своим клиническим и социально-экономическим показаниям и противопоказаниям. Выбор способа должен учитывать перспективы ревизионной артропластики, поэтому первичная артропластика должна быть функционально выгодной и максимально органосберегающей. Нами предложен алгоритм ведения больных с анатомо-функциональными нарушениями коленного сустава и способ комбинированной пластики, включающий положительные качества ауто- и аллопластики и исключающий их отрицательные свойства. Сравнительная характеристика показывает, что достоверных отличий в реабилитации пациентов не наблюдалось. Ближайшие результаты были сходны, и восстановление наступало в стандартные сроки. В отдалённом периоде при использовании разработанного способа получали восстановление костного массива. Благодаря прочностным свойствам костнопластического биоматериала обеспечивалась первичная фиксация имплантата, а при последующем ремоделировании комбинированного трансплантата обеспечивалась стабильность конструкции в сроки наблюдения до 36 месяцев. Замещение костного дефекта по разработанной методике позволяет восстановить анатомическую форму метаэпифиза большеберцовой и бедренной костей, равномерно распределить нагрузку на подлежащую кость, повысить прочность фиксации компонентов эндопротеза и обеспечить полноценное имплантационное плато, расширяя возможности систем первичного эндопротезирования, усиленные при необходимости интрамедуллярными стержнями.

Заключение. При использовании костнопластического биоматериала для пластики метафизарных дефектов при эндопротезировании коленного сустава достоверно снижается риск возникновения послеоперационных осложнений, включающих нестабильность компонентов эндопротеза и сустава, а в перспективе сохраняется достаточный костный массив для ревизионной артропластики.

Конфликт интересов. В результатах работы нет коммерческой заинтересованности отдельных физических и/или юридических лиц, в рукописи отсутствуют описания объектов патентного или любого другого вида права (кроме авторского).

Библиографический список

1. Дейкало В.П., Болобошко К.Б. Структура травм и заболеваний коленного сустава // Новости хирургии. 2007. № 1. С. 26–31.

2. Замещение костных дефектов при первичном эндопротезировании коленного сустава / Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба, Р.М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. 2008. № 1. С. 76–81.

3. Новоселов К.А. Оперативное лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава: дис…. д-ра мед. наук. СПб., 1994. 400 с.

4. Опыт эндопротезирования коленного сустава в специализированном отделении ЦИТО им. Н.Н. Приорова / О.А. Кудинов, В.И. Нуждин, Т.П. Попова [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005. № 3. С. 16–18.

5. Шпаковский Д.Е. Тотальное эндопротезирование коленного сустава при деформирующем артрозе III–IV стадии (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2006. 23 с.

6. Способ замещения костных дефектов мыщелков большеберцовой и бедренной кости при ТЭКС / М.В. Гиркало, М.А. Гаврилов; заявка на изобр. № 2011140249 от 05.10.2011 г.

7. Scuderi G.R., Tria A.J. Knee Arthroplasty: Handbook 1-st. ed. // Springer, 2007. 220 p.

8. Bellemans J., Ries M.D., Jan M.K. Total Knee Arthroplasty // Springer, 2005. 414 c.

9. McConnell S., Kolopack P., Davis A.M. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties // Arthr. Care Res. 2001. Vol. 45. P. 453–546.

Translit

1. Dejkalo V.P., Boloboshko K.B. Struktura travm i zabolevanij kolennogo sustava // Novosti hirurgii. 2007. № 1. S. 26–31.

2. Zamewenie kostnyh defektov pri pervichnom jendoprotezirovanii kolennogo sustava / N.N. Kornilov, T.A. Kuljaba, R.M. Tihilov [i dr.] // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2008. № 1. C. 76–81.

3. Novoselov K.A. Operativnoe lechenie degenerativno-distroficheskih zabolevanij kolennogo sustava: dis…. d-ra med. nauk. SPb., 1994. 400 s.

4. Opyt jendoprotezirovanija kolennogo sustava v specializirovannom otdelenii CITO im. N.N. Priorova / O.A. Kudinov, V.I. Nuzhdin, T.P. Popova [i dr.] // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2005. № 3. S. 16–18.

5. Shpakovskij D.E. Total»noe jendoprotezirovanie kolennogo sustava pri deformirujuwem artroze III–IV stadii (kliniko-morfologicheskoe issledovanie): avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2006. 23 s.

6. Sposob zamewenija kostnyh defektov mywelkov bol»shebercovoj i bedrennoj kosti pri TJeKS / M.V. Girkalo, M.A. Gavrilov; zajavka na izobr. № 2011140249 ot 05.10.2011 g.

7. Scuderi G.R., Tria A.J. Knee Arthroplasty: Handbook 1-st. ed. // Springer, 2007. 220 p.

8. Bellemans J., Ries M.D., Jan M.K. Total Knee Arthroplasty // Springer, 2005. 414 s.

9. McConnell S., Kolopack P., Davis A.M. The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties // Arthr. Care Res. 2001. Vol. 45. P. 453–546.

УДК 612.8:616.728.3–007.2–089.84 Оригинальная статья

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

***Т.И. Долганова** — ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития России, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных исследований, доктор медицинских наук; **М.Ю. Бирюкова** — ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития России, научный сотрудник лаборатории патологии крупных суставов, кандидат медицинских наук; **Е.А. Карасев** — ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития, научный сотрудник лаборатории новых технологий в ортопедии, кандидат медицинских наук; **П.П. Буравцов** — ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития России, старший научный сотрудник лаборатории патологии крупных суставов, кандидат медицинских наук; **Т.Ю. Карасева** — ФГБУ РНЦ Восстановительная травматология и ортопедия им. акад. Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития России, ведущий научный сотрудник лаборатории новых технологий в ортопедии, кандидат медицинских наук.*

THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM STATE IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS BEFORE AND AFTER SURGICAL TREATMENT

***T.I. Dolganova** — Russian Ilizarov Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopaedics, Laboratory of Functional Studies, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science; **M.Y. Biryukova** — Russian Ilizarov Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopaedics, Laboratory of Large Joint Pathology, Research Assistant, Candidate of Medical Science; **E.A. Karasev** — Russian Ilizarov Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopaedics, Laboratory of New Technologies in Orthopaedics, Research Assistant, Candidate of Medical Science; **P.P. Buravtsov** — Russian Ilizarov Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopaedics, Laboratory of Large Joint Pathology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **T.Y. Karaseva** — Russian Ilizarov Scientific Center of Restorative Traumatology and Orthopaedics, Laboratory of New Technologies in Orthopaedics, Chief Research Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 11.09.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

***Долганова Т.И., Бирюкова М.Ю., Карасев Е.А., Буравцов П.П., Карасева Т.Ю.* Состояние вегетативной нервной системы у больных гонартрозом до и после оперативного лечения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 975–979.**

Цель: анализ вегетативной напряженности функциональных систем организма до и после оперативного лечения пожилых пациентов с обменно-дистрофическим гонартрозом. *Материал и методы:* оценка вегетативного гомеостаза, реактивности вегетативной нервной системы по данным вариационной пульсометрии («РЕАН-ПОЛИ РГПА-6/12», г. Таганрог) у 60 пациентов с гонартрозом в возрасте от 50 до 72 лет и давностью заболевания 9±1,5 года до и после оперативного лечения: тотальная туннелизация (I группа), туннелизация с остеотомией берцовых костей для коррекции биомеханической оси конечности (II группа), лечебно-диагностическая артроскопия (III группа). *Результаты.* В I группе уменьшение уровня толерантности к гипоксии и снижение процессов общей адаптированности через 1 мес. после операции зарегистрировано у 40% пациентов, у пациентов II группы к окончанию периода фиксации аппаратом Илизарова — у 50%; в III группе пациентов после артроскопии — у 10% больных. Среди пациентов, у которых после оперативного лечения регистрировался расчетный показатель $IC_{проба}$ / $IC_{покой}$ менее 1,0, до лечения в 70% наблюдений его значения были более 10,0. В покое регистрировалась выраженная ваготония с гиперсимпатикотонической реакцией на ортопробу и резким уменьшением доли медленных волн второго порядка при переходе в позу «стоя» (доля VLF менее 10,0%), отражающих энергодефицитное состояние организма. *Заключение.* При регистрации после ортопробы доли очень низкочастотных волн спектра (VLF) менее 10,0% целесообразно относить таких пациентов к группе риска по сердечно-сосудистому заболеванию и проводить предварительное медикаментозное лечение, направленное на лечение сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания и повышение процессов общей адаптированности организма. Динамика индекса централизации (IC) при ортопробе ($IC_{проба}$ / $IC_{покой}$) является одним из критериев уровня функционального восстановления для конкретного пациента: его увеличение соответствует положительной динамике восстановительного реабилитационного процесса, значения менее 1,0 — отрицательной динамике.

Ключевые слова: вариационная пульсометрия, гонартроз, декомпрессионно-дренирующие операции, артроскопия.

***Dolganova T.I., Biriukova M.Iu., Karasev E.A., Buravtsov P.P., Karaseva T.Iu.* The state of the vegetative nervous system in patients with gonarthrosis for surgical treatment before and after surgical treatment // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 975–979.**

*Aim***.** Analyzing the vegetative tensity of organism» functional systems before and after surgical treatment of elderly patients with metabolic-and-dystrophic gonarthrosis. *Methods***.** The evaluation of vegetative homeostasis, reactivity of the vegetative nervous system by the data of variation pulsometry («REAN-POLY» RGPA-6/12, Taganrog) in 60 patients with gonarthrosis at the age of 50–72 years and the disease duration — 9±1.5 years before and after surgical treatment: total tunnelization (Group I), tunnelization with osteotomy of leg bones for correction of limb biomechanical axis (Group II), treatment-and-diagnostic arthroscopy (Group III). *Results***.** The reduction of the level of hypoxia tolerance and the decrease of the processes of general adaptation one month after surgery in Group I was registered in 40% of patients. As for patients of Group II, by the end of the period of fixation with the Ilizarov device — in 50%. As for those of Group III after arthroscopy — in 10% of patients. Among the patients whose IC_{test} / IC_{rest} calculated parameter after surgical treatment was registered <1.0, its values were >10.0 before treatment in 70% of cases. At rest, marked vagotonia was registered with hypersympathicotonic reaction to orthotest, as well as with sharp decrease of the proportion of second-order slow waves while transition to standing position (VLF proportion <10.0%), thereby reflecting organism»s energy deficiency state. *Conclusion***.** Preoperative examination. When VLF proportion after orthotest is registered <10.0%, such patients should be referred to risk group and prescribed in-depth examination. The index of centralization (IC) dynamics for orthotest (IC_{test} / IC_{rest}) is one of the criteria of functional recovery level for the particular patient: its increase points to the positive dynamics of restorative rehabilitative process, and the values <1.0 — to the negative one.

Key words: variation pulsometry, gonarthrosis, decompression-draining surgeries, arthroscopy.

Введение. Характерной особенностью метода анализа вариационной пульсометрии является его неспецифичность по отношению к нозологическим формам патологии и высокая чувствительность к самым разнообразным внутренним и внешним воздействиям, и для успешного лечения различных заболеваний важно учитывать состояние вегетативной нервной системы [1, 2]. Так, предоперационная оценка вариабельности сердечного ритма пациентов с преобладанием парасимпатического типа вегетативного тонуса относит их к группе риска при проведении спинномозговой анестезии [3]. Травма длинных трубчатых костей нижних конечностей вызывает дисбаланс вегетативной нервной системы с умеренным усилением парасимпатической активности на фоне симпатикотонии [4]. Одним из положительных критериев процесса реабилитации является восстановление вегетативного статуса [2].

С возрастом регистрируется постепенное снижение адаптационных возможностей организма: уменьшение функциональных резервов, рост напряжения регуляторных систем и изменение уровня функционирования сердечнососудистой системы. Регистрируются индивидуальные изменения вегетативного баланса в сторону активации симпатоадреналового звена, снижения эффективности барорефлекторной регуляции и напряжения регуляторных систем организма [5]. При этом неспецифическая защитная реакция протекает по типу общего адаптационного синдрома в ходе развития которого, вслед за стадией резистентности, может наступить стадия истощения. В этой стадии характерным является вегетативный дисбаланс на фоне значительного снижения функциональных резервов регуляторного механизма, что отражает уменьшение устойчивости организма по отношению к внешним воздействиям. Интегральные характеристики вегетативного статуса при оперативном лечении пожилых больных указывают на уменьшение уровня толерантности к гипоксии и снижение процессов общей адаптированности [6].

Цель исследования: анализ вегетативной напряженности сердечнососудистой системы организма до и после оперативного лечения пожилых пациентов с обменно-дистрофическим гонартрозом.

Методы. Нами обследовано 60 пациентов с гонартрозом в возрасте от 50 до 72 лет и давностью заболевания 9±1,5 года. Двусторонний процесс наблюдался у 43 больных. Односторонний был выявлен у 17 пациентов. Лиц женского пола было 46 человек (76%), мужского — 23 (24%). Все поступившие на лечение пациенты жаловались на боли различной интенсивности в области коленного сустава при ходьбе, в покое и ночью. Артериальная гипертензия была у всех больных гонартрозом, преобладала первая степень повышения АД. Хроническую ишемическую болезнь сердца имели 10 пациентов.

При поступлении на лечение в клинику Центра им. акад. Г.А. Илизарова все пациенты получали лечение по сопутствующему заболеванию сердечно-сосудистой системы в зависимости от ее степени.

Первую группу (20 человек, средний возраст 57,3±1,5 года) составили пациенты с гонартрозом при отсутствии нарушения биомеханической оси конечности, которым производилась тотальная туннелизация суставных отделов коленного сустава [7]. На первые сутки после операции пациенты приступали к ходьбе с помощью дополнительных средств опоры (костыли), их двигательная активность в условиях стационара к 10-му дню лечения составляла 1,5–1,7 км/сут.

Во второй группе больных (20 пациентов, средний возраст 56,8±3,5 года) — туннелизация дополнялась остеотомией берцовых костей для коррекции биомеханической оси конечности [8]. Жесткость фиксации костных отломков в аппарате Илизарова у пациентов II группы позволяла на вторые сутки лечения активизировать двигательный режим. Двигательная активность в условиях стационара к 20-му дню лечения составляла 1,0–1,5 км/сут. и стабилизировалась на этом уровне.

В третьей группе больных (20 пациентов, средний возраст 64,6±3,1 года) выполнялась лечебно-диагностическая артроскопия сустава. На первые сутки после операции пациенты приступали к ходьбе с помощью дополнительных средств опоры (костыли), их двигательная активность в условиях стационара к 10-му дню лечения составляла 1,5–1,7 км/сут.

С помощью диагностической компьютерной системы «Реограф-полианализатор РГПА-6/12» (г. Таганрог) по данным вариационной пульсометрии оценивали вегетативный гомеостаз, реактивность вегетативной нервной системы [9, 10]. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма производился по состоянию трех частотных диапазонов спектра волн колебательного процесса: высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкочастотных (VLF). По формулам рассчитывались индексы: вагосимпатического взаимодействия (LF/HF), централизации [IC = (HF+LH)/VLF]. В процессе обследования всем пациентам выполнялась клиноортостатическая проба: после 10-минутного отдыха в течение 3 минут в положении лежа регистрируется кардиоинтервалография в покое; затем пациент встает и стоит в удобном положении, не опираясь, в течение пяти минут; регистрация показателей кардиоинтервалографии проводилась на 1-й, 2-й, 5-й минутах в положении «стоя»; затем пациент вновь ложится и через 10 минут отдыха в течение 3 минут проводится регистрация кардиоинтервалографии. Для анализа расчетных показателей учитывались значения в покое в положении «лежа» (до пробы), на 5-й минуте ортопробы в положении «стоя» и восстановление показателей через 10 минут в положении «лежа» (после пробы).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием методов вариационной статистики с определением параметрического t-критерия Стьюдента, Использовались стандартные программы Microsoft Excel. В работе приводится средняя арифметическая (M), ошибка средней (m) и число наблюдений (n), равное числу обследованных.

Результаты. Результаты динамики показателей вегетативного статуса у больных гонартрозом до и после операций представлены в таблице.

У всех пациентов до лечения регистрировался сбалансированный тип регуляции ритма сердца на фоне повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и сниженной активности парасимпатического отдела ВНС.

Показатель амплитуды моды (АМо) кардиоинтервалографии в сравнении с должными значениям (АМо/ДАМо) у всех пациентов превышал максимально допустимый уровень нормальной активности симпатического отдела ВНС (1,15) в среднем на 50,4%±15,0. Показатель вариационного размаха в сравнении с должными значениями (ВР/ДВР) снижен на 35%±2,9.

Ответственный автор — Долганова Тамара Игоревна.
Адрес: 640014, г. Курган, ул. Куйбышева, 5, кв. 51.
Тел.: 89125298012.
E-mail: rjik532007@rambler.ru

Расчетные индексы вариационной пульсометрии

Показатели		I группа (n=20)		II группа (n=20)			III группа (n=20)	
	Норма	До лечения	После опер	До лечения	В процессе лечения	После снятия аппарата	До лечения	После опер.
Вегетативный гомеостаз								
АМо/ДАМо	0,8–1,15	1,83±0,20	1,89±0,22	1,73±0,19	1,51±0,21	1,61±0,22	1,71±0,20	1,93±0,21
ВР/ДВР	0,8–1,15	0,53±0,12	0,64±0,11	0,79±0,18	1,11±0,14	0,90±0,11	0,58±0,21	0,52±0,11
Реактивность вегетативной нервной системы								
ИН1	80–150	409±60	247±54	235±49	195±39	219±47	293±51	308±57
ИН2		1032 ±92	623 ±75*	276 ±65	577 ±74*	302 ±36	712 ±74	682 ±69
ИН2/ИН1	1,5–2,0	2,52± 0,67	2,52± 0,47	1,17± 0,17	2,95± 0,57*	1,38± 0,19	2,43± 0,55	2,21± 0,21
ТР (мс^2) 1	9500 ± 2300	1840±130	2095±169	4332±216	2684±159*	3882±315	2570±364	1111±274*
Активность подкорковых нервных центров								
%HF	22,2±2,5	17,8 ± 1,95	23,4 ± 2,11	27,3 ± 1,11	47,4 ± 2,01*	30,7 ± 2,01	26,9 ± 2,12	26,3 ± 1,11
%LF	31,1±3,4	32,9 ± 2,55	28,4 ± 2,22	27,4 ± 1,95	26,3 ± 1,82	30,1 ± 2,02	30,1 ± 2,15	35,1 ± 2,17
%VLF	46,6±3,5	49,2 ± 3,19	48,3 ± 3,22	46,2 ± 3,14	26,3 ± 2,09*	39,2 ± 3,09	42,9 ± 3,13	48,6 ± 3,15
$LF/HF_{покой}$	2,1±0,5	1,88 ± 0,56	1,72 ± 0,25	1,13 ± 0,12	0,73 ± 0,25	1,76 ± 0,89	1,56 ± 0,12	1,71 ± 1,25
$LF/HF_{проба}$		2,76 ± 0,17	3,72 ± 0,68 *	3,47 ± 0,88	4,47 ± 0,87	3,07 ± 0,78	3,61 ± 0,18	3,47 ± 0,78
$IC_{покой}$	0,9–1,25	1,11± 0,10	1,38± 0,07*	1,99± 0,17	5,50± 0,77*	3,67± 0,99*	2,25± 0,31	1,26± 0,19*
$IC_{проба}$		3,08± 0,38	1,46± 0,39*	6,51± 1,08	4,94± 0,89	4,42±0,56*	5,68± 0,39	4,1± 0,18*

Примечания: Мо, АМо (уд./мин) — мода и амплитуда моды кардиоинтервала в сравнении с должными значениям (Мо/ДМо и АМо/ДАМо), вариационный размах (ВР, с) в сравнении с должными значениями (ВР/ДВР, с), общая спектральная мощность (ТР,мс^2) в покое (1) и после ортопробы (2), индекс напряжения (ИН, %/с*с) в покое (1) и после ортопробы (2); спектральный анализ: %HF- мощность диапазона дыхательных волн, низкочастотных (%LF) и очень низкочастотных (%VLF) волн; индексы: LF/HF- вагосимпатического равновесия взаимодействия, IC — централизации. Достоверность различий рассчитана по критерию Стьюдента: *p<0.05 по сравнению с показателями «до лечения».

По средним значениям в покое индекс напряжения (ИН) и показатель суммарной мощности спектра (ТР) у пациентов II и III групп до лечения соответствовал критерию умеренного напряжения регуляторных систем, высокому уровню нейрогуморальной регуляции, а у пациентов I группы — выраженному напряжению регуляторных систем (ИН 300,0–600,0), среднему уровню нейрогуморальной регуляции, что отражало тяжесть патологии. Соотношение относительной мощности диапазонов высоких, низких и очень низких частот у всех пациентов соответствовало критерию «усиление влияния симпатической нервной системы» [11].

Проведен индивидуальный анализ динамики индекса централизации при ортопробе ($IC_{проба}/IC_{покой}$) до и после оперативного лечения.

У пациентов с замедленным реабилитационным процессом на фоне обострения сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, ИБС) при обследовании до лечения варьирование степени напряжения регуляторных систем согласно данным итоговой диагностической оценки по показателю адекватности регуляторных систем (ПАРС) в процессе ортопробы отсутствовало и не восстанавливалось в течение 10 минут восстановительного периода после пробы.

При контрольном осмотре через 4–6 месяцев после снятия аппарата у пациентов II группы расчетный показатель $IC_{проба}/IC_{покой}$ менее 1,0 регистрировался в случаях резкого прогрессирования течения гонартроза на контралатеральной конечности у пациентов с двусторонним процессом поражения коленных суставов, и больным планировалась на следующем этапе корригирующая остеотомия берцовых костей второй конечности.

Обсуждение. В случае сохраненной активности вазомоторного центра и влияния высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр при ортопробе расчетный индекс вагосимпатического взаимодействия и индекс централизации (IC) увеличивались в 1,5–2,5 раза за счет увеличения доли медленных волн I порядка (LF) и уменьшения доли медленных волн II порядка (VLF) (рис. 1) [12].

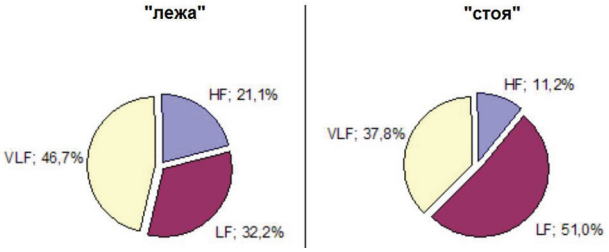


Рис. 1. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма при ортопробе в норме:
$IC_{лежа}$=1,14 $IC_{стоя}$=1,64 $IC_{стоя}$ / $IC_{лежа}$=1,43

При снижении активности вазомоторного центра вместо медленных волн I порядка увеличивалась мощность медленных волн II порядка и расчетные значения показателя $IC_{проба}/IC_{покой}$ становились менее 1,0 (рис. 2). Процесс регуляции артериального давления осуществлялся при участии неспецифических механизмов и интерпретировался как уменьшение уровня толерантности к гипоксии и снижение процессов общей адаптированности [12].

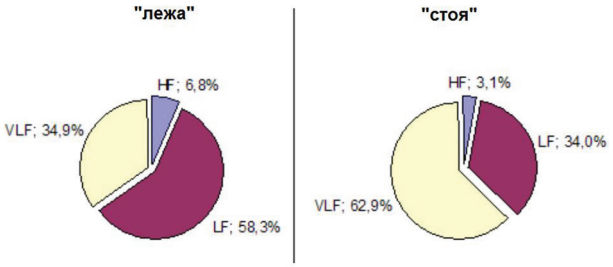


Рис. 2. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма при снижении активности вазомоторного центра: «лежа» — повышена активность парасимпатического отдела ВНС; реакция на ортопробу за счет значительного увеличения медленных волн II порядка:
$IC_{лежа}$ = 1,86 $IC_{стоя}$ = 0,58 $IC_{стоя}$ / $IC_{лежа}$ = 0,31

В I группе уменьшение уровня толерантности к гипоксии и снижение процессов общей адаптированности через 1 месяц после операции зарегистрировано у 40% (8 пациентов); у пациентов II группы к окончанию периода фиксации аппаратом Илизарова — у 50% (10 пациентов); в III группе пациентов после артроскопии — у 10% больных (2 человека).

Важно отметить, что среди пациентов, у которых после оперативного лечения регистрировался расчетный показатель $IC_{проба}/IC_{покой}$ менее 1,0, до лечения в 70% наблюдений его значения были более 10,0, по индексу напряжения (ИН) регистрировалась выраженная ваготония с гиперсимпатикотонической реакцией на ортопробу, резким уменьшением доли медленных волн II порядка при переходе в позу «стоя» (доля VLF составляла менее 10,0%), что являлось критерием энергодефицитного состояния организма (рис. 3).

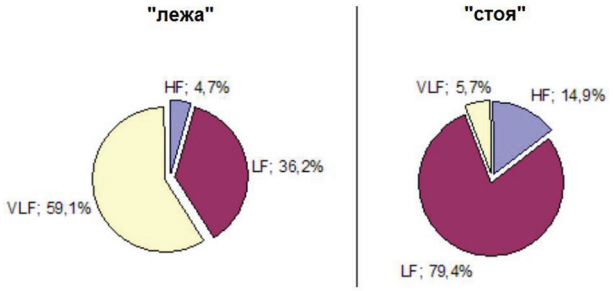


Рис. 3. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма при выраженном энергодефицитном состоянии: «лежа» — повышена активность парасимпатического отдела ВНС гиперсимпатикотоническая реакция на ортопробу за счет значительного увеличения медленных волн I порядка:
$IC_{лежа}$ = 0,69 $IC_{стоя}$ = 16,54 $IC_{стоя}$ / $IC_{лежа}$ = 23,9

Отсутствие варьирования степени напряжения регуляторных систем в процессе ортопробы отражает дисбаланс симпатической и парасимпатической активности, отсутствие влияния на сердечный ритм вазомоторного центра, опосредуемого активностью симпатического звена вегетативной регуляции и барорефлекторных механизмов [13].

Индивидуальная динамика индекса централизации при ортопробе ($IC_{проба}/IC_{покой}$) до и после оперативного лечения является одним из критериев тяжести оперативного вмешательства и уровня функционального восстановления для конкретного пациента. Клинически у больных с индексом $IC_{проба}/IC_{покой}$ менее 1,0 до лечения и в процессе лечения был замедлен реабилитационный процесс и на фоне адекватной консервативной терапии отмечалось периодическое повышение артериального давления до значений 180/110 мм рт.ст., связанное с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз).

Заключение. Кардиоинтервалография с определением вегетативной напряженности функциональных систем организма перед планируемым оперативным лечением пожилых больных гонартрозом является скрининг-методикой оценки процессов общей адаптированности организма. При отсутствии варьирования степени напряжения регуляторных систем в процессе клиноортостатической пробы, регистрации после ортопробы доли очень низкочастотных волн спектра (VLF) менее 10,0% целесообразно относить таких пациентов к группе риска по осложнению сердечно-сосудистых заболеваний в послеоперационном периоде. Предоперационный период должен включать консультации окулиста и невролога, кардиолога с дополнительными методами обследования: холтеровское суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиография, УЗИ почек, биохимическое исследование крови с определением калия, магния, холестерина, сахара. Необходимо медикаментозное лечение, направленное на профилактику осложнений сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания и повышение процессов общей адаптированности организма.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках НИР ФГБУ «РНЦ «ВТО им. академика Г.А. Илизарова» «Клинико-функциональные аспекты ортопедической реабилитации пациентов с преартрозом и артрозом тазобедренного, коленного сустава диспластической и дистрофической этиологии». Номер государственной регистрации 036/3–3. Коммерческой заинтересованности отдельных физических или юридических лиц в результатах работы нет. Описания объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского) нет.

Библиографический список

1. Айвазов В.Н., Череващенко Л.А., Саакова Л.М. Вегетативный статус у больных с вертеброгенным синдромом позвоночной артерии и его коррекция при курортном лечении // Клиническая медицина. 2008. № 1. С. 44–47.

2. Heart rate variability and hemodynamics changes during rehabilitation in patients after coronary artery bypass grafting / G. Ziliukas, G. Varoneckas, M. Staniute [et al.] // J. Vibroeng. 2009. № 3. С. 551–555.

3. Маньков А.В., Горбачев В.И. Изменения вегетативного гомеостаза и гемодинамики в условиях спинальной анестезии // Сиб. мед. журн. 2010. № 6. С. 145–148.

4. Кондратьева А.М., Ефимова Л.П. Оценка параметров гемодинамики и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных артериальной гипертонией с механическими травмами длинных трубчатых костей нижних конечностей // Бюл. СО РАМН. 2011. № 1. С. 83–88.

5. Прокопенко Н.А. Влияние индивидуальных особенностей личности на вариабельность ритма сердца у женщин разного возраста при эмоциональном воздействии // Успехи геронтологии. 2011. № 3. С. 498–504.

6. Вегетативный статус пожилых пациентов с гонартрозом при декомпрессионно-дренирующих операциях / Т.И. Долганова, В.Д. Макушин, М.Ю. Бирюкова, О.Н. Рослякова // Клиническая геронтология. 2011. № 3–4. С. 22–26.

7. Тотальная туннелизация суставных отделов при гонартрозе / В.И. Шевцов, В.Д. Макушин, О.К. Чегуров, М.Ю. Бирюкова // Гений ортопедии. 2008. № 3. С. 98–101.

8. Макушин В.Д., Чегуров О.К., Волокитина Е.А. Оперативное лечение гетерогенного артроза коленного сустава // Гений ортопедии. 2001. № 1. С. 18–24.

9. Баевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. С. 265.

10. Михайлов В. М. Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения. Иваново, 2000. С. 200.

11. Флейшман А. Н. Медленные колебания кардиоритма и феномены нелинейной динамики // Медленные колебательные процессы в организме человека: матер. III Всерос. симпозиума. Новокузнецк, 2001. С. 49–61.

12. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. URL: www.ecg.ru.

13. Change of autonomic nervous activity after injury / Chang Zheng-qi, Liu Xue-tao, Wang Cheng-qi [et al.] // Xiandai shengwuyixue jinzhan Progr. Mod. Biomed. 2008. № 11. P. 2066–2068.

Translit

1. Aivazov V. N., Cherevashchenko L. A., Saakova L. M. Vegetativnyi status u bol»nykh s vertebrogennym sindromom pozvonochnoi arterii i ego korrektsiia pri kurortnom lechenii // Klinicheskaia meditsina. 2008. № 1. S. 44–47.

2. Heart rate variability and hemodynamics changes during rehabilitation in patients after coronary artery bypass grafting / G. Ziliukas [et al.] // J. Vibroeng. 2009. No. 3. P. 551–555.

3. Man»kov A. V., Gorbachev V. I. Izmeneniia vegetativnogo gomeostaza i gemodinamiki v usloviiakh spinal»noi anestezii // Sib. med. zhurn. 2010. № 6. S. 145–148.

4. Kondrat»eva A. M., Efimova L. P. Otsenka parametrov gemodinamiki i vegetativnoi reguliatsii serdechnogo ritma u bol»nykh arterial»noi gipertoniei s mekhanicheskimi travmami dlinnykh trubchatykh kostei nizhnikh konechnostei // Biul. SO RAMN. 2011. № 1. S. 83–88.

5. Prokopenko N. A. Vliianie individual»nykh osobennostei lichnosti na variabel»nost» ritma serdtsa u zhenshchin raznogo vozrasta pri emotsional»nom vozdeistvii // Uspekhi gerontologii. 2011. № 3. S. 498–504.

6. Vegetativnyi status pozhilykh patsientov s gonartrozom pri dekompressionno-dreniruiushchikh operatsiiakh / T. I. Dolganova [i dr.] // Klinicheskaia gerontologiia. 2011. № 3–4. S. 22–26.

7. Total»naia tunnelizatsiia sustavnykh otdelov pri gonartroze / V. I. Shevtsov [i dr.] // Genii ortopedii. 2008. № 3. S. 98–101.

8. Makushin V. D., Chegurov O. K., Volokitina E. A. Operativnoe lechenie geterogennogo artroza kolennogo sustava // Genii ortopedii. 2001. № 1. S. 18–24.

9. Baevskii P. M., Berseneva A. P. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiia zabolevanii. M.: Meditsina, 1997. S. 265.

10. Mikhailov V. M. Variabel»nost» serdechnogo ritma: opyt prakticheskogo primeneniia. Ivanovo, 2000. S. 200.

11. Fleishman A. N. Medlennye kolebaniia kardioritma i fenomeny nelineinoi dinamiki // Medlennye kolebatel»nye protsessy v organizme cheloveka: mater. III Vseros. simpoziuma. Novokuznetsk, 2001. S. 49–61.

12. Baevskii R. M., Ivanov G. G. Variabel»nost» serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. URL: www.ecg.ru.

13. Change of autonomic nervous activity after injury / Chang Zheng-qi [et al.] // Xiandai shengwuyixue jinzhan Progr. Mod. Biomed. 2008. No. 11. P. 2066–2068.

УДК: 617.586–007.5–089.85 Оригинальная статья

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕДКОЙ И ЯТРОГЕННОЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ СТОПЫ

М. Ю. Ежов *— ФГУ Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук;* ***О. А. Баталов*** *— ФГУ Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России, старший научный сотрудник, доктор медицинских наук.*

SURGICAL TREATMENT IN CASES OF RARE AND IATROGENIC ORTHOPAEDICAL DISEASES

M. Y. Yezhov *— Nizhniy Novgorod Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedy, the senior research assistant, Candidate of medical sciences;* ***O. A. Batalov*** *— Nizhniy Novgorod Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedy, the senior research assistant, Doctor of medical sciences.*

Дата поступления — 07.05.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Ежов М. Ю., Баталов О. А. **Хирургическое лечение редкой и ятрогенной ортопедической патологии стопы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 979–982.**

Цель: определение основных клинических проявлений и разработка показаний для оперативного лечения больных с редкой и ятрогенной ортопедической патологией нижних конечностей. *Материал и методы.* Описаны редкие дегенеративно-дистрофические заболевания стопы различной этиологии: врожденные, метаболические, идиопатические, ятрогенные. Даны рекомендации по профилактике ятрогенной патологии, лечению больных с миопатией Эрба — Дюшена, ятрогенной варусной деформацией первого пальца стопы, подагрической остеопатией первого плюснефалангового сустава, спастической супинированной стопой после удаления астроцитомы затылочной области головного мозга, двусторонней болезнью Хаглунда. Описана клиническая картина этих довольно редко встречающихся в ортопедической практике заболеваний. *Результаты.* Определены преимущества применения аппаратов внешней фиксации при лечении как деформаций голени и стопы, так и первого луча стопы. Тщательное предоперационное планирование позволило оказать эффективную помощь длительно страдавшему пациенту с двусторонней деформацией стоп крайней стадии. Описан довольно редкий случай и тактика лечения юной пациентки с подагрической остеопатией головки первой плюсневой кости. *Заключение.* Применение указанных способов диагностики и хирургического лечения позволяет оказать эффективную медицинскую помощь пациентам с редкой и тяжелой ортопедической патологией.

Ключевые слова: дегенеративно-дистрофические заболевания, ятрогенный, стопа, редкая патология.

Yeярщм M. Y., Batalov O. A. **Surgical treatment in cases of rare and iatrogenic orthopaedical diseases // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 979–982.**

The aim of the article was to determine symptoms and surgical management for patients in cases of the rare and iatrogenic orthopaedical diseases. *Methods.* The article concerns Erb-Duchen disease, iatrogenic hallux varus, gout arthropathy of the 1st MTP, spastic supinated foot after astrocytomectomy of the brain, bilateral Haglund disease. Authors describe all symptoms of these rare diseases. *Results.* There were determined reasons for external apparatuses for lower extremity correction. Accurate preoperative planning allowed to perform effective surgery for patients with rare and hard orthopaedic pathology.

Key words: degenerative dystrophic disease, iatrogenic, foot.

Введения. Стопа человека — это биологический шедевр. По словам великого анатома профессора Ф.В. Джонса, стопа более чем кисть отделяет человека от животных [1, 2]. Каждая стопа имеет 26 костей и 33 сустава. Человек в среднем делает 10 тысяч шагов в день, в год — 3 миллиона, а за свою жизнь проходит сотни тысяч километров. Стопа требует не меньше заботы, чем лицо или руки.

Несмотря на обилие предлагающихся методик лечения ортопедической патологии стопы [3–7], количество неудовлетворительных результатов лечения порой превышает половину случаев.

Патология только переднего отдела стопы, в частности плюснефаланговых суставов, весьма разнообразна. К дегенеративно-дистрофическим заболеваниям этой области относятся: поперечное плоскостопие (в сочетании с hallux valgus, hallux rigidus, hallux varus, metatarsus primus varus, metatarsus quintus valgus), деформирующий остеоартроз различной этиологии (идиопатический, диспластический, посттравматический, подагрический, постинфекционный, ятрогенный), молоткообразная деформация пальцев, метатарзалгия, болезнь Хаглунда.

К наиболее редкой патологии относятся болезнь Хаглунда, подагрический артрит первого плюснефалангового сустава, остеохондропатии стопы, ятрогенный hallux varus, выраженные осевые деформации.

Цель исследования: анализ тактики лечения редких ортопедических заболеваний стопы.

Методы. Под нашим наблюдением находилось 7 больных (10 стоп): у одного (2 стопы) диагностирована болезнь Эрба — Дюшена; у двоих — ятрогенный hallux varus; у одной пациентки выявлена подагрическая остеохондропатия медиальной сесамовидной кости первого плюснефалангового сустава; у одного — спастическая супинированная стопа после удаления астроцитомы головного мозга затылочной области; у одного (2 стопы) — двусторонняя болезнь Хаглунда.

Пациент В. с диагнозом «Миопатия Эрба, неопорные стопы, артрогенные контрактуры обоих локтевых суставов, инвалид детства 1-й группы» был болен с пяти лет. На момент госпитализации рост больного составлял 203 см, вес 72 кг. Ходил только в ортопедической обуви (рис. 1) с двойным следом с опорой на костыли, длину которых увеличил на 45 см в связи с контрактурами локтевых суставов. Сформировалась полая деформация стопы с ее укорочением 3 см относительно рассчитанной нормы. Движения в плюснефаланговых и голеностопных суставах отсутствовали, стопы в положении эквинуса 170 градусов. Отмечена декомпенсированная атрофия мышц голеней, плеч, предплечий. Кожная чувствительность сохранена на всем теле. Стоять и ходить без специальной обуви не мог. За 15 лет пациент использовал более 20 пар ортопедической обуви неудовлетворительного качества.

