

Учредители:

Кубанский
государственный
медицинский
университет,
Министерство
здравоохранения
Краснодарского края,
Министерство
здравоохранения
Республики Адыгея

Редакционная коллегия:

главный редактор
д-р. мед. наук, проф.
В. М. Покровский

Члены редколлегии:

д-р. мед. наук
С. Н. Алексеенко,
д-р. мед. наук, проф.
А. Н. Курзанов,
д-р. мед. наук, проф.
И. И. Куценко,
д-р. мед. наук, проф.,
член-кор. РАН
В. А. Порханов,
д-р. мед. наук, проф.
А. Н. Редько,
д-р. мед. наук, проф.,
акад. АН Грузии
Р. И. Сепиашвили,
д-р. мед. наук, проф.
В. В. Скибицкий

Редакционный совет:

д-р. мед. наук, проф.
В. М. Бенсман (Краснодар),
д-р. мед. наук, проф.,
член-кор. РАН
А. Т. Быков (Сочи),
д-р. мед. наук, проф.
И. М. Быков (Краснодар),
д-р. мед. наук, проф.,
член-кор. РАН
П. А. Галенко-Ярошевский
(Краснодар),
д-р. мед. наук, проф.
П. Р. Маккиарини
(Стокгольм, Швеция),
д-р. биол. наук, проф.,
акад. РАН
А. Д. Ноздрачев (СПб),
д-р. мед. наук, проф.,
акад. РАН
А. Ф. Черноусов (Москва)

Зав. редакцией

канд. биол. наук
С. В. Полищук

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК '2015

№ 4
(153)

Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Анаева Л. А., Жетишев Р. А.

Современные представления о патогенезе детского
церебрального паралича в обосновании внедрения
программ его ранней диагностики и лечения 7

Арделян А. Н.

Выявление эфферентной и афферентной активности,
приуроченной к сердечному ритму, в блуждающем нерве кошки..... 13

Арутюнов А. В.

Электронно-микроскопическая оценка качества
инструментальной обработки искривленных
корневых каналов моляров 18

**Балязин-Парфенов И. В., Росторгуев Э. Е., Атмачиди Д. П.,
Федосов Е. А., Кавицкий С. Э., Шевченко А. Н.,
Тарнопольская О. В.**

Улучшение результатов лечения метастатического
поражения головного мозга и позвоночника
при первичном почечно-клеточном раке 22

Басинская Л. А., Комаровских Е. Н., Сахнов С. Н., Трусова Л. Р.

Распространенность и заболеваемость миопией
в Краснодарском крае 27

Болоков М. С., Гурмиков Б. Н.

Организация и тактика ведения больных с сочетанной
травмой в Адыгейской республиканской клинической больнице 31

Бурлуцкая А. В.

Регуляторно-адаптивный статус у детей
с синдромом слабости синусового узла функциональной
природы 34

Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Заяц С. С., Пелогейна Е. И., Дмитриева М. П.	
Ретрохориальная гематома, предикторы неблагоприятия.....	39
Ведешина Э. Г., Доменюк Д. А., Дмитриенко С. В., Дмитриенко Д. С., Налбандян Л. В., Гаглоева Н. Ф.	
Одонтометрические показатели у людей с мезогнатическими формами зубных дуг.....	44
Волик С. А., Каде А. Х., Волик Е. И.	
Динамика офтальмотонуса в ходе антиглаукоматозной шунтирующей операции с активацией увеосклерального оттока.....	49
Гафиятуллина Г. Ш., Трофимова Е. В.	
Типологические особенности зрительных вызванных потенциалов у детей с нейросенсорной тугоухостью	53
Глушков Н. И., Горшенин Т. Л.	
Видеоассистированные операции в лечении рака ободочной кишки, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью, у больных пожилого и старческого возраста.....	59
Горбань В. В., Черноглазов К. С.	
Особенности вариабельности ритма сердца у молодых людей, ассоциированные с массой тела.....	63
Горбушина Т. Е., Астафьева О. В.	
Эхография и доплерометрия в оценке эффективности химиолучевой терапии рака шейки матки.....	69
Доменюк Д. А., Ведешина Э. Г., Дмитриенко С. В., Дмитриенко Д. С., Налбандян Л. В., Гаглову Н. Ф.	
Влияние одонтометрических параметров на форму и размеры мезогнатических зубных дуг	73
Жулев Е. Н., Трошин В. Д., Тиунова Н. В.	
Патогенетические аспекты хронической стомалгии	80
Иорданишвили А. К., Слугина А. Г., Лапина Н. В., Сериков А. А.	
Причины утраты зубов у взрослых людей разных возрастных групп.....	82
Королев В. А., Макарова М. О., Макаров А. А.	
Развитие гипергликемического криза у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	87
Могильная Г. М., Фомичева Е. В., Блатт Ю. Е.	
Статус эпидермиса при введении препаратов «радиесс» и «люминера»	93
Павлищук С. А., Ромаш А. В.	
Сравнительная эффективность антиагрегантной терапии нарушений тромбоцитарного гемостаза при сахарном диабете второго типа.....	97
Павлюченко И. И., Бат Н. М.	
Логистические пути обращения отечественных лекарственных препаратов – производных этилметилгидроксипиридина сукцината на региональном фармацевтическом рынке.....	102

Панасенкова Ю. С., Павлюченко И. И., Коков Е. А., Охременко О. С.

Показатели окислительного стресса у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких различной степени тяжести в стадии обострения.....	106
--	-----

Рубникович С. П.

Лазерно-оптическая диагностика доклинической стадии болезней пародонта	109
--	-----

Саркисян О. Г., Микашинович З. И., Криволапова Э. Г.

Нарушение взаимоотношения метаболических путей во влажной ткани как молекулярная основа формирования атрофического кольпита	114
---	-----

Тарасочкина Д. С., Полунина Е. А., Севостьянова И. В., Воронина Л. П., Кантемирова Б. И.