Больному на правой стопе 11 августа 2004 г. выполнены удлиняющий трехсуставный артродез и удлиняющая ахиллопластика, наложен компрессионно-дистракционный аппарат (КДА) ННИИТО. На операции выявлена резкая атрофия ахиллова сухожилия. Через трое суток начато устранение деформаций с помощью аппарата. Через две недели деформации устранены. Через три недели КДА заменен на гипсовый лонгет. Больной обучен стоять на оперированной стопе с опорой на подошву через гипс и выписан домой.

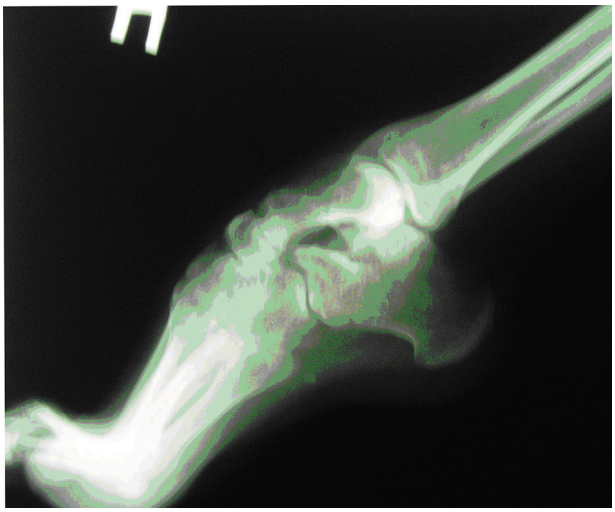


Рис. 1. Рентгенограмма правой стопы больного В.

а б

Рис. 2. Послеоперационный результат на 21-е сутки

Трехсуставной артродез на левой стопе выполнен по аналогичному плану 15 октября 2004 г. — через 65 суток после первой операции. С помощью аппарата внешней фиксации стопа выведена в правильное положение (рис. 2) в течение двух недель; через 17 суток после операции аппарат демонтирован. Больной обучен стоянию на обеих стопах в гипсовых лонгетах, после чего выписан домой. Общий срок стационарного лечения составил 75 суток.

Пациентка К. поступила в ННИИТО с hallux varus спустя 2 года после предшествующей попытки коррекции hallux valgus в одной из районных больниц. Возникновение **варусной деформации первого пальца** обусловлено излишним натяжением капсулы первого плюснефалангового сустава при выполнении капсульной пластики в сочетании со значительной резекцией головки плюсневой кости и фаланги первого пальца.

На рентгенограмме отмечен выраженный деформирующий остеоартроз первого плюснефалангового сустава. В институте была выполнена медиальная капсулотомия сустава с последующей фиксацией в аппарате ННИИТО с целью дозированной дистракции в зоне сустава.

Примером редкой патологии также является следующее наблюдение. Пациентка К., 16 лет, обратилась за помощью по поводу резко выраженного болевого синдрома в области первого плюснефалан-

Ответственный автор: Ежов Михаил Юрьевич.
Адрес: 603155, г. Н. Новгород, ул. Верхневолжская наб., 18/1.
Тел.: +79103836686.
E-mail: ortho@pochta.ru

гового сустава правой стопы. Ранее в течение 8 месяцев лечилась без эффекта по месту жительства с диагнозом «Плоскостопие».

При пальпации отмечена болезненность по подошвенной поверхности сустава. Амплитуда движений ограничена за счет выраженной боли, усиливающейся при движении. Головка первой плюсневой кости не увеличена. Своды стопы не нарушены. Гиперкератоз отсутствует. Пальпация в области головок II–IV плюсневых костей безболезненна.

Рентгенологически с подошвенной поверхности области головки первой плюсневой кости в проекции медиальной сесамовидной кости отмечено округлое образование с четкими границами размером 21x12x6 мм. Щель первого плюснефалангового сустава умеренно сужена, отмечены начальные признаки субхондрального склероза. При выполнении биохимического анализа крови выявлено повышение концентрации солей мочевой кислоты в 2 раза.

Было решено выполнить удаление патологического очага. Операция выполнена под проводниковой анестезией с наложением кровоостанавливающего жгута на бедро с целью оптимальной визуализации операционного поля.

При осуществлении доступа к первому плюснефаланговому суставу и сесамовидной кости отмечена недостаточная васкуляризация мягких тканей. Последние имели бледно-розовый цвет с белесоватым диффузным налетом. При достижении сесамовидной кости отмечено резкое истончение ее кортикального слоя. При остеотомии отмечено полное перерождение структуры кости. Вся толща кости представляла собой образование белого цвета творожистой консистенции. Костной структуры макроскопически не отмечено. Деформированная сесамовидная кость была полностью удалена. При ревизии первого плюснефалангового сустава отмечен белесоватый крошковидный налет по всей поверхности сустава.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Операционная рана зажила первичным натяжением.

По данным гистологического исследования подтвержден диагноз «Подагра». Пациентка выписана на лечение к ревматологу.

Тяжелой патологией является деформация стопы центрального генеза. Пациент Г. поступил в институт по поводу супинированной стопы, находящейся во внутренней ротации под углом 40 градусов. При поступлении больной предъявлял жалобы на невозможность ношения обуви без высокого берца. Деформация нефиксированная, мануально стопа легко выводилась в положение коррекции. За 22 года до обращения в клинику пациент перенес операцию удаления астроцитомы головного мозга затылочной области, после чего развился мышечный гипертонус. В течение этого периода больной проходил в различных клиниках курсы консервативного лечения, которое оказалось неэффективным. С течением времени деформация увеличивалась. В институте больному выполнен артродез голеностопного сустава с фиксацией тремя винтами. Пациент осмотрен через два года после операции. Стопа в положении коррекции, пациент результатом доволен, с его слов значительно повышен уровень качества жизни.

Редкой, но причиняющей сильную боль при ходьбе является болезнь Хаглунда. В ее основе лежит дисплазия верхнего края бугристости пяточной кости. В паратеноне образуются кальцинаты, остеофиты на пяточной кости, порой приобретающие гигантские размеры. Наблюдавшийся в ННИИТО пациент с двусторонней болезнью Хаглунда имел классическую картину заболевания. После выполнения невротомии n. cutaneus surae lateralis et n. suralis dexter болевой синдром был купирован.

Результаты. Результаты оценивали по сумме баллов в оригинальной тестовой анкете ННИИТО. Показатель нормы для каждого признака оценивали в 5 баллов, в анкете учитывали 10 признаков, общий показатель нормы для стопы равнялся 50 баллам (100%). Корректность анкетных оценок подтверждена рентгенологическим исследованием по 17 рентгенологическим и рентгенометрическим критериям.

При поступлении пациенты имели суммарную оценку состояния стопы 31,3 балла (норма 50), что соответствует II–IV степени патологии, тогда как после операций у 91,6% оперированных показатели соответствовали 46,7 балла.

Больной, оперированный по поводу болезни Эрба — Дюшена, был осмотрен в институте через 3 месяца после второй операции. На улице ходит с опорой на трость, в пределах помещения — без трости. Пользуется обычной обувью. Восстановились движения пальцев, появились активные движения в голеностопных суставах с амплитудой 30 градусов. Рост больного за счет устранения эквинуса уменьшился на 10 см (до 193 см). Ближайшим результатом больной доволен.

Больная с hallux varus осмотрена через 14 месяцев. Первый луч стопы в положении коррекции, болевой синдром не беспокоит.

Пациентка после удаления сесамовидной кости по поводу подагрической остеопатии осмотрена через 8 месяцев после операции. Болевой синдром не беспокоит, амплитуда движений в норме, пациентка результатом довольна. Оценка стопы составила 88 баллов по шкале AOFAS (до операции 35 баллов).

Пациенты с болезнью Хаглунда, супинированной и расщепленной стопами, осмотрены в срок до 15 месяцев. Сегменты в положении коррекции, болевой синдром не беспокоит, результатом операции довольны.

Хорошие и отличные исходы в ближайшем послеоперационном периоде были достигнуты у всех пациентов с редкими и ятрогенными дегенеративно-дистрофическими заболеваниями стопы.

Обсуждение. Наблюдаемые нами пациенты с редкой и ятрогенной патологией имели выраженную деформацию сегментов нижней конечности. Такие пациенты в практике ортопедической хирургии встречаются весьма редко, в то же время, имея тяжелые нарушения функций опоры и передвижения в результате этих заболеваний. В литературе довольно редки или отсутствуют описания алгоритмов диагностики и лечения подобных случаев. Это послужило мотивом к изучению указанных видов патологии. Выполненное обследование и последующее оперативное лечение этих пациентов позволило устранить имеющуюся деформацию, предотвратить длительное неэффективное консервативное лечение, получаемое ими ранее. В случае подагрической деформации головки первой плюсневой кости, эквинусной деформации стопы в сочетании с болезнью Эрба — Дюшена, спастической супинированной стопы больным в различных клиниках предлагалось и оказывалось консервативное лечение либо варианты ампутаций. Однако полученный опыт показал необходимость выполнения реконструктивно-восстановительных операций, которые позволяют купировать болевой

синдром, восстановить функции опоры и передвижения, повысить качество жизни пациентов.

Выводы. Редкая, врожденная или ятрогенная патология стопы требует индивидуального подхода, а лечение должно проводиться в специализированном лечебном учреждении.

Излишнее натяжение капсулы первого плюснефалангового сустава ведет к развитию резидива hallux varus, положительные результаты лечения которого во многом ограничены из-за первоначальной калечащей процедуры на головке первой плюсневой кости.

Своевременное обращение пациентов за помощью в специализированный ортопедический стационар при болях и деформациях неясного генеза в области стопы позволяет значительно снизить сроки восстановительного периода и избежать длительных неэффективных попыток лечения.

Конфликт интересов. В результатах работы нет коммерческой заинтересованности отдельных физических и/или юридических лиц, в рукописи отсутствуют описания объектов патентного или любого другого вида права (кроме авторского).

Библиографический список

1. Jones F.W. Principles of anatomy as seen in the hand. S. L., 1920. 126 p.
2. Jones F.W. The function and structure as it seen in foot. S. L., 1944. 168 p.
3. Эндопротезирование мелких суставов стопы / Н.А. Корышков, С. М. Платонов, А.Н. Корышков [и др.] // Вестн. травм. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. 2005. № 3. С. 74–76.
4. Koenig R.D. Revision arthroplasty utilizing the Biomet Total Toe System for failed silicone elastomer implants // J. Foot Ankle Surg. 1994. № 33. P. 222–227.
5. Scuderi G.R., Tria A.J. Minimally invasive surgery in orthopaedics. Springer, 2010. 694 p.
6. Myerson M.S. Reconstructive foot and ankle surgery. Elsevier, 2005. 462 p.
7. Guhl J.F., Parisien J.S., Boynton M.D. Foot and ankle arthroscopy. N. Y., 2004. 298 p.

Translit

1. Jones F.W. Principles of anatomy as seen in the hand. S. L., 1920. 324 p.
2. Jones F.W. The function and structure as it seen in foot. S. L., 1944. 125 p.
3. Jendoprotezirovanie melkih sustavov stopy / N.A. Koryshkov, S. M. Platonov, A.N. Koryshkov [i dr.] // Vestn. travm. i ortoped. im. N.N. Priorova. 2005. № 3. S. 74–76.
4. Koenig R.D. Revision arthroplasty utilizing the Biomet Total Toe System for failed silicone elastomer implants // J. Foot Ankle Surg. 1994. № 33. R. 222–227.
5. Scuderi G.R., Tria A.J. Minimally invasive surgery in orthopaedics. Springer, 2010. 694 p.
6. Myerson M.S. Reconstructive foot and ankle surgery. Elsevier, 2005. 124 p.
7. Guhl J.F., Parisien J.S., Boynton M.D. Foot and ankle arthroscopu. N. Y., 2004. 298 p.

УДК 617.541:617.57/.58] –089 Обзор

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ ГРУДИ И СЕГМЕНТОВ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР)

А.Д. Хмара — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры травматологии и ортопедии;* ***И.А. Норкин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГУ Саратовский НИИТО Минздрава России, директор, профессор, доктор медицинских наук;* ***Т.Г. Хмара*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, кандидат медицинских наук.*

MODERN TECHNIQUES IN TREATMENT OF CHEST AND EXTREMITY POLYTRAUMAS (REVIEW)

A.D. Khmara *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Traumatology and Orthopaedics, Postgraduate;* ***I.A. Norkin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Traumatology and Orthopaedics, Head of Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Professor, Doctor of Medical Science;* ***T.G. Khmara*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 03.09.2012 г. Дата принятия в печать — 21.11.2012 г.

Хмара А.Д., Норкин И.А., Хмара Т.Г. **Тактика лечения при сочетанной травме груди и сегментов конечностей (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 982–988.**

Статья содержит литературный обзор отечественных и зарубежных источников о политравме. Отражены статистические данные распространенности данной патологии, летальности и инвалидизации от травм, классификация, современные методы диагностики и лечения множественных и сочетанных травм.

Ключевые слова: политравма, множественная и сочетанная травма, травма груди.

Khmara A.D., Norkin I.A., Khmara T.G. **Modern techniques in treatment of chest and extremity polytraumas (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 982–988.**

The article presents a review of Russian and foreign literature on polytrauma. It touches upon the following points: statistic data of the pathology occurrence, mortality and disability from injuries, classification and methods of diagnostics and treatment of multiple traumas and polytraumas.

Key words: polytrauma, multiple trauma, chest trauma.

В настоящее время травмы являются одной из трех основных причин смертности населения Российской Федерации наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [1], а у категории лиц трудоспособного возраста занимают первое место, составляя 45% [2]. Существенный вклад в инвалидизацию населения вносят политравмы, поскольку тяжесть повреждений, преимущественно опорно-двигательного аппарата (ОДА), сложность

Ответственный автор — Хмара Артем Дмитриевич.
Адрес: г. Саратов, ул. Сакко-Ванцетти, 24/32, кв. 91.
Тел.: +7 (8452) 56-94-67, +79093386647.
E-mail: premdania@yandex.ru

лечения и реабилитации, ошибки и осложнения приводят к тому, что стойкая утрата трудоспособности при них достигает 15–20%. Частота сочетанной травмы в общей структуре травматизма составляет 40–60%, а летальность 35–80% [2–4].

Дорожно-транспортные происшествия (ДТП), криминогенная обстановка, непрекращающиеся военные конфликты, стихийные бедствия, высотное строительство прежде всего обусловливают стабильное нарастание частоты травматизма [5]. В структуре сочетанной травмы повреждения груди составляют около 10%, занимая третье место после переломов костей конечностей и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [6–8].

Впервые понятие «множественная и сочетанная травма» было сформулировано на II Всесоюзном съезде травматологов-ортопедов А.В. Капланом и соавт. (1975). К множественным травмам отнесли два и более повреждений в пределах одной анатомической области, к сочетанным — повреждения какого-либо внутреннего органа и переломы или другие травмы ОДА, а также сочетания перелома конечности с повреждением сосудов и нервов. Это определение имеет сторонников до настоящего времени [1].

Кроме этого определения стоит отметить следующие формулировки: «К группе сочетанных травм следует относить одновременное механическое повреждение двух и более анатомических областей, включая конечности» [9]. Сочетанное повреждение — это одновременно возникшее поражение двух или более органов, относящихся к различным анатомо-физиологическим системам. Множественной травмой, по мнению А.А. Пушкова (1999), считается повреждение органов одной полости (грудной или брюшной), травмы в пределах двух и более анатомо-функциональных образований опорно-двигательной системы (ОДС), повреждение сосудов и нервов в различных анатомических сегментах конечности или конечностей [10].

В последние годы появился новый термин — «политравма», который сегодня стал общепринятым как у нас в стране, так и за рубежом. Имеется в виду несколько повреждений у одного человека, одно или несколько из которых является опасным для жизни. По мнению В.В. Агаджанян, А.В. Шаталина, С. А. Кравцова [11], политравма — это совокупность двух и более повреждений, одно из которых, либо их сочетание, несет непосредственную угрозу для жизни пострадавшего и является причиной развития травматической болезни. Политравма отличается особой тяжестью клинических проявлений, сопровождается значительными нарушениями жизненно важных функций организма, трудностью диагностики, сложностью лечения [12].

Дорожно-транспортные травмы являются основной причиной множественных повреждений скелета [13]. В настоящее время во всем мире транспортные происшествия являются одним из основных источников потерь здоровья населения. Ежегодно в мире от ДТП гибнет 1,2 млн человек, около 50 млн человек получают травмы, приводящие к госпитализации [14]. Начиная с 2001 г., в России отмечается устойчивый рост общего количества ДТП. К 2006 г. он составил более 32,3%; число погибших в этих ДТП выросло более чем на 16,6%, раненых — на 40,0% [15].

При наезде автомобиля на пешехода последний получает переломы нижних конечностей и таза, повреждение черепа и грудной клетки.

Для внутриавтомобильных травм характерны сочетание черепно-мозговой и челюстно-лицевой травмы, двусторонние множественные переломы ребер, сложные переломы нижних конечностей, вертлужной впадины, разрывы сочленений таза и переломы тазовых костей. Переломы нижних конечностей часто отличаются особой тяжестью с разрушением на большом протяжении диафиза бедра, метафизов бедра и голени. Переломы голени также многооскольчатые и нередко являются открытыми. Из внутренних органов груди и живота наиболее уязвимыми при автомобильных травмах являются паренхиматозные органы (легкие, печень, селезенка, почки).

Около 15% пострадавших с политравмами получают их ***при падении с большой высоты***. Случайные падения составляют только 1/5, а в большинстве случаев они являются результатом суицидальных попыток у лиц, страдающих психическими заболеваниями, алкогольными или наркотическими психозами, а также аффекта при неуравновешенной психике. Рост алкоголизма и особенно наркомании способствует увеличению числа суицидов. Родственники, пытаясь отучить своих мужей или детей от пагубного пристрастия, запирают их в квартирах, и наркоман выпрыгивает из нее через окно — это наиболее распространенный способ.

Механизм множественных и сочетанных повреждений при падении с высоты больше роста человека (кататравмы) отличается от механизма ДТП. Тяжесть повреждений зависит от высоты, исходной массы пострадавшего, положения его тела в момент удара о землю, плотности поверхности земли. Падение с высоты выше 6-го этажа (20 м), безусловно, смертельно, если оно не замедляется в результате падения пострадавшего на ветки дерева, глубокий сугроб, козырек над балконом и т.п.

Характерными повреждениями являются переломы нижних конечностей, сочетающиеся с компрессионными переломами поясничного и нижнегрудного отделов позвоночника при приземлении на ноги, переломы таза, ребер с повреждением печени или селезенки при приземлении на бок, переломы черепа с повреждением головного мозга, шейного и верхнегрудного отделов позвоночника, если пострадавший падает вниз головой. Наиболее типичны переломы тел нижнегрудных и поясничных позвонков в сочетании с переломами обеих пяточных костей. У таких пострадавших преобладают сложные переломы таранной и пяточной костей, из них до 20% — открытые [1, 16–17].

Производственные травмы, как причина сочетанных повреждений составляют около 5% [1]. Они вызываются придавливанием тяжелыми предметами (например, бетонной плитой на стройке), затягиванием в движущиеся механизмы станков, когда повреждаются верхние конечности, грудная клетка, череп.

Классификация множественных и сочетанных повреждений. Все предложенные классификации построены на анатомии и клинике повреждений; на основе балльной оценки тяжести повреждений и тяжести состояния; на анатомии и тяжести. Производными от этих классификаций являются классификации на основе различных тактических схем. Идеальную схему создать нельзя, так как невозможно при жизни учесть все повреждения и их тяжесть, а тем более выразить все это в баллах или в виде формул с поправочными коэффициентами. На практике клиническая классификация является преобладающей, а балльная оценка используется для сортировки при массовых катастрофах и в условиях военных действий, а также для ретроспективного анализа и прогнозирования [1].

За рубежом для оценки тяжести травмы широко используется шкала тяжести ISS. Эта система основывается на степени анатомо-топографических повреждений. Обязательной также является балльная оценка тяжести повреждений по шкале AIS.

Таким образом, к настоящему времени известно достаточно много отечественных и зарубежных классификаций политравм, но общепринятой классификации, которая бы удовлетворяла всех специалистов, участвующих в оказании помощи пациентам с такими травмами, нет.

Методы диагностики сочетанных повреждений. Согласно рекомендациям «Современные методы и подходы в лечении пациентов с тяжелой травмой» [18] для первичной оценки состояния пациента после серьезной травмы или с потерей сознания в реанимации травматологического отделения рутинными являются следующие лучевые методы: ***рентгенография органов грудной клетки*** (ОГК) в переднезадней проекции — для выявления опасных для жизни повреждений, которые требуют немедленного лечения (напряженный пневмоторакс, массивный гемоторакс, флотация грудной клетки) или дальнейшего исследования (расширение средостения, подозрение на повреждение крупного сосуда); ***рентгенография таза*** в переднезадней проекции — для выявления сложных переломов костей таза, которые требуют установки тазового корсета; ***рентгенография кости (сустава)*** в двух взаимно перпендикулярных проекциях; ***ультразвуковое исследование*** (УЗИ) брюшной полости (позволяет быстро обнаружить свободную интраперитонеальную жидкость, указывающую на брюшное кровотечение) [19–20].

Компьютерную томографию (КТ) следует проводить всем пациентам с повреждениями грудной клетки при возникновении малейших сомнений в трактовке обзорной рентгенограммы [21]. Убедительно доказана необходимость проведения компьютерной томографии при тяжелой травме груди, преимущественно для оценки повреждения аорты и выявления скрытого пневмоторакса у пациентов с потерей сознания [22].

В настоящее время ***видеоторакоскопия*** открыла не только безграничные возможности диагностики, но и новую стратегию торакальной хирургии [23]. Несмотря на возможности эндовидеохирургии в диагностике и лечении осложнённой травмы груди, миниинвазивные вмешательства в нашей стране пока еще не нашли широкого применения

Из функциональных методов выполняются спирография и электромиография.

Спирография — метод исследования функции легких путем графической регистрации во времени изменений их объема при дыхании. Величины, наиболее полно отражающие анатомо-физиологические свойства аппарата легочной вентиляции: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) (максимальный объем воздуха, выдыхаемого из легких при спокойном выдохе после максимального глубокого вдоха), объем форсированного выдоха (ОФВ) (максимальный объем воздуха, выдыхаемого из легких при форсированном выдохе после максимально глубокого вдоха) и индекс Тиффно (ИТ) (отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких, выраженное в процентах).

Интегральным показателем нарушения функции внешнего дыхания при сочетанных повреждениях груди является жизненная емкость легких. Установлено, что значение ЖЕЛ может уменьшаться до 50–78% от исходной величины и составлять в случаях тяжелых повреждений 15–20% от нормы [24–25].

Электромиография (ЭМГ) — это комплекс методов оценки функционального состояния нервно-мышечной системы, основанный на регистрации и качественно-количественном анализе различных видов электрической активности нервов и мышц (в покое и во время их сокращения) [26]. С помощью ЭМГ можно проводить диагностику поражений нервно-мышечного синапса и самой мышцы, вызванных сочетанными повреждениями. Электромиография используется не только для диагностики повреждений, но и для оценки эффективности проводимого лечения.

Запись биопотенциалов при проведении электромиографии может осуществляться с помощью различных электродов. Поверхностные электроды накладывают на кожу в области исследуемой мышцы на расстоянии 20–25 мм друг от друга. Этот метод используют в тех случаях, когда необходимо записать биопотенциалы со значительного участка мышцы *(**глобальная ЭМГ**)*. Данная методика в настоящее время широко используется в динамике восстановительного лечения у больных с травматическими повреждениями конечностей. Игольчатые электроды вводят непосредственно в толщу исследуемой мышцы; в данном случае оцениваются биопотенциалы отдельных единиц мышечной ткани *(**локальная ЭМГ**)*. Оба метода электромиографии могут использоваться по отдельности или в сочетании.

Иногда во время проведения электромиографического исследования проводят дополнительную электрическую стимуляцию мышечных и нервных волокон *(**стимуляционная ЭМГ**)*.

Методы лечения сочетанных травм груди и сегментов конечностей. Лечение сочетанных травм трудоемкое, сложное, ответственное и требует больших материальных затрат. Например, в ФРГ, где больные при плановых ортопедических операциях проводят в стационаре не более десяти дней, средний срок пребывания пострадавшего с политравмой составляет 31,1 койко-дня, в том числе 13,1 дня в отделении реанимации и интенсивной терапии [1].

Поскольку при политравме тяжесть состояния пострадавшего во многом определяется доминирующим повреждением, непосредственно угрожающим его жизни, все диагностические и лечебные мероприятия должны быть сосредоточены именно на этом повреждении. Сроки, объем и последовательность оперативного вмешательства при сочетанной травме зависят от ведущего повреждения и тяжести состояния пострадавшего, оцененного по шкале ISS.

В настоящее время результаты оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой на догоспитальном и раннем госпитальном этапах нельзя признать удовлетворительными [2]. По данным НИИСП им. Н.В. Склифосовского, у 80% погибших смерть наступает в течение первых шести часов после травмы [27].

Первой задачей лечения повреждений ОДА является иммобилизация переломов для борьбы с болью и шоком и с целью сокращения кровопотери в зоне перелома, предупреждения повреждения мышц, сосудов и нервов конечностей, снижения риска жировой эмболии. В тех случаях, когда имеются отрывы конечностей, синдром длительного раздавливания, открытые переломы, первоочередной целью лечения является профилактика жизнеугрожающих инфекционных осложнений: анаэробной инфекции, столбняка, гнойной раневой инфекции, остеомие-

лита, некроза тканей. Далее на первый план выходят точное анатомическое восстановление костей, мышц, сосудов и нервов конечности и обеспечение сращения переломов в наиболее оптимальные сроки. Четвертой задачей является максимально раннее восстановление функции опоры и движения поврежденной конечности. Все эти задачи должны решаться по возможности одновременно и в ранние сроки.

До сих пор ***остеосинтез металлическими пластинами и винтами*** является методом выбора при некоторых переломах, например, когда требуется точное сопоставление отломков, а также в тех случаях, когда характер и локализация перелома таковы, что, кроме пластины, ничего применить нельзя. Конструкции пластин усовершенствованы до деталей, и для каждой локализации и типа перелома есть своя пластина и винты. В последние годы остеосинтез пластинами вновь приобретает популярность при лечении переломов костей нижних конечностей. Это связано в первую очередь с появлением методов минимально-инвазивного остеосинтеза, а также с изменениями дизайна пластин — разработкой «внутренних фиксаторов» с блокированием винтов в отверстиях пластин [28].

К числу малотравматичных методов относятся также остеосинтез аппаратами Илизарова [29–32], спицами и канюлированными винтами. Фиксация аппаратами Илизарова прекрасно подходит для лечения переломов голени, предплечья, голеностопного сустава, однако остеосинтез переломов бедра, таза, плеча не столь эффективен, технически сложен и достаточно длителен [33–35]. В этих случаях предпочтительнее остеосинтез стержневыми аппаратами, которые просты и быстро накладываются.

Показаниями к наложению стержневых аппаратов наружной фиксации служат закрытые и открытые диафизарные и внутрисуставные переломы I–III степени и их сочетания, переломы бедра, голени, плеча и предплечья. Противопоказаний к данному виду операций нет, за исключением нестабильной гемодинамики у пострадавшего с тяжестью травмы по шкале ISS более 40 баллов, когда даже такая малотравматичная операция может привести к срыву неустойчивой компенсации основных жизненных функций организма и летальному исходу.

Преимуществами данного вида стабилизации костных отломков является малая травматичность (минимальная кровопотеря, непродолжительное время операции). Практически любой диафизарный или внутрисуставной перелом можно стабилизировать за 20–30 минут. Отрицательными моментами при использовании стержневых аппаратов наружной фиксации являются трудность последующей репозиции костных отломков при закрытых переломах, а также низкая прочность фиксации перелома при использовании односторонней одноплоскостной рамы. Так, если при открытых переломах можно во время операции точно сопоставить костные отломки и стабилизировать аппаратом, то при закрытых переломах добиться идеальной репозиции практически невозможно.

В травматологическую практику все шире внедряются современные малоинвазивные способы оперативного лечения переломов, среди которых основное место занимает ***закрытый блокируемый остеосинтез*** (ЗБО) [36]. Такие преимущества, как малая травматичность хирургического вмешательства (непродолжительное время операции, малая кровопотеря), высокая прочность фиксации, возможность ранней активизации больного с ранней осевой нагрузкой на оперированную конечность, отсутствие необходимости в дополнительной фиксации гипсовой повязкой и соответственно возможность ранней мобилизации мышц и суставов оперированной конечности, отличные функциональные и косметические результаты лечения, делают ЗБО методом выбора при лечении закрытых и I–II степени открытых переломов длинных костей конечностей [36–37].

Вместе с тем, как всякий метод лечения, ЗБО может сопровождаться осложнениями. Осложнения раннего периода связаны с нарушениями техники выполнения остеосинтеза (неточная репозиция, диастаз между отломками, неправильный выбор длины и диаметра штифта), среди поздних осложнений наиболее распространенными являются замедленная консолидация, переломы и миграция блокирующих винтов [36].

ЗБО при переломах длинных трубчатых костей нижних конечностей, в том числе оскольчатых и многофрагментарных, дает возможность выполнять любую задачу, поставленную перед травматологом для достижения положительного результата лечения: восстановление оси и длины конечности, предотвратить ротационные смещения, сохранить периостальное кровообращение, возможность ранней функции смежных суставов [37–39].

Гипсовая иммобилизация как временная мера фиксации переломов при сочетанных травмах применяется достаточно широко и показана при любых повреждениях конечностей, кроме переломов бедра. Гипсовую иммобилизацию используют и как дополнительный способ фиксации при недостаточно надежной фиксации спицами, аппаратами наружной фиксации, особенно у возбужденных пациентов.

Скелетное вытяжение применяют при вертикальных смещениях таза, переломах вертлужной впадины, переломах бедра и обеих костей голени с целью устранения смещения по длине, под углом и иммобилизации отломков. Скелетное вытяжение чаще всего является временной мерой, в дальнейшем на профильном клиническом этапе выполняют остеосинтез переломов.

Консервативные методы не имеют противопоказаний, их можно использовать у всех категорий пострадавших, даже у самых тяжелых, поскольку они просты, не сопровождаются кровопотерей и обеспечивают удовлетворительную иммобилизацию отломков даже в тех случаях, когда репозиция не удается.

Методы лечения пациентов с доминирующей торакальной травмой. Коррекция угрожающей жизни гипоксии, возникающей при дыхательной недостаточности, является одной из главных задач интенсивной терапии при транспортировке пациентов с политравмой. Основная угроза при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высоким давлением в дыхательных путях — повреждение легочной ткани и, как следствие, баротравма [40].

При переломе одного или нескольких ребер и при отсутствии других повреждений торакотомия не производится. Основным мероприятием является снятие болей, которое осуществляется в виде межреберных новокаиновых блокад, улучшающих вентиляцию и откашливание. У пострадавших с сочетанной травмой груди помимо традиционной блокады «трех точек» рекомендуется субксифоидальная (под мечевидный отросток) блокада раствором лидокаина [41].

При окончатом переломе ребер фиксацию производят путем проведения проволоки под сломанные

ребра или грудину. Быстрее и проще фиксируются наружные концы окончатого перелома к соседним, неповрежденным, ребрам узловатыми швами, хромкетгутовой нитью [42].

При подкожной эмфиземе производят снятие болевого синдрома, антибактериальную терапию, дыхательную гимнастику. При наличии распространённой эмфиземы со сдавлением шеи и нарушением дыхания для удаления воздуха из подкожной клетчатки используют толстые иглы типа Дюфо (дренирование подкожной клетчатки), насечки кожи.

Главная задача врача при пневмотораксе — ликвидация его и скорейшее расправление лёгкого. Для этого используется плевральное дренирование, которое может быть пассивным и активным. При пассивном дренировании трубку с клапаном помещают во флакон с антисептиком, при активном — дренажную трубку соединяют с аспирационной системой (аппарат Боброва, водоструйный отсос, электроотсос). Создается разрежение до 40 мм водного столба. На следующий день производится контрольное рентгенологическое исследование грудной клетки. Плевральный дренаж держат до полного расправления лёгкого. Дренажную трубку удаляют при полном расправлении лёгкого и отсутствии отделяемого по дренажу. В среднем при гладком течении дренаж удаляется на третьи сутки. Показанием к торакотомии является некупирующийся консервативно напряжённый пневмоторакс.

При гемотораксе производят дренирование плевральной полости в седьмом межреберье по средней подмышечной линии (по Бюлау). При малом гемотораксе производится пункция плевральной полости и удаление крови.

При наличии переломов ребер выполняется новокаиновая блокада. Возмещение кровопотери и коррекция водно-электролитного обмена, гемостатическая терапия, обеспечение проходимости дыхательных путей и дренажной функции бронхов производятся при необходимости. Показанием к торакотомии являются большой гемоторакс, средний гемоторакс с продолжающимся внутриплевральным кровотечением. Критерием является выделение по плевральному дренажу 300 мл крови в час при положительной пробе Рувилуа — Грегуара. Критерии и сроки удаления дренажа определяются индивидуально. При нормальном течении дренажная трубка удаляется на третьи сутки.

При свернувшемся гемотораксе производят гидравлическое разрушение сгустка и отмывание его с помощью дренажа. Этот способ эффективен в сроки до десяти суток с момента травмы. Торакоскопическое разрушение сгустков и удаление их наиболее эффективно в первые 5 суток после травмы. При неэффективности всех перечисленных способов лечения, особенно в сроки более десяти суток после травмы, показана торакотомия. Самым частым осложнением свернувшегося гемоторакса является эмпиема плевры и осумкованные гнойники плевральной полости.

Все пострадавшие с сочетанной травмой и полисегментарными переломами после выполнения необходимых лечебно-диагностических мероприятий (лапароскопические исследования органов брюшной полости, трепанация черепа, дренирование плевральных полостей) госпитализируются в реанимационное отделение [5, 43–45].

Таким образом, лечение политравм во второй половине XX в. стало одной из ключевых проблем отечественной и мировой медицины, так как оно затрагивает интересы молодых, активных, трудоспособных граждан. Актуальность ее возрастает в XXI в. в связи с урбанизацией и автомобилизацией большинства стран, в том числе и России. Лечение и реабилитация пострадавших с множественной и сочетанной травмой всегда связаны с определенными трудностями и до настоящего времени остаются весьма актуальной проблемой.

В приведенном литературном обзоре не изучены и не систематизированы данные об определении сроков, показаний, последовательности и оптимальных методов оперативного лечения пациентов с сочетанной травмой груди и сегментов конечностей.

Кроме того, в литературе единичны сведения об экономической эффективности уменьшения сроков госпитализации и реабилитации пациентов с политравмами. К настоящему времени известно достаточно много отечественных и зарубежных классификаций сочетанных повреждений, но общепринятой классификации, которая бы удовлетворяла всех специалистов, участвующих в оказании помощи пациентам с такими травмами, нет. Перечисленные обстоятельства создают предпосылки для дальнейшего изучения данной проблемы.

Библиографический список

1. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы М., 2006. 512 с.

2. Агаджанян В.В., Шаталин А.В., Кравцов С. А. Основные принципы организации и тактики медицинской транспортировки пострадавших с политравмой // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. № 1. С. 7–13.

3. Шестопалов А.Е., Пасько В.Г. Объемзамещающая терапия острой кровопотери у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // Трудный пациент. 2005. № 4. С. 3–7.

4. Сингаевский А.Б., Малых И.Ю. Лечение тяжелой травмы // Актуальные проблемы современной тяжелой травмы: материалы Всерос. науч. конф. СПб, 2001. С. 106–107.

5. Ермолов А.С. Общие вопросы оказания медицинской помощи при сочетанной травме // Хирургия. 2003. № 12. С. 7–11.

6. Mortality in patients with bilateral femoral fractures / C. Copeland, K. Mitchell, R. Brumback [et al.] // J. Orthop. Trauma. 1998. Vol. 12. № 5. P. 315–319.

7. Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И. Объективная оценка тяжести травмы у пострадавших с сочетанными повреждениями // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2001. Т. 160, № 6. С. 42–45.

8. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management / M. Sirmali, H. Turut, S. Topcu [et al.] // European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2003. Vol. 24. P. 133–138.

9. Цыбуляк Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. СПб.: Гиппократ, 1995. 432 с.

10. Пушков А.А. Сочетанная травма: автореф. дис… канд. мед. наук. Ростов-на Дону, 1999. 31 с.

11. Агаджанян В.В., Шаталин А.В., Кравцов С. А. Основные принципы организации и тактики медицинской транспортировки пострадавших с политравмой // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. № 1. С. 7–13.

12. Организационная модель травматологической службы в условиях крупного города / П.В. Елфимов, Р.А. Хальфин, Н.Л. Кунецова, А.В. Рыбин // Травматология сегодня. 2000. № 2. С. 3–7.

13. Радкевич С. А. Одноэтапные операции при множественной травме крупных сегментов: автореф. дис… канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.

14. Боровиков В.Н. Медико-социальные проблемы предотвратимости потерь здоровья вследствии транспортного травматизм: автореф. дис… д-ра. мед. наук. М., 2010. 47 с.

15. Темишев З.В. Дорожно-транспортный травматизм в Чеченской Республике как медико-социальная проблема: автореф. дис… канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.

16. Соколов В.А., Федосов А.П., Шарифуллин Ф.А. Особенности лечения повреждений заднего отдела стопы у пострадавших с политравмой // Весник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2008. № 1. С. 7–11.

17. Complex foot and ancle trauma / A.N. Acello, G.F. Wallace, N.M. Pachuda // J. Foot Ancle Surg. 1995. Vol. 34. P. 329–346.

18. Bell R.M., Krantz B.E., Weigelt J.A. ATLS: a foundation for trauma training // Ann. Emerg. Med. 1999. Vol. 34. P. 233–237.

19. Blunt abdominal trauma: Should US be used to detect both free fluid and organ injuries? / P.A. Poletti, K. Kinkel, B. Vermeulen // Radiology. 2003. Vol. 227. P. 95–103.

20. Use of ultrasonography in the patient with acute abdominal trauma / J.P. Mc Gahan, J. Rose, T.L. Coates [et al.] // J Ultrasound Med. 1997. Vol. 16. P. 653–654.

21. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. 371 с.

22. Use of spiral computed tomography for the assessment of blunt trauma patients with potential aortic injury / S. E. Mirvis, K. Shanmuganathan, J. Buell, A. Rodrigues // J/ Trauma. 1998. Vol. 45. P. 922–930.

23. Value of thoracic computed tomography in the first assessment of severely injured patients with blunt chest trauma: results of a prospective study / A. Trupka, C. Waydhas, K.K. Hallfeldt [et al.] // J. Trauma. 1997. Vol. 43. P. 405–420.

24. Возможность использования тетраполярной реографии при ортостатических воздействиях для оценки гемодинамического статуса организма / В.Н. Реушкин, Г.Д. Реушкина, Д.В. Николаев, А.В. Королев // Матер. научн.-практ. конф. «Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств». М., 2000. С. 188–195.

25. Черкес-заде Д.Д. Остеопатическая диагностика и лечение заболеваний позвоночника: атлас. М.: Медицина, 1998. 111 с.

26. Николаев С. Г. Практикум по клинической электромиографии. Иваново, 2003. 265 с.

27. Соколов В.А., Диденко А.А., Макаров С. А. Медикаментозная терапия при политравме // Вестник интенсивной терапии. 1993. № 2–3. С. 22–26.

28. Ситник А.А., Белецкий А.В. Минимально-инвазивный остеосинтез пластинами при переломах длинных трубчатых костей // Медицинские новости. 2009. № 7 (175). С. 15–18.

29. Шевцов В.И., Швед С. И., Сысенко Ю.М. Чрескостный остеосинтез при лечении оскольчатых переломов. Курган, 2002. 332 с.

30. Моделирование наружного чрескостного остеосинтеза / О.В. Бейдик, К.Г. Бутовский, Н.В. Островский, В.Н. Лясников. Саратов, 2002. 191 с.

31. Голяховский В., Френкель В. Руководство по чрескостному остеосинтезу методом Илизарова. СПб, 1999. 300 с.

32. Ли А.Д., Голяховский В. Чрескостный остеосинтез в травматологии. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 192 с.

33. Ткачева А.В., Бейдик О.В., Бутовский Г.К. Выбор схемы остеосинтеза с помощью биомеханического моделирования для лечения переломов длинных трубчатых костей // Травматология и ортопедия XXI века: сб. тез. докл. VIII съезда травматологов-ортопедов России. Самара, 2006. Т. 1. С. 342–343.

34. Гиршин С. Г. Клинические лекции по неотложной травматологии. М., 2004. 544 с.

35. Анкин А.Н., Анкин Н.А. Практическая травматология европейские стандарты диагностики и лечения. М.: Книга плюс, 2002. 480 с.

36. Профилактика и лечение осложнений закрытого блокируемого остеосинтеза переломов длинных костей у пострадавших с политравмой / В.А. Соколов, Е.И. Бялик, А.М. Файн [и др.] // Весник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2008. № 2. С. 29–32.

37. Kempf I., Leung K. Practice of intramedullary locked nails // Springer Verlag. 2002. № 3. P. 315–319.

38. Бондаренко А.В. Специализированная медицинская помощь при политравме в крупном городе // Вестник хирургии. 2004. Т. 163, № 6. С. 89–92.

39. Брюсов П.Г., Ефименко Н.А., Розанов В.Е. Оказание специализированной помощи при тяжелой механической сочетанной травме // Вестник хирургии. 2001. № 1. С. 43–47.

40. Hauser C. J. Surgical treatment of injuries of long tubular // J. Trauma. 1997. Vol. 42. P. 895–903.

41. Межгоспитальная транспортировка больных с политравмой: Особенности респираторной поддержки / О.А. Карлова, С. А. Кравцов, С. В. Власов [и др.] // Материалы XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов: Всерос. конгресс анестезиологов и реаниматологов. СПб., 2008. С. 193–194.

42. Ладейщиков В.М. Оптимизация диагностики и комплексного лечения пострадавших с сочетанной травмой: автореф. дис… д-ра мед. наук. Самара, 2008. 39 с.

43. Keszler P.F. Operations on chest wall, pleura, mediastinum, and diaphragm. 2001. 399 p.

44. Алекпери А.У. Хирургическая тактика при сочетанной травме у пострадавших пожилого и старческого возраста: метод. рекомендации. СПб.: НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2005. 15 с.

45. Косинец А.В. Медико-организационный мониториг лечения пострадавших с множественной и сочетанной травмой в экстремальных ситуациях: инструкция по применению. Витебск: Витебск. гос. мед. ун-т, 2004. 20 с.

Translit

1. Sokolov V.A. Mnozhestvennye i sochetannye travmy M., 2006. 512 s.

2. Agadzhanjan V.V., Shatalin A.V., Kravcov S. A. Osnovnye principy organizacii i taktiki medicinskoj transportirovki postradavshih s politravmoj // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009. № 1. S. 7–13.

3. Shestopalov A.E., Pas»ko V.G. Ob#emzamewajuwaja terapija ostroj krovopoteri u postradavshih s tjazheloj sochetannoj travmoj // Trudnyj pacient. 2005. № 4. S. 3–7.

4. Singaevskij A.B., Malyh I.Ju. Lechenie tjazheloj travmy // Aktual»nye problemy sovremennoj tjazheloj travmy: materialy Vseros. nauch. konf. SPb, 2001. S. 106–107.

5. Ermolov A.S. Obwie voprosy okazanija medicinskoj pomowi pri sochetannoj travme // Hirurgija. 2003. № 12. S. 7–11.

6. Mortality in patients with bilateral femoral fractures / C. Copeland, K. Mitchell, R. Brumback [et al.] // J. Orthop. Trauma. 1998. Vol. 12. № 5. P. 315–319.

7. Abakumov M.M., Lebedev N.V., Maljarchuk V.I. Ob#ektivnaja ocenka tjazhesti travmy u postradavshih s sochetannymi povrezhdenijami // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2001. T. 160, № 6. S. 42–45.

8. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management / M. Sirmali, H. Turut, S. Topcu [et al.] // European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2003. Vol. 24. P. 133–138.

9. Cybuljak G.N. Lechenie tjazhelyh i sochetannyh povrezhdenij. SPb.: Gippokrat, 1995. 432 s.

10. Pushkov A.A. Sochetannaja travma: avtoref. dis… kand. med. nauk. Rostov-na Donu, 1999. 31 s.

11. Agadzhanjan V.V., Shatalin A.V., Kravcov S. A. Osnovnye principy organizacii i taktiki medicinskoj transportirovki postradavshih s politravmoj // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009. № 1. S. 7–13.

12. Organizacionnaja model» travmatologicheskoj sluzhby v uslovijah krupnogo goroda / P.V. Elfimov, R.A. Hal»fin, N.L. Kunecova, A.V. Rybin // Travmatologija segodnja. 2000. № 2. S. 3–7.

13. Radkevich S. A. Odnojetapnye operacii pri mnozhestvennoj travme krupnyh segmentov: avtoref. dis… kand. med. nauk. M., 2009. 24 s.

14. Borovikov V.N. Mediko-social»nye problemy predotvratimosti poter» zdorov»ja vsledstvii transportnogo travmatizm: avtoref. dis… d-ra. med. nauk. M., 2010. 47 s.

15. Temishev Z.V. Dorozhno-transportnyj travmatizm v Chechenskoj Respublike kak mediko-social»naja problema: avtoref. dis… kand. med. nauk. M., 2010. 25 s.

16. Sokolov V.A., Fedosov A.P., Sharifullin F.A. Osobennosti lechenija povrezhdenij zadnego otdela stopy u postradavshih s politravmoj // Vesnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2008. № 1. S. 7–11.

17. Somplex foot and ancle trauma / A.N. Acello, G.F. Wallace, N.M. Pachuda // J. Foot Ancle Surg. 1995. Vol. 34. P. 329–346.

18. Bell R.M., Krantz B.E., Weigelt J.A. ATLS: a foundation for trauma training // Ann. Emerg. Med. 1999. Vol. 34. P. 233–237.

19. Blunt abdominal trauma: Should US be used to detect both free fluid and organ injuries? / P.A. Poletti, K. Kinkel, B. Vermeulen // Radiology. 2003. Vol. 227. P. 95–103.

20. Use of ultrasonography in the patient with acute abdominal trauma / J.P. Mc Gahan, J. Rose, T.L. Coates [et al.] // J Ultrasound Med. 1997. Vol. 16. P. 653–654.

21. Tjurin I.E. Komp»juternaja tomografija organov grudnoj polosti. SPb.: JeLBI-SPb., 2003. 371 s.

22. Use of spiral computed tomography for the assessment of blunt trauma patients with potential aortic injury / S. E. Mirvis, K. Shanmuganathan, J. Buell, A. Rodrigues // J/ Trauma. 1998. Vol. 45. P. 922–930.

23. Value of thoracic computed tomography in the first assessment of severely injured patients with blunt chest trauma: results of a prospective study / A. Trupka, C. Waydhas, K.K. Hallfeldt [et al.] // J. Trauma. 1997. Vol. 43. P. 405–420.

24. Vozmozhnost» ispol»zovanija tetrapoljarnoj reografii pri ortostaticheskih vozdejstvijah dlja ocenki gemodinamicheskogo statusa organizma / V.N. Reushkin, G.D. Reushkina, D.V. Nikolaev, A.V. Korolev // Mater. nauchn.-prakt. konf. «Klinicheskie i fiziologicheskie aspekty ortostaticheskih rasstrojstv». M., 2000. S. 188–195.

25. Cherkes-zade D.D. Osteopaticheskaja diagnostika i lechenie zabolevanij pozvonochnika: atlas. M.: Medicina, 1998. 111 s.

26. Nikolaev S. G. Praktikum po klinicheskoj jelektromiografii. Ivanovo, 2003. 265 s.

27. Sokolov V.A., Didenko A.A., Makarov S. A. Medikamentoznaja terapija pri politravme // Vestnik intensivnoj terapii. 1993. № 2–3. S. 22–26.

28. Sitnik A.A., Beleckij A.V. Minimal»no-invazivnyj osteosintez plastinami pri perelomah dlinnyh trubchatyh kostej // Medicinskie novosti. 2009. № 7 (175). S. 15–18.

29. Shevcov V.I., Shved S. I., Sysenko Ju.M. Chreskostnyj osteosintez pri lechenii oskol»chatyh perelomov. Kurgan, 2002. 332 s.

30. Modelirovanie naruzhnogo chreskostnogo osteosinteza / O.V. Bejdik, K.G. Butovskij, H.B. Ostrovskij, B.H. Ljasnikov. Saratov, 2002. 191 s.

31. Goljahovskij V., Frenkel» V. Rukovodstvo po chreskostnomu osteosintezu metodom Ilizarova. SPb, 1999. 300 s.

32. Li A.D., Goljahovskij V. Chreskostnyj osteosintez v travmatologii. Tomsk: Izd-vo Tomsk. un-ta, 1992. 192 s.

33. Tkacheva A.V., Bejdik O.V., Butovskij G.K. Vybor shemy osteosinteza s pomow»ju biomehanicheskogo modelirovanija dlja lechenija perelomov dlinnyh trubchatyh kostej // Travmatologija i ortopedija XXI veka: sb. tez. dokl. VIII s#ezda travmatologov-ortopedov Rossii. Samara, 2006. T. 1. S. 342–343.

34. Girshin S. G. Klinicheskie lekcii po neotlozhnoj travmatologii. M., 2004. 544 s.

35. Ankin A.N., Ankin N.A. Prakticheskaja travmatologija evropejskie standarty diagnostiki i lechenija. M.: Kniga pljus, 2002. 480 s.

36. Profilaktika i lechenie oslozhnenij zakrytogo blokiruemogo osteosinteza perelomov dlinnyh kostej u postradavshih s politravmoj / V.A. Sokolov, E.I. Bjalik, A.M. Fajn [i dr.] // Vesnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2008. № 2. S. 29–32.

37. Kempf I., Leung K. Practice of intramedullary locked nails // Springer Verlag. 2002. № 3. R. 315–319.

38. Bondarenko A.V. Specializirovannaja medicinskaja pomow» pri politravme v krupnom gorode // Vestnik hirurgii. 2004. T. 163, № 6. S. 89–92.

39. Brjusov P.G., Efimenko N.A., Rozanov V.E. Okazanie specializirovannoj pomowi pri tjazheloj mehanicheskoj sochetannoj travme // Vestnik hirurgii. 2001. № 1. S. 43–47.

40. Hauser S. J. Surgical treatment of injuries of long tubular // J. Trauma. 1997. Vol. 42. P. 895–903.

41. Mezhgospital»naja transportirovka bol»nyh s politravmoj: Osobennosti respiratornoj podderzhki / O.A. Karlova, S. A. Kravcov, S. V. Vlasov [i dr.] // Materialy XI s#ezda Federacii anesteziologov i reanimatologov: Vseros. kongress anesteziologov i reanimatologov. SPb., 2008. S. 193–194.

42. Ladejwikov V.M. Optimizacija diagnostiki i kompleksnogo lechenija postradavshih s sochetannoj travmoj: avtoref. dis… d-ra med. nauk. Samara, 2008. 39 s.

43. Keszler P.F. Operations on chest wall, pleura, mediastinum, and diaphragm. 2001. 399 r.

44. Alekperi A.U. Hirurgicheskaja taktika pri sochetannoj travme u postradavshih pozhilogo i starcheskogo vozrasta: metod. rekomendacii. SPb.: NII SP im. I.I. Dzhanelidze, 2005. 15 s.

45. Kosinec A.V. Mediko-organizacionnyj monitorig lechenija postradavshih s mnozhestvennoj i sochetannoj travmoj v jekstremal»nyh situacijah: instrukcija po primeneniju. Vitebsk: Vitebsk. gos. med. un-t, 2004. 20 s.

УДК 616.65–006.6–08:534.292 Обзор

ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫЙ СФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК (HIFU) — АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

В. М. Попков — *ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***Р. Н. Фомкин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук;* ***Б. И. Блюмберг —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Саратовской области, кандидат медицинских наук.*

HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) AS THE ALTERNATIVE METHOD OF TREATMENT OF ONCOUROLOGICAL DISEASES (REVIEW)

V. M. Popkov — *Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;* ***R. N. Fomkin*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***B. I. Blyumberg —*** *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 28.08.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И. **Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) — альтернативный метод лечения онкоурологических заболеваний (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 989–995.**

Возрастающий интерес к технологии высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (high-intensity focused ultrasound, HIFU) в основном связан с широким спектром потенциальных полей применения при минимальной инвазивности данного метода. В онкоурологии предложено применение HIFU при раке предстательной железы и почки. В то время как при опухолях почечной паренхимы данная методика находится в фазе клинических испытаний, HIFU при раке простаты в настоящее время прочно занял свое место в практике европейских онкоурологов. Большинство литературных источников, описывающих результаты применения HIFU у больных раком предстательной железы, базируются на данных нескольких серий наблюдений, вошедших в клинические исследования. В более поздних работах подтверждено, что HIFU является приемлемым методом лечения высоко- и умеренно-дифференцированных опухолей, а также местных рецидивов после дистанционной лучевой терапии.

Ключевые слова: высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак почки, рак предстательной железы, ультразвуковая хирургия.

Popkov V. M., Fomkin R. N., Blyumberg B. I. **High intensity focused ultrasound (HIFU) as the alternative method of treatment of oncourological diseases (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 989–995.**

Increasing interest devoted to technology of high intensity focused ultrasound (high-intensity focused ultrasound, HIFU), basically, is explained by a wide spectrum of potential fields of application at minimum invasiveness of the given method. In oncourology HIFU is applied in prostate and kidney cancer. In case of tumors of renal parenchyma the given technique is being clinically tested, while HIFU is currently used in the practice of European oncourologists in treatment of prostate cancer. The majority of the references describing the results of HIFU application in prostate cancer is based on data of a number of clinical observations. It has been proved that HIFU is a possible method of treatment of highly — and moderate-differentiated tumors, and local relapses after remote radial therapy.

Key words: high intensity focused ultrasound (HIFU), kidney cancer, prostate cancer, ultrasonic surgery.

Способность высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) разрушать ткани на расстоянии была известна в течение нескольких десятков лет, однако данная технология не находила клинического применения в связи с отсутствием системы изображения, обеспечивающей возможность мониторирования процедуры. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) сделали доступным контроль над осуществлением манипуляции в режиме реального времени, в связи с чем в настоящее время HIFU развивается во многих направлениях хирургии как экстракорпоральный подход к деструкции глубоко расположенных тканей, позволяющий осуществить абляцию последних без чрескожной инвазии. Использование HIFU активно внедряется в лечение рака предстательной железы. Несмотря на то что опубликованы результаты 5-летней безрецидивной выживаемости, еще не получены отдаленные 10-летние данные общей выживаемости [1]. Проводятся клинические исследования применения HIFU при других добро- и злокачественных опухолях, таких, как рак почки, молочной железы, фибромиома матки и узловые образования в щитовидной железе.

Ответственный автор — Попков Владимир Михайлович.
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 511532.
E-mail: rnfomkin@mail.ru

Принцип действия HIFU. Способность высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волны к разрушению тканей была установлена в 1942 г. [2–4].

Механизм действия. Ультразвуковая волна, воздействуя на ткань, приводит к механическому повреждению клеток, вызывая изменения в биологи-

ческой системе. При эмиссии ультразвука следует различать три эффекта: механический, термический и кавитацию. Термическое воздействие ассоциировано с поглощением ультразвуковой энергии, которая переходит в тепловую. Повышение температуры в тканях зависит от коэффициента абсорбции, размеров, формы и термического ответа нагреваемой области. Биологические изменения, индуцированные нагреванием, определяются достигнутой температурой и длительностью воздействия (термальная доза). Термальные дозы, превышающие определенные пороговые значения, могут вызвать необратимые повреждения тканей, индуцированные коагуляционным некрозом. При термальных дозах ниже пороговых значений эффект зависит от чувствительности тканей к нагреванию [2–4].

HIFU испытывали в различных областях урологии. При использовании данной методики ультразвуковая волна высокой интенсивности направляется на очень ограниченную площадь и быстро распространяется на окружающую ткань. Сфокусированная ультразвуковая волна способна приводить к резкому повышению температуры (до 70–100°C) в течение нескольких секунд, разрушая четко очерченную зону тканей, в то время как окружающие области остаются интактными. Объем тканей, разрушаемых на протяжении одного сеанса воздействия, называется элементарным поражением. Для получения большего объема повреждения производится несколько элементарных повреждений, соседствующих друг с другом, путем механического перемещения трансдуктора или за счет электронного смещения фокуса направляемого пучка волн при наличии фазового ряда [4].

Сопутствующие HIFU технологии. При разработке системы HIFU принималось во внимание несколько факторов. Наиболее тонкими проблемами являлись выбор трансдуктора, параметров излучения и визуальный контроль процедуры. В основном ультразвуковой трансдуктор характеризуется частотой, геометрическими свойствами и физическими измерениями. Современные пьезоэлектрические материалы могут оперировать определенной плотностью энергии и стабильностью, соответствующей требованиям терапии. Кроме того, они позволяют создавать датчики различных геометрических форм в соответствии с ограничениями, накладываемыми разными анатомическими областями. Современные HIFU-трансдукторы используют однофокусные трансдукторы, которые механически перемещаются для захвата большего объема тканей. В дальнейшем планируется использование многокомпонентных трансдукторов, позволяющих смещать фокус без передвижения оборудования. Основные параметры работающего трансдуктора включают в себя акустическую интенсивность, продолжительность экспозиции, соотношение «в работе / вне работы», расстояние между двумя элементарными поражениями и линию сдвига, когда произведены множественные элементарные поражения [5].

МРТ — золотой стандарт технологии, позволяющей оценивать эффективность HIFU. Распространенность некротических изменений может быть отчетливо визуализирована на изображениях T1 (взвешенных) как области пониженного сигнала. В зависимости от технической возможности МРТ также успешно используется для визуализации зоны поражения HIFU во время процедуры, так как дает возможность мониторировать температурные изменения в тканях. Магнитно-резонансная эластография (МРЭ) также была предложена как метод оценки эффекта термической абляции тканей путем измерения механических свойств ткани. HIFU-индуцированные поражения визуализируются при стандартном ультразвуковом исследовании как гиперэхогенные участки, однако точно оценить распространенность повреждений не представляется возможным. Кроме того, в качестве методов определения размеров и границ пораженных HIFU тканей предлагались такие методы, как МРЭ, допплерография с контрастным усилением и различные технологии, определяющие акустические характеристики участков повреждения [6].

HIFU на экспериментальных моделях рака у животных. Деструкцию тканей с помощью HIFU изучали на нескольких типах экспериментальных опухолей. В экспериментах in vivo продемонстрирована эффективность HIFU при глиоме, медуллобластоме мышей и гепатоме Морриса у крыс. Исследования данной методики при раке простаты были выполнены с использованием имплантированных крысам клеточных линий Dunning R3327, а также подлинных AT2 и ФТ6, имеющих высокий метастатический потенциал. Для выявления способности HIFU приводить к деструкции опухолей почки проводили эксперименты in vitro, ex vivo и in vivo на животных моделях. При этом установлено, что HIFU разрушает ткань злокачественных новообразований, не приводя к индукции метастазирования. Использование трансректального HIFU на область простаты исследовано в эксперименте на собаках [7, 8].

Лечение рака мочевого пузыря. В 1990-х гг. было разработано оборудование для экстракорпоральной деструкции поверхностных опухолей мочевого пузыря. Несмотря на то что как экспериментальные, так и клинические исследования продемонстрировали хорошую переносимость метода, проект был преждевременно закрыт в связи с плохими отдаленными результатами, по сравнению с эндоскопическим хирургическим лечением [9].

Лечение рака почки. После окончания экспериментов на животных начаты ранние клинические экспериментальные исследования HIFU при раке почки. В пилотных исследованиях отмечено развитие некроза ткани-мишени, объем которой прогрессивно уменьшается после лечения. Для подведения к опухоли энергии необходимого уровня требовалась общая анестезия. Воздействие на опухоли верхнего полюса затруднено в связи с поглощением энергии ребрами. Согласно предварительным результатам HIFU является приемлемым неинвазивным методом лечения опухолей почки [10].

Лечение рака предстательной железы. Наиболее изученным аспектом применения HIFU в урологии являются заболевания предстательной железы, особенно аденокарциномы и доброкачественной гиперплазии простаты. Для лечения рака предстательной железы было разработано два прибора. Первые результаты, опубликованные в 2002 г., получены после использования оборудования Sonablate (Focus Surgery Inc., Indianapolis IN). Наиболее широкое освещение в литературе получили данные применения робота Ablatherm® machine (EDAP TMS SA, Vaulx-en-Velin, France). Результаты использования Ablatherm® при раке простаты были обобщены в Европейском мультицентровом исследовании. Авторы приводили собственные данные раздельно, чтобы установить и стандартизировать оптимальный протокол проце-

Таблица 1

Эффективность HIFU при раке предстательной железы

Параметры	Poissonnier [2]	Chaussy [17, 18]	Thuroff [14]	Vallancien[12]	Gelet [20]	Blana[1]
Число больных	120	271 (96[a],175[b])	402	30 (ТУР 22, инцизия шейки 8)	71[c]	146
Стадия	T1b-c 50,8% T2 49,2%	T1-2N0-xM0	T1N0M0	T1-T2N0M0	T1 21,1%[d] T2 39,5%[d] T3 21,1%[d] Tx 18,3%[d]	T1-T2N0M0
Возраст	71,2±5,34	65,8±7,6[a] 68,4±6,8[b]	69,3±7,1	Медиана 72 (61-79)	67±5,86	66,9±6,7
Объем простаты	33,6±16,5	21,7±6,8[a] 20,5±9,8[b]	28±13,8	Медиана 30 (11-45)	21,4±11,1	23±7,7
Исходный уровень ПСА (нг/мл)	<=10	<=15 8,6±3,2[a] 8,0±3,4[b]	10,9±8,7	<=10 Медиана 7 (1-10)	На момент диагноза 20,4 (3,5-60) Минимум после ЛТ 1,46 (0,0-4,3) До HIFU 7,73±8,10	<15 Среднее 7,6±3,4
Показатель Глисона	2-6 – 64,6% 7-10 - 35,4%	2-6 – 69,8[a],74,3%[b] 7 – 26,0%[a],21,7%[b] 8-10 – 4,2%[a], 4,0%[b]	2-4 – 13,2% 5-7 – 77,5% 8-10 – 9,3%	Медиана 6 (4-7)	2-6 33,8%[e] 7 – 18,3%[e] 8-10 – 47,9%[e]	<=7 средняя 5±1,2
Факторы прогноза	-	Низкий риск – 38,5%[a], 40,6%[b] Умеренный риск – 57,3%[a], 54,3%[b] Высокий риск – 4,2%[a], 4,0%[b]	Низкий риск – 28,4% Умеренный риск – 48,0% Высокий риск – 23,6%	-	Время до рецидива 38,5 месяца (6-120) в 30% гормонотерапия отменена до HIFU	-
Среднее время наблюдения (месяцы)	27 (3-96)	18,7±12,1[a] 10,9±6,2[и]	407,3 дня	20 (3-38)	14,8 (6-86)	22,5 (4-62)
Критерии исследования	Биопсия, ПСА каждые 3 месяца. Рецидив – при повышении ПСА в 3 измерениях	Биопсия, минимальный уровень и время стабильности ПСА, IPSS, QOL, осложнения	Секстантная биопсия, ПСА	Биопсия 1 раз в год, ПСА, IPSS, QOL, сексуальная функция	Секстантная биопсия, ПСА 1 раз в 3 месяца при повышении его уровня	Секстантная биопсия на 3, 12, 24 месяца, ПСА каждые 3 месяца, IPSS, QOL
Негативная биопсия (%)	86	87,7%[a] 81,6%[b]	Общая частота 87,2% группа низкого риска – 92,1% умеренного риска – 8,4% высокого риска – 82,1%	80	80	93,4
Минимальный уровень ПСА	средний 0,49±0,91	Медиана 0,0[a], 0,0[b]	Средний 1,8 (0-27) Медиана 0,6	Медиана 0,9	Средний 1,97±4,58 Медиана 0,20	Медиана 0,07 Медиана через 22 месяца 0,15
Время стояния катетера	Уретральный 11[a], 6[b]	Цистостома 40[a],7[b]	-	Уретральный 2	Уретральный 5 (2-46)	Цистостома 12,7 (1-59) ТУР после HIFU – 12%

Примечание: a – HIFU в монотерапии, b – ТУР простаты и HIFU, c – у всех больных был местный рецидив после лучевой терапии, d – до лучевой терапии, e – до HIFU. ПСА – простатический специфический антиген, ТУР – трансуретральная резекция простаты, ЛТ – лучевая терапия, HIFU – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, IPSS – Международная шкала симптомов заболеваний простаты, QOL – Международная шкала оценки качества жизни.

дуры HIFU (табл. 1). Постольку непосредственный обмен информацией о возможностях использования данной технологии также представляет собой значительный интерес, Комитет рака Французской урологической ассоциации создал обзор сообщений относительно HIFU [11].

Оборудование HIFU. Аппаратура и методика использования робота Ablatherm®. Хирургический робот Ablatherm® имеет лечебный модуль, включающий кушетку для больного, систему позиционирования, ультразвуковой генератор, охлаждающую систему для защиты стенки прямой кишки, ультразвуковой сканер, который используется на фазе планирования лечения. Кроме того, в систему входят лечебный зонд (фокусное расстояние 40 мм, частота 3 МГц) и датчик для визуализации зоны интереса (частота 7,5 МГц), которые помещаются эндоректально. Используются ряд защитных приспособлений, включая защитное кольцо для стабилизации стенки прямой кишки во время смещения трансдуктора, перманентного контроля дистанции между лечебным зондом и прямокишечной стенкой, а также детектор

движений, который останавливает излучение, если пациент сдвигается во время сеанса.

Лечебные параметры определяются исходя их локализации и объема опухоли, позволяя оставить интактными окружающие ткани. Размеры элементарного поражения колеблются от 19 до 24 мм в длину и имеют диаметр 1,7 мм. В связи с тем что форма опухоли весьма вариабельна, лечебные параметры для каждого больного подбираются индивидуально. При проведении HIFU применяется пульсовой ритм излучения: во время первого сеанса ультразвуковые воздействия производятся в течение 5 секунд с 5-секундными перерывами; во время второй сессии ультразвуковые волны излучаются на протяжении 4,5 секунды с 5-секундными интервалами; при лечении рецидивных опухолей после дистанционной лучевой терапии — 4 секунды с 7-секундными перерывами.

Лечение проводится под анестезией (спинальной или общей) в положении больного лежа на боку. Эндоректальный зонд помещается в латексный баллон, наполняемый охлаждающей жидкостью и помещаемый в прямую кишку. После того как хирург определит границы объема-мишени, начинают лечебное воздействие по направлению от верхушки к основанию предстательной железы. Обычно для воздействия на весь объем простаты требуется применение повреждающего действия в 4–8 объемах-мишенях. После окончания сеанса HIFU необходимо дренирование мочевого пузыря через уретральный катетер Фоли или цистостомический дренаж [1, 12].

Аппаратура и методика использования Sonablate®. В отличие от Ablatherm@ Sonablate® не имеет специальной кушетки. В комплект оборудования входят несколько зондов, один из которых выбирается хирургом в зависимости от требуемого объема элементарного поражения. При необходимости получения элементарного поражения длиной 10 мм и диаметром 2 мм для единичного применения излучения используются зонды с фокусным расстоянием 25 мм и 45 мм; длиной 10 мм и диаметром 3 мм; для расслаивающего воздействия — зонды с фокусом 30,35 или 45 мм. Лечебные параметры могут также варьироваться в зависимости от предпочтений хирурга. Лечение проводят в положении больного на спине под общей анестезией. Зонд выбирается в соответствии с размерами простаты, с учетом необходимости использования длиннофокусных трансдукторов при большом объеме железы. Лечебное воздействие обычно производят в трех последовательных корональных слоях, начиная от передней части предстательной железы, перемещаясь кзади [13].

Влияние на концентрацию простатического специфического антигена (ПСА). Опубликованы 10-летние результаты европейского многоцентрового исследования, включившего более 1500 больных локализованным раком простаты (T1-2N0-xM0), получавших лечение HIFU. После HIFU негативные результаты контрольной биопсии простаты были получены у 87,2% пациентов. При стратификации данных наблюдений согласно группам риска отсутствие клеток рака в биопсийном материале зарегистрировано у 92,1% больных группы низкого, у 86,4% — умеренного и у 82,1% — высокого риска. Отмечено возможное влияние числа позитивных столбцов в биопсийном материале, полученном до лечения, а также характеристик HIFU на результаты гистологического исследования после высокоинтенсивного сфокусированного ультразвукового воздействия. Наименьшая концентрация ПСА в основном регистрировалась через 3–4 месяца HIFU. Следует принимать во внимание, что средняя концентрация ПСА после лечения была несколько повышена за счет включения больных, не достигших ответа на лечение (средняя концентрация ПСА после HIFU — 1,8 нг/мл (0–27 нг/мл), медиана минимального значения ПСА — 0,6 нг/мл). На уровень ПСА после лечения достоверно влияли объем простаты, полное завершение сеанса HIFU и лечебные параметры [2, 6, 14].

Влияние на ткань предстательной железы. Потенциальная эффективность HIFU при раке предстательной железы была установлена при гистологическом исследовании материала, полученного при простатэктомии у больных, подвергнутых HIFU за 1–2 недели до операции. В связи с тем что производилось удаление всей железы, исследование ткани простаты осуществлялось с клинических позиций. Высокоинтенсивное ультразвуковое воздействие производилось на области простаты, в которых при биопсии были выявлены клетки опухоли. При гистологическом исследовании определялась четкая граница между областями, подвергнутыми HIFU и находившимися за пределами зоны излучения. При этом в леченой ткани определялся тотальный некроз во всех наблюдениях [15].

МРТ с контрастированием точно определяет распространенность повреждения, вызванного воздействием HIFU. Область лечения визуализируется как не накапливающий контраст гипоинтенсивный участок, окруженный ореолом ткани с повышенным накоплением контрастного вещества толщиной 3–8 мм. Эти изменения обусловлены появлением ядер коагуляционного некроза, окруженных зоной перифокального воспаления. Индуцированные HIFU МРТ-признаки обычно исчезают через 3–5 месяцев, поэтому данный метод визуализации не подходит для мониторинга при длительных сроках наблюдения [9, 16].

Влияние на выживаемость. Наиболее длительный срок наблюдения и выживаемость представлены в серии, включившей 120 больных с локализованным раком предстательной железы и исходным уровнем ПСА<10 нг/мл. Все эти пациенты имели противопоказания к радикальной простатэктомии и ожидаемую продолжительность жизни не менее 10 лет. Актуриальная 5-летняя безрецидивная выживаемость для всей группы составила 76,9%. При этом отмечено достоверное преимущество 5-летней безрецидивной выживаемости в группе хорошего прогноза (показатель Глисона 2–6), в которой данный показатель достиг 85,4%, по сравнению с группой плохого прогноза (показатель Глисона 7–10) — 61,3%. Не отмечено значимого влияния на актуриальную безрецидивную выживаемость объема железы и числа столбцов, содержащих опухоль при исходной биопсии простаты. Наиболее значимым фактором прогноза оказался минимальный уровень ПСА, достигнутый после лечения. Актуриальная 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с минимальным уровнем ПСА < 0,5 нг/мл составила 86% [5, 17].

Blana et al. [1] опубликовали результаты исследования, включившего 146 пациентов с локализованным раком предстательной железы. Исходная концентрация ПСА в группе была < 15 нг/мл; сумма баллов по шкале Глисона < 7. Средний срок наблюдения составил 22,5 (4-62) месяца. После HIFU негативные результаты контрольной биопсии имелись у 93,4% больных. Средний минимальный уровень ПСА в группе составил 0,07 нг/мл; средняя концентрация

Таблица 2

Эффективность стандартных методов лечения локализованного рака предстательной железы

Вид лечения	Kupelian [21]	Kuban [22]	Potters [23]	Dearnaley [24]
Число больных	1682	4839	1819	126
ДЛТ (согласно критериям ASTRO)	без БХР 70% при сроке наблюдения 8 лет	без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (61% при СОД>70Гр)	без БХР 77% при сроке наблюдения 7 лет	без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (59% при СОД 64Гр, 71% при СОД 74Гр)
Радикальная простатэктомия	без БХР 72% при сроке наблюдения 8 лет (ПСА<0,2 нг/мл)	-	без БХР 79% при сроке наблюдения 7 лет (ПСА<0,2 нг/мл)	- —
Брахитерапия	-	-	без БХР 74% при сроке наблюдения 7 лет (критерии ASTRO)	-

Примечание: ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, БХР — биохимический рецидив, СОД — суммарная очаговая доза, ASTRO — American Society of Therapeutic Radiology and Oncology/

ПСА 0,15 нг/мл сохранялась в среднем в течение 22 месяцев. Несмотря на то что удовлетворительная выживаемость достигнута в группах низкого и умеренного риска, авторы полагают, что комбинированное лечение с включением HIFU должно рассматриваться также в группе высокого риска. Тяжелого стрессового недержания мочи не зарегистрировано ни в одном наблюдении. У 12% пациентов симптомы инфравезикальной обструкции, появившиеся во время наблюдения, явились показанием к трансуретральной (ТУР) резекции предстательной железы. Сексуальная функция была сохранена у 47,3% больных. Значимых изменений симптомов согласно международной шкале симптомов заболеваний предстательной железы не выявлено. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в данном исследовании была аналогична таковой в больших сериях наблюдений, в которых применялись стандартные методы лечения локализованного рака простаты (табл. 2) [3, 18].

Осложнения. Наиболее часто описываемым побочным эффектом HIFU является длительная задержка мочи. С целью сократить время стояния уретрального катетера и снизить частоту осложнений проводились исследования комбинации ТУР простаты и HIFU. В серии наблюдений, включившей 300 больных локализованным раком простаты, подвергнутых одномоментной ТУР предстательной железы и HIFU, использовались те же методы обезболивания. В 250 случаях применяли 1 сеанс, в 50–2 сеанса HIFU в течение одной лечебной сессии. Средняя продолжительность комбинированной процедуры составила 2 часа 48 минут. Уретральный катетер удаляли на третьи сутки, средняя продолжительность госпитализации составила 5 дней. При среднем сроке наблюдения 6 месяцев негативные результаты биопсии зарегистрированы в 80% наблюдений, медиана уровня ПСА была равна 0,9 нг/мл. После лечения средняя сумма баллов по международной шкале симптомов заболеваний предстательной железы составила 6,7, по сравнению с 7,5 до лечения. Потенция осталась сохранена у 73% больных, у которых на дооперационном этапе эректильная функция не была нарушена [19].

Хорошие результаты комбинированного применения HIFU и ТУР простаты подтверждена в исследовании, включившем 271 больного локализованным раком простаты с исходным уровнем ПСА < 15 нг/мл. В данной серии наблюдений 96 пациентов подверглись только HIFU, 175 получали комбинированное лечение (HIFU и ТУР простаты). Средняя масса удаленной ткани железы составила 15,7 г (2–110 г, медиана — 12,5 г). Опухоль выявлена в удаленных тканях, обнаружена в 51,6% наблюдений. Средний срок наблюдения за больными составил 18,7±12,1 месяца в группе, получавшей только HIFU и 10,9±6,2 месяца — после комбинации HIFU и ТУР простаты. Гистологические результаты в когортах были одинаковы: негативные результаты биопсии после лечения получены у 87,7% пациентов в первой и у 81,6% больных во второй группе, разница результатов недостоверна. Медиана минимального значения ПСА в обеих группах равна 0,0 нг/мл. Средняя продолжительность стояния цистостомического дренажа составила 40 дней после HIFU и 7 дней после HIFU в сочетании с ТУР простаты. Данное исследование наглядно продемонстрировало преимущество комбинированного лечения перед HIFU в монорежиме [20, 24].

HIFU в сочетании с ТУР предстательной железы ассоциирован с невысокой частотой осложнений. Наиболее распространенными осложнениями являлись стрессовое недержание мочи I (4–6%) и II (5–10%) степеней и вторичная инфравезикальная обструкция (5–10%). Тяжелое недержание мочи и уретроректальный свищ в настоящее время регистрируются редко, особенно при грамотном отборе пациентов с соблюдением всех критериев включения, таких, как толщина стенки прямой кишки не менее 6 мм и отсутствие анатомических аномалий прямой кишки. Частота сохранения потенции определяется локализацией элементарных поражений. При воздействии на латеральные области предстательной железы риск развития импотенции выше. Однако следует учитывать тот факт, что щадящее проведение процедуры может привести к необходимости проведения повторного лечебного сеанса [21, 23].