Взаимосвязи уровня фракталкина и показателей эхокардиоскопии при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и их сочетании	119
--	-----

Теплякова Е. Д., Щербаков С. М.

Совершенствование организации проведения профосмотров и диспансеризации в амбулаторных условиях на основе имитационного моделирования.....	124
--	-----

Тытук С. Ю., Малышев М. Е., Иорданишвили А. К., Васильев А. В., Карев Ф. А.

Состояние местного иммунитета полости рта лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.....	131
---	-----

Чаусова С. В., Гуревич К. Г., Бондарева Г. П., Арутюнова Е. Э., Малышев И. Ю.

Кислородозависимый метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови пациентов с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов	136
---	-----

CONTENTS

Founders:

**Kuban State
Medical University,
The Ministry of Health
of the Krasnodar Region,
Ministry of Health
of the Republic of Adygeya**

Editorial Board:

**Chief Editor
MD, Prof.
Vladimir M. Pokrovskii**

Associate Editors:

**MD, S. N. Alekseenko,
MD, Prof. A. N. Kurzanov,
MD, Prof. I. I. Kutsenko,
MD, Prof., Corresponding
Member RAS**

**V. A. Porhanov,
MD, Prof. A. N. Redko,
MD, Prof.,
Academician AS Georgia
R. I. Sepiashvili,
MD, Prof. V. V. Skibitsky**

Editorial committee:

**MD, Prof. V. M. Bensman
(Krasnodar),
MD, Prof., Corresponding
Member RAS
A. T. Bykov (Sochi),
MD, Prof. I. M. Bykov
(Krasnodar),
MD, Prof., Corresponding
Member RAS
P. A. Galenko-Jaroshevsky
(Krasnodar),
MD, Prof. P. R. Makkiarini
(Stockholm, Sweden),
Dr. Sci. Biol., Prof.,
Academician RAS
A. D. Nozdrachyov (SPb),
MD, Prof., Academician RAS
A. F. Chernousov (Moscow)**

Managing Editor:

**Cand. of Biol. Sci.
S. V. Polischuk**

Anaeva L. A., Zhetishev R. A.

Modern approaches of the cerebral palsy pathogenesis in the
substantiation of program for its early diagnosis and treatment
introduction7

Ardelyan A. N.

Identify the efferent and afferent activity marking the heart rate,
the vagus nerve in the cat.....13

Arutyunov A. V.

Electron microscopic evaluation of quality tooling of curved
root canals of molars18

Balyazin-Parfenov I. V., Rostorguev E. E., Atmachidi D. P., Fedosov E. A., Kaviccki S. E., Shevchenko A. N., Tarnopolskaya O. V.

Our experience in the treatment of metastatic lesions of the brain and
spine in primary pochechnokletochnyj cancer22

Basinskaya L. A., Komarovskikh E. N., Sakhnov S. N., Trusova L. R.

The prevalence and incidence of myopia in Krasnodar region.....27

Bolokov M. S., Gurmikov B. N.

Organization and management of patients with combined injuries
in adygeya regional clinical hospital31

Burlutskaya A. V.

Sick sinus syndrome of functional nature in children.....34

Bushtireva I. O., Kuznetcova N. B., Zayats S. S., Pelogeina E. I., Dmitrieva M. P.

Retrochorial hematoma, predictors of distress39

Vedeshina E. G., Domenyuk D. A., Dmitrienko S. V., Dmitrienko D. S. Nalbandyan L. V., Gagloyeva N. F.

Odontometric parameters in cases with mesognathic
dental arches44

Volik S. A., Kade A. Kh., Volik E. I.

The eye pressure dynamics during glaucomatous shunt surgery with
uveoscleral outflow activation49

Gafijatullina G. Sh., Trofimova E. V.

Typological features of visual generated potential by children with
neurosensory bradyacuasia.....53

Glushkov N. I., Gorshenin T. L.

Video assisted operations in the treatment of colon cancer, complications of obstructive ileus in elderly and senile patients 59

Gorban V. V., Chernoglazov K. S.

Features of heart rate variability in young people, associated with body weight 63

Gorbushina T. E., Astafieva O. V.

Ultrasound with use of Doppler for assess the effectiveness of chemoradiotherapy for cervical cancer 69

Domenyuk D. A., Vedeshina E. G., Dmitrienko S. V., Dmitrienko D. S., Nalbandyan L. V., Gagloyeva N. F.

Impact of odontometric parameters on shape and size of mesognathic dental arches 73

Zhulev E. N., Troshin V. D., Tiunova N. V.

Pathogenetic aspects of a chronic stomalgiya 80

Iordanishvili A. K., Slugina A. G., Lapina N. V., Serikov A. A.

Causes of tooth loss in adults of different age 82

Korolev V. A., Makarova M. O., Makarov A. A.

The evaluation of hyperglycemic crises in patients with ischemic heart disease 87

Mogilnaya G. M., Fomicheva E. V., Blatt Yu. E.

Status epidermis in introduction of the drug «radiesse» and «luminaire» 93

Pavlishchuk S. A., Romash A. V.

Comparative effectiveness of antiplatelet therapy of hemostatic disorders in diabetes of the second type 97

Pavlyuchenko I. I., Bat N. M.

Logistic ways of handling domestic medicines of derivatives etilmetilgidroksipiridina succinate at the regional pharmaceutical market 102

Panasenkova Y. S., Pavlyuchenko I. I., Kokov E. A., Ohrenenko O. S.

Indicators of oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity in the acute stage 106

Rubnikov S. P.

Laser-optical diagnostics preclinical stage of periodontal diseases 109

Sarkisjan O. G., Mikashinowich Z. I., Krivolapova E. G.