HIFU в качестве сальважной (спасительной) терапии. Проводились исследования HIFU в качестве спасительной терапии после дистанционной лучевой терапии. Опубликованы результаты лечения 71 больного с местным рецидивом после радикального облучения. Во всех случаях имел место биохимический рецидив и морфологическая верификация рецидивной опухоли. Одна треть пациентов получала гормональную терапию в качестве адъювантного лечения после лучевой терапии или по поводу биохимического рецидива. Эндокринное лечение было прекращено до проведения HIFU. В 80% наблюдений после HIFU получены негативные результаты контрольной биопсии, медиана минимального значения ПСА составила 0,2 нг/мл. Несмотря на достиг-

Таблица 3

Эффективность локальных методов спасительного лечения после дистанционной лучевой терапии при раке простаты

Параметры	Вид спасительного лечения			
	Радикальная простатэктомия	Криотерапия	Брахитерапия	HIFU
Автор	Amling et al.	Chin et al.	Grado et al.	Gelet et al.
Число больных	108	118	37	71
Без биохимического рецидива (%)	43	40	34	38
Недержание мочи (%)	51	20	6	22
Повреждение прямой кишки (%)	6	3,3	6	6
Контрактура шейки мочевого пузыря (%)	21	8,5	14	17

нутые результаты, 40 (56,3%) больных нуждались в назначении адъювантной терапии в течение наблюдения (средний срок наблюдения 14,87 месяца, от 6 до 86 месяцев). Показанием к проведению адъювантного лечения являлось изолированное повышение ПСА (36,6%) или наличие резидуальной опухоли (19,7%). Четыре пациента данной группы умерли от прогрессирования рака простаты. Высокая частота повышения концентрации ПСА несмотря на достижение локального контроля послужила поводом для следующего заключения: HIFU может быть рекомендован в качестве спасительной терапии у больных с местным рецидивом опухоли после дистанционной лучевой терапии при исключении экстрапростатического распространения процесса. Осложнения HIFU у больных, подвергнутых данному виду лечения по поводу местного рецидива после облучения по радикальной программе, встречаются с большей частотой, чем после первичной терапии HIFU. Несмотря на это, соотношение риск / польза для HIFU меньше, чем при других методах лечения местных рецидивов. Частота осложнений после HIFU ниже, а эффективность и выживаемость аналогичны таковым при использовании других спасительных методов лечебного воздействия (табл. 3) [22, 25].

Таким образом, методика HIFU в настоящее время используется в рутинной клинической практике только при раке предстательной железы, несмотря на то что уже определены другие возможные органы-мишени для данного вида аблативного воздействия. Развитие технологии и совершенствование методов визуализации могут поставить HIFU на первую линию неинвазивных технологий.

HIFU-аблация простаты позволяет успешно лечить различные стадии РПЖ с минимальными побочными эффектами, дает возможность ранней оценки эффективности лечения и прогноза в случае рецидива. Сочетание данного метода с ТУРП значительно расширяет показания к его применению, при этом количество осложнений не возрастает. Кроме того, ультразвуковая абляция может использоваться как спасительная терапия при рецидивах РПЖ после других методов лечения. В случае рецидива РПЖ возможно повторить сеанс HIFU или прибегнуть к иному виду лечения, что является одним из наиболее весомых преимуществ HIFU, так как, несмотря на повышение риска развития осложнений, не существует максимально переносимых доз УЗ-излучения. Отсутствие серьезных осложнений и низкая частота нежелательных эффектов после HIFU-терапии позволяют применять этот метод у некоторых пациентов с ПИН высокой градации и высоким риском РПЖ. Несмотря на незначительный срок наблюдения и ограниченное число наблюдений, полученные данные свидетельствуют о том, что ультразвуковая абляция является современным, неинвазивным и безопасным методом лечения РПЖ. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение этой технологии с получением отдаленных результатов лечения.

Главными преимуществами метода являются возможность проведения повторных сеансов и использование в качестве второй линии лечения у больных, которым выполнение хирургического вмешательства противопоказано.

Библиографический список

1. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana [et al.] // Urol. 2004. № 63. P. 297–300.
2. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA<or +10 ng/ml) / L. Poissonnier [et al.] // Prog. Urol. 2011. № 13. P. 60–72.
3. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report / T. Uchida [et al.] // Urology. 2010. № 59. P. 394–398.
4. 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery / L. Curiel [et al.] // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr. Freq. Control. 2011. № 49. P. 231–242.
5. Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment / L. Curiel [et al.] // Med. Biol. Eng. Comput. 2009. № 42. P. 44–54.
6. High intensity focused ultrasound ablation of kidney guided by MRI / C. Damianou [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2009. № 30. P. 397–404.
7. Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results / R. Souchon [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2010. № 29. P. 1007–1015.
8. Technical characterization of an ultrasound source for noninvasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound / K. U. Kohrmann [et al.] // BJU Int. 2011. № 90. P. 248–252.
9. Damianou C. In vitro and in vivo ablation of porcine renal tissues using high-intensity focused ultrasound. Ultrasound Med. Biol. 2010. № 29. P. 1321–1330.
10. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature / K. U. Kohrmann [et al.] // J. Urol. 2010. № 167. P. 2397–2403.
11. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy / F. Wu [et al.] // J. Urol. 2012. № 170 (Pt. 1). P. 2237–2240.
12. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of

localized prostate cancer: feasibility study / G. Vallancien [et al.] // J. Urol. 2011. № 171 (Pt. 1). P. 2265–2267.

13. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of BPH: results of a multicenter phase III study / N. T. Sanghvi [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2012. № 29. P. S102.

14. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Thьroff [et al.] // J. Endourol. 2011. № 17. P. 673–677.

15. Treatment by HIFU of prostate cancer: survey of literature and treatment indications / X. Rebillard [et al.] // Prog. Urol. 2011. № 13. P. 1428–1456.

16. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer / O. Rouviere [et al.] // Eur. Urol. 2012. № 40. P. 265–274.

17. Chaussy C., Thьroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection // Curr. Urol. Rep. 2012. № 4. P. 248–252.

18. Chaussy C. G., Thьroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer // J. Endourol. 2012. № 14. P. 293–299.

19. Thьroff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events // Mol. Urol. 2011. № 4. P. 183–187.

20. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography / A. Gelet [et al.] // Urol. 2011. № 63. P. 625–629.

21. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large singleinstitution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy / P.A. Kupelian [et al.] // J. Clin. Oncol. 2010. № 20. P. 3376–3385.

22. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era / D.A. Kuban [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. № 57. P. 915–928.

23. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation / L. Potters [et al.] // Radiother.Oncol. 2011. № 71. P. 29–33.

24. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects / D.P. Dearnaley [et al.] // Br. J. Cancer. 2011. № 92. P. 488–498.

25. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer / N. J. Touma [et al.] // J. Urol. 2012. № 173. P. 373–379.

Translit

1. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana [et al.] // Urol. 2004. № 63. P. 297–300.

2. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA<or +10 ng/ml) / L. Poissonnier [et al.] // Prog. Urol. 2011. № 13. P. 60–72.

3. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report / T. Uchida [et al.] // Urology. 2010. № 59. P. 394–398.

4. 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery / L. Curiel [et al.] // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr. Freq. Control. 2011. № 49. P. 231–242.

5. Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment / L. Curiel [et al.] // Med. Biol. Eng. Comput. 2009. № 42. P. 44–54.

6. High intensity focused ultrasound ablation of kidney guided by MRI / C. Damianou [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2009. № 30. P. 397–404.

7. Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results / R. Souchon [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2010. № 29. P. 1007–1015.

8. Technical characterization of an ultrasound source for noninvasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound / K. U. Kohrmann [et al.] // BJU Int. 2011. № 90. P. 248–252.

9. Damianou C. In vitro and in vivo ablation of porcine renal tissues using high-intensity focused ultrasound. Ultrasound Med. Biol. 2010. № 29. P. 1321–1330.

10. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature / K. U. Kohrmann [et al.] // J. Urol. 2010. № 167. P. 2397–2403.

11. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy / F. Wu [et al.] // J. Urol. 2012. № 170 (Pt. 1). P. 2237–2240.

12. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study / G. Vallancien [et al.] // J. Urol. 2011. № 171 (Pt. 1). P. 2265–2267.

13. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of BPH: results of a multicenter phase III study / N. T. Sanghvi [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2012. № 29. P. S102.

14. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Thьroff [et al.] // J. Endourol. 2011. № 17. P. 673–677.

15. Treatment by HIFU of prostate cancer: survey of literature and treatment indications / X. Rebillard [et al.] // Prog. Urol. 2011. № 13. P. 1428–1456.

16. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer / O. Rouviere [et al.] // Eur. Urol. 2012. № 40. P. 265–274.

17. Chaussy C., Thьroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection // Curr. Urol. Rep. 2012. № 4. P. 248–252.

18. Chaussy C. G., Thьroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer // J. Endourol. 2012. № 14. P. 293–299.

19. Thьroff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events // Mol. Urol. 2011. № 4. P. 183–187.

20. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography / A. Gelet [et al.] // Urol. 2011. № 63. P. 625–629.

21. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large singleinstitution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy / P.A. Kupelian [et al.] // J. Clin. Oncol. 2010. № 20. P. 3376–3385.

22. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era / D.A. Kuban [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. № 57. P. 915–928.

23. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation / L. Potters [et al.] // Radiother.Oncol. 2011. № 71. P. 29–33.

24. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects / D.P. Dearnaley [et al.] // Br. J. Cancer. 2011. № 92. P. 488–498.

25. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer / N. J. Touma [et al.] // J. Urol. 2012. № 173. P. 373–379.

УДК 616.617–007.63–056.7–053.2:616.62–008.224–06:616–002:616–018] –037–07 (045) Оригинальная статья

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ, АНГИОГЕНЕЗА И ФИБРОГЕНЕЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ УРОДИНАМИЧЕСКОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ МЕГАУРЕТЕРОМ

Д. А. Морозов *— ФГБУ МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, заместитель директора, профессор, доктор медицинских наук;* ***Е. И. Краснова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ассистент кафедры хирургии детского возраста, научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии;* ***Л. А. Дерюгина*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры хирургии детского возраста, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, доктор медицинских наук;* ***Н. Б. Захарова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая ЦНИЛ НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***Ю. А. Ильичева*** *— клиническая больница им. С. Р. Миротворцева ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, врач ультразвуковой диагностики.*

THE DIAGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS OF INFLAMMATION, ANGIOGENESIS AND FIBROGENESIS TO ASSESS THE SEVERITY OF URODYNAMIC OBSTRUCTION IN CHILDREN WITH CONGENITAL MEGAURETER

D. A. Morozov *— Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Deputy Director, Professor, Doctor of Medical Science;* ***E. I. Krasnova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Department of Pediatric Surgery, Assistant;* ***L. A. Deryugina*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pediatric Surgery, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N. B. Zakharova*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Head of Central Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science;* ***Yu. A. Il»icheva*** *— Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Clinical Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev, Doctor of Ultrasonography.*

Дата поступления — 29.08.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Морозов Д. А., Краснова Е. И., Дерюгина Л. А., Захарова Н. Б., Ильичева Ю. А. **Диагностическое значение биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза для оценки тяжести уродинамической обструкции у детей с врожденным мегауретером // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 996–1001.**

Цель: определить диагностическую значимость исследования уровня биомаркеров воспаления (интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли-α), ангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста) и фиброгенеза (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, матриксная металлопротеиназа-9) в моче для оценки тяжести уродинамической обструкции мочеточника. *Материал и методы.* Проведено комплексное обследование 47 детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером в возрасте от 1 месяца до 11 лет. *Результаты.* Установлено, что уровень IL-1β в моче коррелировал с основными лабораторными критериями воспаления и явился интегративным показателем активности пиелонефрита. Обнаружена связь уровней ангиогенного фактора VEGF и профиброгенного MCP-1 с показателями почечной гемодинамики, что позволило считать повышение уровней данных факторов маркером необратимого нефросклеротического процесса. Уровень MMP-9 тесно коррелировал с параметрами сократительной функции мочеточника. Его повышение достоверно отличало группу детей с нарушенной сократительной функцией расширенного мочеточника. Достоверных данных о диагностической значимости определения TNF-α в моче детей с врожденным мегауретером не получено. *Заключение.* Определение уровней биологических маркеров мочи имеет важное клиническое значение для оценки активности пиелонефрита (IL-1β), тяжести ишемического повреждения почечной паренхимы (VEGF, MCP-1). Необходимы дальнейшие исследования патогенетической роли MMP-9 в регуляции сократительной функции мочеточника у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером на этапе эмбрионального и постнатального развития.

Ключевые слова: врожденный нерефлюксирующий мегауретер, интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли-α, васкулоэндотелиальный фактор роста, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, матриксная металлопротеиназа-9.

Morozov D. A., Krasnova E. I., Deryugina L. A., Zakharova N. B., Il'icheva Yu. A. **The diagnostic value of biomarkers of inflammation, angiogenesis and fibrogenesis to assess the severity of urodynamic obstruction in children with congenital megaureter // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 996–1001.**

The aim of the study is to determine the diagnostic value of urine biomarkers of inflammation (interleukin-1β, tumor necrosis factor-α), angiogenesis (vascular endothelial growth factor) and fibrogenesis (monocyte chemoattractant protein-1, matrix metalloproteinase-9) to assess the severity of urodynamic obstruction of the ureter. *Materials and Methods* — Complex investigation of 47 children with congenital nonrefluxing megaureter at the age from 1 month till 11 years is carried. *Results.* The correlation between the urine level of IL-1β and main laboratory criteria of inflammation occurred, so IL-1β as an integrative indicator of pyelonephritis activity was appeared. The relation between levels of VEGF and MCP-1 and indicators of renal hemodynamics allowed to consider increased levels of these factors as markers of irreversible nephrosclerosis. The urine level of MMP-9 was strongly correlated with parameters of peristalyic activity of the ureter. The group of children with lower peristalyic activity of the megaureter was significantly different from group with normal ureteral peristalsis by the high urine level of MMP-9. We do not have reliable data about the diagnostic value of determination of the urine level of TNF-α in children with congenital megaureter. *Conclusion:* The urine level of biological markers investigations are very important for clinical practice for determination of pyelonephritis activity (IL-1β), severity of ischemic deterioration of renal parenchyma (VEGF, MCP-1). Further studies are needed to clarify the pathogenic role of MMP-9 in the regulation of peristalyic activity of the ureter during embryonic and postnatal development in patients with congenital nonrefluxing megaureter.

Key words: congenital nonrefluxing megaureter, interleukin-1β, tumor necrosis factor-α, vascular endothelial growth factor, monocyte chemoattractant protein-1, matrix metalloproteinase-9.

Введение. Пороки развития органов мочевыделительной системы (МВС) составляют от 9,3 до 24% общего количества выявленных пороков плода [1]. Обструктивные уропатии являются основной причиной развития почечной недостаточности у детей, особенно грудного и раннего возраста [2].

Общепринятыми критериями тяжести уродинамической обструкции у пациентов с обструктивными уропатиями считаются степень дилатации мочевых путей, активность пиелонефрита и состояние почечной функции. Оценка тяжести уродинамической обструкции у пациентов с врожденным мегауретером обеспечивает адекватный выбор лечебной тактики, поскольку процент спонтанного разрешения мегауретера в течение первых 2–3,5 лет жизни ребенка, по данным разных авторов, достигает 83% [3, 4]. Арсенал современных диагностических методов включает большое количество лабораторных, инструментальных и рентгенологических исследований, многие из которых являются инвазивными, требуют применения общего обезболивания у новорожденных и детей раннего возраста. Вместе с тем в настоящее время детский уролог становится перинатологом, пациенты которого нуждаются в проведении неинвазивного мониторинга состояния МВС [5]. Изложенные обстоятельства делают проблему разработки неинвазивных диагностических методов оценки тяжести уродинамической обструкции у детей с врожденным мегауретером особенно актуальной.

В настоящее время известно, что для диагностики активности воспалительного процесса может быть использовано лабораторное исследование провоспалительных цитокинов и хемокинов в биологических жидкостях, а для оценки ишемии почечной паренхимы — анализ экскреции фактора роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF) и матриксных металлопротеиназ (MMP) [6, 7]. Опубликованы данные о том, что концентрацию некоторых из медиаторов воспалительного процесса можно определять и в моче, хотя исследования подобного рода весьма фрагментарны. Вместе с тем именно неинвазивные методы количественного анализа цитокинов наиболее перспективны при разработке современных лабораторных технологий ранней диагностики обострений воспалительного процесса у детей с обструктивными уропатиями, оценки тяжести уродинамической обструкции и прогноза развития хронической почечной недостаточности.

Цель исследования: определение диагностической значимости исследования уровня биомаркеров воспаления (интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли-α), ангиогенеза (васкулоэндотелиальный фактор роста) и фиброгенеза (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, матриксная металлопротеиназа-9) в моче детей с врожденным мегауретером для оценки тяжести уродинамической обструкции и риска развития осложнений течения заболевания.

Методы. Проведено комплексное обследование 47 детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером в возрасте от 1 месяца до 11 лет (медиана 7 месяцев, нижний квартиль 3 месяца, верхний квартиль 2 года), находившихся на лечении в детской хирургической клинике ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России. Распределение пациентов по полу, возрасту и диагнозу представлено в табл. 1.

Ответственный автор — Краснова Елена Ивановна.
Адрес: 410080, г. Саратов, ул. Рижская, 20 «В», кв. 25.
Тел.: 8-927-129-58-33.
E-mail: krasnovasaratov@yandex.ru

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту и диагнозу (n=47)

Пол / Возраст	Односторонний МУ (n=34)		Двусторонний МУ (n=7)		КЗУ+двусторонний МУ (n=3)		МУ единственной почки (n=3)	
	М	Д	М	Д	М	Д	М	Д
2 нед. – 12 мес.	14	5	4	3	2	-	1	-
1–5 лет	11	2	-	-	1	-	1	-
> 6 лет	2	-	-	-	-	-	-	1

Примечание: М — мальчики, Д — девочки; односторонний МУ– односторонний мегауретер, двусторонний МУ –двусторонний мегауретер, КЗУ+двусторонний МУ– двусторонний мегауретер в составе симптомокомплекса клапанов задней уретры, МУ единственной почки — мегауретер единственной почки.

Исследование проводилось при получении информированного согласия родителей ребенка в соответствии со ст. 22 и ст. 54 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».

Из исследования были исключены: дети с клапанами задней уретры и сочетанием нерефлюксирующего и рефлюксирующего мегауретера, больные с множественными пороками развития, требующие хирургического лечения, пациенты с интеркуррентными формами воспалительного процесса.

Показаниями для госпитализации на амбулаторном этапе служили: пренатальная ультразвуковая диагностика врожденного порока развития мочевыделительной системы (27 детей, 54,5%), мочевой синдром в виде лейкоцитурии (28 детей, 59,6%), гематурии (2 ребенка). При этом у 9 детей (19%) до госпитализации отмечено непрерывно-рецидивирующее течение пиелонефрита, сопровождавшееся типичными для обострения пиелонефрита у детей раннего возраста клиническими симптомами (фебрильная температура, вялость, отказ от еды, беспокойство при мочеиспускании, мутная моча).

Верификация диагноза проводилась на основании стандартного комплекса урологического обследования, включавшего: сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, проведение лабораторных исследований крови и мочи, ультразвуковые исследования почек и мочевого пузыря с допплерометрией, рентгенологические исследования (экскреторная урография, динамическая нефросцинтиграфия, компьютерная томография органов забрюшинного пространства с контрастным усилением, микционная цистоуретрография).

Функция мочевого пузыря оценивалась на основании ритма спонтанных мочеиспусканий с использованием квалиметрических таблиц Е.Л. Вишневского.

Исследование сократительной функции расширенного мочеточника (ультразвуковая уретеропельвиометрия с оценкой частоты сокращения мочеточника в 1 минуту) выполнено 47 пациентам на аппаратах «Simens Sonoline G-40» и «Aloka 1700» совместно со специалистом ультразвуковой диагностики.

Исследование выполняли на фоне оральной гидратации (10 мл/кг) за 30–40 минут до исследования, у детей грудного возраста — через 30–40 минут после кормления.

При нативном ультразвуковом исследовании оценивали объем мочевого пузыря, диаметр мочеточника в дистальном отделе, площадь чашечно-лоханочного комплекса. Затем в процессе сканирования дистального отдела мочеточника фиксировали количество сокращений мочеточника за 1 минуту. Оценивали как полные сокращения (до смыкания стенок мочеточника), так и неполные (на ½-$^1/_3$ диаметра мочеточника). Нормальная частота спонтанных сокращений мочеточника составляет от 2 до 7 в минуту, а при стимуляции фуросемидом возрастает до 4 и более в минуту [8]. Снижение частоты спонтанных сокращений меньше нормы отмечено у 9 детей (19%), у остальных пациентов наблюдалась нормальная сократительная функция (3–7 сокращений в минуту).

Использование диуретической стимуляции (0,5 мг/кг фуросемида внутримышечно) и повторное исследование через 15, 30 и 45 минут после введения диуретика в качестве провокационной пробы позволило выделить группу из 9 детей с низкой сократительной функцией мочеточника (средняя частота сокращения мочеточника на протяжении исследования от 0 до 3,5 в минуту) и группу из 38 пациентов с нормальной сократительной функцией мочеточника (4–7,6 в минуту).

Для оценки активности воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза в мочевых путях у 47 детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером выполнено исследование в моче уровня биомаркеров воспаления — интерлейкина-1β (IL-1β), фактора некроза опухоли-α (TNF-α); фиброгенеза — моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), ангиогенного фактора — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фермента матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9).

Для проведения исследования при наличии ультразвуковых признаков врожденного мегауретера выполняли сбор мочи путем свободного мочеиспускания после осуществления гигиенических процедур в стерильный пластиковый контейнер с крышкой. Затем проба мочи центрифугировалась при 3000 об/мин в течение 15 минут (на центрифуге ЦЛМН-Р10-01-«Элекон»), а надосадочная жидкость замораживалась и хранилась при -18ºС в полипропиленовых пробирках до проведения анализа.

Непосредственно перед исследованием образцы биоматериала размораживались при комнатной температуре, перемешивались и снова центрифугировались при 3000 g в течение 5 минут на микроцентрифуге «Elmi» (Sky Line, Латвия).

Исследование содержания биомаркеров в моче проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и «Bender MedSystems» (Австрия) на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax 2010» (США).

Содержание определяемых VEGF, MCP-1, TNF-α и IL-1β выражалось в пг/мл, а содержание MMP-9 в нг/мл.

Для статистического анализа результатов исследования биомаркеров в моче детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером была создана группа сравнения, в которую вошли 20 детей с малой хирургической патологией (пупочной и паховой грыжей), стратифицированные по возрасту и полу. Средний возраст детей в группе сравнения составил 1,5±1,2 года. Соотношение мальчиков и девочек 3:1.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Exel (Microsoft Corporation) и Statistica for Windows v6.0 (StatSoft-Russia). Все анализируемые признаки были разделены на количественные (непрерывные и дискретные) и качественные (номинальные, порядковые, бинарные). Анализ вида распределения количественных признаков проводился с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Учитывая, что большинство анализируемых признаков имели распределение, отличное от нормального, при статистической обработке данных пользовались в основном непараметрическими методами описательной статистики (расчет медианы, интерквартильного размаха), корреляционного анализа (метод гамма-корреляции). Для сравнения двух независимых групп использовали критерий Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Для оценки диагностической эффективности методов лабораторного исследования биомаркеров воспаления, ангиогенеза и фиброгенеза в моче проводили построение и анализ характеристической кривой (Receiver Operator Characteristic, ROC-анализ) с использованием программного обеспечения SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.) при разных точках разделения показателей. Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой (AUC). Чем ближе кривая к диагонали (AUC=0,5), тем ниже диагностическая ценность показателя, чем ближе площадь под кривой к 1, тем эффективнее диагностический тест.

Результаты. При сравнительном анализе результатов исследования уровня биологически маркеров в моче отмечены достоверные различия основной группы и группы сравнения для VEGF ($p<0,0000001$), MCP-1 ($p<0,04$), IL-1β ($p<0,003$).

Не получено достоверных различий для TNF-α ($p>0,06$) и MMP-9 ($p>0,8$) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ уровня биомаркеров мочи детей основной группы и группы сравнения

Биомаркер	Основная группа (N=47)			Группа сравнения (N=20)			
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	*p-level
VEGF	185,4	85,95	303,3	45,4	39,05	60,25	<0,0000001
MCP-1	85,9	51,2	140,1	51,5	17,55	113,55	<0,04
TNF-α	2,0	0,745	2,0	3,74	1,315	7,37	>0,06
IL-1β	1,0	1,0	1,0	2,325	1,325	3,265	<0,003
MMP-9	2,0	0,6	2,1	2,0	1,7	2,45	>0,8

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, *p-level — критерий достоверности различий, вычисленный методом сравнения двух независимых групп с использованием U-критерия Манна — Уитни.

При оценке жалоб, результатов стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов с различной сократительной функцией мочеточника обнаружены достоверные различия групп по основным критериям тяжести уродинамической обструкции: степени активности воспаления, дилатации мочевых путей и показателям почечной гемодинамики. Последнее подтверждает патогенетическую обоснованность выделения группы пациентов с нарушенной сократительной функцией мочеточника и ставит нарушение сократительной функции мочеточника в один ряд с другими критериями тяжести уродинамической обструкции у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером.

Анализируя активность воспаления у пациентов основной группы, мы отметили, что уровень IL-1β в моче коррелировал с лабораторными показателями пиелонефрита (лейкоцитурия, лейкоцитоз). Наиболее тесная корреляция отмечена с лейкоцитозом крови (коэффициент корреляции γ=0,8073, p=0,00007).

Пациенты с тяжелыми уродинамическими нарушениями (выраженная дилатация мочевых путей, низкая сократительная функция мочеточника) имели высокий уровень IL-1β в моче. У детей с непрерывно-рецидивирующим течением пиелонефрита уровень IL-1β был достоверно выше. Этапное хирургическое лечение и неудовлетворительный его результат (неполное восстановление уродинамики мочевых путей) также сопровождались высокими уровнями IL-1β в моче. Таким образом, уровень IL-1β в моче явился интегративным показателем активности пиелонефрита у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером. Для оценки эффективности использования IL-1β в качестве критерия активности пиелонефрита у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером проведен ROC-анализ. Результаты анализа представлены в табл. 3 и рис. 1 (а).

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным маркером повреждения сосудистого русла в процессе ремоделирования почечной паренхимы при ишемии и нефросклерозе. Результаты исследования показали, что уровень VEGF коррелировал с состоянием подкапсульного кровотока (N=31, γ=0,9310, p<0,01).

Мощным профиброгенным фактором является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), который стимулирует трансдифференцировку тубулярных клеток почечной паренхимы в миофибробласты с продукцией ими провоспалительных и просклеротических факторов. Повышение в моче уровня MCP-1 отражает выраженность клеточной воспалительной инфильтрации с усилением процессов фиброзирования в интерстициальной ткани почки. Нами установлена корреляционная связь уровня MCP-1 в моче и рентгенологической стадии мегауретера по Н.А. Лопаткину (N=47, γ=0,4399, p<0,0006). При сравнении уровня MCP-1 в моче детей с разными рентгенологическими стадиями мегауретера с использованием U-критерия Манна — Уитни обнаружены достоверные различия уровня MCP-1 в группе уретерогидронефроза (III стадия) по сравнению с I и II стадиями мегауретера (p<0,006). Кроме того, уровень MCP-1 также коррелировал с состоянием подкапсульного кровотока (N=31, γ=0,9286, p<0,05).

Нарушение подкапсульного кровотока носит необратимый характер и является признаком начавшегося нефросклероза, в то время как изменения паренхиматозного кровотока, особенно на дуговых сосудах, носят транзиторный характер и обусловлены дилатацией чашечно-лоханочного комплекса и повышенным внутрилоханочным давлением. В связи с этим полученные данные не позволяют считать повышение уровней VEGF и MCP-1в моче детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером ранним признаком нарушения почечной гемодинамики, однако оно является критерием начавшегося необратимого нефросклеротического процесса.

Для оценки эффективности использования лабораторного исследования уровня VEGF мочи в диагностике необратимого повреждения почечной паренхимы при мегауретере был проведен ROC-анализ с построением характеристической кривой. Результаты ROC-анализа представлены в табл. 3 и на рис. 1 (б).

Особого внимания заслуживает изучение экскреции матриксной металлопротеиназы-9 у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером, что обусловлено ее многочисленными протеолитическими и непротеолитическими свойствами [9], а также участием в процессах клеточной миграции и дифференцировки, метанефрогенезе [10].

Мы обнаружили значительное повышение уровня экскреции MMP-9 у пациентов с нарушенной сократительной функцией мочеточника, а также тесную корреляцию параметров сократительной активности мочеточника с уровнем экскреции MMP-9 (N=47, γ=–0,9143, p<0,000002).

При сравнении подгрупп пациентов с нормальной и сниженной сократительной функцией мочеточника получены существенные различия в уровне экскреции MMP-9 (рис. 2). При проведении статистического анализа с использованием U-критерия Манна — Уитни выявлено, что различия в уровне MMP-9 между группами с различной сократительной функцией мочеточника достоверны (p<0,00007).

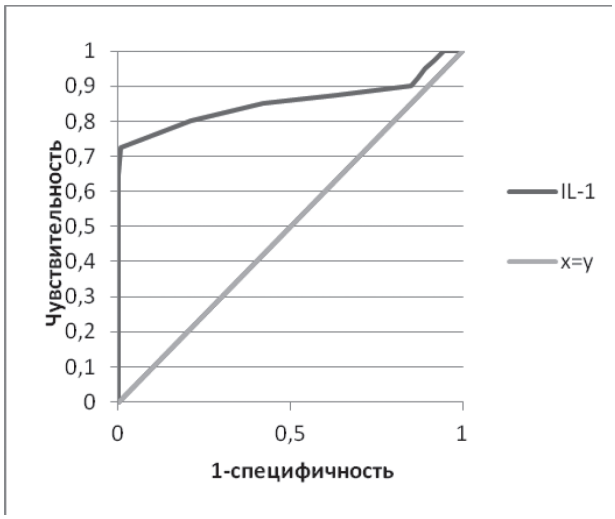
Эффективность дифференциальной диагностики вариантов врожденного нерефлюксирующего мегауретера с различной сократительной функцией по анализу чувствительности и специфичности оценивали с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ). Результаты анализа представлены в табл. 3 и на рис. 1 (в).

Таблица 3

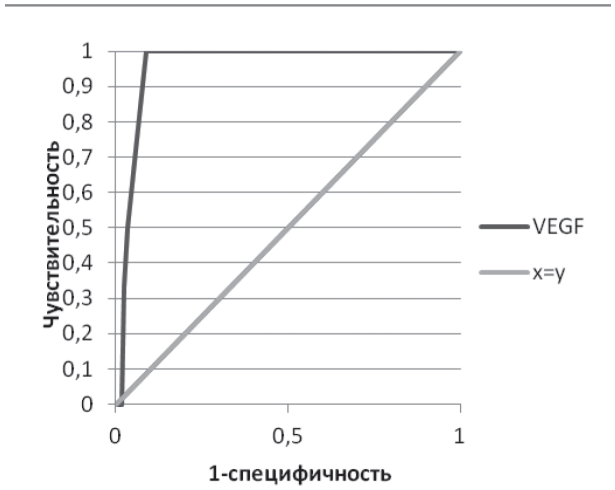
Результаты ROC-анализа для IL-1β, VEGF и MMP-9

Показатель	AUC	p	95% ДИ	Cut off	Чувстви-тель-ность	Специфичность
IL-1β	0,869±0,093	<0,0001	0,687–1,051	1,3 пг/мл	80%	97%
VEGF	0,966±0,034	<0,03	0,899–1,032	508,85 пг/мл	100%	96,6%
MMP-9	0,971±0,026	<0,0001	0,921–1,022	5,7 нг/мл	100%	94,9%

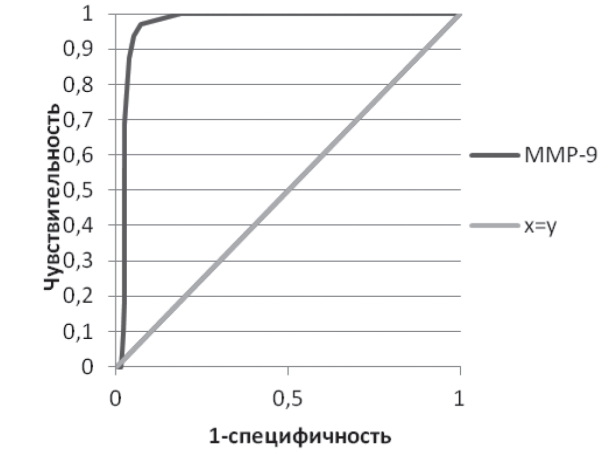
Примечание: AUC — площадь под кривой, p — коэффициент достоверности (p<0,05), 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал для значения площади, Cut off — точка разделения показателей на два класса.



а)



б)



в)

Рис. 1. Чувствительность и специфичность метода лабораторного исследования биомаркеров мочи IL-1β (а), VEGF (б) и MMP-9 (в) для диагностики активности пиелонефрита, ишемии почки и нефросклероза и нарушения сократительной функции мочеточника соответственно.

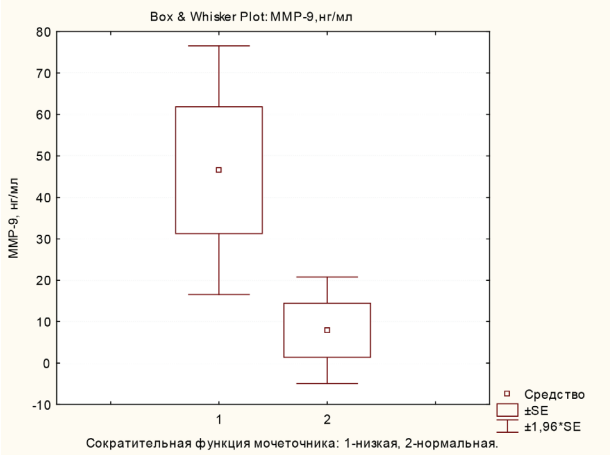


Рис. 2. Диаграмма диапазонов, отражающая различия в уровне экскреции MMP-9 у пациентов с различной сократительной функцией мочеточника.

Обсуждение. В литературе приводятся данные о диагностической значимости TNF-α для диагностики активности пиелонефрита и нефросклероза у пациентов с пороками органов мочевой системы [11]. В нашей работе мы не получили данных, свидетельствующих о какой-либо диагностической значимости данного показателя у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером. В то же время результаты исследования подтвердили данные других авторов о высокой диагностической эффективности использования IL-1β в качестве критерия активности пиелонефрита у детей с врожденным пороками развития мочевыделительной системы [6, 7]. Аналогичные результаты получены и в отношении маркеров ишемии и нефросклероза (VEGF, MCP-1, MMP-9). Ранее уже приводились результаты подобных исследований у взрослых пациентов с хроническим гломерулонефритом [9], у детей с рефлюкс-нефропатией [7].

Новые данные получены нами в отношении уровня MMP-9 у пациентов с различной сократительной функцией мочеточника при мегауретере. Результаты настоящей работы заставляют задуматься о возможной патогенетической роли MMP-9 в регуляции сократительной функции мочеточника у пациентов с врожденным нерефлюксирующим мегауретером на этапах эмбрионального и постнатального развития.

Заключение. Метод лабораторного исследования уровня IL-1β в моче обладает высокой эффективностью для диагностики активности пиелонефрита у детей с врожденным нерефлюксирующим мегауретером на этапах наблюдения и лечения.

Исследование мочевых уровней VEGF и MCP-1 может быть использовано для мониторинга состояния почечной гемодинамики и активности нефросклероза, однако данное исследование информативно лишь для диагностики необратимых нарушений подкапсульного кровотока. В то же время в нашем исследовании допплерография сосудов почек явилась более чувствительным методом для диагностики транзиторных нарушений паренхиматозного кровотока, обусловленных резкой дилатацией чашечно-лоханочного комплекса.

Одним из критериев тяжести уродинамической обструкции может считаться нарушение сократительной функции мочеточника врожденного или приобретенного генеза, поскольку группы пациентов с различной сократительной функцией мочеточника

достоверно отличались по степени дилатации мочевых путей и активности пиелонефрита.

Для диагностики состояния сократительной функции мочеточника высокой чувствительностью и специфичностью обладает метод неинвазивного мониторинга уровня ММР-9 мочи. Требует уточнения патогенетическая роль ММР-9 в формировании сократительной функции мочеточника, а также динамика ее уровня в процессе лечения и на этапах развития ребенка.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР отдела детской урологии, андрологии и центральной научно-исследовательской лаборатории НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СГМУ.

Библиографический список

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней // М.: МЕДпресс-информ, 2006.
2. Леонова Л.В. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уропатий у детей: автореф. … д-р мед. наук. М., 2009. 54 с.
3. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup / A.R. Shukla, J. Cooper, R.P. Patel [et al.] // J. Urol. 2005. Vol. 173, № 4. P. 1353–1356.
4. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution / S. Arena, C. Magno, A.S. Montalto [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. 2012. Vol. 46, № 3. P. 201–207.
5. Дифференциальный подход к лечению нерефлюксирующего мегауретера у новорожденных / М.В. Левицкая, Н.В. Голоденко, Т.В. Красовская [и др.] // Детская хирургия. 2003. № 6. С. 22–25.
6. Морозова О.Л. Патогенетическое обоснование принципов диагностики, прогнозирования развития и профилактики хронического обструктивного пиелонефрита у детей в периоперационном периоде: дис. … д-ра мед. наук, Саратов, 2010. 300 с.
7. Лакомова Д.Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом: дис. … канд.мед. наук. Саратов, 2011. 210 с.
8. Сабирзянова З.Р. Нарушения сократительной способности мочеточника при обструктивном мегауретере и возможности их коррекции у детей раннего возраста: дис. … канд. мед. наук. М., 2004. 137 с.
9. Ли О.А. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в ткани почки и моче при хроническом гломерулонефрите: автореф. … канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.
10. MMP9 limits apoptosis and stimulates branching morphogenesis during kidney development / C. Arnould, M. Leliivre-Pйgorier, P. Ronco [et. al.] // J.Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20 (10). P. 2171–2180.
11. Мамбетова А.М., Жетищев Р.А., Шабалова Н.Н. Фактор некроза опухоли α и интерлейкин-1β у детей с врожденными пороками органов мочевой системы на фоне разных степеней тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10, № 3. С. 61–68.