Violation of the relationship of metabolic pathways interrelations in vaginal tissue as molecular base of atrophic colpitis formation 114

Tarasochkina D. S., Polunina E. A., Sevostyanova I. V., Voronina L. P., Kantemirova B. I.

Interrelations of the fraktalkin level and echocardi-oscopic indicators at the arterial hypertension, sten-ocardia tension and their combination 119

Tepluakova E. D., Shcherbakov S. M.

Improvement of preventive inspection and clinical examination in outpatient conditions based on simulation..... 124

Tytyuk S. Yu., Malyshev M. E., Iordanishvili A. K., Vasiliev A. V., Karev F. A.

The local immunity of the mouth of persons with chronic inflammatory bowel disease..... 131

Chausova S. V., Gurevich K. G., Bondareva G. P., Arutyunova E. E., Malyshev I. Yu.

Oxygen-dependent metabolism of polymorphonuclear leukocytes in the peripheral blood of patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs..... 136

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА В ОБОСНОВАНИИ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММ ЕГО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

*Кафедра детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета,
Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова,
КБР, 360032, г. Нальчик, ул. Шогенова, 4;
тел. 8-988-927-22-22. E-mail: anaeva.lima78@mail.ru*

Выполнен анализ данных литературы о механизмах развития детского церебрального паралича (ЦП). Приведены современные сведения о процессах дифференцировки головного мозга, рассмотрен патогенез повреждений, лежащих в основе клинических проявлений ЦП. Понимание интенсивно происходящих процессов в центральной нервной системе крайне важно для ранней диагностики патологии у детей в этом возрасте. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что основные мероприятия по ранней диагностике и раннему лечению перинатальных патологических изменений должны проводиться в предродовый период и во время первого года жизни ребенка.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ранняя диагностика и лечение.

L. A. ANAEVA, R. A. ZHETISHEV

MODERN APPROACHES OF THE CEREBRAL PALSY PATHOGENESIS IN THE SUBSTANTIATION
OF PROGRAM FOR ITS EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT INTRODUCTION

*Department of childhood diseases, obstetrics and gynecology medical faculty
Kabardino-Balkaria state university H. M. Berbekov,
KBR, 360032, Nalchik, 4 Shogenova str.;
tel. 8-988-927-22-22. E-mail: anaeva.lima78@mail.ru*

It was performed the literature data analysis on the mechanisms of cerebral palsy (CP). Presents current information about the processes of the brain differentiation considered the pathogenesis of lesions that underlie the clinical manifestations of the CP. Understanding the processes intensively in the central nervous system is essential for the early diagnosis of disease among children in this age group received to date data indicate that the major activities for the early diagnosis and early treatment of perinatal pathological changes should be carried out in the prenatal period and during the first year a child's life.

Key words: cerebral palsy, early diagnosis and treatment.

Введение

Церебральный паралич (ЦП) представляет собой достаточно часто встречающееся в детской неврологии расстройство. Заболеваемость им в развитых странах составляет около 2% [1, 21]. Предполагают, что в развивающихся странах она еще выше [12]. Термин ЦП объединяет группу двигательных расстройств и нарушений позы. Согласно одобренному на международном уровне определению Р. Rosenbaum et al. (2007), ЦП представляет собой «группу пороков развития движений и позы, приводящих к ограничению активности или к инвалидности, связанных с изменениями головного мозга плода или новорожденного [38]. Двигательные нарушения могут сопровождаться эпилепсией, а также чувствительными, когнитив-

ными и коммуникативными и/или поведенческими расстройствами». Как видно, определение включает пункт о том, что ЦП возникает на ранних этапах развития, пренатально или в раннем послеродовом периоде, хотя верхняя возрастная граница его развития до сих пор обсуждается [41]. В большинстве случаев заболевание является следствием событий, произошедших в пределах 6 месяцев скорректированного возраста (показателя возраста, скорректированного с учетом срока недоношенности плода). Это определение ЦП свидетельствует о многообразии неврологических расстройств, вовлеченных в патогенез заболевания [9, 12, 41].

Структура и распространенность ЦП различаются в разных странах. Показано, что в странах с

низким уровнем жизни населения частота проявления ЦП реже связана с осложнениями, ассоциированными с недоношенностью, по сравнению с развитыми странами, но чаще обусловлена асфиксией и гипербилирубинемией новорожденного, а также постнатальными инфекциями, в частности менингитом [9, 33].

На ранних этапах жизни ребенка, страдающего ЦП, большое значение имеет медицинская реабилитация с использованием различных групп лекарственных средств (ноотропов, нейропротекторов, мембраностабилизаторов, ангиопротекторов, витаминов, дегидратирующих средств, миорелаксантов, препаратов, улучшающих нервно-мышечную проводимость), лечебной физической культуры (ЛФК), массажа, использованием ортопедических средств [3, 5]. В последние годы предложено применение комплекса современных методик, среди которых: динамическая проприоцептивная коррекция, микроволновая резонансная терапия, вибрационно-вакуумный гидромассаж, сегментарная электростимуляция мышц, точечная криотерапия [4]. Безусловно, специалисты-педиатры и детские реабилитологи должны владеть обширной информацией по различным аспектам рассматриваемой проблемы для выбора адекватного подхода к организации и проведению лечения детей с ЦП. В свете этого необходим анализ процессов пренатального и раннего постнатального развития мозга, патогенеза ранних повреждений мозга и их последствий для обоснования основных направлений системы мероприятий ранней диагностики и раннего лечения этой патологии.

Цель работы – анализ современных представлений о механизмах развития детского церебрального паралича для обоснования раннего осуществления комплекса медицинских мероприятий у данного контингента больных.

Известно, что в процессе дифференцировки головного мозга происходят формирование дендритов и аксонов, продукция нейротрансмиттеров и образование синапсов, а также оптимизация системы межклеточного сигналинга [22, 43]. Предполагается, что растущие таламокортикальные волокна встречают кортикофугальные проекции ранних предпластинчатых нейронов, таким образом, ранние кортикофугальные проекции формируют «матрицу контактов» для растущих таламокортикальных волокон [29]. Активность процессов нейрональной дифференцировки и кортикальной организации особенно высока в течение нескольких месяцев, непосредственно предшествующих родам, раннего периода после рождения ребенка. Процессы развития функционально важной транзитной структуры «subplate», своего рода «корково-подкоркового интерфейса», играют первоочередную роль в

организации коры головного мозга плода и новорожденного. В течение этого периода для коры головного мозга человека характерно сочетание двух взаимосвязанных нейронных сетей: временной фетальной, расположенной в subplate, и незрелой, но постепенно развивающейся постоянной, расположенной в коре. Длительность данной фазы различна для разных областей коры. Так, завершающая фаза формирования постоянной нейронной сети наступает примерно через 3 месяца после рождения для первичной моторной, сенсорной и зрительной коры и только к концу первого года жизни – для ассоциативной префронтальной коры [26].

Пик пролиферации глии наступает во второй половине беременности. Этот процесс включает в себя продукцию олигодендроцитов – клеток, участвующих в миелинизации аксонов. Развитие олигодендроцитов наиболее интенсивно происходит на сроке между 28-й и 40-й неделями гестации [44]. Миелинизация происходит в основном на сроке между вторым триместром беременности и концом первого года жизни ребенка. При этом миелинизация сенсорных проводящих путей – более ранний процесс, чем миелинизация моторных путей; проекционные нервные волокна миелинизируются раньше ассоциативных [13]. После периода новорожденности миелинизация продолжается практически до 40 лет, когда миелинизируются последние внутрикорковые соединения, в том числе длинные лобно-височные соединения (в частности, мозолистое тело) [45].

В настоящее время известно, что около половины новообразованных нейронов подвергаются апоптозу. Апоптоз запускается совокупностью эндогенно запрограммированных процессов и химических и электрических сигналов, возникающих при взаимодействии организма с окружающей средой [30]. В неокортексе апоптоз происходит, в частности, в промежутке между 28-й неделей гестации и родами [35]. При этом «исчезают» не только нейроны, но и отдельные аксоны и синапсы. Примером такого процесса является оптимизация волокон пирамидного пути: в течение третьего триместра и первых двух лет жизни, изначально билатеральные корково-спинномозговые проекции в спинном мозге перестраиваются, приобретая преимущественно контралатеральную организацию [14]. Такая реорганизация происходит только под влиянием двигательной активности, что было неоднократно продемонстрировано у пациентов с повреждениями мозга, которые способствуют асимметричной активации спинного мозга ипсилатеральными проекциями со стороны полушария, противоположного поврежденному, взамен контралатеральных проекций на стороне повреждения [32].

Элиминация синапсов в мозгу начинается уже на ранних стадиях развития, однако в неокортексе этот процесс становится особенно выраженным в период от наступления половой зрелости до 20–40 лет. Таким образом, онтогенетическое remodelирование кортикальной нейронной сети продолжается практически до конца тридцатилетнего возраста [34].

Рассматривая развитие мозжечка, отметим, что как в классических работах J. Dobbing, J. Sands (1973) [11], так и в современных исследованиях по нейровизуализации [28] было показано, что мозжечок развивается достаточно быстро, начиная с 24-й недели гестации. К 40-й неделе объем мозжечка возрастает в 3 раза, поверхность – в 30 раз за счет формирования извилин [44].

Результаты экспериментов на животных показали, что эффект повреждения развивающегося мозга зависит от периода, когда оно происходит. Изначально предполагалось, что чем меньше возраст на момент действия повреждающего фактора, тем благоприятнее будет исход (так называемый принцип Kennard) [23]. Однако со временем стало ясно, что это утверждение верно не всегда [25]. Последствия повреждения развивающегося мозга определяются множеством факторов: возрастом на момент воздействия, областью, размером повреждения, полом, контактом с химическими веществами до или после воздействия повреждающего фактора и параметрами окружающей среды [25]. Анализ всех этих факторов позволил сформулировать следующие принципы:

- билатеральные повреждения ассоциированы с меньшим потенциалом функциональной пластичности и с менее благоприятными исходами по сравнению с односторонними повреждениями;

- крупные односторонние повреждения ассоциированы с меньшей степенью восстановления и менее благоприятными функциональными исходами, чем небольшие односторонние повреждения;

- после повреждения когнитивная функция восстанавливается в большей мере, чем моторная [25, 37].

Ретроспективные исследования, выполненные на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) детей, страдающих церебральным параличом, показали, что наиболее распространенным типом повреждения является повреждение перивентрикулярного вещества. Анализ популяционных исследований, проведенных в ряде стран, свидетельствует, что повреждение перивентрикулярного белого вещества обнаруживается у 19–45% детей, страдающих ЦП [37]. Столь же часто встречаются повреждения серого вещества: коры головного мозга, базальных ганглиев, таламуса (21%), пороки развития (11%) и фокальный кортикальный некроз (10%)

[37]. Однако примерно у 15% детей, страдающих ЦП, МРТ не выявляет никаких отклонений от нормы [27]. Вариабельность этих результатов свидетельствует о гетерогенности причин церебрального паралича.

Несмотря на ряд достижений, до настоящего времени неясным остается патогенез неврологических нарушений в ткани мозга при различных повреждениях в определенном возрасте, которые могут привести как к пластической восстановительной адаптации, так и к неблагоприятным изменениям. Установлено, что патологические изменения перивентрикулярного белого вещества чаще всего возникают между 24-й и 34-й неделями гестации. Проспективные визуализационные исследования показали, что фокальные некротические изменения, в частности, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), ассоциированы с высоким риском развития ЦП (>80%) [10, 15], причем повреждения задней области мозга сопровождаются более высоким риском, чем повреждения передней [40]. Кроме того, тяжесть ЦП, развившегося в результате ПВЛ, зависит от объема кистозных изменений: показано, что фокальные кисты чаще всего становятся причиной билатерального ЦП с диплегическими нарушениями, в то время как более крупные кисты приводят к билатеральному ЦП с квадриплегическими нарушениями [40]. Фактически кистозные изменения являются только одним из множества элементов патологии перивентрикулярного белого вещества, так как они сопровождаются диффузным астроглиозом и микроглиозом белого вещества [24].