Translit

1. Ajlamazjan Je.K., Baranov V.S. Prenatal»naja diagnostika nasledstvennyh i vrozhdennyh boleznej // M.: MEDpress-inform, 2006.
2. Leonova L.V. Patologicheskaja anatomija vrozhdennyh obstruktivnyh uropatij u detej: avtoref. … d-r med. nauk. M., 2009. 54 s.
3. Prenatally detected primary megaureter: a role for extended followup / A.R. Shukla, J. Cooper, R.P. Patel [et al.] // J. Urol. 2005. Vol. 173, № 4. P. 1353–1356.
4. Long-term follow-up of neonatally diagnosed primary megaureter: rate and predictors of spontaneous resolution / S. Arena, S. Magno, A.S. Montalto [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. 2012. Vol. 46, № 3. P. 201–207.
5. Differencial»nyj podhod k lecheniju nerefljuksirujuwego megauretera u novorozhdennyh / M.V. Levickaja, N.V. Golodenko, T.V. Krasovskaja [i dr.] // Detskaja hirurgija. 2003. № 6. S. 22–25.
6. Morozova O.L. Patogeneticheskoe obosnovanie principov diagnostiki, prognozirovanija razvitija i profilaktiki hronicheskogo obstruktivnogo pielonefrita u detej v perioperacionnom periode: dis. … d-r med. nauk, Saratov, 2010. 300 s.
7. Lakomova D.Ju. Rannjaja diagnostika i prognozirovanie nefroskleroza u detej s puzyrno-mochetochnikovym refljuksom: dis. … kand.med. nauk. Saratov, 2011. 210 c.
8. Sabirzjanova Z.R. Narushenija sokratitel»noj sposobnosti mochetochnika pri obstruktivnom megauretere i vozmozhnosti ih korrekcii u detej rannego vozrasta: dis. … kand. med. nauk. M., 2004. 137 s.
9. Li O.A. Klinicheskoe znachenie opredelenija matriksnyh metallloproteinaz i ih ingibitorov v tkani pochki i moche pri hronicheskom glomerulonefrite: avtoref. … kand. med. nauk. M., 2011. 25 s.
10. MMP9 limits apoptosis and stimulates branching morphogenesis during kidney development / C. Arnould, M. Leliivre-Pjgorier, P. Ronco [et. al.] // J.Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20 (10). P. 2171–2180.
11. Mambetova A.M., Zhetiwev R.A., Shabalova N.N. Faktor nekroza opuholi α i interlejkin-1β u detej s vrozhdennymi porokami organov mochevoj sistemy na fone raznyh stepenej tjazhesti nedifferencirovannoj displazii soedinitel»noj tkani // Citokiny i vospalenie. 2011. T. 10, № 3. S. 61–68.

УДК 616.65–006.6–08:534.292 Оригинальная статья

ПОСТОПЕРАЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА (PSA) ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ СФОКУСИРОВАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ (HIFU)

В.М. Попков — *ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук;* ***Р.Н. Фомкин*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук;* ***Б.И. Блюмберг —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Саратовской области, кандидат медицинских наук.*

POSTOPERATIVE MONITORING OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN (PSA) AFTER TREATMENT WITH HIGH-INTENSIVE FOCUSED ULTRASOUND (HIFU)

V.M. Popkov — *Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science;* ***R.N. Fomkin*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science;* ***B.I. Blyumberg —*** *Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 02.10.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

***Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И.* Постоперационный мониторинг простатоспецифического антигена (PSA) после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 1001–1007.**

Цель: оценить эффективность лечения рака простаты с использованием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука на основании лабораторного анализа послеоперационного уровня простатоспецифического антигена. *Материал и методы исследования.* Объектом исследования явились 110 пациентов с морфологически доказанным при биопсии локализованным и местнораспространенным РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ в период с февраля 2009 г. по март 2012 г., которым проведено 110 сеансов первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU абляции. Концентрацию PSA в крови изменяли всем пациентам через каждые 1,5 месяца в течение шести месяцев после операции независимо от вида последней (в том числе после повторной HIFU), в дальнейшем через каждые 3 месяца до года и далее через 6 месяцев. Ориентировались на рекомендации международного консенсуса: неудовлетворительным результатом считали уровень PSA в крови более 0,5 нг/мл спустя 3 месяца после лечения. Ориентировались на уровень PSA до лечения и степень онкологического риска. *Результаты.* Медиана nadir ПСА составляла 0,5 нг/мл к трем месяцам после лечения. У пациентов различались показатели динамики ПСА в зависимости от онкологического риска, стадии и проведения гормональной терапии. У пациентов с низким онкологическим риском была изначально более низкая концентрация ПСА, в дальнейшем концентрация ПСА быстрее достигала уровня nadir. У пациентов с распространёнными формами рака простаты прослеживалась чёткая зависимость концентрации ПСА от распространённости процесса. Время достижения nadir ПСА существенно не отличалось, составляя в среднем 12–14 недель. У пациентов, получавших гормональную терапию, достигались более низкие значения nadir ПСА. *Заключение.* Мониторинг концентрации ПСА (nadir ПСА к трем месяцам, динамика изменения концентрации ПСА) имеет большое значение в раннем выявлении рецидива после ВИФУ-терапии простаты. Высокий уровень nadir ПСА и рост ПСА с течением времени — важные прогностические факторы.

Ключевые слова: высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак предстательной железы, ультразвуковая хирургия, простатоспецифический антиген (PSA).

***Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I.* Postoperative monitoring of prostate-specific antigen (PSA) after treatment with high-intensive focused ultrasound (HIFU) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 1001–1007.**

Research objective: to estimate efficiency of treatment of prostate cancer using high-intensive focused ultrasound on the basis of laboratory analysis of postoperative level prostate-specific antigen (PSA). *Objects of research***.** Objects of research consisted of 110 patients treated in urological clinic of Hospital n.a. S. R. Mirotvortsev (Saratov State Medical University) during the period February, 2009 — March, 2012. Patients took 110 sessions of primary operative treatment of prostate cancer by HIFU therapy method. *Technique and research methods.* Concentration of PSA in blood changed in all patients every 1,5 month within 6 months after operation, irrespective of its kind (including after repeated HIFU), further — after every 3 month till one year, and later on after 6 months. We were guided by references of the International Consensus, which considers PSA level more than 0,5 ng/ml in blood after 3 months of treatment to be unsatisfactory result. We also headed for PSA level before treatment and oncological risk degree. *Results.* Median nadir formed 0,5 ng/ml PSA by 3 months after treatment. Patients demonstrated different indicators of PSA dynamics depending on oncological risk, stage and hormonal therapy management. Patients with low oncological risk had initially lower PSA concentration, further PSA concentration reached nadir level faster. At patients with widespread forms of prostate cancer accurate dependence of PSA concentration according to prevalence of process was traced. Time of PSA nadir amount did not differ and was marked as 12–14 weeks on average. At patients received hormonal therapy, lower value of PSA nadir was marked. *The conclusion.* Monitoring of PSA concentration (PSA nadir by 3 months, dynamics of PSA concentration change) is of great importance in early revealing of relapse after prostate HIFU therapy. High level of PSA nadir and PSA growth according to time period are important prognostic factors.

Key words: high-intensive focused ultrasound (HIFU), prostate-specific antigen, prostate cancer, ultrasonic surgery.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) в Российской Федерации относится к числу самых быстрорастущих злокачественных новообразований. Так, в 2011 г. больные с РПЖ составили 44% от числа всех пациентов с впервые выявленным диагнозом опухоли предстательной железы [1]. В настоящее время среди возможных вариантов лечения этой нозологии весомое значение приобретают малоинвазивные куративные методики, одна из них высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция простаты (HIFU — High Intensity Focused Ultrasound) [2, 3]. Этот метод является современным, высокотехнологичным, эффективным, сравнительно безопасным и легко воспроизводимым вариантом лечения РПЖ, с низким уровнем осложнений и смертности [4–6]. В мировой периодической печати имеются публикации, в которых анализируется его эффективность, определяются показания к применению [7, 8], однако не в полной мере отражены результаты постоперационного мониторинга простатоспецифического антигена (PSA) и оценка эффективности лечения РПЖ с помощью HIFU абляции [9, 10].

Ответственный автор — Попков Владимир Михайлович.
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 511532.
E-mail: rnfomkin@mail.ru

*Цель исследования***:** оценить эффективность лечения рака простаты с использованием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука на основании лабораторного анализа послеоперационного уровня простатоспецифического антигена.

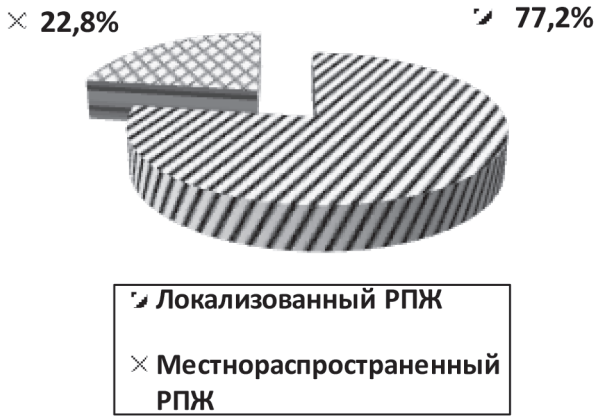
Методы. Объектом исследования явились 110 пациентов с морфологически доказанным при биопсии локализованным и местнораспространенным РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ в период с февраля 2009 г. по март 2012 г., которым проведено 110 сеансов первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU абляции. Средний возраст пациентов составил 66,3±5,83 года; минимальный возраст 52 года, максимальный 84 года. В наиболее зрелом, социально активном возрасте (до 60 лет) находились 37 пациентов (33,6%), в пожилом и старческом — 73 (66,4%).

Группировка пациентов по возрасту проведена на основании периодизации, рекомендован-

ной VII Всесоюзной научной конференцией по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (табл. 1).

Критерии включения пациентов в исследование. Показания: 1) РПЖ локализованных стадий T1-T2N0M0 у пациентов с невозможностью выполнения радикальной простатэктомии (тяжелый интеркуррентный фон, возраст больного и т.п.) или в случае отказа больного от «открытого» оперативного вмешательства по тем или иным причинам; 2) местнораспространенный РПЖ стадии T3aNxM0.

Доля больных с локализованной формой составила 77,2% (n=85), с местнораспространенной формой 22,8% (n=25) (рисунок).



Градация больных в зависимости от распространенности РПЖ

Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено в табл. 2.

По степени онкологического риска (по D»Amico A.V. et al., 2003) больные распределились следующим образом (табл. 3):

Противопоказания к данному методу лечения: утолщенная стенка прямой кишки (более 6 мм при трансректальном ультразвуковом сканировании), наличие ректоуретральных фистул, прорастание опухолью стенки прямой кишки, наличие инородных тел между простатой и прямой кишкой (металлические клипсы и др.), объем ампулы прямой кишки менее 50 см^3, отсутствие прямой кишки, наличие при ТРУЗИ гиперэхогенных образований с акустической дорожкой в простате более 5 мм.

Всем больным проводилось клиническое обследование, включавшее: сбор анамнеза; исследование общих анализов крови и мочи, уровня сывороточного PSA, биохимического анализа крови; исследование простаты (пальцевое, трансректальное ультразвуковое сканирование, магнитно-резонансная томография), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Для определения распространенности опухолевого процесса и исключения отдаленного метастазирования проводили сцинтиграфию скелета и рентгенографическое исследование легких. При необходимости выполнялась КТ или МРТ брюшной полости и/или малого таза.

Для верификации диагноза выполнялась трансректальная мультифокальная биопсия простаты. В ходе морфологического исследования биопсийного материала также производилась оценка степени дифференцировки опухолевых клеток. Наиболее часто встречались умеренно-дифференцированные опухоли (85,4%). Распределение пациентов в зависимости от указанного параметра представлено в табл. 4.

Таблица 1

Распределение больных по возрастным группам

Возрастные группы	Возраст (годы)	Количество больных	
		Абс.	%
2-й период зрелого возраста	36–60	37	33,6
Пожилой возраст	61–74	64	58,2
Старческий возраст	75–95	9	8,2
Итого		110	100

Таблица 2

Распределение пациентов РПЖ в зависимости от стадии опухолевого процесса

Распространенность РПЖ	Стадия (TNM)		Кол-во больных	
			абс.	%
Локализованный	T1N0M0	T1aN0M0	4	3,7
		T1вN0M0	3	2,7
		T1cN0M0	6	5,4
	T2N0M0	T2aN0M0	11	10
		T2вN0M0	19	17,3
		T2cN0M0	42	38,2
Местнораспространенный	T3aNxM0		25	22,7
Всего	Все стадии		110	100

Таблица 3

Распределение пациентов РПЖ в зависимости от степени онкологического риска

Распространенность РПЖ	Стадия (TNM)	Степень онкориска	Кол-во больных	
			абс.	%
Локализованный	T1-2N0M0	Низкий риск (PSA < 10 нг/мл, Глисон < 6)	12	11
		Умеренный риск (PSA 10-20 нг/мл, Глисон 6-7)	54	49
		Высокий риск (PSA > 20 нг/мл, Глисон > 8)	19	17,3
Местнораспространенный	T3aNxM0		25	22,7
Всего	Все стадии		110	100

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки опухоли	Балл по Gleason	Стадия РПЖ						Итого	
		T1N0M0		T2N0M0		T3aNxM0			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
высокодифференцированная	5 и менее	4	3,6	3	3,0	0	0	7	6,4
умеренно-дифференцированная	от 6 до 7	9	8,2	69	63,0	16	14,5	94	85,4
низкодифференцированная	более 7	0	0	0	0	9	8,2	9	8,2

Объем предстательной железы до лечения составлял от 22,1 до 62,3 см^3, в среднем 48,3 см^3. Важность оценки объёма и размеров предстательной железы связано со следующими фактами. Чем меньше исходный объём предстательной железы, тем более радикальным будет выполняемое лечение. Максимальная высота действия фокусированных УЗ-лучей составляет 26 мм. В связи с этим принципиально важен даже не столько объём, сколько переднезадний размер простаты. Последний определялся у всех пациентов. Перед лечением обязательно определяли толщину стенки прямой кишки. Одним из противопоказаний к проведению HIFU является толщина стенки прямой кишки более 0,8 см из-за высокого риска повреждения стенки прямой кишки. Дооперационный уровень PSA у больных со стадией T1-T2 варьировал от 5,1 до 26,3 нг/мл, при местнораспространенном процессе колебался от 14,1 до 59 нг/мл.

Методика проведения HIFU аблации простаты. Сущность оперативного пособия заключается в воздействии на ткань предстательной железы сфокусированными ультразвуковыми волнами частотой 3 МГц. Операция выполняется в положении больного на правом боку под спинальной анестезией на специально оборудованном столе. Через прямую кишку устанавливается датчик, излучающий высокоинтенсивные, конвергирующие ультразвуковые волны. Сфокусированные ультразвуковые волны, генерируемые трансдуктором, абсорбируются на площади мишени, оказывая механическое (кавитация) термическое воздействия и не повреждая тканей вне зоны излучения. В определенной точке, где происходит фокусирование лучей, возникает повышение локальной температуры (от 85 до 100°С), что приводит к деструкции клетки и появлению эффекта кавитации. За счет термического воздействия на ткань (аблация) в течение нескольких секунд происходит коагуляционный некроз участка ткани с четкими границами. Зона разрушения при каждом воздействии составляет до 26 мм по высоте и 1,7 мм в диаметре. Контроль расстояния между датчиком и стенкой прямой кишки в реальном времени в комбинации с автоматической коррекцией расположения фокальной точки позволяет обеспечить безопасное и точное позиционирование.

Путем поэтапного воздействия на всю простату достигается некроз железы с последующим замещением его соединительной тканью, что позволяет ликвидировать патологический процесс.

Концентрацию PSA в крови изменяли всем пациентам через каждые 1,5 месяца в течение шести месяцев после операции независимо от вида последней (в том числе после повторной HIFU), в дальнейшем через каждые 3 месяца до года и далее через 6 месяцев. В целях диагностики местного рецидива рака простаты и оценки состояния ткани простаты после лечения выполняли МРТ, ТРУЗИ, ЦДК и другие методы исследования. Ориентировались на рекомендации международного консенсуса: неудовлетворительным результатом считали уровень PSA в крови более 0,5 нг/мл спустя 3 месяца после лечения. Ориентировались также на уровень PSA до лечения и степень онкологического риска.

Полученные данные обрабатывали с использованием пакета прикладных программ Statistica-6. Для оценки достоверности различий между рядами вариант использовали параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерии серии Вальда-Вольфовица) статистические критерии достоверности. При этом различия считали достоверными при 95%-м пороге вероятности ($p<0,05$).

Результаты. В зависимости от стадии онкологического процесса и степени онкологического риска общая динамика концентрации PSA после лечения HIFU значимо отличалась ($p<0,05–0,01$) (табл. 5, 6). Медиана nadir PSA составляла 0,5 нг/мл к 2–3 месяцам после лечения.

У пациентов с локализованной формой рака также существенно различались ($p<0,05–0,01$) показате-

ли динамики PSA (в том числе влияющие на дальнейший прогноз течения заболевания) в зависимости от онкологического риска (табл. 7).

У пациентов с низким онкологическим риском (концентрация PSA ≤10 нг/мл, Глисон ≤6–21 человек) была изначально более низкая концентрация PSA, в дальнейшем концентрация PSA быстрее достигала уровня nadir (в среднем в течение 9, 10 и 12 недель соответственно). В этой группе больных было большее количество негативных биопсий (80,9%) после первого сеанса HIFU по сравнению с группами больных раком простаты с умеренным (концентрация PSA 10–20 нг/мл, Глисон 6–7–43 человека) и высоким онкологическим риском (концентрация PSA >20 нг/мл, Глисон ≥8–19 человек), в которых оно составляло соответственно 74,4 и 75%. Повторные сеансы HIFU пациентам из группы низкого онкологического риска делали реже (19,1% случаев по сравнению с 20,1 и 25% пациентов из групп умеренного и высокого онкологического риска соответственно). Общий процент негативных биопсий приблизительно одинаковый в группе со средним и высоким онкологическим риском. В конечном итоге общий процент отрицательных биопсий наибольший в группе с низким онкологическим риском, меньше в среднем и ещё меньше в высоком.

У пациентов с местнораспространённой и распространенной формой рака простаты прослеживалась чёткая зависимость концентрации PSA от распространённости процесса (табл. 4). Характерно, что в группе больных с местнораспространённым процессом и меньшим объемом поражения с АД (стадия T3a — 27 человек) nadir PSA был существенно ниже (0,25 нг/мл), чем в группах больных с большим объёмом поражения (стадия T3b — 10 человек, T4–2 человека) при местнораспространённом процессе (0,8 нг/мл) и при диссеминированном поражении (2,5 нг/мл, N+M+ — 15 человек). Время достижения nadir PSA существенно не отличалось и не зависело от объёма поражения и распространённости злокачественного процесса, составляя в среднем 12–16 недель. В группе больных с местнораспространенным раком простаты и меньшим объёмом поражения (стадия T3a) чаще получали негативные результаты контрольной биопсии (в 66,7% наблюдений по сравнению с 58,3% при стадии T3b). Больным с местнораспространён-

Таблица 5

Общая динамика концентрации PSA после лечения с использованием HIFU у пациентов с раком простаты, не получавших андрогенную депривацию (АД)

Учетные показатели	Уровень PSA, месяцы										
	До HIFU	1,5	3	4,5	6	9	12	18	24	30	36
Низкий риск	6,1	0,5	0,1	0,15	0,2	0,2	0,45	0,6	0,7	0,7	0,8
Средний риск	7,5	0,7	0,4	0,5	0,5	0,5	0,55	0,8	1,0	1,0	1,0
Высокий риск без АД	10,2	0,7	0,5	0,5	0,55	0,55	0,6	0,9	1,0	1,1	1,2
T3a без АД	14,7	1,5	0,9	1,0	1,2	1,5	2,0	2,2	2,0	2,4	2,0
Медиана PSA	6,9	0,7	0,5	0,5	0,55	0,55	0,6	0,8	0,9	0,9	1,0

Таблица 6

Общая динамика концентрации PSA после лечения с использованием HIFU у пациентов с раком простаты, получавших андрогенную депривацию

Учетные показатели	Уровень PSA, месяцы										
	До HIFU	1,5	3	4,5	6	9	12	18	24	30	36
Высокий риск с АД	4,5	2,5	0,4	0,2	0,1	0,15	0,2	0,2	0,9	0,8	0,7
T3a с АД	7,5	3,5	0,7	0,3	0,25	0,3	0,5	0,8	0,85	1,0	0,9
Медиана PSA	5,5	3,0	0,6	0,3	0,2	0,25	0,4	0,6	0,85	1,0	0,9

Таблица 7

Динамика PSA у пациентов с локализованным раком простаты, не получавших андрогенную депривацию, в зависимости от группы онкологического риска

Учетные показатели	Степень онкологического риска по D»Amico et al., 2003		
	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Медиана исходной концентрации PSA, нг/мл	6,1	7,5	10,2
Медиана nadir PSA, нг/мл	0,3	0,5	0,5
Медиана времени достижения nadir PSA, недели	9	10	12
Медиана PSA в настоящее время, нг/мл	0,6	0,8	1,8
Негативные биопсии после одного сеанса HIFU, %	80,9	74,4	75
Повторные сеансы HIFU, % больных	19,1	20,1	25
Общая доля негативных биопсий после двух сеансов HIFU, %	90,4	83,7	83,3
Сроки наблюдения средний/максимальный, мес.	18/36		

Таблица 8

Динамика PSA у пациентов, получавших андрогенную депривацию, в зависимости от стадии

Учетные показатели	Высокий риск с АД	T3a
Медиана исходной концентрации PSA, нг/мл	4,5	7,5
Медиана nadir PSA, нг/мл	0,1	0,25
Медина PSA в настоящее время, нг/мл	1,0	1,25
Медиана времени достижения nadir PSA, недели	14	16
Негативные биопсии после одного сеанса HIFU, %	71,4	66,7
Повторные сеансы HIFU, % больных	—	18,5
Общий процент негативных биопсий после двух сеансов HIFU	—	77,8
Сроки наблюдения средний/максимальный, мес.	21/36	

Таблица 9

Диагностические возможности измерения концентрации PSA в выявлении рецидива рака простаты в зависимости от распространённости первичной опухоли

Стадия рака простаты	Число больных	Чувствительность, %	Специфи-чность, %	ПЦПР	ПЦОР
Локализованный	85	86,5	53,4	0,87	0,86
Местнораспространённый	25	87,3	61,8	0,91	0,84
Общая	110	86,7	58,9	0,9	0,84

Примечание: ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

ными формами проводили андрогенную депривацию, что объясняет более низкие исходные уровни PSA (табл. 8).

Диагностическая ценность PSA отлеживалась по сравнению с результатами контрольной биопсии не ранее чем через 6 месяцев после HIFU. Это связано с временем достижения nadir и с неинформативностью ранее проводимых биопсий (табл. 9).

Таким образом, мониторинг концентрации PSA представляет собой основной метод оценки эффективности HIFU терапии, который обладает весьма высокой чувствительностью. К сожалению, недостаточная специфичность обусловливает гипердиагностику, которая может вести к избыточному обследованию многих пациентов, в том числе с использованием высокотехнологичных, дорогих и/или инвазивных диагностических методов.

Обсуждение. У пациентов локализованным раком простаты в зависимости от онкологического риска существенно различались показатели динамики ПСА, в том числе влияющие на дальнейший прогноз течения заболевания. У пациентов с низким онкологическим риском была изначально более низкая концентрация ПСА, в дальнейшем концентрация ПСА быстрее достигала уровня nadir. Так, у больных, которые не получали сопутствующей гормональной терапии, стабильный уровень ПСА отмечался в 89%. Наименьшее снижение уровня ПСА менее чем 0,5 нг/мл мы отмечали у 70% больных локализованных стадий. Стабильный уровень ПСА в течение пяти лет нами отмечен у 78% больных. В случаях применения гормональной терапии прослеживалась зависимость концентрации ПСА от распространённости процесса. Время достижения nadir ПСА существенно не отличалось и не зависело от объёма поражения и распространённости злокачественного процесса, составляя 12–24 недель. На наш взгляд, это обстоятельство связано с применением гормональной терапии у большинства больных.

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что уровень nadir PSA к трем месяцам является важным прогностическим фактором наличия рецидива у больных, не получавших гормональной терапии; у пациентов, получавших андрогенную депривацию, информативность nadir PSA существенно ниже.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научного направления НИР кафедры урологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка новых технологий и алгоритмов диагностики и лечения больных с различной патологией органов мочеполовой системы на основе фундаментальных исследований». Номер государственной регистрации 01200959766 от 06.10.2009 г.

Библиографический список

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012, ил. 240 с.

2. Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound / L. Chen, I. Rivens, G.R. Haar [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2010. Vol. 19. P. 67–74.

3. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases / G.O. N. Oosierhof, E.B. Cornel, G.A. H. J. Smits [et al.] // Eur. Urol. 2011. Vol. 32. P. 91–95.

4. Trackless surgery using focused ultrasound: Technique and case report / G.R. Haar, R.L. Clarke, M.G. Vaughan, C.R. Hill // Minimal Invasive Ther. 2011. № 1. P. 13–15.

5. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: Factors influencing the outcome / A. Gelet, J.Y. Chapelon, R. Bouvier [et al.] // Eur. Urol. 2011. Vol. 40. P. 124–129.

6. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: Efficacy results from the European Multicentric study / S. Thuroff, C. Chaussy, G. Vallancien [et al.] // J. Endourol. 2012. Vol. 17. P. 673–677.

7. In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327 / J.Y. Chapelon, J. Margonari, F. Vernier [et al.] // Cancer Res. 2012. Vol. 52. P. 6353–6357.

8. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA < or + 10 ng/ml / L. Poissonnier, A. Gelet, J.Y. Chapelon [et al.] // Progr. Urol. 2011. Vol. 13 (1). P. 60–72.

9. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo / S. Madersbacher, M. Pedevilla, L. lingers [et al.] // Cancer Res. 2011. Vol.55 (15). P. 3346–3351.

10. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer, W.F. Wieland // Urology. 2010. Vol. 63 (2). P. 297–300.

Translit

1. Sostojanie onkologicheskoj pomowi naseleniju Rossii v 2011 godu / V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M.: FGBU «MNIOI im. P.A. Gercena» Minzdravsocrazvitija Rossii, 2012, il. 240 s.

2. Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound / L. Chen, I. Rivens, G.R. Haar [et al.] // Ultrasound Med. Biol. 2010. Vol. 19. P. 67–74.

3. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases / G.O. N. Oosierhof, E.V. Cornel, G.A. H. J. Smits [et al.] // Eur. Urol. 2011. Vol. 32. P. 91–95.

4. Trackless surgery using focused ultrasound: Technique and case report / G.R. Haar, R.L. Clarke, M.G. Vaughan, C.R. Hill // Minimal Invasive Ther. 2011. № 1. R. 13–15.

5. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: Factors influencing the outcome / A. Gelet, J.Y. Chapelon, R. Bouvier [et al.] // Eur. Urol. 2011. Vol. 40. R. 124–129.

6. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: Efficacy results from the European Multicentric study / S. Thuroff, C. Chaussy, G. Vallancien [et al.] // J. Endourol. 2012. Vol. 17. R. 673–677.

7. In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327 / J.Y. Chapelon, J. Margonari, F. Vernier [et al.] // Cancer Res. 2012. Vol. 52. P. 6353–6357.

8. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA < or + 10 ng/ml / L. Poissonnier, A. Gelet, J.Y. Chapelon [et al.] // Progr. Urol. 2011. Vol. 13 (1). R. 60–72.

9. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo / S. Madersbacher, M. Pedevilla, L. lingers [et al.] // Cancer Res. 2011. Vol.55 (15). P. 3346–3351.

10. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana, V. Walter, S. Rogenhofer, W.F. Wieland // Urology. 2010. Vol. 63 (2). R. 297–300.

УДК 616–002.2 Оригинальная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ В ЗОНЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ КСЕНОПЕРИКАРДА И ПОЛИПРОПИЛЕНОВОЙ СЕТКИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

О.В. Калмин *— ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, заведующий кафедрой анатомии человека, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.И. Никольский*** *— ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, профессор кафедры хирургии, профессор, доктор медицинских наук;* ***М.Г. Федорова*** *— ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, ассистент кафедры клинической морфологии и судебной медицины с курсом онкологии;* ***Е.В. Титова*** *— ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, ассистент кафедры хирургии;* ***Е.В. Янгуразова*** *— ФГБОУ ВПО Пензенский государственный университет, ассистент кафедры хирургии.*

MORPHOLOGICAL CHANGES OF TISSUE IN IMPLANTATION OF XENOPERICARDIUM AND POLYPROPYLENE NET AFTER SURGICAL INTERVENTION

O.V. Kalmin *— Penza State University, Head of Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V.I. Nikolsky*** *— Penza State University, Department of Surgery, Professor, Doctor of Medical Science;* ***M.G. Fiodorova*** *–Penza State University, Department of Clinical Morphology and Forensic Medicine with Course of Oncology, Assistant;* ***Ye.V. Titova*** *— Penza State University, Department of Surgery, Assistant;* ***Ye.V. Yangurazova*** *— Penza State University, Department of Surgery, Assistant.*

Дата поступления — 31.10.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Калмин О.В., Никольский В.И., Федорова М.Г., Титова Е.В., Янгуразова Е.В. **Морфологические изменения тканей в зоне операции при имплантации ксеноперикарда и полипропиленовой сетки в разные сроки после хирургического вмешательства // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 1008–1012.**

Цель: сравнительное изучение особенностей репаративных процессов при имплантации синтетических и биологических материалов в ткани брюшной стенки. *Материал и методы.* Гистологическими методами изучены образцы тканей от 15 половозрелых кроликов из области имплантации ксеноперикардиальной пластины и полипропиленовой сетки через 3, 6 и 12 месяцев после операции. *Результаты.* Установлено, что полипропиленовая сетка при имплантации ее в ткани передней брюшной стенки вызывает выраженный воспалительный ответ, а рост соединительной ткани вокруг нее не приводит к полному врастанию ее в окружающие ткани. Ксеноперикардиальная пластина вызывает менее выраженную воспалительную реакцию и лучше соединяется с собственной соединительной тканью. *Заключение.* Ксеноперикард является более предпочтительным материалом для использования в герниологии, чем синтетическая сетка, так как он обеспечивает большую механическую прочность передней брюшной стенки в отдаленные сроки после операции.

Ключевые слова: ксеноперикард, полипропиленовая сетка, морфологическая реакция.

Kalmin O.V., Nikolsky V.I., Fiodorova M.G., Titova Ye.V., Yangurazova Ye.V. **Morphological changes of tissue in implantation of xenopericardium and polypropylene net after surgical intervention // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 1008–1012.**

The purpose: Comparative study of rehabilitation processes after implantation of synthetic and biological materials into the tissue of abdominal wall. *Materials and Methods*: Histological methods have been used to study tissue samples from 15 implantation area of xenopericardial plate and polypropylene net of adult rabbits in 3, 6 and 12 months after the surgery. *Results:* It has been found out that polypropylene net implantation in the tissue of anterior abdominal wall causes inflammation and growth of connective tissue only around it. Xenopericardial plate implantation is accompanied by lesser inflammation and it connects with surrounding connective tissue. *Conclusion:* It has been revealed that xenopericardium is more likely to use in herniology than synthetic net. It provides greater mechanical strength of abdominal wall in the later periods after the surgical intervention.

Key words: xenopericardium, propylene net, morphological reaction

Введение. В настоящее время вопросы хирургического лечения грыж становятся все более актуальными. Все способы герниопластики можно разделить на те, в которых используют собственные ткани организма (аутопластические операции), и те, в которых применяют дополнительные пластические материалы (протезирующие операции). Применение методов аутопластики приводит к натяжению тканей и возникновению ранних и поздних послеоперационных осложнений и рецидивов, поэтому в последнее время протезирующие методы завоевывают все большую популярность среди хирургов [1]. Среди материалов, используемых для пластики грыжевых ворот, наиболее популярны полипропиленовые сетки. Они относительно доступны и обладают достаточной прочностью. Однако при использовании полипропиленовых сеток довольно часто возникают осложнения, связанные с развитием хронической воспалительной реакции в зоне операции, — протез инкапсулируется, становится подвижным, что может давать болевой синдром и приводить к рецидиву грыжи [2–4]. Проблем, возникающих при использовании полипропиленовых сеток, удается избежать при применении в качестве аллотрансплантата ксеноперикардиальной пластины. Этот материал известен и хорошо зарекомендовал себя в кардиохирургии. Изготовление из ксеноперикарда протезов сердечных клапанов и сосудов вошло в практику сердечно-сосудистой хирургии [5], что позволяет думать о возможности его применения в абдоминальной хирургии.

Ответственный автор — Федорова Мария Геннадьевна.
Адрес: Пензенская обл., с. Бессоновка, ул. Мира, 7а.
Тел.: 89875040963.
E-mail: ovkalmin@gmail.com

В связи с этим целью данного исследования явилось сравнительное изучение особенностей репаративных процессов при имплантации синтетических и биологических материалов в ткани брюшной стенки.

Методы. Было проведено экспериментальное исследование на пятнадцати половозрелых кроликах породы «шиншилла» массой до 3,5 кг. Каждому животному в переднюю брюшную стенку вшивали участок ксеноперикардиальной пластины и полипропиленовой сетки. Из эксперимента животных выводили через 3, 6 и 12 месяцев после операции. Из зоны операции забирали по 8 фрагментов тканей: 4 из зоны имплантации ксеноперикарда и 4 из области с полипропиленовой сеткой. Из каждого фрагмента после стандартной проводки изготавливали парафиновый блок. С каждого блока получали по 5 микропрепаратов, которые окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали с помощью микроскопа фирмы Carl Zeiss и фотографической насадки Axioskop. Выполняли по 5 микрофотографий с каждого препарата. Проводили количественные измерения клеточного состава ткани в зоне операции: подсчитывали число клеток соединительной ткани и воспалительных элементов. Результаты обрабатывали вариационно-статистическими методами с помощью программы Micromed Statistica, вычисляли среднее количество клеток в поле зрения, ошибку средней и достаточную точность среднего. Достоверность различий между группами проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова.

Результаты. Исследование показало, что *через 3 месяца* после операции в зоне имплантации полипропиленовой сетки вокруг ее волокон свободно лежали рыхлые пучки коллагеновых и эластических волокон. Клеточный состав тканей, окружающих синтетический имплантат, был представлен фибробластами, фиброцитами, лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами и гигантскими клетками инородных тел (табл. 1). Определяемые в таком количестве лимфоциты и плазмоциты (246,78±19,61), макрофаги (49,81±2,91) и гигантские клетки инородных тел (6,98±2,12) свидетельствуют об активно продолжающейся пролиферативной фазе воспаления (табл. 1). Фибробласты (синтетически активные клетки соединительной ткани) обнаруживали в среднем в количестве 99,29±10,34 в одном поле зрения, количество фиброцитов (зрелых неактивных клеток) составляло 69,74±4,86 в поле зрения. Такое соотношение зрелых и молодых клеток, равное 1,42, свидетельствует о наличии синтетических процессов в зоне операции.

В эти же сроки ксеноперикардиальный имплантат прорастал коллагеновыми и эластическими волокнами, которые внедрялись в его структуру. В тканях, окружающих ксеноперикард, также встречались лимфоциты, плазмоциты, макрофаги и гигантские клетки инородных тел (табл. 2). Количество лимфоцитов и плазмоцитов составляло в среднем 176,68±16,03 в поле зрения, макрофагов − 29,45±2,48, гигантских многоядерных клеток − 5,79±1,73. Однако все эти клеточные элементы встречались в меньшем количестве, чем в окружении синтетической сетки, т.е. воспалительные процессы здесь были менее активны (рис. 1). Соотношение фибробластов и фиброцитов было равно 1,9. Это свидетельствовало о более активных, чем вблизи сетки, синтетических процессах в соединительной ткани.

Через 6 месяцев вокруг синтетического имплантата пучки соединительнотканных волокон уплотнялись и утолщались, однако с волокнами сетки они не переплетались. Клеточные элементы через полго-

Таблица 1

Клеточный состав в зоне имплантации полипропиленовой сетки в разные сроки после операции

Клеточный состав (M±m)	Время, прошедшее после операции		
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Лимфоциты и плазмоциты	246,78±19,61	96,81±14,12	24,64±2,77
Макрофаги	49,81±2,91	39,38±2,54	25,85±2,24
Гигантские многоядерные клетки	6,98±2,12	10,68±3,25	6,07 ±2,24
Фибробласты	99,29±10,34	180,11±8,47	60,27±4,76
Фиброциты	69,74±4,86	99,49±8,25	59,96±4,50
Соотношение фибробластов и фиброцитов	1,42	1,81	1

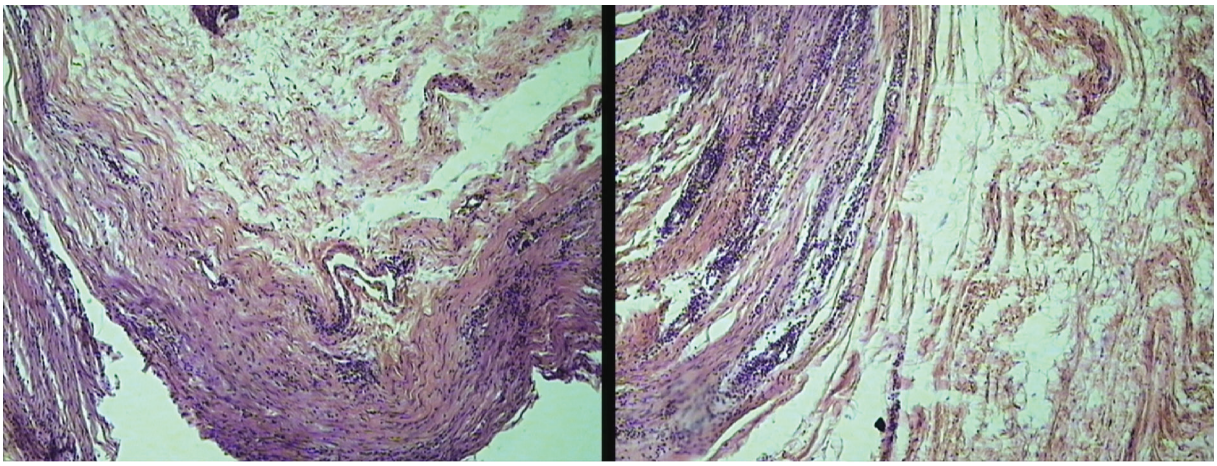
Примечание: достаточная точность среднего во всех группах p≤0,05.