В современных отделениях интенсивной терапии новорожденных кистозная ПВЛ наблюдается с относительно невысокой частотой при патологических изменениях перивентрикулярного белого вещества. Гораздо более распространенной является некистозная ПВЛ, которая представляет собой диффузные мелкие повреждения перивентрикулярного белого вещества [44]. Специфические характеристики некистозной ПВЛ при использовании методов визуализации у новорожденных – перивентрикулярные акустически плотные структуры, выявляемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ), на сегодняшний день активно обсуждаются [10]. Продемонстрированы также пятнистые изменения и диффузно повышенная интенсивность сигнала по данным компьютерной томографии (КТ) [40]. Несмотря на вариабельность критериев диагностики некистозной ПВЛ ряд данных указывает на то, что это патологическое состояние ассоциировано с ЦП, хотя риск развития ЦП при некистозной ПВЛ меньше, чем при кистозной [10].

Патология головного мозга у детей с ПВЛ не ограничивается нарушениями структуры и функции перивентрикулярного белого вещества обоих

полушарий. ПВЛ сопровождается исчезновением от половины до трех четвертей наиболее распространенных нейронов subplate: полиморфных непиримидальных нейронов и инвертированных пирамидальных нейронов. Данные изменения наблюдаются не только непосредственно в месте повреждения, но и в других областях головного мозга [24]. ПВЛ также ассоциирована со снижением объема обоих полушарий мозжечка [44], изменениями ветвления норадренергических волокон нейронной сети мозжечка [36], у значительной части детей – со снижением числа нейронов таламуса и базальных ядер [44].

Ассоциированные патологические состояния могут быть результатом гипоксически-ишемических и воспалительных процессов, которые вызвали ПВЛ, однако могут также быть и следствием временного выпадения функции нейронов определенной области (феномен Монакова) [44]. Сравнительно недавно было сделано предположение, что процессы повреждения, которые приводят к развитию ПВЛ, в том числе продолжительное воспаление и эпигенетические изменения, могут сохраняться в течение месяцев и даже лет [16]. Последнее говорит в пользу того, что общеизвестный принцип «перехода в недостаточность» в процессе развития ребенка с ЦП [20] может быть не только обусловлен возрастными особенностями развития постепенно усложняющегося комплекса мозжечковых функций и проявлением нарушений этих функций, но и быть следствием прогрессирующего поражения.

Различают два типа односторонних поражений мозга:

- односторонний околожелудочковый геморрагический инфаркт в возрасте 24–34 недель гестации с вовлечением перивентрикулярного белого вещества (далее – «повреждение до срока») [20, 31];

- фокальный корково-подкорковый инфаркт, развивающийся примерно при сроке своевременных родов, чаще всего вовлекающий бассейн среднемозговой артерии (далее – «повреждение в срок»). «Повреждение в срок» обычно не затрагивает околожелудочковое белое вещество [17].

Эти два типа повреждений можно рассматривать как крайние варианты всего спектра перинатальных односторонних повреждений мозга, однако в клинической практике нередко отмечаются промежуточные формы повреждений. Кроме того, могут возникать и билатеральные повреждения: соотношение односторонних и билатеральных форм составляет 3:1 [17].

Примерно у 25–50% новорожденных с перинатальными односторонними повреждениями мозга ЦП не развивается [7, 39]. У детей с односторонним повреждением мозга, у которых развивается ЦП, чаще всего наблюдается односторонний ЦП,

и только у некоторых развивается двусторонний ЦП [39].

М. Staudt (2007) продемонстрировал, что у детей с односторонним церебральным параличом пластические изменения в ответ на одностороннее повреждение варьируют в зависимости не только от времени повреждения, но и от локализации, то есть от поврежденного отдела нервной системы [42].

В норме реорганизация двигательной нервной системы, происходящая в процессе развития плода, включает сохранение временных ипсилатеральных кортикоспинальных проекций. Вероятность того, что эти проекции сохранятся, возрастает по мере снижения срока гестации. В результате функциональность паретичной руки у ребенка с односторонним повреждением мозга в случае «повреждения до срока» чаще всего обусловлена ипсилатеральной корково-спинномозговой активностью, в то время как функциональность паретичной руки у детей с односторонним ЦП после «повреждения в срок» чаще обусловлена контралатеральной корково-спинномозговой активностью [42]. Помимо двух вышеописанных существует множество промежуточных вариантов. В целом наличие большего числа ипсилатеральных проекций ассоциировано с ухудшением бимануальной функции [42, 44]. В определенной мере нарушения бимануальной функции у детей могут объясняться своего рода помехами, вызванными «зеркальными движениями», так как двигательная активность обеих рук контролируется одной корково-спинномозговой системой [6, 42].

Отмечено, что влияние вышеописанных вариантов повреждений на двигательную и на чувствительную функции неодинаково. Так, реорганизация чувствительной системы не затрагивает структуры здоровой половины головного мозга, а опосредована тканями пораженной стороны [19, 37]. Такой механизм реорганизации соотносится с тем, как формируется сенсорная система на ранних этапах внутриутробного развития. При развитии «повреждения до срока» в этот период восходящие таламо-кортикальные соматосенсорные проекции еще не достигли коры, что позволяет врастающим аксонам изменить направление и обойти пораженный участок на пути к коре. Подобная пластичность аксонов обеспечивает снижение выраженности нарушений соматосенсорной функции. При «повреждении в срок» подобная реорганизация становится невозможной. Соответственно, повреждения этой группы чаще всего приводят к соматосенсорному дефициту [42].

Подобные различия в реорганизационных процессах между двигательным и чувствительным компонентами свидетельствуют в пользу того, что у детей с «повреждением до срока» и детей с

«повреждением в срок» изменения сенсомоторной функции различны. Так, у детей с «повреждением до срока» сенсорная и моторная функции, как правило, диссоциированы; соматосенсорная информация паретичной конечности обрабатывается поврежденным контралатеральным полушарием, в то время как моторные команды к мышцам паретичной конечности поступают от неповрежденного ипсилатерального полушария [8]. Такое нейрофизиологическое состояние обычно ассоциируется со сравнительно сохранным процессом обработки чувствительной информации в сочетании с умеренными нарушениями двигательного контроля. У детей с «повреждением в срок» соматосенсорные процессы и моторный контроль паретичной конечности обеспечиваются пораженным, контралатеральным полушарием. Функциональность конечности у таких детей значительно варьирует и, вероятнее всего, в значительной степени зависит от объема поражения [18].

Для речевой функции характерна другая форма пластичности центральной нервной системы [8]. У большинства взрослых людей осуществление коммуникации обеспечивается преимущественно процессами, происходящими в левом полушарии. У новорожденных с травмой левого полушария языковые функции могут полностью перейти к гомотопной области правого полушария с полным сохранением функции [42]. Данное явление наблюдается чаще при «повреждении в срок», но реже – при «повреждении до срока» [8].

Анализ вышеприведенных данных свидетельствует о том, что основные мероприятия по ранней диагностике и раннему лечению перинатальных патологических изменений должны проводиться в предродовой период и во время первого года жизни ребенка. В течение всего этого промежутка времени двойная неокортикальная нейронная сеть, в которой сосуществуют нейронные сети subplate и коры, постепенно замещается одиночной нейронной сетью развивающейся коры. Выраженные изменения наблюдаются и в развивающемся мозжечке.

Понимание этих интенсивно происходящих процессов крайне важно для ранней диагностики патологии у детей в данном возрасте. Во-первых, специфичность некоторых параметров деятельности нервной системы в определенном возрасте обуславливает необходимость применения подходящих для определенного возраста поправок показателей неврологических, моторных и когнитивных функций. То есть необходимы референсные показатели для каждого возраста, что справедливо не только для функциональной оценки, неврологического осмотра и когнитивных тестов, но и для методов визуализации и физиологической оценки.

Во-вторых, специфичные для каждого возраста характеристики нервной системы влияют и на осо-

бенности проявлений неврологической дисфункции. Так, если у взрослых подобного рода нарушения проявляются специфическими топическими знаками (например, спастическая гемиплегия при инсульте), то у новорожденных, напротив, неврологическая дисфункция проявляется общими неспецифическими симптомами [2]. В частности, у недоношенного новорожденного с левосторонним повреждением мозга могут наблюдаться гипотония, гипокинезия, синдром повышенной раздражимости либо нарушения общей двигательной активности [20]. У новорожденных с развивающимся ЦП ранние неспецифичные неврологические нарушения постепенно трансформируются в проявления специфического синдрома. Такой процесс может длиться от одного года до пяти лет, однако у большинства детей точный диагноз можно установить уже в возрасте 18–24 месяцев [19].

В-третьих, вышеупомянутые изменения, возникающие в процессе развития мозга, могут явиться предпосылкой для прогнозирования нарушений развития ребенка в раннем возрасте. Пластические изменения могут приводить к исчезновению нарушений, характерных для раннего возраста, так называемому «перерастанию дефицита». Однако возможно и обратное: дети могут не проявлять фактически никаких признаков нарушений развития в раннем возрасте, однако симптомы будут постепенно нарастать по мере взросления ребенка вследствие ассоциированного с возрастом усложнения неврологических функций [20].

Важно учитывать, что изменения, обусловленные развитием мозга в промежутке между дородовым периодом и окончанием первого года жизни ребенка, дают возможность раннего медицинского вмешательства у детей с ЦП. Исследования на животных показали, что лечение является наиболее эффективным при его проведении в тот период, когда дендриты и новые синапсы образуются с наиболее высокой частотой. Таким образом, период, в течение которого двойная корковая нейронная сеть постепенно сменяется одинарной, предоставляет большие возможности для раннего вмешательства.

Заключение

На сегодняшний день основной целью реабилитации детей с ЦП является максимально возможное восстановление способности к самообслуживанию и социальной активности данной категории детей. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что объем, локализация и время развития повреждений головного мозга, лежащих в основе ЦП, крайне вариабельны. Большинство повреждений развивается между 24-й неделей беременности и сроком нормальных родов, в период, когда активность процессов формирования головного мозга достигает пика. Различия сроков повреждения приводят не только