Таблица 2

Клеточный состав в зоне имплантации ксеноперикардиальной пластины в разные сроки после операции

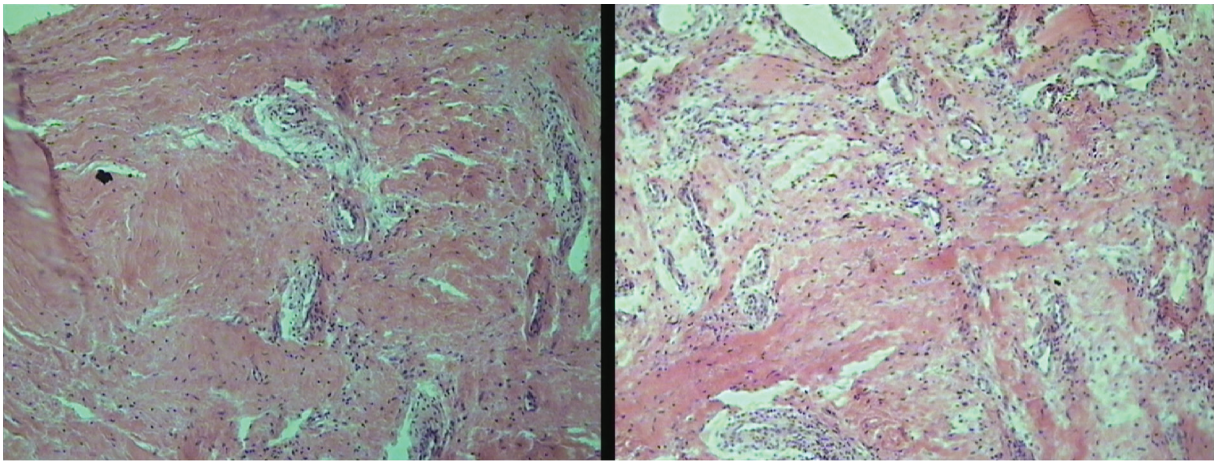
Клеточный состав (M±m)	Время, прошедшее после операции		
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Лимфоциты и плазмоциты	176,68±16,03	50,05±5,51	−
Макрофаги	29,45±2,48	9,70±2,62	−
Гигантские многоядерные клетки	5,79±1,73	−	−
Фибробласты	151,01±9,67	257,06±14,60	350,48±19,33
Фиброциты	79,43±5,32	98,70±10,25	252,74±18,44
Соотношение фибробластов и фиброцитов	1,9	2,6	1,39

Примечание: достаточная точность среднего во всех группах p≤0,05.



А Б

Рис. 1. Состояние тканей в зоне имплантации ксеноперикарда (А) и синтетической сетки (Б) через 3 месяца после операции (гематоксилин-эозин, х100)



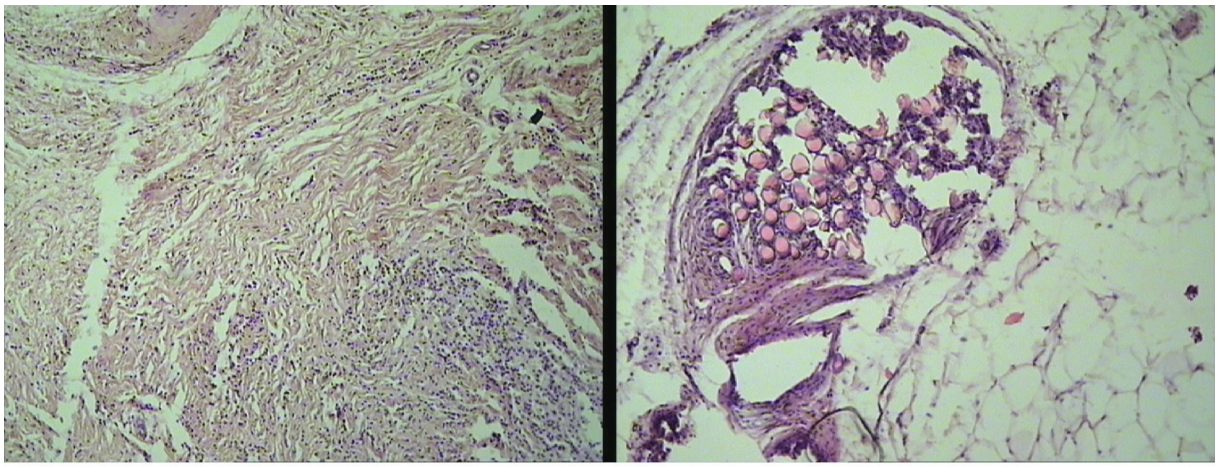
А Б

Рис. 2. Состояние тканей в зоне имплантации ксеноперикарда (А) синтетической сетки (Б) через 6 месяцев после операции (гематоксилин-эозин, х100)

да после операции также были представлены фибробластами, фиброцитами, лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами и гигантскими клетками инородных тел (см. табл. 1). При этом количество лимфоцитов и плазмоцитов, так же как и макрофагов, уменьшилось и составляло в среднем 96,81±14,12 и 39,38±2,54 в поле зрения, а количество гигантских клеток инородных тел увеличивалось и достигало 10,68±3,25 в поле зрения. Следовательно, воспалительные процессы на данном сроке после операции оставались достаточно активными (рис. 2). Фибробласты обнаруживали в среднем в количестве 180,11±8,47 в одном поле зрения, фиброциты — в количестве 99,49±8,25 в поле зрения. Такое соотношение активных и неактивных клеток (1,81) более благоприятно по сравнению со сроком наблюдения 3 месяца.

Ксеноперикардиальная пластина через 6 месяцев после имплантации полностью прорастала собственной соединительной тканью, никаких «пустот» между имплантатом и новообразованными волокнами не обнаруживалось. В окружающих имплантат тканях уменьшалось количество лимфоцитов и плазмоцитов до 50,05±5,51 в поле зрения и макрофагов — до 9,70±2,62 в поле зрения. Гигантские многоядерные клетки отсутствовали (табл. 2). Соотношение фибробластов и фиброцитов выгодно отличалось от зоны вокруг полипропиленового имплантата и составило 2,6. Итак, в зоне имплантации ксеноперикарда через 6 месяцев после вмешательства процессы роста соединительной ткани были очень активны (см. рис. 2).

Через 12 месяцев после операции на гистологических препаратах часть волокон полипропиленовой сетки была оплетена соединительнотканными волокнами, а часть лежала свободно в окружающих тканях. Во внутреннее пространство сетки врастали немногие коллагеновые волокна, и в результате вокруг них образовывались «пустоты» (рис. 3). Клеточный состав тканей, окружающих синтетический имплантат, по-прежнему был представлен фибробластами, фиброцитами, лимфоцитами, макрофагами и гигантскими клетками инородных тел. Количество лимфоцитов и плазмоцитов (в среднем 24,64±2,77 в поле зрения), макрофагов (25,85±2,24) и сохраняющихся клеток инородных тел (6,07±2,24) позволяло говорить о продолжающейся пролиферативной фазе воспаления. Соотношение фибробластов и фиброцитов составило 1,0, что свидетельствовало о слабых синтетических процессах в зоне операции.



А Б

Рис. 3. Состояние тканей в зоне имплантации ксеноперикарда (А) и синтетической сетки (Б) через 12 месяцев после операции (гематоксилин-эозин, х100)

Через год после операции ксеноперикардиальный имплантат полностью срастался с собственной соединительной тканью, и определить его границы не представлялось возможным (см. рис. 3). Волокна ксеноперикарда истончались и уступали место собственным коллагеновым и эластическим волокнам. Клеточные элементы, говорящие о наличии воспаления в окружающих ксеноперикард тканях (лимфоциты, плазмоциты и макрофаги), встречались единично в отдельных полях зрения. Гигантские многоядерные клетки не обнаруживались. Соотношение фиброцитов и фибробластов в данном случае было более благоприятным по сравнению с зоной вокруг синтетической сетки — 1,39. Это свидетельствует о том, что здесь продолжался достаточно активный рост соединительной ткани.

Все различия между количественными данными клеточного состава при имплантации полипропиленовой сетки и ксеноперикардиальной пластины статистически достоверны ($p<0,05$), кроме количества фиброцитов через 6 месяцев после операции ($p>0,05$).

Обсуждение. Эксперимент на животных показал, что полипропиленовая сетка при имплантации ее в ткани передней брюшной стенки вызывает выраженный воспалительный ответ, сохраняющийся в течение года после операции. Кроме того, волокна сетки не внедряются полностью в окружающую ткань, а остаются обособленными, что уменьшает механическую прочность передней брюшной стенки. Ксеноперикардиальный имплантат, в свою очередь, вызывает менее выраженный воспалительный ответ. В отдаленные сроки после операции воспалительные изменения в зоне имплантации не обнаруживаются. Взаимное расположение ксеноперикардиальных и собственных соединительнотканных волокон позволяет говорить о большей механической прочности передней брюшной стенки в зоне операции. Таким образом, результаты наших исследований противоречат данным о хорошей приживаемости полипропиленовой сетки при использовании ее для пластики грыжевых ворот [6] и подтверждают данные об образовании вокруг полипропиленового имплантата рубцовой капсулы [7]. Полученные данные согласуются и с результатами исследований, проведенных в Кемеровской государственной медицинской академии, в которых дана положительная оценка результатов использования ксеноперикарда в герниологии [8]. Кроме того, полученные экспериментальные данные нашли подтверждение в клинической практике, а именно: в отдаленные сроки после операции были получены образцы тканей из зоны пластики грыжевых ворот ксеноперикардиальной пластиной. На гистологических препаратах, изготовленных из таких образцов, ксеноперикард полностью срастался с собственными соединительными тканями, обеспечивая механическую прочность передней брюшной стенки [9, 10].

Заключение. Полипропиленовая сетка при имплантации ее в ткани передней брюшной стенки вызывает выраженный воспалительный ответ, а рост соединительной ткани вокруг нее не приводит к полному врастанию ее в окружающие ткани. В свою очередь, ксеноперикардиальная пластина вызывает менее выраженную воспалительную реакцию и лучше соединяется с собственной соединительной тканью, чем полипропиленовая сетка.

Ксеноперикард является более предпочтительным материалом для использования в герниологии, чем синтетическая сетка, так как он обеспечивает большую механическую прочность передней брюшной стенки в отдаленные сроки после операции.

Конфликт интересов. Работа выполнена по плану госбюджетной НИР кафедры анатомии человека «Разработка и применение ксеноматериалов» в рамках приоритетного направления научно-исследовательской деятельности Пензенского государственного университета на 2011–2015 гг. № 4 «Биомедицинский кластер».

Библиографический список

1. Биохимические аспекты рецидива послеоперационной грыжи после пластики комбинированным способом / В. И. Белоконев, З. В. Ковалева, С. Ю. Пушкин [и др.] // Герниология. 2004. № 3. С. 7–8.

2. Leber G. E., Garb J. L., Alexander A. I., Reed W. P. Long-term complicationsassociated with prosthetic repair of incisional hernias // Arch. Surg. 1998. Vol. 133. P. 378–382.

3. Agrawal A., Avill R. Mesh migration following repair of inguinal hernia: a case report and review of literature // Hernia. 2005. Vol. 29. P. 1–4.

4. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia / D. Shin, L. I. Lipshultz, M. Goldstein [et al.] //Ann. Surg. 2005. Vol. 241. P. 553–558.

5. Столяров М.С. Клинико-функциональная оценка пластики сонных артерий заплатой из ксеноперикарда, обработанного диэпоксисоединениями, при каротидной эндартерэктомии: автореф. дис. … канд. мед. наук. Новосибирск, 2008. 23 с.

6. Голота Е.А. Сравнительная оценка результатов операций у больных с послеоперационными вентральными грыжами с применением различных видов эксплантатов: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2007. 32 с.

7. Медведев А.Ю. Сравнительная оценка применения полипропиленовых и политетрафторэтиленовых имплантов при плановом устранении паховых грыж: автореф. дис. … канд. мед. наук. Тверь, 2009. 22 с.

8. Подолужный В.И., Гордеев М.С., Зайков И.Н., Кармадонов А.В. Клинико-экспериментальная оценка результатов использования модифицированного ксеноперикарда в герниологии // Медицина в Кузбассе. 2010. № 3. С. 26–29.

9. Калмин О.В., Федорова М.Г., Титова Е.В., Янгуразова Е.В., Никольский А.В. Сравнительная характеристика морфологических изменений передней брюшной стенки при имплантации ксеноперикардиального и полипропиленового протезов в отдаленные сроки после операции // Сб. науч. трудов XVIII межрегиональной науч.-практ. конф. памяти академика Н.Н. Бурденко. Пенза, 2012. С. 96–97.

10. Тканевая реакция на имплантацию сетки из мерсилена / Н.А. Сурков, С. А. Заринская, В.А. Виссарионов [и др.] // Анналы пласт., реконстр. и эстетич. хирургии. 2003. № 4. С. 68–75.

Translit

1. Biohimicheskie aspekty recidiva posleoperacionnoj gryzhi posle plastiki kombinirovannym sposobom / V.I. Belokonev, Z.V. Kovaleva, S. Ju. Pushkin [i dr.] // Gerniologija. 2004. № 3. S. 7–8.

2. Leber G.E., Garb J.L., Alexander A.I., Reed W.P. Long-term complicationsassociated with prosthetic repair of incisional hernias // Arch. Surg. 1998. Vol. 133. P. 378–382.

3. Agrawal A., Avill R. Mesh migration following repair of inguinal hernia: a case report and review of literature // Hernia. 2005. Vol. 29. P. 1–4.

4. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing vasal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia / D. Shin, L.I. Lipshultz, M. Goldstein [et al.] //Ann. Surg. 2005. Vol. 241. P. 553–558.

5. Stoljarov M.S. Kliniko-funkcional»naja ocenka plastiki sonnyh arterij zaplatoj iz ksenoperikarda, obrabotannogo dijepoksisoedinenijami, pri karotidnoj jendarterjektomii: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Novosibirsk, 2008. 23 s.

6. Golota E.A. Sravnitel»naja ocenka rezul»tatov operacij u bol»nyh s posleoperacionnymi ventral»nymi gryzhami s primeneniem razlichnyh vidov jeksplantatov: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 2007. 32 s.

7. Medvedev A.Ju. Sravnitel»naja ocenka primenenija polipropilenovyh i politetraftorjetilenovyh implantov pri planovom ustranenii pahovyh gryzh: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Tver», 2009. 22 s.

8. Podoluzhnyj V.I., Gordeev M.S., Zajkov I.N., Karmadonov A.V. Kliniko-jeksperimental»naja ocenka rezul»tatov ispol»zovanija modificirovannogo ksenoperikarda v gerniologii // Medicina v Kuzbasse. 2010. № 3. S. 26–29.

9. Kalmin O.V., Fedorova M.G., Titova E.V., Jangurazova E.V., Nikol»skij A.V. Sravnitel»naja harakteristika morfologicheskih izmenenij perednej brjushnoj stenki pri implantacii ksenoperikardial»nogo i polipropilenovogo protezov v otdalennye sroki posle operacii // Sb. nauch. trudov XVIII mezhregional»noj nauch.-prakt. konf. pamjati akademika N.N. Burdenko. Penza, 2012. S. 96–97.

10. Tkanevaja reakcija na implantaciju setki iz mersilena / H.A. Surkov, S. A. Zarinskaja, V.A. Vissarionov [i dr.] // Annaly plast., rekonstr. i jestetich. hirurgii. 2003. № 4. S. 68–75.

УДК 616.367–072.1–06: [616.366–003.7:616.364–06:612.357.64]:616–005.1-084-089.853 (045) Оригинальная статья

ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ПАПИЛЛОСФИНКТЕРОТОМИЧЕСКОЙ РАНЫ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА БОЛЬШОМ ДУОДЕНАЛЬНОМ СОСОЧКЕ ПРИ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗЕ

А.С. Толстокоров *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургии и онкологии ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук;* ***З.О. Саркисян*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Минздрава России, кафедра хирургии и онкологии ФПК и ППС, аспирант;* ***Е.М. Гоч*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра хирургии и онкологии ФПК и ППС, доцент, кандидат медицинских наук;* ***С. М. Скопец*** *— ОКБ г. Саратова, заведующий отделением эндоскопии;* ***С. А. Дергунова*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Минздрава России, кафедра хирургии и онкологии ФПК и ППС, ассистент, кандидат медицинских наук;* ***Д.Я. Рахнаев*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра хирургии и онкологии ФПК и ППС, ординатор.* ***Д. Параб*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра хирургии и онкологии ФПК и ППС, ординатор.*

PREVENTION OF PAPILLOSPHINCTEROTOMIC WOUND BLEEDING AFTER ENDOSCOPIC INTERVENTION ON MAJOR DUODENAL PAPILLA IN CHOLEDOCHOLITHIASIS

A.S. Tolstokorov *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***Z.O. Sarkisian*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Post-graduate;* ***E.M. Goch*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty,, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***S. M. Skopets*** *— Saratov Regional Clinical Hospital, Head of Department of Endoscopy;* ***S. A. Dergunova*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Assistant, Candidate of Medical Science;* ***D.Y. Rakhnayev*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Attending Physician;* ***D. Parab****– Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Surgery and Oncology of Raising Skills Faculty, Attending Physician.*

Дата поступления — 10.09.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Толстокоров А.С., Саркисян З.О., Гоч Е.М., Скопец С.М., Дергунова С.А., Рахнаев Д.Я., Параб Д. **Профилактика кровотечения из папиллосфинктеротомической раны после эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке при холедохолитиазе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 1012–1016.**

Цель: разработать новые способы профилактики кровотечения из папиллосфинктеротомической раны после эндоскопических вмешательств. *Материал и методы.* Проведен анализ результатов эндоскопических вмешательств больных, находившихся на лечении в областной клинической больнице г. Саратова в период с 2006 по 2010 г. Эндоскопическая папиллотомия и папиллосфинктеротомия выполнена у 250 пациентов. Кровотечение имело место в 21 (8,4%) случае. *Результаты.* Кровотечения из ПСТ или ПТ-раны возникают при самостоятельном отхождении конкрементов из ОЖП в двенадцатиперстную кишку. *Заключение.* На основании собственных наблюдений впервые предложен способ профилактики кровотечения из ПСТ-раны при холедохо-

литиазе: временная установка стента в дистальный отдел холедоха на 2–4 дня при многоэтапных эндоскопических операциях.

Ключевые слова: конкременты, эндоскопическая папиллотомия, холедохолитиаз.

***Tolstokorov A. S., Sarkisyan Z. O., Goch E. M., Skopets S. M., Dergunova S. A., Rakhnayev D. Y. Parab D.* Prevention of papillosphincterotomic wound bleeding after endoscopic intervention on major duodenal papilla in choledocholithiasis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 1012–1016.**

Objective of the study is to prevent bleeding from papillosphincterotomic wounds after endoscopic intervention. *Methods:* Analysis of the results of endoscopic intervention of patients receiving treatment at the Saratov regional hospital during the period from 2006 to 2010. Endoscopic papillotomy and papillosphincterotomy have been performed in 250 patients. Bleeding has been occurred in 21 (8.4%) of cases. *Results:* Bleeding from the PST or PT — wounds has occurred in self-discharge of CBD stones into duodenum. *Conclusion:* According to the observations, method of prevention of bleeding from PST-wound in choledocholithiasis has been proposed. It deals with the temporary installation of stent in the distal part of common bile duct for 2–4 days in multistage endoscopic operations.

Key words: stones, endoscopic papillotomy, choledocholithiasis.

Введение. В 1974 г. эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) была впервые выполнена в Германии L. Demling и M. Classen, а в Японии K. Kawai и соавт. Вначале эта операция воспринималась альтернативой для весьма ограниченного контингента больных обтурационной желтухой на почве резидуального холедохолитиаза с высокой степенью операционного риска [1].

Одним из частых осложнений чреспапиллярных эндоскопических вмешательств при холедохолитиазе является кровотечение из папиллосфинктеротомной (ПСТ) раны. По данным отечественных и зарубежных авторов оно составляет от 0,6 до 14,5% случаев [2].

А. М. Чихачев и соавт. [3] выявили следующие факторы риска, приводящие к развитию кровотечения из папиллосфинктеротомической раны: гипербилирубинемия выше 140 мкмоль/л.; длительный холестаз, который приводит к снижению образования факторов свертывания крови в печени; гипербилирубинемия любого уровня в сочетании с повышением уровня печеночных ферментов в 2,5 и более раз; гипертонический криз; сочетание факторов риска.

Б. С. Брискин и соавт. [4] связывают кровотечение после эндоскопической папиллотомии с длиной папиллотомной раны, которая не должна превышать 1,5–2,5 см. Субстратом для их возникновения в этом случае служат ветви общей печеночной и панкреатодуоденальных верхней и нижней артерий, которые образуют сплетения с большим количеством анастомозов в пространстве между общим желчным протоком (ОЖП) и стенкой двенадцатиперстной кишки. В интрамуральной части ОЖП описывают «a. superior» ампулы фотерова сосочка, которая встречается в 1% наблюдений. Её повреждение при папиллотомии приводит к обильным кровотечениям.

По данным M. L. Freeman, M. Classen и соавт. [5–8], кровотечение бывает интенсивным вследствие пересечения крупного артериального сосуда ретродуоденальной артерии, диаметр которой колеблется от 0,43 до 0,98 мм. Она может повреждаться при выполнении папиллотомии, т.к. в 4% случаев проходит по вершине большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Для остановки такого кровотечения в 11% случаев требуется «открытое» хирургическое вмешательство.

Цель исследования: разработать новые способы профилактики кровотечения из папиллосфинктеротомической раны после эндоскопических вмешательств.

Ответственный автор — Саркисян Захар Оганесович.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89272208036.
E-mail: zacharchik1@mail.ru

Методы. Материалом исследования послужили истории болезни 250 пациентов, находившихся на лечении в клинике хирургии и онкологии ФПК и ППС на базе областной клинической больницы г. Саратова в период с 2006 по 2010 г., которым была выполнена эндоскопическая папиллотомия и папиллосфинктеротомия. Исследование проводилось пациентам с холедохолитиазом, механической желтухой.

Все пациенты (250 человек) с холедохолитиазом и механической желтухой условно были разделены на три группы: I группа: пациенты, у которых уровень билирубина при госпитализации в стационар составлял 30–79 мкмоль/л (50 человек); II группа: пациенты, у которых уровень билирубина при госпитализации в стационар составлял 80–249 мкмоль/л (139 человек); III группа: пациенты, у которых уровень билирубина при госпитализации в стационар составлял 250–720 мкмоль/л (61 человек).

В течение 24 часов больным выполнялось эндоскопическое вмешательство в объеме: эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), эндоскопическая папиллотомия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), экстракция конкрементов.

Кровотечение отмечалось в 21 (8,4%) случае. Все больные с кровотечениями из ПСТ-раны были разделены на две группы: I — пациенты, у которых кровотечение из ПСТ-раны возникло во время эндоскопического вмешательства на большом дуоденальном сосочке (БДС); II — пациенты, у которых кровотечение из ПСТ-раны возникло через 24–48 часов после эндоскопического вмешательства. Данная группа была разделена на две подгруппы: IIA подгруппа: пациенты, у которых при ФЭГДС выявлено продолжающееся кровотечение из ПСТ-раны; IIB подгруппа: пациенты, у которых во время ФЭГДС выявлено состоявшееся кровотечение из ПСТ-раны.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием вычисления показателя экстенсивности и наглядности.

Результаты. При исследовании данных групп и подгрупп выявлено, что в I группе кровотечение из ПСТ-раны во время эндоскопического вмешательства возникло у трех (1,2%) пациентов. У двух (0,8%) пациентов кровотечение было остановлено с помощью коагуляции, а у одного (0,4%) пациента кровотечение из ПСТ-раны остановлено после открытого оперативного вмешательства.

В подгруппе IIA пяти (2%) пациентам кровотечение остановлено после открытого оперативного вмешательства, а у трех (1,2%) — путем коагуляции папиллотомной раны в сочетании с гемостатической терапией. При помощи гемостатической терапии кровотечение из ПСТ-раны удалось остановить у четы-

Таблица 1.

Зависимость частоты кровотечения из ПТ- и (или) ПСТ-раны от уровня общего билирубина в крови

Уровень общего билирубина в крови, мкмоль/л	Количество наблюдений	Количество случаев возникновения кровотечения из ПТ- и (или) ПСТ-раны	
		Абс.	%
30–79	50	0	0
80–200	97	21	21,6
201–720	103	0	0

Таблица 2

Зависимость кровотечения из ПТ и (или) ПСТ- раны от длины ПТ и (или) ПСТ- раны

Длина ПТ и (или) ПСТ-раны, см	Количество наблюдений	Количество случаев возникновения кровотечения			
		из ПТ-раны		из ПСТ-раны	
		Абс.	%	Абс.	%
0,5–1,0	144	4	2,8	7	4,9
1,0–1,5	97	2	2,1	8	8,2
>1,5	9	0	0	0	0

рех (1,6%) больных. Состоявшееся кровотечение из ПСТ-раны выявлено у 4 (1,6%) пациентов. Летальный исход констатирован у двух (0,8%) пациентов.

При анализе истории болезни пациентов с холедохолитиазом и механической желтухой выявлено, что у 133 (53,2%) пациентов длина ПСТ-раны составляла от 0,5 до 1 см, а у 87 (34,8%) пациентов от 1 до 1,5 см. У 9 (3,6%) пациентов длина ПСТ-раны была от 1,5 см и более. Кровотечение из ПСТ-раны возникло у 15 (6%) пациентов. У 7 (2,8%) из них длина ПСТ раны составила от 0,5 до 1 см, а у 8 (3,2%) пациентов от 1 до 1,5 см.

Кровотечение из ПСТ-раны выявлено у 6 (2,4%) пациентов. У четырех (1,6%) длина ПСТ- раны составила от 0,5 до 1 см, а у двух (0,8%) пациентов от 1 до 1,5 см.

Зависимость кровотечения из ПСТ-раны от ее длины и уровня общего билирубина в крови представлена в табл. 1–2.

У всех пациентов с кровотечениями из папиллотомной и папиллосфинктеротомической раны уровень общего билирубина составлял от 80 до 200 мкмоль/л.

При анализе летальных исходов установлено, что во время ФЭГДС кровотечение из луковицы двенадцатиперстной кишки ошибочно было принято за кровотечение из ПСТ-раны. Больным выполнено открытое оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, холедохотомия, дуоденотомия, прошивание ПСТ-раны. У данных пациентов во время эндоскопического вмешательства не обнаружено конкрементов в общем желчном протоке. Вероятно, имелось самостоятельное отхождение конкрементов до эндоскопического вмешательства.

Нами установлено, что многоэтапные эндоскопические операции на большом дуоденальном сосочке являются фактором риска развития кровотечения из ПСТ-раны у больных II группы.

Не всегда эндоскопическое удаление конкрементов из общего желчного протока можно осуществить одним этапом. Таким больным необходимо выполнять повторную эндоскопическую операцию спустя 2–4 дня. За этот промежуток времени конкременты самостоятельно отходят из общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку, а в результате травматизации ПТ или ПСТ-раны возникают кровотечения.

Причины, по которым выполнялись многоэтапные эндоскопические операции:

а) у двух (0,8%) пациентов после ЭПСТ возникали умеренные кровотечения, которые останавливались самостоятельно, в результате экстракция конкрементов откладывалась на 2–4 дня, так как возникала угроза кровотечения во время экстракции конкрементов;

б) у трех (1,8%) пациентов выявлена миграция конкрементов из общего желчного протока в левый или правый печеночные протоки, при миграции конкрементов в левый или правый печеночные протоки произвести экстракцию с помощью корзины Дормиа было невозможно. Эндоскопическая операция откладывалась на 2–4 дня, за это время возникали кровотечения из ПСТ-раны. После остановки кровотечения из ПСТ-раны больным была выполнена повторная ЭРПХГ, при которой конкрементов в общем желчном протоке выявлено не было;

в) 4 (1,6%) пациентам выполнена контактная литотрипсия крупных конкрементов общего желчного протока после предварительной ЭПСТ, осколки разрушенных конкрементов извлекались с помощью корзины Дормиа в двенадцатиперстную кишку. но в результате усиления перистальтики двенадцатиперстной кишки или риска возникновения кровотечения из ПСТ-раны экстракция осколков разрушенных конкрементов откладывалась на 2–4 дня.

При исследовании истории болезней шести (2,4%) пациентов с кровотечениями из ПТ-раны выявлено, что во время первого эндоскопического вмешательства на большом дуоденальном сосочке при выполнении ПТ и ЭРПХГ катетеризировать общий желчный проток не удалось. Эндоскопическая операция была отложена на 2–4 дня. За этот промежуток времени возникали кровотечения из ПТ-раны. После остановки кровотечения из ПТ-раны пациентам выполнили ЭРПХГ. Во время повторного эндоскопического вмешательства катетеризация общего желчного протока выполнялась без особого труда.

Таким образом, причиной кровотечения из ПТ-раны являлась её травматизация при отхождении конкрементов, а невозможность катетеризации общего желчного протока во время первого эндоскопического вмешательства была связана с тем, что имелся вколоченный конкремент в терминальном отделе общего желчного протока.

На основании собственного опыта нами впервые предложен способ профилактики кровотечения из ПСТ-раны при холедохолитиазе. Он заключается во временной установке стента в дистальный отдел холедоха на 2–4 дня при многоэтапных эндоскопических операциях.

Эндоскопическая операция по поводу холедохолитиаза начинается с катетеризации ампулы большого дуоденального сосочка (БДС). После катетеризации выполняют эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию (ЭРПХГ). Далее с помощью дугового папиллотома выполняют эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ). Если не удается извлечь все конкременты, то операцию заканчивают стентированием дистального отдела холедоха с помощью стента Biliary Stents, Pigtail Type, Model: PBD7z-1. 7fr. Многоэтапная эндоскопическая операция с установкой дистального стента холедоха (Biliary Stents, Pigtail Type, Model: PBD7z-1. 7fr.) выполнена 35 пациентам. Ни у одного больного кровотечения из ПСТ-раны не было.

При анализе результатов обследования у больных I группы (пациенты, у которых уровень билирубина при госпитализации в стационар составлял 30–79 мкмоль/л (50 человек)) выявлено, что у всех пациентов с разными сроками госпитализации в стационар показатели АЧТВ и ПТИ были в пределах нормы.

Во II группе (пациенты, у которых уровень билирубина при госпитализации в стационар составлял 80–249 мкмоль/л (139 человек)) выявлено, что у пациентов, у которых сроки госпитализации составили от 1 до 7 суток, показатели АЧТВ были увеличены, а ПТИ снижены у 15 (27,7%) человек. При дуоденоскопии желчи в просвете двенадцатиперстной кишки не выявлено у 6 (11,1%) пациентов. При сроках госпитализации в стационар от 8 до 14 суток показатели АЧТВ были увеличены, а ПТИ снижены у 24 (35,8%) человек. Во время дуоденоскопии у 8 (11,9%) больных со сниженными показателями ПТИ и увеличенными показателями АЧТВ в просвете двенадцатиперстной кишки желчи не выявлено. У пациентов, сроки госпитализации которых составляли от 15 до 30 суток, показатели ПТИ были снижены, а АЧТВ увеличены у пяти (27,7%). При дуоденоскопии пациентов со сниженными показателями ПТИ и увеличенными показателями АЧТВ в просвете двенадцатиперстной кишки желчи не выявлено у одного (5,5%).

В III группе (пациенты, у которых уровень билирубина при госпитализации в стационар составлял 250–720 мкмоль/л (61 человек)) выявлено, что у больных, сроки госпитализации которых составляли от 1 до 7 суток, показатели АЧТВ были увеличены, а ПТИ снижены у пяти (33,3%). При дуоденоскопии желчи в просвете двенадцатиперстной кишки не выявлено у троих (20%). У пациентов со сроками госпитализации в стационар от 8 до 14 суток показатели АЧТВ были увеличены, а ПТИ снижены у девяти (34,6%). Во время дуоденоскопии у пяти (19,3%) пациентов со сниженными показателями ПТИ и увеличенными показателями АЧТВ желчи в просвете двенадцатиперстной кишки не выявлено. У пациентов, сроки госпитализации которых составляли от 15 до 30 суток, показатели АЧТВ были увеличены, а ПТИ снижены у восьми (40%). При дуоденоскопии пациентов со сниженными показателями ПТИ и увеличенными показателями АЧТВ в просвете двенадцатиперстной кишки желчи не выявлено у четырех (20%).

При анализе результатов обследования больных II и III группы выявлено, что показатели АЧТВ были увеличены, а ПТИ снижены у 66 (33%), из них у 27 (13,5%) желчь в двенадцатиперстной кишке отсутствовала. У 25 (12,5%) при отсутствии желчи в двенадцатиперстной кишке показатели АЧТВ и ПТИ были в норме.

У пациентов с кровотечением из ПСТ- и ПТ-раны уровень билирубина составлял от 80 до 200 мкмоль/л. АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и ПТИ (gротромбиновый индекс) при поступлении были в пределах нормы.

Обсуждение. Таким образом, в зависимости от причин развития кровотечения у больных после эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке можно выделить две большие группы. К первой группе будут относиться больные, кровотечения у которых возникли во время эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке. Причинами кровотечения у первой группы больных явились пересечения крупного артериального сосуда ретродуоденальной артерии [1, 2] или папиллотомные раны, которые превышают 1,5–2,5 см [3].

В целях профилактики кровотечения не всегда рекомендуется одномоментно выполнять оперативные приемы сразу после выполнения эндоскопической папиллотомии, проводя их в более поздние сроки [5, 6].

S. Sherman и соавт. [8] объясняют развитие кровотечения наличием выраженного воспалительного процесса в большом сосочке двенадцатиперстной кишки.

Вторую группу составили пациенты, у которых кровотечение из ПСТ-раны возникло через 24–48 часов после эндоскопического вмешательства.

Влияние субъективного фактора на результативность дооперационной ЭРХПГ показано E. Taylor [6]. Конкременты в общем желчным протоке были выявлены при ЭРХПГ у 12 (71%) из 17 пациентов с подозрением на холедохолитиаз. Во время всех 12 процедур эндоскопист выполнил ЭПСТ с экстракцией конкрементов и сообщил о полной санации общего желчного протока. Интраоперационная лапароскопическая холангиография (ИЛХ) обнаружила холедохолитиаз у 4 из 12 пациентов. Общий желчный проток был успешно санирован лапароскопически у 3 пациентов, в четвертом случае пришлось перейти к открытой операции. Авторы считают, что даже после предположительно успешной дооперационной эндоскопической санации желчных путей у многих пациентов (в их серии у 33%) на этапе выполнения лапароскопической холецистэктомии все еще имеется холедохолитиаз.

По данным P. B. Cotton и соавт [7], при дозированных повторных папиллосфинктеротомиях риск кровотечения выше.

На основании изложенного можно установить, что причиной кровотечения из ПСТ-раны у больных второй группы могут быть конкременты, которые при самостоятельном отхождении из ОЖП в двенадцатиперстную кишку вызывают кровотечения из ПСТ-раны, поэтому даже при дозированных повторных папиллосфинктеротомиях возникают кровотечения.

Заключение. Для профилактики кровотечения из ПСТ-раны больным второй группы необходимо установить временный дистальный стент.

Пациентов, которым во время эндоскопического вмешательства не удалось катетеризировать общий желчный проток даже после ЭПТ, необходимо отнести в группу риска, так как у них имеется вколоченный конкремент дистального отдела общего желчного протока, который при отхождении может привести к травматизации ПТ-раны и к развитию кровотечения. Данные пациенты должны оставаться под наблюдением дежурного хирурга. Им необходимо выполнить ФЭГДС через 5–6 часов после эндоскопического вмешательства.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России. Номер государственной регистрации 01200959762. Имеется патент на изобретение № 2458636 «Способ профилактики кровотечения из папиллосфинктеротомической раны после многоэтапной эндоскопической операции при холедохолитиазе».

Библиографический список

1. Осложнения эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных доброкачественными заболеваниями желчных протоков / С. В. Тарасенко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. 2009. Т. 15, № 1. С. 21–26.

2. Руководство по хирургии желчных путей / под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. М., 2009. С. 320–321.

3. Кровотечение после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке / А.М. Чихачев и [др.] // Uro Bel. URL: Uro Web.ru

4. Осложнения эндоскопической папиллотомии и их морфологическая основа / Б.С. Брискин [и др.] //Анналы хирургической гепатологии. 2005. Т. 10, № 1. С. 91–98.

5. Настащенко И.Л., Довбенко О.В. Эндоскопическая папиллотомия // Эндоскопическая хирургия. 2002. № 6. С. 48–52.

6. Факторы, влияющие на результаты эндоскопических транспапиллярных вмешательств у больных с холедохолитиазом и стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки / В.И. Малярчук. [и др.] // Эндоскопическая хирургия. 2005. № 2. С. 30–39.

7. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P.B. Cotton, G. Lehman, J.A. Vennes [et al.] // Gastrointest. Endosc. 1991. Vol. 37. P. 383–391.

8. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M.L. Freeman, D.B. Nelson, S. Sherman [et al.] // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 909–918.

Translit

1. Oslozhnenija jendoskopicheskih transpapilljarnyh vmeshatel»stv u bol»nyh dobrokachestvennymi zabolevanijami zhelchnyh protokov / S. V. Tarasenko [i dr.] // Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2009. T. 15, № 1. S. 21–26.

2. Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putej / pod red. Je.I. Gal»perina, P.S. Vetsheva. M., 2009. S. 320–321.

3. Krovotechenie posle jendoskopicheskih manipuljacij na bol»shom duodenal»nom sosochke / A.M. Chihachev i [dr.] // Uro Bel. URL: Uro Web.ru

4. Oslozhnenija jendoskopicheskoj papillotomii i ih morfologicheskaja osnova / B.S. Briskin [i dr.] //Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 2005. T. 10, № 1. S. 91–98.

5. Nastawenko I.L., Dovbenko O.V. Jendoskopicheskaja papillotomija // Jendoskopicheskaja hirurgija. 2002. № 6. S. 48–52.

6. Faktory, vlijajuwie na rezul»taty jendoskopicheskih transpapilljarnyh vmeshatel»stv u bol»nyh s holedoholitiazom i stenozom bol»shogo sosochka dvenadcatiperstnoj kishki / V.I. Maljarchuk. [i dr.] // Jendoskopicheskaja hirurgija. 2005. № 2. S. 30–39.

7. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P.B. Cotton, G. Lehman, J.A. Vennes [et al.] // Gastrointest. Endosc. 1991. Vol. 37. P. 383–391.

8. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M.L. Freeman, D.B. Nelson, S. Sherman [et al.] // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 909–918.