к отличиям в структуре самих повреждений, но и к разным нейропластическим реакциям и формированию разных патологических состояний, что делает ЦП крайне разнородным заболеванием. Следовательно, оптимальные методы ранней диагностики и лечения могут отличаться в разных подгруппах больных ЦП. В настоящее время прогнозирование развития ЦП в раннем детстве должно осуществляться с использованием различных методов оценки и наблюдения ребенка в динамике. У всех детей с подозрением на ЦП требуется тщательное документирование этапов развития в сочетании с неврологическим обследованием. В целом диагностика и прогнозирование развития заболевания представляют собой непростую задачу, которая осложняется и выраженной динамикой развития мозга в раннем возрасте. Проведенный анализ накопленной к настоящему времени информации свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения патогенеза ЦП для обоснования новых подходов к диагностике, прогнозированию и лечению этой социально значимой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменко В. В. Особенности формирования психоречевого развития и биологического возраста детей со спастическим церебральным параличом // Современная педиатрия. – 2014. – № 6 (62). – С. 45.
2. Артемьева С. Б., Лапочкин О. Л. Врожденные гемипарезы: ранние симптомы и особенности реабилитации // Доктор. Ру. – 2009. – № 4 (48). – С. 37–41.
3. Бахрах И. И., Грец Г. Н., Журавлева М. Г. Коррекция нарушений двигательной функции у детей с остаточными проявлениями детского церебрального паралича средствами адаптивной физической культуры – состояние и перспективы // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2009. – № 12. – С. 17–20.
4. Веселова Л. А. Средства и методы адаптивной физической культуры в реабилитации детей с детским церебральным параличом // Состояние, опыт и перспективы развития физкультурного движения Якутии: Сб. региональной науч.-практ. конф. – 2014. – С. 695–697.
5. Власенко С. В., Кушнир Г. М. Катамнестические результаты применения препарата ботулотоксина А у больных детским церебральным параличом с формой «спастическая дисплегия» в течение десятилетнего периода наблюдения // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 129–136.
6. Aarts P. B., Jongerius P. H., Geerdink Y. A., van Limbeek J., Geurts A. C. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy in children with unilateral spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial // Neurorehabil. neural. repair. – 2010. – № 24. – P. 509–518.
7. Bassan H., Limperopoulos C., Visconti K., Mayer D. L., Feldman H. A., Avery L., Benson C. B., Stewart J., Ringer S. A., Soul J. S., Volpe J. J., du Plessis A. J. Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction // Pediatrics. – 2007. – № 120. – P. 785–792.
8. Cioni G., D'Acunzio G., Guzzetta A. Perinatal brain damage in children: neuroplasticity, early intervention, and molecular mechanisms of recovery // Prog. brain. res. – 2011. – № 189. – P. 139–154.
9. Colver A., Fairhurst C., Pharoah P. O. Cerebral palsy // Lancet. – 2014. – № 383. – P. 1240–1249.
10. De Vries L. S., van Haastert I. C., Benders M. J., Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging // Semin. fetal neonatal med. – 2011. – № 16. – P. 279–287.
11. Dobbing J., Sands J. Quantitative growth and development of human brain // Arch. dis. child. – 1973. – № 48. – P. 757–767.
12. Donald K. A., Samia P., Kakooza-Mwesige A., Bear-den D. Pediatric cerebral palsy in Africa: a systematic review // Semin. pediatr. neurol. – 2014. – № 21. – P. 30–35.
13. Dubois J., Dehaene-Lambertz G., Kulikova S., Poupon C., Huppi P. S., Hertz-Pannier L. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants // Neuroscience. – 2013. – № 5. – P. 44.
14. Eyre J. A. Corticospinal tract development and its plasticity after perinatal injury // Neurosci. biobehav. rev. – 2007. – № 31. – P. 1136–1149.
15. Fazzi E., Orcesi S., Caffi L., Ometto A., Rondini G., Tele-sca C., Lanzi G. Neurodevelopmental outcome at 5–7 years in preterm infants with periventricular leukomalacia // Neuropediatrics. – 1994. – № 25. – P. 134–139.
16. Fleiss B., Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? // Lancet Neurol. – 2012. – № 11. – P. 556–566.
17. Golomb M. R., Garg B. P., Saha C., Azzouz F., Williams L. S. Cerebral palsy after perinatal arterial ischemic stroke // J. child neurol. – 2008. – № 23. – P. 279–286.
18. Gordon A. M., Bleyenheuft Y., Steenberg B. Pathophysiology of impaired hand function in children with unilateral cerebral palsy // Dev. med. child neurol. – 2013. – № 55. – P. 32–37.
19. Guzzetta A., Bonnani P., Biagi L., Tosetti M., Montanaro D., Guerrini R., Cioni G. Reorganization of the somatosensory system after early brain damage // Clin. neurophysiol. – 2007. – № 118. – P. 1110–1121.
20. Hadders-Algra M. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders // J. pediatr. – 2004. – № 145. – P. 12–18.
21. Himmelmann K., Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period // Acta. paediatr. – 2014. – № 103. – P. 618–624.
22. Jan Y. N., Jan L. Y. The control of dendrite development // Neuron. – 2003. – № 40. – P. 229–242.
23. Kennard M. A. Reactions of monkeys of various ages to partial and complete decortication // J. neuropathol. exp. neurol. – 1944. – № 3. – P. 289–310.
24. Kinney H. C., Haynes R. L., Xu G., Andiman S. E., Folkerth R. D., Sleeper L. A., Volpe J. J. Neuron deficit in the white matter and subplate in periventricular leukomalacia // Ann. neurol. – 2012. – № 71. – P. 397–406.
25. Kolb M., Mychasiuk R., Muhammad A., Gibb R. Brain plasticity in the developing brain // Prog. brain. res. – 2013. – № 207. – P. 35–64.
26. Kostovic I., Jovanov-Milosevic N., Rados M., Sedmak G., Benjak V., Kostovic-Srzentic M., Vasung L., Culjat M., Radoc M.,

Huppi P., Judac M. Perinatal and early postnatal reorganization of the subplate and related cellular compartments in the human cerebral wall as revealed by histological and MRI approaches // Brain. struct. funct. – 2014. – № 219. – P. 231–253.

27. Krageloh-Mann I., Horber V. The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy: a systematic review // Dev. med. child. neurol. – 2007. – № 49. – P. 144–151.

28. Limperopoulos C., Soul J. S., Gauvreau K., Huppi P. S., Warfield S. K., Bassan H., Robertson R. L., Volpe J. J., du Plessis A. J. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth // Pediatrics. – 2005. – № 115. – P. 688–695.

29. Lopez-Bendito G., Molnar Z. Thalamocortical development: how are we going to get there? // Nat. rev. neurosci. – 2003. – № 4. – P. 276–289.