УДК 614.2:378:001.8 (045)

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

А.А. Протопопов *— ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, проректор по учебной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии, профессор, доктор медицинских наук;* ***М.В. Еругина —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, проректор по лечебной работе, заведующая кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права, доцент, доктор медицинских наук;* ***Н.Г. Коршевер —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права, профессор, доктор медицинских наук;* ***С. А. Сидельников —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МинздраваРоссии, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, доцент, кандидат медицинских наук;* ***Е.В. Завалева —*** *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Мингздрава России, ординатор кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права.*

METHODOLOGICAL ASPECTS OF HEALTH CARE PROFESSIONALS TRAINING

A.A. Protopopov *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Vice-Rector, Department of Faculty Pediatrics, Professor, Doctor of Medical Sciences;* ***M.V. Erugina*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Vice-Rector, Head of Department of Health Service Organization, Public Health and Medical Law, Assistant Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.G. Korshever*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Health Care Organization, Public Health and Medical Law, Professor, Doctor of Medical Science;* ***S. A. Sidelnikov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Mobilization and Disaster Medicine, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* **E.V. Zavaleva** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Health Care Organization, Public Health and Medical Law, Post-Graduate.*

Дата поступления — 25.10.12 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Протопопов А.А., Еругина М.В., Коршевер Н.Г., Сидельников С. А., Завалева Е.В. **Методологические аспекты профессиональной подготовки организаторов здравоохранения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 1017–1022.**

Обоснована необходимость реализации принципов и положений теории систем и исследований, проведенных на базе этой методологии, для оптимизации процесса профессиональной подготовки организаторов здравоохранения. Использованы методы теоретико-методологического анализа научной литературы, изучения служебной и медицинской документации, социологического исследования специалистов в области управления здравоохранением, врачей и должностных лиц администрации одного из муниципальных районов.

Ключевые слова: профессиональная подготовка, организаторы здравоохранения, методология, теория систем.

Protopopov F.F., Erugina M.V., Korshever N.G., Sidelnikov S. A., **Zavaleva E.V. Methodological aspects of health care professionals training // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 1017–1022.**

The research goal is to prove the necessity of realization of principles and provisions of the theory of systems and research conducted on the basis of the methodology to optimize the process of health care professionals training. Methods of theoretical and methodological analysis of scientific literature, study of office and medical documentation, social investigation of experts in the field of health care management, doctors and officials of administration of one of the municipal areas have been used.

Key words: professional training, health care organizers, methodology, theory of systems.

Актуальность оптимизации профессиональной подготовки организаторов здравоохранения не вызывает сомнений. Чрезвычайно важным представляется обоснование методологии такой оптимизации. Плодотворно рассмотреть две стороны решения данной проблемы, имеющие отношение к теоретической и практической методологии. Теоретическая — это философия, в определенном смысле идеология осуществления профессиональной подготовки, которая, по всей вероятности, должна быть представлена базовыми принципами и положениями общенаучных, педагогических, медицинских, экономических и ряда других теорий. Практическая методология — это программы или алгоритмы, наборы приемов и способов того, как достичь желаемой практической цели и не погрешить против истины, или того, что мы считаем истинным знанием. Разделение методологии на эти два вида достаточно условно. Они, конечно же, должны выступать единым фронтом достижения целей обучения специалистов в области управления здравоохранением, гармонично сочетаться.

Анализ литературы и практика различных видов сложной и многоплановой деятельности, в том числе охраны здоровья населения, подтверждают высокую эффективность использования в качестве методологии их оптимизации принципов и положений теории систем [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Более того, использование такой словесной конструкции, как системный подход, в последнее время стало популярным и даже модным. Она сопровождает выступления большого числа руководителей, в том числе здравоохранения, достаточно высокого ранга. В то же время педагогический опыт свидетельствует, что далеко не все организаторы здравоохранения понимают суть теории систем. В связи с этим в рамках профессиональной подготовки изучению данного вопроса должно уделяться большое внимание. При этом под системным подходом следует понимать направление методоло-

Ответственный автор — Коршевер Натан Григорьевич.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89053843504.
E-mail: korshever@bk.ru; ssidelnikov@mail.ru

гии специального научного познания и социальной практики, в основе которого лежит исследование объектов как систем.

Вместе с тем Н.А. Ардаматский [7] справедливо отмечает, что системный подход невозможно внедрить приказом с любой жесткостью контроля его исполнения. В решении этой важной проблемы имеются немалые трудности. Как руководители, так и исполнители должны увидеть положительные перспективы использования данного методологического обеспечения своей деятельности, его большой смысл.

С этих позиций целесообразно проанализировать возможности реализации в процессе профессиональной подготовки организаторов здравоохранения, в частности, на кафедре организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права (ОЗД) ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России (СГМУ), такой методологической базы, как теория систем, а также результатов проведенных на ее основе научных исследований.

Проведены теоретико-методологический анализ научной литературы, изучение документации Министерства здравоохранения (отчетов за 2006–2010 гг.), 16 лечебно-профилактических организаций Саратовской области, кафедры ОЗД, отзывов на выпускников СГМУ, полученных в 2010–2011 гг., анонимный ретроспективный опрос по специально разработанной анкете 14 лиц профессорско-преподавательского состава кафедры ОЗД, 216 врачей, обучающихся на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов по специальности «Организация здравоохранения и общественное здоровье», 93 врачей одного из муниципальных районов, а также 9 должностных лиц администрации этого района.

Установлено, что в учебном процессе на кафедре ОЗД для эффективного усвоения вопросов менеджмента в здравоохранении, как правило, используется вариант системного подхода, когда большое внимание уделяется информационному обмену и анализируется кибернетическая система управления — орган и объект управления, связи между ними, внешней средой и суперсистемой, возможные помехи [8, 9, 10].

В рассматриваемой кибернетической системе профессиональной подготовки орган управления — преподаватель, а объект управления — слушатели (специалисты в области управления здравоохранением), обучающиеся на циклах первичной переподготовки, общего и тематического усовершенствования.

От преподавателя по каналу прямой связи осуществляется подача учебной информации объекту управления. Разумеется, качество информации определяется опытом работы и уровнем подготовки каждого преподавателя. Здесь возрастает значение проводимой в вузе методической работы на всех ее уровнях, в том числе на кафедре. Поступление информации должно носить не только объяснительно-иллюстративный, но и проблемный характер, когда преподаватель ставит перед слушателями нестандартную творческую задачу, побуждает к поиску и приобретению новых знаний. Проводятся, например, деловые игры («Стратегия принятия управленческих решений», «Защита прав участников лечебного процесса», «Оценка эффективности правовых, организационных и психологических критериев управления конфликтами»), успешно используются разработанные учебные пособия, в которых предлагается решить десятки ситуационных задач, имеющих непосредственное отношение к проблемам практического здравоохранения.

По каналу обратной связи преподаватель получает информацию о состоянии объекта управления (слушателя), сравнивает уровень его знаний с желаемым, учитывает мнение обучаемых и вырабатывает решение, которое по каналу прямой связи передается слушателю и т.д. Так, результаты анкетирования слушателей показали, что большинство из них хорошо владеют персональным компьютером и хотели бы обучаться с использованием дистанционных образовательных технологий. Пожелание обучаемых реализовано, например, при проведении цикла тематического усовершенствования «Экспертиза временной нетрудоспособости» — в течение 36 часов (из 72) учебный материал представляется в виде лекций дистанционно, остальное время отводится практическим занятиям и итоговому тестированию. Кроме того, учебно-методические комплексы изучаемых организаторами здравоохранения дисциплин в полном объеме представлены на электронном образовательном портале СГМУ, что, безусловно, позитивно сказывается на эффективности их профессиональной подготовки.

Орган управления и объект управления находятся не изолированно, а в среде, которая иногда пассивно, а зачастую активно влияет на достижение целей обучения. На каналы связи действуют помехи, а вся система входит в некую суперсистему и взаимосвязана с другими системами. Помехами в канале прямой связи могут быть недостатки в содержании учебно-методической литературы, оснащение учебных аудиторий устаревшим оборудованием и др., в канале обратной связи — использование неэффективных методов контроля обучения. Эти факторы необходимо анализировать и учитывать при организации учебного процесса.

Кроме данного варианта системного подхода, представляется перспективным проанализировать опыт использования в учебном процессе принципов и положений теории функциональных систем П.К. Анохина, которая хотя изначально была обоснована и реализована в рамках нейрофизиологии, но уже апробирована в различных областях знания, даже при обеспечении экологической безопасности планеты, наиболее близка именно медикам как по сути, так и терминологически [11, 12, 13].

Действительно, многие системы, в том числе здравоохранения и профессиональной подготовки специалистов в области управления им, функционируют, то есть в них происходят изменения и выполняются действия, ведущие к получению некоторых результатов и достижению определенных целей. Поэтому деятельность любой кафедры университета, в том числе ОЗД, можно представить в виде функциональной системы.

Здесь реализуется фундаментальный принцип общей теории систем изоморфизма — все функциональные системы (так же как и кибернетические) независимо от уровня своей организации и количества составляющих их компонентов, имеют одну и ту же функциональную архитектуру. Рассматривая начальную стадию функционирования системы эфферентного синтеза, остановимся на каждом из ее компонентов. Так, в рамках пускового стимула при

организации учебного процесса анализируется нормативное правовое поле и деятельности кафедры, и медицинского обслуживания населения.

При изучении обстановочной афферентации — воздействия совокупности условий, составляющих конкретную обстановку, в которой происходит профессиональная подготовка организаторов здравоохранения, особое внимание уделяется учебно-материальной базе, что позволяет в плановом порядке поддерживать ее на достаточном уровне.

Важнейшее значение уделяется анализу блока мотивации как слушателей, так и профессорско-преподавательского состава. Исследование мотивации последних показало, что эта характеристика весьма разнообразна и во многом определяет индивидуальный стиль деятельности каждого педагога. Что же касается структуры мотивационной сферы организаторов здравоохранения, то здесь приоритетны: возможность наиболее полной реализации именно в данной деятельности; интересная работа, заставляющая развивать свои способности и связанная с людьми, которые нравятся, признание и одобрение ее хорошего выполнения. В наименьшей степени слушателей привлекают значительные дополнительные льготы, возможности продвижения по служебной лестнице, хороший заработок и оплата, связанная с результатами труда.

Анализ блока профессиональной подготовленности осуществляется на кафедре также по двум направлениям: с одной стороны, педагогического мастерства профессорско-преподавательского состава; с другой, уровня базовых знаний обучаемых. Эти данные постоянно анализируются как на кафедре, так и в управлении обеспечения качества образовательной деятельности вуза.

Начальная стадия функционирования системы обеспечивает постановку целей профессиональной подготовки или деятельности, достижению которых посвящается вся дальнейшая логика функционирования, и завершается принятием соответствующих решений.

По своей сути принятие решения означает ограничение степеней свободы деятельности системы и выбор линии эффективного действия. Это определенный курс действий, выбранный руководителем из возможных вариантов (выбор альтернативы), направленный на достижение тех или иных целей организации. В связи с тем, что для организатора здравоохранения любого ранга принятие управленческого решения — основной вид продукции, конечный результат его деятельности и важная составляющая искусства руководства коллективом, особое внимание уделяется обучению этому с системных позиций. Так, изучаются: свойства, определяющие качество принимаемого решения (конкретность, полномочность и правомерность, своевременность, обоснованность, эффективность и экономичность, непротиворечивость, простота и точность, оптимальность, надежность, реальная осуществимость, гибкость, подвижность) и факторы, на него влияющие (личностные оценки руководителя, определенность, риск, неопределенность, время и изменяющаяся среда, информационные ограничения, поведенческие ограничения, негативные последствия, взаимозависимость решений). Слушатели рассматривают виды решений путем использования нескольких предлагаемых классификаций, в зависимости от ряда критериев (длительности и характера действия; степени обязательности; формы принятия; содержания; степени структурированности), отдавая предпочтение способу выработки, позволяющему выделить интуитивные, адаптационные (на основе суждения), рациональные (аналитические). Последний вид опирается на объективную логику и рассматривает принятие решения как процесс, состоящий из нескольких взаимосвязанных шагов: диагностики проблемы; определения ограничений, критериев и альтернатив; их оценки; окончательного выбора.

Чрезвычайно важно предвидение потребного результата обучения и профессиональной деятельности (акцептора). При этом не менее важно представлять, каким образом выполняют свои служебные обязанности обучаемые (по результатам оценки уровня теоретических знаний, практических навыков, способности к прогнозированию, в том числе путем целенаправленного анкетирования перед началом цикла). Это дает и стимул научным исследованиям, проводимым профессорско-преподавательским составом и обучаемыми. Получаемые интересные результаты позволяют оптимизировать учебный процесс следующим образом. Во-первых, известно истинное положение дел, что дает возможность выявлять и реализовать актуальные направления профессиональной подготовки организаторов здравоохранения. Во-вторых, с позиций системного подхода многокомпонентному действию — непосредственному усвоению слушателями теоретических знаний и приобретению практических навыков (стадия эфферентного синтеза) предшествует формирование исполнительных актов в виде определенных комплексов центрального возбуждения, когда происходит программирование основных параметров будущего результата, что оформляется в виде соответствующих документов учебно-методических комплексов кафедры и определяет пути, средства и темп достижения конечной цели функционирования системы.

Все этапы достижения результата обучения — системообразующего фактора на кафедре постоянно оцениваются за счет обратной афферентации. Если последняя не несет полноценной информации об оптимальном уровне результата, и его параметры не соответствуют планируемым свойствам, возникает ориентировочно-исследовательская реакция, деятельность кафедры перестраивается, принимается новое решение, функционирование системы осуществляется в новом, необходимом для удовлетворения исходной потребности, направлении. При этом уже в течение ряда лет успешно используется опыт контроля успешности познавательного процесса с разделением обучаемых на 4 группы: усвоившие всю информацию (А); не усвоившие определенную часть информации одинакового содержания (Б); не усвоившие определенную долю информации различного содержания (В); полностью не усвоившие материал (Г). Лица группы «Б» нуждаются в коррекции обучения — групповых консультациях. Слушателям групп «В» и «Г» должна быть оказана целенаправленная индивидуальная помощь.

Система обучения на кафедре не является изолированной. Аналогичные системы имеют место на других кафедрах медицинского университета. Их взаимодействие в процессе профессионального обучения организаторов здравоохранения происходит по принципу иерархии, когда в общей суперсистеме овладения профессией всего вуза все другие системы выстраиваются в определенном иерархическом порядке в зависимости от результатов их деятельности. При этом реализуется принцип мультипара-

метрического взаимодействия, когда какие-либо изменения уровня функционирования одной системы (кафедры) немедленно сказываются на деятельности других и всей суперсистемы (вуза).

Эффективность функционирования суперсистемы вуза во многом зависит от того, какая кафедра (система) выполняет доминирующую роль и интегрирует результаты деятельности других подразделений. Кафедра ОЗД для рассматриваемой категории обучаемых естественно является таковой как по сути преподаваемых вопросов, так и по объединяющей роли, которую она выполняет при проведении занятий. По всей вероятности, такая роль должна быть реализована и при внедрении в профессиональную подготовку специалистов по управлению здравоохранением элементов симуляционного обучения, которое в настоящее время признается чрезвычайно актуальным, особенно в медицинском образовании [14, 15]. При этом представляется перспективным привлекать организаторов здравоохранения к занятиям, которые проводятся в симуляционном центре с клиницистами, с целью совместного решения задач, требующих принятия и организационных решений.

Системный подход подразумевает и взаимодействие кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права с аналогичными системами других вузов города и страны. Особенно тесная связь осуществляется с ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России — как по педагогическим вопросам, так и обсуждению результатов проводимых научных исследований. Например, именно на базе этого вуза в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Медобразование-2012» при активном участии ученых СГМУ были приняты важные решения по вопросам профессиональной подготовки специалистов в области управления здравоохранением.

Системный подход дает возможность не только целенаправленно анализировать профессиональную подготовку организаторов здравоохранения, но и реализовать в этом процессе результаты проводимых на базе данной методологии научных исследований проблем сохранения, укрепления и восстановления здоровья населения,

Так, одной из актуальных проблем охраны здоровья населения является организация соответствующего межсекторального взаимодействия (и это важнейшая рекомендация ВОЗ), которая, безусловно, должна найти отражение в профессиональной подготовке специалистов в области управления здравоохранением. Вместе с тем практическое решение данной проблемы зачастую носит декларативный характер и нуждается в дальнейшем научном обосновании.

В учебном процессе на кафедре ОЗД СГМУ используются результаты исследования межсекторального взаимодействия по вопросам охраны здоровья населения, проведенные также с реализацией одного из основных принципов системного подхода — иерархического взаимосодействия. Так, на уровне, например, муниципального района уточнен перечень заинтересованных секторов, оценено взаимодействие с каждым из них руководителей здравоохранения, а также определены значимость и удельный вес соответствующей деятельности должностных лиц администрации. При этом учтены результаты практики охраны здоровья населения, исследования мнения врачей-организаторов, а также представителей самой администрации.

В процессе профессиональной подготовки слушатели с интересом знакомятся с данными, характеризующими детерминанты здоровья. При этом им представляется не только групповая значимость (как это было принято ранее) образа жизни или социально-экономического неравенства, но и целенаправленно рассматриваются выявленный широкий спектр из почти сорока детерминант, результаты определения важности в баллах каждой и, кроме того, значимости и удельного веса различных мер воздействия на них в общей системе охраны здоровья населения.

Такой подход позволил, во-первых, дать характеристику организации межсекторального взаимодействия, в частности, в г. Саратове и муниципальных районах Саратовской области, которая описывается 12-ю действиями, отражающими стадии функционирования соответствующей системы с учетом приоритета в отношении системообразующего фактора, то есть результата охраны здоровья населения. Во-вторых, дал возможность определить информативные критерии межсекторального взаимодействия по вопросам охраны здоровья населения, что, в свою очередь, позволило уже на базе положений теории принятия решений сконструировать способ оценки его успешности: определить высокий, средний и низкий уровень каждого показателя, коэффициенты значимости и модельные варианты («отлично», «хорошо», удовлетворительно» и «неудовлетворительно»).

Рассмотрение межсекторального взаимодействия по вопросам охраны здоровья населения с позиций теории систем дает возможность использовать методы математико-аналитического, экспериментального моделирования, в полной мере реализовать преимущества ЭВМ — обоснована автоматизация рассматриваемого способа на базе программной системы 1С: Предприятие, что позволяет осуществлять оценку работы по охране здоровья населения не только в одном, а в любом числе территориальных образований.

Существенным достоинством разработанного способа является то, что с его помощью возможно проведение анализа причин получения конкретной оценки, так как он показывает, за счет каких информативных критериев (особенно с максимальной величиной коэффициента значимости) она выставлена, а значит позволяет принимать эффективные решения и давать целенаправленные управленческие корригирующие рекомендации, то есть реализуется еще один принцип системного подхода, а именно мультипараметрического взаимодействия.

На базе данного способа спроектирована технология оптимизации межсекторального взаимодействия по вопросам охраны здоровья населения, включающая следующие элементы: первичную оценку; проведение соответствующих корригирующих мероприятий; динамическую оценку и т.д. Естественно, что содержание подобной коррекции зависит от результатов оценки — благоприятной или неблагоприятной. Перечень направлений и значимость проведения 23-х обоснованных в исследовании мероприятий также предлагаются обучаемым.

Еще одной актуальной проблемой здравоохранения является формирование его кадрового потенциала, на которое существенное влияние оказывает успешность адаптации выпускников медицинских вузов к условиям самостоятельной профессиональной

деятельности. К сожалению, изучение вопросов управления такой адаптацией зачастую остается за рамками циклов профессиональной подготовки врачей-организаторов. Возможно потому, что закономерности этого процесса недостаточно исследованы. Попытка ликвидации данного пробела была осуществлена также на основе методологии теории систем.

Полученные результаты, в частности данные анализа отчетов Министерства здравоохранения Саратовской области, показали, что декларируемое в практическом здравоохранении управление профессиональным становлением и адаптацией выпускников медицинских вузов не имело объективного подтверждения, зачастую ограничивалось констатацией числа уволенных с работы за год — в среднем 13%. При этом причины увольнения молодых врачей и их дальнейшая «судьба» целенаправленно не анализировались.

По данным анкетирования врачебного состава, в течение первого года самостоятельной врачебной деятельности кардинально сменили свою профессию 17,3% молодого врачебного пополнения, за три года — 22,3%. При этом одной из основных причин такого положения послужила неэффективная адаптация.

В лечебно-профилактических организациях вообще не составлялся такой документ оперативного управления, как адаптационная программа, а планы становления в должности носили формальный характер. Не осуществлялось структурное закрепление функций управления адаптацией за лицами из числа руководящего состава, не получало документального отражения наставничество. Формальными были и отзывы на выпускников, получаемые нашим университетом.

Реализация в исследовании системного подхода дала возможность установить закономерности функционирования системы адаптации выпускников медицинских вузов к условиям самостоятельной профессиональной деятельности, в частности:

— комплексный адаптационный фактор — определено 16 условий профессиональной деятельности, к которым необходимо приспособиться, и их значимость;

— 10-летнюю динамику (после окончания вуза) мотивации на выполнение врачебного долга и структуры мотивационной сферы — оценено 23 мотива продвижения по служебной лестнице, формирования социально-психологических отношений, уровня профессиональной компетентности, заболеваемости, веса тела, физической подготовленности, функционального состояния организма, успешности профессиональной деятельности, а также значимость 19 возможных факторов и сорока особенностей личности, ее снижающих;

— характеристику врачей, испытывающих значительные трудности адаптации, так называемых «отстающих», описаны 27 соответствующих проявлений;

— показатели оценки стадий, уровня и длительности адаптации (объективные — 12 и субъективные — 9), которые позволили определить средние сроки профессиональной, организационной, социально-психологической и психофизиологической адаптации — 3,6; 3,1; 2,4; 2,6 года соответственно;

— структуру адаптации в зависимости от ее типа: производственная и внепроизводственная; первичная и вторичная; активная и пассивная; прогрессивная и регрессивная; конформизм, мимикрия, адаптивный индивидуализм и отрицание;

— особенности рассматриваемой адаптации в зависимости от вида врачебной деятельности — организаторской, терапевтической, хирургической.

Кроме того, определена структура стратегии вторичной адаптации, то есть уже опытных организаторов здравоохранения (выжидательная, критическая, традиционная и рациональная — 27, 18, 15 и 40% соответственно).

Установлены 9-ть целей управления адаптацией. Обоснованы четыре этапа организационного обеспечения этого процесса и их содержание. Предложен перечень возможных мероприятий, которые целесообразно проводить для того, чтобы повысить успешность адаптации.

На базе тех же методов теории принятия решений, что и в случае с межсекторальным взаимодействием по вопросам охраны здоровья населения, сконструирован многокритериальный способ оценки индивидуальной успешности адаптации выпускников медицинских вузов к условиям самостоятельной профессиональной деятельности и спроектирована соответствующая технология оптимизации управления этим процессом.

Полученные материалы реализуются при профессиональной подготовке врачей-организаторов на кафедре ОЗД СГМУ при изучении вопросов персонального менеджмента в здравоохранении.

Для повышения уровня профессиональной подготовленности специалистов в области управления здравоохранением необходимо не только вооружать их готовыми административными (организационно-управленческими) инструментами, в качестве которых выступают представленные примеры технологий оптимизации, но и обучать слушателей их разрабатывать для различных направлений своей деятельности прямо на занятиях.

Такие организационно-управленческие инструменты, с одной стороны, выполняют функции определения проблемных ситуаций, выявления причин их возникновения и определения позитивных путей решения, с другой, дают возможность осуществлять мониторинг деятельности систем, заинтересованных в охране здоровья населения.

Таким образом, педагогический опыт, результаты проведенного анонимного анкетирования обучаемых организаторов здравоохранения и профессорско-преподавательского состава свидетельствуют о том, что качество усвоения учебных вопросов значимо повышается, если при их освещении используются принципы и положения теории систем, а также результаты проведенных на базе данной методологии научных исследований.

Библиографический список

1. Бабенко А.И., Пушкарев О.В. Комплексная оценка эффективности здравоохранения: методологический подход и критерии // Пробл. соц. гиг., здравоохр. и истории мед. 2007. № 6. С. 3–5.

2. Водяненко И.М. Медико-организационные аспекты совершенствования лечебно-профилактической помощи сельскому населению в условиях реформы здравоохранения (на модели Саратовской области). СПб.; Саратов: Изд-во Ориент, 2000. 174 с.

3. Вялков А.И. Социально-гигиеническое обоснование реформы здравоохранения на территориальном уровне (на примере Хабаровского края): автореф. дис. … канд. мед. Наук. М., 1994. 25 с.

4. Гриненко О.А. Научное обоснование совершенствования организации оказания высокотехнологичных видов хирургической помощи взрослому населению, проживающему

вне административных центров регионов: автореф. дис. … д-ра мед. наук. СПб., 2008. 38 с.

5. Лузан С. Г. Организация межсекториальной деятельности Центральной районной больницы: автореф. … канд. мед. наук. М., 1996. 24 с.

6. Милосердов В. П. Совершенствование системы специализированной стационарной медицинской помощи населению региона (на примере Саратовской области): автореф. дис. … д-ра мед. наук. СПб., 2005. 40 с.

7. Ардаматский Н. А. Врачевание и его методология. Саратов: Изд-во СГМУ, 1996. 103 с.

8. Берталанфи Людвиг фон. Критический обзор // Исследования по общей теории систем. М.: Прогресс, 1969. С. 23–82.

9. Винер Н. Кибернетика, или управление и связь в животном и машине / пер. с англ. 2-е изд. М.: Советское радио, 1968. 248 с.

10. Эшби У. Р. Введение в кибернетику / пер. с англ. под. ред. В. А. Успенского. Изд. 2-е, стереотипное. М.: КомКнига, 2005. 432 с.

11. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.

12. Киричук В. Ф., Коршевер Н. Г. Военно-профессиональная подготовка: системный подход и адаптация. Саратов: Изд-во СГМУ, 1997. 303 с.

13. Коршевер Н. Г., Гречишников А. В. Оптимизация медицинского обслуживания населения муниципального района. Саратов, 2010. 172 с.

14. Муравьев К. А., Ходжаян А. Б., Рой С. В. Симуляционное обучение в медицинском образовании — переломный момент // Фундаментальные исследования. 2011. № 10. Ч. 3. С. 534–537.

15. Okuda Y. National Growth in Simulation Training within Emergency Medicine Residency Programs // Acad. Em. Med. 2008. № 15. P. 1–4.

Translit

1. Babenko A. I., Pushkarev O. V. Kompleksnaja ocenka jeffektivnosti zdravoohranenija: metodologicheskij podhod i kriterii // Probl. soc. gig., zdravoohr. i istorii med. 2007. № 6. S. 3–5.

2. Vodjanenko I. M. Mediko-organizacionnye aspekty sovershenstvovanija lechebno-profilakticheskoj pomowi sel»skomu naseleniju v uslovijah reformy zdravoohranenija (na modeli Saratovskoj oblasti). SPb.; Saratov: Izd-vo Orient, 2000. 174 s.

3. Vjalkov A. I. Social»no-gigienicheskoe obosnovanie reformy zdravoohranenija na territorial»nom urovne (na primere Habarovskogo kraja): avtoref. … kand. med. Nauk. M., 1994. 25 s.

4. Grinenko O. A. Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovanija organizacii okazanija vysokotehnologichnyh vidov hirurgicheskoj pomowi vzroslomu naseleniju, prozhivajuwemu vne administrativnyh centrov regionov: avtoref. dis. … d-ra med. nauk. SPb., 2008. 38 s.

5. Luzan S. G. Organizacija mezhsektorial»noj dejatel»nosti Central»noj rajonnoj bol»nicy: avtoref. … kand. med. nauk. M., 1996. 24 s.

6. Miloserdov V. P. Sovershenstvovanie sistemy specializirovannoj stacionarnoj medicinskoj pomowi naseleniju regiona (na primere Saratovskoj oblasti): avtoref. dis. … d-ra med. nauk. SPb., 2005. 40 s.

7. Ardamatskij N. A. Vrachevanie i ego metodologija. Saratov: Izd-vo SGMU, 1996. 103 s.

8. Bertalanfi Ljudvig fon. Kriticheskij obzor // Issledovanija po obwej teorii sistem. M.: Progress, 1969. S. 23–82.

9. Viner N. Kibernetika, ili upravlenie i svjaz» v zhivotnom i mashine / per. s angl. 2-e izd. M.: Sovetskoe radio, 1968. 248 s.

10. Jeshbi U. R. Vvedenie v kibernetiku / per. s angl. pod. red. V. A. Uspenskogo. Izd. 2-e, stereotipnoe. M.: KomKniga, 2005. 432 s.

11. Anohin P. K. Ocherki po fiziologii funkcional»nyh sistem. M.: Medicina, 1975. 448 s.

12. Kirichuk V. F., Korshever N. G. Voenno-professional»naja podgotovka: sistemnyj podhod i adaptacija. Saratov: Izd-vo SGMU, 1997. 303 s.

13. Korshever N. G., Grechishnikov A. V. Optimizacija medicinskogo obsluzhivanija naselenija municipal»nogo rajona. Saratov, 2010. 172 s.

14. Murav»ev K. A., Hodzhajan A. B., Roj S. V. Cimuljacionnoe obuchenie v medicinskom obrazovanii — perelomnyj moment // Fundamental»nye issledovanija. 2011. № 10. Ch. 3. C. 534–537.

15. Okuda Y. National Growth in Simulation Training within Emergency Medicine Residency Programs // Acad. Em. Med. 2008. № 15. R. 1–4.

УДК 613:378.4 (470.44) СГМУ«451»(091)

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ КАФЕДРЫ ОБЩЕЙ ГИГИЕНЫ И ЭКОЛОГИИ САРАТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОРГАНИЗАЦИИ КАФЕДРЫ)

Ю.Ю. Елисеев — *ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.И. Завьялов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права, доктор медицинских наук;* ***И.Н. Луцевич*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой гигиены медико-профилактического факультета, профессор, доктор медицинских наук;* ***Н.И. Алексеева*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, старший преподаватель кафедры общей гигиены и экологии, кандидат медицинских наук.*

MAIN STAGES IN FORMATION AND DEVELOPMENT OF DEPARTAMENT OF GENERAL HYGIENE AND ECOLOGY OF SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY (FOR THE 100TH ANNIVERSARY)

Yu.Yu. Eliseev — *Saratov State Medical University n.a. Razumovsky, Head of Department of General Hygiene and Ecology, Professor, Doctor of Medical Science;* ***A.I. Zavyalov*** *— Saratov State Medical University n.a. Razumovsky, Department of Public Health Service and Medical Law, Professor, Doctor of Medical Science;* ***I.N. Lutsevich*** *— Saratov State Medical University n.a. Razumovsky, Head of Department of Hygiene of Sanitary-Prophylactic Faculty, Professor, Doctor of Medical Science;* ***N.I. Alekseeva —*** *Saratov State Medical University n.a. Razumovsky, Department of General Hygiene and Ecology, Senior Lecturer, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 20.06.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Елисеев Ю.Ю., Завьялов А.И., Луцевич И.Н., Алексеева Н.И. **Основные этапы становления и развития кафедры общей гигиены и экологии Саратовского государственного медицинского университета (к 100-летию со дня организации кафедры) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 1023–1027.**

Изложена история становления и развития кафедры гигиены и экологии с момента ее основания по настоящее время. Представлены основные направления в научно-исследовательской работе сотрудников кафедры. Показан научно-практический вклад саратовских ученых в развитие санитарного дела и гигиены в России и подготовку врачебных кадров для здравоохранения.

Ключевые слова: кафедра гигиены, история, В.А. Арнольдов, Л.И. Лось, Е.В. Штанников, Ю.Ю. Елисеев.

Eliseev Yu.Yu., Zavyalov A.I., Lutsevich I.N., Alekseeva N.I. **Main stages in formation and development of Department of General Hygiene and Ecology of Saratov State Medical University (for the 100th anniversary) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 1023–1027.**

The history of formation and development of Department of General Hygiene and Ecology from the moment of its foundation till the present has been considered in the article. The basic directions in research work of employees of department have been presented. The scientific and practical contribution of Saratov scientists to the development of sanitary service and hygiene in Russia and preparation of medical professionals has been shown.

Key words: Department of General Hygiene, history, V.A. Arnoldov, L.I. Los, E.V. Shtannikov, Yu.Yu. Eliseev.

22 сентября 1912 г. на заседании Совета Императорского Николаевского университета исполняющий должность ректора вуза профессор В.И. Разумовский сообщил: «Высочайшим приказом по гражданскому ведомству от 8 сентября за № 59, напечатанным в № 197 «Правительственного вестника», назначен экстраординарным профессором Императорского Николаевского университета доктор медицины, приват-доцент Казанского университета, коллежский советник Владимир Андреевич Арнольдов — по кафедре гигиены и при ней: эпидемиологии и медицинской полиции, медицинской статистики, учения об эпизоотических болезнях и ветеринарной полиции, с 1 июля сего года» [1–3].

На этом же заседании члены Совета были ознакомлены с научно-практической и преподавательской деятельностью В.А. Арнольдова, претендовавшего на должность заведующего вновь открывающейся кафедры.

Ответственный автор — Луцевич Игорь Николаевич
Адрес: 410012 г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: (8452) 669741
E-mail: ilutsevich@yandex.ru

Письменный отзыв о достоинствах В.А. Арнольдова в качестве кандидата на замещение открывающейся кафедры гигиены дали профессора В.В. Вормс и П.П. Заболотнов. Так, профессор В.В. Вормс в отзыве о приват-доценте В.А. Арнольдове подробно останавливается на его практической деятельности в земской санитарной службе (Уфимская и Нижегородская губернии), научно-исследовательской и педагогической работе на кафедре гигиены под руководством профессора М.Я. Капустина. Особое внимание В.В. Вормс обращал на прекрасную практическую и лабораторную подготовку В.А. Арнольдова как врача-гигиениста, полученную им в период работы в Императорском Казанском университете, а также во время командировок в крупные города Европы (Берлин, Варшаву) и России (Петербург) [4].

По прочтении отзыва профессор П.П. Заболотнов добавил: «Владимир Андреевич Арнольдов, как гигиенист, выгодно выделяется среди других — не только как узколабораторный ученый, но и широко практически подготовленный специалист, который прошел хорошую школу под руководством известно-

го профессора гигиены М. Я. Капустина в Казанском университете» [5].

Член Совета, первый клиницист Саратова профессор Н. Н. Кириков отметил: «Приват-доцент Арнольдов представляется весьма желательным кандидатом. Как видно из его указанных трудов и всей его деятельности, он является гигиенистом, посвятившим свое внимание изучению и борьбе с разнообразными вредными влияниями нашей обстановки на жизнь… Он является гигиенистом, так сказать, чистым, доброго старого доброславинского и эрисмановского типа. В этом отношении его кандидатуру, кажется, можно только приветствовать» [6].

Занятия для студентов VII семестра на вновь организованной кафедре начались лишь в ноябре 1912 г., когда профессором В. А. Арнольдовым была прочитана первая (вступительная) лекция: «Краткий исторический очерк развития санитарии в России». Совет университета разрешил читать теоретический курс трехчасовых лекций по гигиене для студентов 4-го курса медицинского факультета по понедельникам в вечернее время ввиду краткости времени, оставшегося до конца текущего осеннего полугодия, и из-за отсутствия свободных аудиторий. В будущем весеннем полугодии при составлении распределения лекционных часов рекомендовал предоставить ему утренние часы по согласованию с другими преподавателями. Кроме того, ввиду отсутствия помещений, штата преподавателей, лаборантов, лабораторного оборудования и учебных пособий, по ходатайству В. А. Арнольдова, Совет университета разрешил перенести практические занятия со студентами 4-го курса на следующий 1913/14 академический год — IX и X семестр [7].

Одновременно Владимир Андреевич ходатайствует перед Советом университета об избрании на должность штатного лаборанта руководимой им кафедры доктора медицины Н. И. Орлова, состоявшего в это время на должности сверхштатного (без содержания) лаборанта при гигиеническом кабинете Казанского университета. Совет просьбу В. А. Арнольдова удовлетворил, и в январе 1913 г. Н. И. Орлов был прият на должность лаборанта кафедры гигиены Императорского Николаевского университета. После перехода Н. И. Орлова на другую работу в сентябре этого же года был принят врач А. Н. Соколов на должность лаборанта с окладом 800 руб. в год.

В течение всего 1913 г. профессор В. А. Арнольдов активно занимается вопросами подготовки кафедры к учебному процессу: организацией выписки и доставки необходимого лабораторного оборудования, мебели и стеклянной посуды, обустройством трех вытяжных шкафов, а также оснащением учебных комнат для практических занятий столами с раковинами и кранами с водопроводной водой. На выделенные Государственным казначейством деньги в сумме 8 тыс. руб. Арнольдову удалось оборудовать кабинет и гигиеническую лабораторию всем необходимым для успешного ведения учебного процесса.

Из-за отсутствия отстроенного и оборудованного помещения практические занятия со студентами 4–5 курсов в 1913 г. не проводились, поскольку лишь в 20-х числах ноября на кафедре, в зале для практических занятий студентов, были установлены специально оборудованные столы, закончился монтаж электрического освещения и лабораторного оборудования.

В 1913/14 учебном году для студентов X семестра началось чтение лекций по дисциплине «Эпизоотология с ветеринарной полицией» (1 час в неделю). По завершении курса лекций и практических занятий со студентами заведующим кафедрой профессором В. А. Арнольдовым проводились совещательные часы.

С началом функционирования гигиенической лаборатории в январе 1914 г. начались практические занятия со студентами в VIII и IX семестрах. Пришлось заниматься по несколько сокращенной программе, и поэтому было определено 13 основных тем занятий: 1) определение удельного веса различных жидкостей (масло, молоко, вино и др.); 2) определение содержания воды в строительном материале (кирпич); 3) определение влажности воздуха различными способами (психрометром, гигрометром, весовым способом); 4) определение углекислоты воздуха; 5) определение кислорода воздуха по Hempel; 6) качественный санитарный анализ питьевой воды, 7) количественное определение хлора в воде; 8) определение жёсткости воды по Winkler, 9) определение окисляемости в воде по Kubel; 10) определение жира в молоке по Gerber, Marchand; 11) микроскопическое исследование ржаной муки (проба Раковича); 12) подкраска вин и кондитерских принадлежностей; 13) микроскопическое исследование тканей.

В этот период в гигиенической лаборатории кафедры работали: лаборант А. Н. Соколов, врач Н. Н. Соколов и студент 5-го курса С. А. Мамушин [5].

В течение 1914 г. по просьбе профессора В. А. Арнольдова в библиотеку кафедры бесплатно поступили многочисленные периодические общественные санитарные издания: 1) сведения Земской санитарно-врачебной организации Московской области; 2) врачебно-санитарная хроника г. Москвы; 3) сведения о врачебно-санитарной организации г. Нижнего Новгорода; 4) врачебно-санитарная хроника г. Томска, 5) врачебно-санитарная хроника г. Иркутска; 6) сведения о деятельности врачебно-санитарных организаций г. Саратова; 7) еженедельник Санитарного бюро г. Саратова; 8) врачебно-санитарная хроника Саратовской губернии; 9) еженедельный бюллетень санитарной статистики г. Одессы; 10) сведения медико-санитарного бюро г. Баку. Кроме того, были получены такие ценные издания, как: 1) годовые отчеты Московской городской санитарной станции (за весь период ее существования); 2) годовые отчеты Петроградской городской санитарной станции; 3) 5 выпусков по водоснабжению в уездах Саратовской губернии и др.

Наряду с этим библиотека кафедры пополнилась учебниками, руководствами и учебными пособиями: Ф. Ф. Эрисман «Учебник гигиены» (М., 1912); П. И. Лашенков «Гигиена» (Томск, 1913); K. Zehmann «Способы санитарных исследований» (СПб., 1905).

Потребовалось много труда и времени, профессионального опыта, чтобы наладить процесс преподавания профилактической дисциплины и поставить его на должную научную высоту. И профессор В. А. Арнольдов с этой задачей успешно справился. Несмотря на возникшие трудности, он, по свидетельству современников, «сумел в весьма короткий срок настолько оснастить кабинет и гигиеническую лабораторию оборудованием, что в первый же год существования кафедры явилась возможность вести в лаборатории практические занятия со студентами» [2].

В 1915 г. благодаря любезности главного врачебного инспектора для библиотеки гигиенической лаборатории за половину стоимости университетом был приобретен журнал «Вестник общественной гигиены» за 25 лет.

В связи с начавшейся в августе 1914 г. Первой мировой войной был мобилизован в действующую русскую армию лаборант кафедры А. Н. Соколов. Ведение всего хозяйственного дела по лаборатории, оборудованию, проведение практических занятий и

чтение лекций в VII и IX семестрах полностью легло на профессора В. А. Арнольдова. Кроме того, он еще читал лекции по эпидемиологии с объяснением приемов дезинфекции для студентов 3-го курса. Ведение курса по военно-полевой гигиене (2 часа в неделю) для студентов VIII семестра (с марта 1915 г.) принял на себя экстраординарный профессор кафедры патологии А. А. Богомолец. На основании постановления Министерства народного просвещения от 3 сентября 1916 г. Рекомендовалось включить в преподавание на медицинском факультете университетов в качестве обязательной дисциплины военно-полевую гигиену с санитарной тактикой. Ведение данного курса в Императорском Николаевском университете было поручено ординарному профессору по кафедре гигиены В. А. Арнольдову [3].

В 1915/16 учебном году преподавание гигиены велось одним профессором В. А. Арнольдовым, которому постоянно приходилось готовиться к опытам на лекциях и практических занятиях, готовить к занятиям титрованные растворы, реактивы и др. При сложившихся обстоятельствах в учебном процессе было трудно заниматься какой-либо научной работой. Для наглядности преподавания дисциплины кафедрой были приобретены ценные муляжи различных видов нормального мяса, выполненные известным художником-муляжистом из Петрограда О. Л. Шмидтом.

Лишь в конце 1915 г. в качестве исполняющего обязанности ассистента кафедры был допущен окончивший химический факультет Юрьевского университета С. Д. Баутин. После окончания в 1920 г. медицинского факультета С. Д. Баутин был зачислен ассистентом кафедры гигиены. В последующие годы преподавательский состав кафедры постепенно увеличивался. В 1921 г. на должность старшего ассистента назначен С. И. Добросклонский, в 1926 г. на должность младшего ассистента кафедры были избраны врачи А. В. Рудченко и М. Ф. Штейн, а в 1930 г. — Н. Г. Сергеева.

С середины 20-х годов особое место в деятельности кафедры занимают вопросы научной подготовки кадров. Уже начиная с 1925 г. на кафедре работали аспирант А. А. Сапрыкина, а в 1927 г. — аспирант А. А. Минх [5].

Укомплектовав кафедру преподавателями и лаборантами, профессор В. А. Арнольдов начинает активно заниматься научно-исследовательской работой, посвященной вопросам гигиены труда на промышленных предприятиях Саратовской губернии, в которую включаются сотрудники и санитарные врачи, имевшие большое значение для практики здравоохранения. Так, ассистентом С. Д. Баутиным в течение двух лет изучались вредности производства махорки на Саратовской табачной фабрике. Результаты проведенных исследований впоследствии были оформлены в виде научных статей и легли в основу диссертации на степень доктора медицины. Ассистентом и санитарным врачом А. В. Рудченко проводилось изучение условий труда работающих на маслобойных заводах в Саратовской губернии и в проволочно-прокатном цехе по производству гвоздей на заводе им. Ленина.

Среди врачей-практиков заслуживают внимания научные исследования санитарного инспектора Батраченко, изучавшего производственные вредности на бумагопрядильной фабрике; санитарного инспектора Григорьева, проводившего обследование условий труда рабочих промышленных предприятий г. Энгельса; санитарного инспектора И. С. Ненашева, изучавшего условия труда грузчиков, занимавшихся разгрузкой соли с баржей, и рабочих, занятых на производстве цемента г. Вольска.

Выполненная первым аспирантом кафедры гигиены А. А. Минхом работа по дезинсекции цианистым водородом пассажирских вагонов, вокзалов и других объектов железнодорожного транспорта получила высокую оценку на IV Всесоюзном совещании по дезинфекционному делу [8].

Весомый вклад профессор В. А. Арнольдов и его сотрудники внесли в профилактику распространения инфекционных заболеваний (сыпной тиф, чума), которые свирепствовали в Поволжье в годы Первой мировой и Гражданской войн. Эпидемия тифа, начавшаяся в 1915 г., была обусловлена передвижением огромного числа людей — беженцев и войск, скученностью и общей антисанитарией. Главным средством борьбы с тифом являлась организация нормальных гигиенических условий для жизни населения: бань, пунктов питания, прачечных и т.п., которых как раз и не хватало в крупных волжских городах.

Наряду с эпидемией сыпного тифа в течение всех лет Гражданской войны и в первые годы после ее окончания (великий голод 1922 г.) в нижневолжских степях ежегодно фиксировались крупные вспышки чумы. Из всех городов Поволжья наиболее страдал Саратов. Голодающие люди ловили и ели степных грызунов, заражаясь от них чумой. Для борьбы с переносчиками инфекции использовали масштабные распашки земель в местах их гнездования. Одним из основных инструментов профилактики чумной опасности стало санитарное просвещение в виде медицинских бесед и листовок, в которых были рекомендации избегать контакта с полевыми грызунами. Наряду с этим в рамках санитарно-просветительской деятельности читались лекции на различных курсах, устраиваемых для сельских учителей, инструкторов по внешкольному образованию, в публичных общедоступных лекториях г. Саратова [9].

После ухода профессора В. А. Арнольдова (1 октября 1930 г.) в отставку «ввиду предельного возраста» кафедрой временно заведовали А. А. Минх, Г. М. Желябовский и М. Ф. Штейн. С февраля 1934 г. кафедру общей гигиены возглавил доцент кафедры гигиены Казанского медицинского института Л. И. Лось — ученик заслуженного деятеля науки РСФСР профессора В. В. Милославского [10].

В 30-е годы в Саратовском медицинском институте существенно возрос прием студентов, а вместе с этим увеличилось и количество факультетов: лечебный, педиатрический, санитарно-гигиенический и военно-медицинский с разными учебными планами и программами. Количество учебных часов по гигиене (лекции и практические занятия), согласно новому учебному плану, составляло немногим более 200. Число сотрудников кафедры увеличилось почти в два раза. В 1938 г. на кафедре работали: профессор. Л. И. Лось, доцент С. Д. Бунимович, ассистенты А. С. Тришина, А. А. Панкова, И. С. Ненашев, М. А. Бенедиктов, Е. Н. Ленская, А. С. Полякова, П. М. Крапивина.

Определенную роль в учебном процессе и наглядности преподавания различных разделов гигиены играл учебный музей, созданный сотрудниками кафедры. Материалами, размещенными на стендах, широко пользовались студенты на практических занятиях при изучении курса гигиены.

Основными научными направлениями коллектива кафедры становятся: разработка вопросов краевой патологии по разделам: гигиена воды, воздуха, почвы и изучение условий труда на промышленных предприятиях Саратова. Помимо этого, проводились исследования по санитарно-гигиенической оценке пищевых продуктов при применении некоторых боевых отравляющих веществ. По материалам проведенных научных исследований сотрудниками кафедры было опубликовано 25 работ.

В 1935 г. Л. И. Лосем была закончена и успешно защищена диссертация на тему «Материалы по вопросу о загрязнении почвы городов (по данным исследования в Казани и Саратове)», а в 1937 г. — первая кандидатская диссертация ассистента И. С. Ненашева на тему «Санитарно-гигиеническая характеристика условий труда на Крекинг заводе» [11].

В 1940 г. коллективом кафедры под редакцией профессора Л. И. Лося было подготовлено и издано учебное пособие для студентов: «Материалы к практическим занятиям по общей гигиене» объемом 7,5 п.л., которое широко использовалось в учебном процессе в течение многих лет.

С первых дней Великой Отечественной войны коллективу кафедры приходилось заниматься не только учебно-педагогической, научно-исследовательской, но и оборонной работой. Во главе с профессором Л. И. Лосем преподаватели переключились на разработку гигиенических вопросов, касающихся заражения боевыми отравляющими веществами воды, пищевых продуктов и одежды. Одновременно разрабатывали методы быстрой дезинфекции колодезной воды и хлорирования воды непосредственно в колодце. По материалам изучаемых тем было опубликовано 5 работ в специальном сборнике «Медсанслужба МПВО за годы Отечественной войны». Ассистентами Г. С. Пылаевым и А. М. Веснинской проводилось санитарно-гигиеническое исследование укрытий для защиты от воздушных нападений.

Несмотря на трудности, в годы Великой Отечественной войны сотрудники кафедры — ассистенты М. А. Бенедиктов и Е. Н. Ленская продолжали активно заниматься научными исследованиями, которые завершились в 1943 г. выполнением и защитой кандидатских диссертаций.

В послевоенные годы научно-исследовательская деятельность кафедры общей гигиены значительно расширилась, сотрудники стали работать над важной региональной проблемой «Биологическое действие и гигиеническое значение факторов внешней среды малой интенсивности в условиях населенных мест». Было установлено, что некоторые районы Саратовской области неблагополучны в отношении эндемического зоба. При этом впервые было доказано, что наряду с йодной недостаточностью большую роль играют и другие элементы — марганец, кобальт и бром.

Особое место в научно-исследовательской деятельности кафедры занимали вопросы по санитарной охране водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. Проводились исследования по гигиеническому обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) гербицидов и других химических веществ в воде открытых водоемов. Итогом этих работ явились показатели ПДК для ряда химических веществ (исследования кадмия, монурону, диурону, далапону, орто- и паратолуидинам и др.), включенные в санитарное законодательство страны.

Другим, не менее важным, направлением научной деятельности становится изучение гигиены жилищ в условиях Саратовской области, в том числе домов из новых строительных и синтетических материалов и разных типов планировки. Полученные материалы исследований были переданы в соответствующие проектные и строительные организации, а также в санитарно-эпидемиологические станции с целью повышения качества строительства.

Под руководством профессора Л. И. Лося было организовано совместное проведение комплексных научно-практических исследований по определению содержания различных микроэлементов в объектах внешней среды (в почве, воде, пищевых продуктах) в связи с изучением состояния щитовидной железы. Эта работа проводилась совместно с кафедрой аналитической химии сельскохозяйственного института, кафедрой терапии зооветинститута, а также кафедрой нормальной физиологии, некоторыми клиническими кафедрами Саратовского медицинского института и областной санитарно-эпидемиологической станцией. Кроме того, изучались вопросы гигиены труда и состояния здоровья рабочих, применяющих радиоактивный светящийся состав, а также вопросы гигиены и профилактики в химической промышленности (химкомбинаты г. Саратова, г. Балакова и г. Энгельса).

По материалам исследований, проводимых сотрудниками кафедры под руководством профессора Л. И. Лося, было опубликовано около 200 научных работ, выполнены и защищены 47 кандидатских диссертаций [12].

В 50–60-е годы на кафедре существенно улучшилась материально-техническая база (приобретены современные приборы, изготовлены наглядные пособия для чтения лекций и практических занятий), позволяющая осуществлять активный метод преподавания дисциплины, который постоянно совершенствовался. Наряду с лабораторными занятиями студенты посещали учебно-производственные базы, при этом в зависимости от характера работы выполняли ее индивидуально (обследование водоисточника, оценка качества питания в столовых города) или группами по 4–5 человек (обследование школы, жилой квартиры, условий труда на производстве и т.д.). После окончания занятий составлялся акт обследования проводимого объекта. В конце 60-х годов впервые в методику преподавания на кафедре вводятся элементы программированного обучения [13].

В 1974 г. кафедру общей гигиены возглавил профессор Е. В. Штанников. Основными направлениями научной деятельности коллектива кафедры в этот период являлись проблемы гигиены окружающей среды, гигиены воды и санитарной охраны водоемов, а также гигиены сельского водоснабжения. Он и сотрудники кафедры участвовали в руководимой им областной научной программе «Мелиорация» по обеспечению сельского населения безводных районов Саратовской области питьевой водой путем опреснения высокоминерализованных вод.

Профессором Е. В. Штанниковым создается новое научное направление: «гигиена ионообменных полимеров и их народно-хозяйственное значение в гигиене водоснабжения»; разработаны конструкции отечественных опреснительных электроионитовых установок.

Важным разделом научных исследований кафедры являлись и работы, направленные на обоснование санитарных стандартов содержания вредных веществ в окружающей среде. Сотрудниками кафедры под руководством профессора Е. В. Штанникова разработано более 20 гигиенических нормативов вредных химических веществ, позволивших приступить к созданию промышленных комплексов по производству пестицидов, селективных экстрагентов и других соединений. Подготовлены и утверждены на всесоюзном уровне более 10 методических рекомендаций и указаний по вопросам водоснабжения и улучшения качества питьевой воды. Выполняя работу, «Научные основы гигиены окружающей среды», кафедра общей гигиены сформировала новое направление: «экологическая гигиена», которое нашло отражение в учебном процессе [10, 14, 15].

С 1998 г. и по настоящее время кафедру общей гигиены и экологии возглавляет профессор Ю. Ю. Елисеев. Сегодня кафедра — это современный, хорошо оснащенный учебно-методический центр санитарно-гигиенических знаний, ведущий подготовку спе-

циалистов на различных факультетах Саратовского медицинского университета. Научная деятельность кафедры осуществляется по двум направлениям: «гигиена» и «аллергология и иммунология»; по этим же специальностям на кафедре открыта аспирантура. За последний период на кафедре защищены более 20 кандидатских и докторских диссертаций, на стадии завершения находятся еще более 10, в том числе 4 докторские. Основным направлением научной деятельности кафедры является изучение комплекса региональных факторов окружающей среды, их влияние на состояние здоровья населения, а также обоснование и внедрение оздоровительных и профилактических мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья населения области, в том числе детского.

По инициативе чл.-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко в 2002 г. на базе кафедры общей гигиены и экологии открыт медико-профилактический факультет, а в 2007 г. появилась еще одна кафедра — гигиены МПФ, руководимая профессором И.Н. Луцевичем.

Библиографический список

1. Архив СГМУ. Личное дело В.А. Арнольдова. Ф. 844. Св. 5. Ед. хр. 132.
2. Арнольдов Владимир Андреевич // Профессора и доктора наук Саратовской области, 1909–1999. Саратов, 2000. Т. 1: Библиографический справочник, 1909–1917. С. 17–19.
3. Государственный архив Саратовской области (ГАСО). Ф. Р-332. Оп. 1. Д. 99.
4. Отзыв профессора В.В. Вормса о приват-доценте Казанского университета В.А. Арнольдове // Известия Императорского Николаевского университета. 1912. Т. 4, вып. 2. С. 129–138.
5. Профессор В.А. Арнольдов — врач-гигиенист, ученый и университетский преподаватель, подвижник санитарного дела в России (к 150-летию со дня рождения) / Ю.А. Рахманин, И.Н. Луцевич, А.И. Завьялов [и др.] // Гиг. и сан. 2011. № 11. С. 83–87.
6. Нуштаев И.А., Завьялов А.И. Арнольдов Владимир Андреевич // Саратовские ученые медики: ист.-биограф. очерки. Саратов: Изд-во СГМУ, 2010. С. 15–19.
7. Отчет о состоянии и деятельности Императорского Николаевского университета за 1912 год. Саратов, 1913. С. 15.
8. Спирин В.Ф., Галузова Л.В. Саратовские ученые-медики: страницы истории, 1909–1979. Саратов: Изд-во СГУ, 1982. С. 114–118.
9. Нущтаев И.А. К 90-летию высшего медицинского образования в Саратове: Первый профессор-гигиенист В.А. Арнольдов // Сан. и гиг. 1999. № 6. С. 72–74
10. Саратовский медицинский институт: страницы истории. Саратов: Изд-во СГУ, 1980. С. 60–62.
11. Нуштаев И.А. Лев Ильич Лось // Саратовские ученые-медики: ист.-биограф. очерки. Саратов: Изд-во СГМУ, 1999. С. 84–85.
12. Архив СГМУ. Личное дело Л.И. Лося. Ф. 844. Св. 59. Ед. хр. 1745.
13. Саратовский государственный медицинский университет: история и современность. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. С. 173–178.
14. Архив СГМУ. Личное дело Е.В. Штанникова. Ф. 844. Св. 200. Ед. хр. 5033.
15. Нуштаев И.А. К 80-летию со дня рождения Евгения Васильевича Штанникова // Гиг. и сан. 2003. № 5. С. 54–55.

Translit

1. Arhiv SGMU. Lichnoe delo V.A. Arnol»dova. F. 844. Sv. 5. Ed. hr. 132.
2. Arnol»dov Vladimir Andreevich // Professora i doktora nauk Saratovskoj oblasti, 1909–1999. Saratov, 2000. T. 1: Bibliograficheskij spravochnik, 1909–1917. S. 17–19.
3. Gosudarstvennyj arhiv Saratovskoj oblasti (GASO). F. R-332. Op. 1. D. 99.
4. Otzyv professora V.V. Vormsa o privat-docente Kazanskogo universiteta V.A. Arnol»dove // Izvestija Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta. 1912. T. 4, vyp. 2. S. 129–138.
5. Professor V.A. Arnol»dov — vrach-gigienist, uchenyj i universitetskij prepodavatel», podvizhnik sanitarnogo dela v Rossii (k 150-letiju so dnja rozhdenija) / Ju.A. Rahmanin, I.N. Lucevich, A.I. Zav»jalov [i dr.] // Gig. i san. 2011. № 11. S. 83–87.
6. Nushtaev I.A., Zav»jalov A.I. Arnol»dov Vladimir Andreevich // Saratovskie uchenye mediki: ist.-biograf. ocherki. Saratov: Izd-vo SGMU, 2010. S. 15–19.
7. Otchet o sostojanii i dejatel»nosti Imperatorskogo Nikolaevskogo universiteta za 1912 god. Saratov, 1913. S. 15.
8. Spirin V.F., Galuzova L.V. Saratovskie uchenye-mediki: stranicy istorii, 1909–1979. Saratov: Izd-vo SGU, 1982. S. 114–118.
9. Nuwtaev I.A. K 90-letiju vysshego medicinskogo obrazovanija v Saratove: Pervyj professor-gigienist V.A. Arnol»dov // San. i gig. 1999. № 6. S. 72–74
10. Saratovskij medicinskij institut: stranicy istorii. Saratov: Izd-vo SGU, 1980. S. 60–62.
11. Nushtaev I.A. Lev Il»ich Los» // Saratovskie uchenye-mediki: ist.-biograf. ocherki. Saratov: Izd-vo SGMU, 1999. S. 84–85.
12. Arhiv SGMU. Lichnoe delo L.I. Losja. F. 844. Sv. 59. Ed. hr. 1745.
13. Saratovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet: istorija i sovremennost». Saratov: Izd-vo SGMU, 2003. S. 173–178.
14. Arhiv SGMU. Lichnoe delo E.V. Shtannikova. F. 844. Sv. 200. Ed. hr. 5033.
15. Nushtaev I.A. K 80-letiju so dnja rozhdenija Evgenija Vasil»evicha Shtannikova // Gig. i san. 2003. № 5. S. 54–55.

УДК 617.929 (470.44) Бельский

ПРОФЕССОР АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ БЕЛЬСКИЙ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Г.А. Блувштейн — *ГУЗ Областная клиническая больница, заместитель директора по хирургии, профессор, доктор медицинских наук;* ***А.И. Завьялов*** *— ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры организации здравоохранения, общественного здоровья и медицинского права, доктор медицинских наук.*

PROFESSOR ANDREY VASILEVICH BELSKIY (TO THE 100TH ANNIVERSARY)

G.A. Bluvshtein *— Regional clinical hospital, the deputy director on Surgery, Professor, Doctor of medical sciences;* ***A.I. Zavyalov*** *— Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of public health services, public health and health legislation, Professor, Doctor of medical sciences.*

Дата поступления — 13.06.2012 г. Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

Блувштейн Г.А., Завьялов А.И. **Профессор Андрей Васильевич Бельский (к 100-летию со дня рождения) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 1027–1029.**

В статье представлены биографические сведения о профессоре А.В. Бельском, отражающие его научно-практический вклад в развитие наиболее значимых разделов отечественной медицины и подготовку кадров для здравоохранения.

Ключевые слова: профессор А. В. Бельский, хирургия, биография.

***Bluvshtein G. A., Zavyalov A. I.* Professor Andrey Vasilevich Belskiy (to the 100th anniversary) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. P. 1027–1029.**

The article presents biography of professor»s A. V. Belskiy. It reflects his scientific and practical contribution to the development of the most significant directions in Russian medicine including professional training of Health Service specialists.

Key words: professor A. V. Belskiy, surgery, biography.

БЕЛЬСКИЙ Андрей Васильевич,
профессор

Исполнилось 100 лет со дня рождения профессора Андрея Васильевича Бельского, одного из видных хирургов Саратова, внесшего существенный вклад в развитие отечественной медицинской науки во второй половине XX столетия [1–7].

А. В. Бельский родился 9 октября 1912 года в Саратове в семье присяжного поверенного. После окончания в 1930 г. средней школы поступил на первый курс лечебного факультета Саратовского медицинского института. Однако закончить в срок институт ему не пришлось, так как перед государственными экзаменами в апреле 1936 г. А. В. Бельский по доносу был арестован органами НКВД и специальной коллегией Саратовского краевого суда осужден на 1,5 года лишения свободы по ст. 58 п. 10 УК РСФСР по обвинению в антисоветской агитации. Наказание он отбывал в саратовской тюрьме, откуда был досрочно освобожден 26 июня 1937 г. решением той же специальной комиссии (реабилитирован в 1992 г.).

Ответственный автор — Завьялов Аркадий Иванович.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 89172122664.
E-mail: zavyalov@mail.ru

В весеннюю сессию 1937 г. А. В. Бельский экстерном сдал государственные экзамены в Саратовском медицинском институте и получил диплом врача первой степени с отличием.

С августа 1937 г. по июль 1941 г. А. В. Бельский работал врачом-ординатором на курорте Эльтон, а в периоды зимней консервации курорта ему приходилось работать вначале врачом скорой помощи в Сталинграде, а затем лаборантом и ассистентом кафедры нормальной анатомии Сталинградского медицинского института.

С октября 1940 г. по май 1941 г. А. В. Бельский стал работать сверхштатным ординатором госпитальной хирургической клиники Саратовского мединститута, руководимой профессором Н. И. Краузе. Однако вскоре, в связи с началом Великой Отечественной войны, курорт Эльтон был закрыт, и А. В. Бельский возвратился в Саратов, где с июля 1941 г. по январь 1942 г. работал в должности заведующего хирургическим отделением первой городской больницы. В связи с тем что многие преподаватели мединститута были призваны в ряды Красной армии, А. В. Бельский с июля 1941 г. по январь 1943 г. исполнял также обязанности ассистента кафедры госпитальной хирургии.

В январе 1943 г. Андрей Васильевич был призван в ряды Красной армии, где прослужил до апреля 1946 г., последовательно занимая должности сначала младшего врача 43-го запасного стрелкового полка, затем начальника дивизионного лазарета 34-й запасной стрелковой дивизии и начальника лазарета 3-го танкового училища в Саратове.

После демобилизации из армии А. В. Бельский работал ассистентом кафедры госпитальной хирургии Саратовского медицинского института, а затем сентября 1949 г. до мая 1953 г. заведовал хирургическим отделением этой же клиники.

Научные интересы А. В. Бельского в период его работы под руководством профессора Н. И. Краузе касались вопросов гнойной и экстренной хирургии. В то время им были опубликованы работы по лечению лёгочных нагноений, этиологии, лечению и профилактике гнойных маститов и др. Естественным завершением научных исследований этого периода явились написание и защита диссертации (24.06.1952 г.) на тему: «К патогенезу, клинике и лечению гнойного мастита» и получение ученой степени кандидата медицинских наук.

После утверждения ВАК диссертации 10 января 1953 г. А. В. Бельский в мае 1953 г. переходит на должность ассистента кафедры общей хирургии. С этой кафедрой связаны все последующие годы его жизни, вплоть до ухода на пенсию в 1978 г. Уже в 1955 г. А. В. Бельский был избран на должность доцента кафедры общей хирургии, а 4 февраля 1956 г. решением ВАК он утверждается в ученом звании доцента.

В письменном представлении на должность доцента заведующий кафедрой общей хирургии профессор И. А. Полиевктов отмечал в А. В. Бельском такие качества, как любовь к преподаванию, воспитанию молодёжи, самостоятельность и ответственность в подготовке клинических ординаторов, руководстве студенческим научным кружком.

Лекции по курсу общей хирургии А. В. Бельский умело иллюстрировал хорошо продуманными демонстрациями и удачными клиническими примерами. При его непосредственном и активном участии в клинике внедряется метод обезболивания по А. В. Вишневскому; с успехом производились под местной анестезией гастрэктомии по способу Савеных. А. В. Бельский активно участвовал в работе коллектива клиники по внедрению в практику операций в грудной полости.

Научно-практическая работа А. В. Бельского всегда отличалась новаторскими предложениями. К таковым относятся: способ опорожнения кишечника при острой кишечной непроходимости и оригинальная конструкция наконечника к отсасывающему аппарату, что предотвращало присасывание брюшных внутренностей; методика наложения швов при пищеводно-кишечных анастомозах. Все эти разработки позволили значительно уменьшить число осложнений после операций и улучшить исходы лечения больных.

А. В. Бельским разработан (и с успехом применяется в медицинской практике до настоящего времени) хирургический внебрюшинный доступ к межпетельным гнойникам брюшной полости и ограниченным перитонитам, значительно уменьшающий риск развития общего перитонита и каловых свищей при этих операциях.

В период работы в должности доцента научные интересы А. В. Бельского сосредоточились на исследовании заболеваний желчных внепечёночных путей, сопровождающихся механической желтухой. Результатом этого стало написание диссертации на степень доктора медицинских наук «Некоторые вопросы патогенеза и клиники механической желтухи на почве доброкачественных (воспалительных) заболеваний и рака желчных путей», успешно защищенной им в 1966 г.

25 марта 1966 г. решением ВАК А. В. Бельскому присуждена ученая степень доктора медицинских наук, а 1 сентября 1967 г. он избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой общей хирургии Саратовского медицинского института. Через год (11 октября 1968 г.) решением ВАК СССР А. В. Бельскому присвоено ученое звание профессора.

Кафедра общей хирургии стала ведущей в Саратове и известной в России по разработке широкого круга вопросов хирургии желчных внепеченочных путей. Самим А. В. Бельским выполнены первые в истории саратовской хирургии панкреатодуоденальные резекции при раке поджелудочной железы. А. В. Бельским и его учениками разработана методика операционной холангиографии с помощью специальных приспособлений и предложен способ дебитометрии желчи с помощью сконструированных им совместно с Р. Д. Клоковой аппаратов БФ-1 и БФ-2.

А. В. Бельским уточнена техника операций при раковых поражениях внепечёночных желчных протоков и изучены вопросы хирургического лечения при неопухолевых стенозах большого дуоденального сосочка. Он является пионером в выполнении реканализации желчных протоков при раковых стенозах общего желчного протока. Не оставались без внимания и вопросы широкого спектра расстройств в организме при механической желтухе различного генеза, чему были посвящены диссертационные исследования сотрудников кафедры доцента Р. В. Кузнецова и ассистента Е. С. Кулешова.

Учениками А. В. Бельского выполнены и успешно защищены 1 докторская и 7 кандидатских диссертаций (Резников Б.Д., Мелещенко Б.И., Клокова Р.Д., Кулешов Е.С., Сафронов АВ., Шрайбман Э.В., Кузнецов Р.В.).

Ученый и хирург, блестящий врач и педагог, глубоко интеллигентный русский человек, эрудит, свободно владевший французским, английским и немецким языками, Андрей Васильевич Бельский входил в круг ведущих хирургов России. Им опубликовано более 70 научных работ; под его редакцией изданы сборник научных трудов кафедры и методические пособия по всем темам курса общей хирургии.

А. В. Бельский неизменно был участником послевоенных съездов хирургов России и Союза ССР, международного конгресса хирургов в Москве, республиканских конференций и пленумов правления Всероссийского и Всесоюзного обществ хирургов; многие годы он входил в состав правления Саратовского научного хирургического общества им. С. И. Спасокукоцкого.

А. В. Бельский умер 24 августа 1994 г. на 82-м году жизни. Похоронен в Саратове.

Библиографический список

1. Архив СГМУ. Личное дело А. В. Бельского. Ед. хр. 245. Св. 9.

2. Иванов Н. Р., Киричук В. Ф., Горчаков Л. Г., Нуштаев И. А. Саратовский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт (к 80-летию высшего медицинского образования в Саратове). Саратов: Изд-во СГУ, 1989. С. 53–54.

3. Блувштейн Г. А., Кац В. И., Додин С. В. 200 лет милосердия и любви. Саратов: Локатор, 2006. С. 151–153; 233–236.

4. Профессора и заведующие кафедрами Саратовского государственного медицинского университета, 1909–2009 гг. Саратов: Изд-во СГМУ, 2009. С. 31–32.

5. Развитие научной медицинской мысли в Саратове (1909–1989 гг.). Саратов: Изд-во СГУ, 1992. С. 62–66.

6. Саратовский медицинский институт (1909-1979): страницы истории. Саратов: Изд-во СГУ, 1980. С. 55–56.

7. Саратовский государственный медицинский университет: история и современность. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. С. 183–188.

Translit

1. Arhiv SGMU. Lichnoe delo A. V. Bel»skogo. Ed. hr. 245. Sv. 9.

2. Ivanov N. R., Kirichuk V. F., Gorchakov L. G., Nushtaev I. A. Saratovskij ordena Trudovogo Krasnogo Znameni gosudarstvennyj medicinskij institut (k 80-letiju vysshego medicinskogo obrazovanija v Saratove). Saratov: Izd-vo SGU, 1989. S. 53–54.

3. Bluvshtejn G. A., Kac V. I., Dodin S. V. 200 let miloserdija i ljubvi. Saratov: Lokator, 2006. S. 151–153; 233–236.

4. Professora i zavedujuwie kafedrami Saratovskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta, 1909–2009 gg. Saratov: Izd-vo SGMU, 2009. S. 31–32.

5. Razvitie nauchnoj medicinskoj mysli v Saratove (1909–1989 gg.). Saratov: Izd-vo SGU, 1992. S. 62–66.

6. Saratovskij medicinskij institut (1909-1979): stranicy istorii. Saratov: Izd-vo SGU, 1980. S. 55–56.

7. Saratovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet: istorija i sovremennost». Saratov: Izd-vo SGMU, 2003. S. 183–188.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

1. Общая информация

В Саратовском научно-медицинском журнале публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение и передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи разделу медицины (например, кардиология, хирургия, травматология и др.). Рукописи обычно оцениваются тремя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее неопубликованным.** Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков.** Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений,** авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков.**

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**; в частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов. Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала (см. п. 2).

Работы должны быть оформлены в соответствии с нижеуказанными требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Авторы несут полную ответственность за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе информации, нарушающей нормы международного, авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных выше нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения, при этом изъятия редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится, изъятие же его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает исключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения.

К публикации в одном номере издания принимается не более одной статьи одного первого автора. В «Саратовском научно-медицинском журнале» бесплатно публикуются рукописи, получившие высокую оценку независимых рецензентов и редакционной коллегии журнала, авторские мнения, письма в редакцию и статьи аспирантов (при условии отсутствия соавторов), содержащие результаты их диссертационных исследований. В других случаях редакция имеет право принять решение о публикации статьи с частичной или полной компенсацией авторским коллективом расходов редакции по процедуре рассмотрения и подготовки рукописей к печати, счет высылается авторам после принятия рукописи к публикации.

2. Порядок представления рукописи в журнал

Процедура подачи рукописи в редакцию состоит из двух этапов:

1) **представление рукописи** в редакцию для рассмотрения возможности ее публикации **через on-line портал**, размещенный на официальном сайте «Саратовского научно-медицинского журнала» **www.ssmj.ru**, вместе со сканированными копиями всей сопроводительной документации, в частности направления, сопроводительного письма и авторского договора (см. правила далее в тексте);

2) **представление** в печатном виде (по почте или лично) **сопроводительной документации** к представленной ранее статье, после принятия решения о ее публикации редакционной коллегией.

В печатном (оригинальном) виде в редакцию необходимо представить:

1) **один экземпляр** первой страницы рукописи, визированный руководителем учреждения или подразделения и заверенный печатью учреждения;

2) **электронную копию рукописи** на CD-RW-носителе;

3) **направление** учреждения в редакцию журнала;

4) **сопроводительное письмо**, подписанное всеми авторами;

5) **авторский договор**, подписанный автором (на каждого автора). Внимание: фамилии, имена и отчества всех авторов обязательно указывать в авторском договоре полностью! Подписи авторов обязательно должны быть заверены в отделе кадров организации-работодателя.

Сопроводительное письмо к статье должно содержать:

1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;

2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи, резюме (рус.), резюме (англ.); количество ссылок в библиографическом списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) конфликт интересов. Необходимо указать источники финансирования создания рукописи и предшествующего ей исследования: организации-работодатели, спонсоры, коммерческая заинтересованность в

рукописи тех или иных юридических и/или физических лиц, объекты патентного или других видов прав (кроме авторского);

5) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

Все присылаемые документы должны находиться в конверте из плотного материала (бумаги). Образцы вышеуказанных документов представлены на сайте журнала в разделе «Авторам».

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, которая не соответствует предъявляемым в журнале требованиям, могут быть представлены для рассмотрения по электронной почте (E-mail: ssmj@list.ru) после предварительного согласования с редакцией. Для получения разрешения редакции на подачу такой рукописи необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленным в «Саратовском научно-медицинском журнале».

3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию через on-line портал на сайте журнала. Макеты оформления рукописи при подготовке ее к представлению в редакцию представлены на сайте журнала в разделе «Авторам».

3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее по тексту) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, предоставление русского перевода названия статьи, ФИО авторов, резюме не является обязательным требованием.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка – отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначениям единиц измерения различных величин, сокращениям типа “г.” (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела (см. «Вставка–Символы»), отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки (« »). Тире обозначается символом “ – “ (тире); дефис “-”.

На 1-й странице указываются УДК, заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.), название статьи, инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть), отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, ФИО авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) представляются на двух языках – русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую). Данные о каждом авторе (кроме последнего) должны оканчиваться обязательно точкой с запятой.

3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Конфликт интересов», «Библиографический список». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение». Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме необходимо указать не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях (например, http://www.medlinks.ru/dictionaries.php).

3.2.3. Введение

В конце раздела необходимо сформулировать основную цель работы (для статей о результатах исследования).

3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, с указанием нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования необходимо привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения). Если в статье содержится описание экспериментов на животных и/или пациентах, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам Этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотру в 1983 г. Авторы, представляющие обзоры литературы, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Эти методы также должны быть приведены в резюме. Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности, подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не повторяйте в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяйте или суммируйте только важные наблюдения. Не допускается выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов. Не допускаются ссылки на работы других авторских коллективов.

3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе

«Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Выделяйте новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Не повторяйте в деталях данные или другой материал, уже приведенный в разделах «Введение» или «Результаты». Обсудите в этом разделе возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Сравните Ваши наблюдения с другими исследованиями в данной области. Свяжите сделанные заключения с целями исследования, но избегайте «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Избегайте претендовать на приоритет и ссылаться на работу, которая еще не закончена. Формулируйте новые гипотезы, когда это оправданно, но четко обозначьте, что это только гипотезы. В этот раздел могут быть также включены обоснованные рекомендации.

3.2.7. Заключение / Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов в зависимости от специфики статьи.

3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые относятся к факту представления статьи в журнал. Официальные источники финансирования должны быть указаны в заголовке статьи в виде организаций-работодателей в отношении авторов рукописи. В тексте необходимо указать тип официального финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), спонсорскую поддержку (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры), коммерческую заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

3.2.9. Библиографический список

Для оригинальных статей список литературы рекомендуется ограничивать 10 источниками. При подготовке обзорных статей рекомендуется ограничивать библиографический список 50 источниками. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. При составлении библиографического списка необходимо руководствоваться требованиями ГОСТ Р 7.0.5-2008.

3.2.10. Графический материал

Объем графического материала – минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представить с расширением JPEG , GIF, или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки будут представлены в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то эти люди либо не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например «Иванов_рис1.GIF».

3.2.11. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла необходимо указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например «Иванов_таблицы.RTF».

Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Нумеруйте таблицы последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Дайте краткое название каждой из них. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Укажите, какие статистические меры использовались для представления вариабельности данных, например стандартное отклонение или ошибка средней. Убедитесь, что каждая таблица упомянута в тексте.

3.2.12. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом указании в тексте статьи с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала

Для подачи статьи в редакцию ответственному автору необходимо пройти процедуру регистрации (если, конечно, автор не был зарегистрирован ранее) на официальном сайте «Саратовского научно-медицинского журнала» - **www.ssmj.ru**. Все зарегистрированные пользователи сайта получают права доступа к порталу on-line представления рукописей в редакцию.

С подробным руководством для пользователей по работе с порталом on-line представления рукописей Вы можете ознакомиться на официальном сайте журнала в разделе «Авторам».

Электронная версия журнала — на сайте ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России»: **www.ssmj.ru**.

Контактная информация:

Адрес: г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел. (8452) 66-98-72, 66-97-26

Факс(8452) 51-15-34

E-mail: ssmj@list.ru

Киселев Антон Робертович – заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

Фомкина Ольга Александровна – ответственный секретарь, кандидат медицинских наук.