30. Lossi L., Merighi A. In vivo cellular and molecular mechanisms of neuronal apoptosis in the mammalian CNS // Prog. neurobiol. – 2003. – № 69. – P. 287–312.

31. Maitre N. L., Marshall D. D., Price W. A., Slaughter J. C., O'Shea T. M., Maxfield C., Goldstein R. F. Neurodevelopmental outcome of infants with unilateral or bilateral periventricular hemorrhagic infarction // Pediatrics. – 2009. – № 124. – P. 1153–1160.

32. Martin J. H., Friel K. M., Salimi I., Chakrabarty S. Activity and use-dependent plasticity of the developing corticospinal system // Neurosci. biobehav. rev. – 2007. – № 31. – P. 1125–1135.

33. McIntyre S., Taitz D., Keogh J., Goldsmith S., Badawi N., Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries // Dev. med. child. neurol. – 2013. – № 55. – P. 499–508.

34. Petanjek Z., Judac M., Simic G., Rasin M. R., Uylings H. B., Rakic P., Kostovic I. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex // Proc. natl. acad. sci. USA. – 2011. – № 108. – P. 13281–13286.

35. Rabinowicz T., De Courten-Myers G. M., Petetot J. M., Xi G., de los Reyes E. Human cortex development: estimates of neuronal numbers indicate major loss during late gestation // J. neuropathol. exp. neurol. – 1996. – № 55. – P. 320–328.

36. Rakic P. Synaptic specificity in the cerebellar cortex: study of anomalous circuits induced by single gene mutations in mice // Cold spring harb. symp. quant. biol. – 1976. – XL. – P. 333–346.

37. Reid S. M., Dagia C. D., Ditchfield M. R., Carlin J. B., Reddihough D. S. Population based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy // Dev. med. child. neurol. – 2014. – № 56. – P. 222–232.

38. Rosenbaum P. L., Walter S. D., Hanna S. E., Palisano R. J., Russell D. J., Raina P., Wood E., Bartlett D. J., Galuppi B. E. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves // JAMA. – 2002. – № 288. – P. 1357–1363.

39. Roze E., Van Braeckel K. N., van der Veere C. N., Maathuis C. G., Martijn A., Bos A. F. Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction // Pediatrics. – 2009. – № 123. – P. 1493–1500.

40. Rutherford M. A., Supramaniam V., Ederies A., Chew A., Bassi L., Groppo M., Anjari M., Counsell S., Ramenghi L. A. Magnetic resonance imaging of white matter diseases of prematurity // Neuroradiology. – 2010. – № 52. – P. 505–521.

41. Smithers-Sheedy H., Badawi N., Blair E., Cans C., Himmelmann K., Krageloh-Mann I., McIntyre S., Slee J., Uldall P., Watson L., Wilson M. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? // Dev. med. child. neurol. – 2014. – № 56. – P. 323–328.

42. Staudt M. Reorganization of the developing human brain following periventricular white matter lesions // Neurosci. biobehav. rev. – 2007. – № 31. – P. 1150–1116.

43. Tessier-Lavigne M., Goodman C. S. The molecular biology of axon guidance // Science. – 1996. – № 274. – P. 1123–1133.

44. Volpe J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances // Lancet. neurol. – 2009. – № 8. – P. 110–124.

45. Yap Q. J., Teh I., Fusar-Poli P., Sum M. Y., Kuswanto C., Sim K. Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies // J. neural. transm. – 2013. – № 120. – P. 1369–1395.

Поступила 30.05.2015

А. Н. АРДЕЛЯН

ВЫЯВЛЕНИЕ ЭФФЕРЕНТНОЙ И АФФЕРЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ, ПРИУРОЧЕННОЙ К СЕРДЕЧНОМУ РИТМУ, В БЛУЖДАЮЩЕМ НЕРВЕ КОШКИ

Кафедра нормальной физиологии Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: ardel@bk.ru

В высокочастотном электрическом поле в шейном отделе блуждающего нерва кошек, находящихся в состоянии поверхностного наркоза, наряду со светящимся фоном наблюдали 3 очага свечения, связанных с ЭКГ. При этом один из них был афферентным, наибольшим по площади, с высокой скоростью распространения в направлении от сердца к головному мозгу, остальные два – эфферентными, меньшими по площади и с низкой скоростью распространения от головного мозга к сердцу.

Ключевые слова: афферентный и эфферентный очаги, блуждающий нерв, свечение очага в высокочастотном электрическом поле.

A. N. ARDELYAN

IDENTIFY THE EFFERENT AND AFFERENT ACTIVITY MARKING THE HEART RATE, THE VAGUS NERVE IN THE CAT

*Department of normal physiology of the Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4. E-mail: ardel@bk.ru*

The high-frequency electric field in the cervical vagus nerve of cats in a state of surface anesthesia, along with a luminous background observed 3 hearth glow associated with the ECG. This one was afferent, the largest in area and the spread of high speed in the direction of the heart to the brain, the other two efferent, smaller in size and a low rate of spread of the brain to the heart.

Key words: afferent and efferent lesions, the vagus nerve, the glow of the hearth in the high electric field.

Введение

Изучение механизмов регуляции деятельности сердца имеет огромный фундаментальный и практический интерес. Общепринятым считается факт, согласно которому источником возбуждения сердца являются автоматогенные структуры, заложенные в нем самом. Однако этот взгляд нашел достаточную критику благодаря многолетним исследованиям на кафедре нормальной физиологии КубГМУ, в результате которых В. М. Покровским была сформирована концепция иерархической организации ритмогенеза сердца [5]. Согласно этой концепции ритм сердца возникает в головном мозге и посредством блуждающих нервов передается к сердцу. Одним из неисследованных компонентов системы иерархической организации ритмогенеза остается выявление самого эфферентного сигнала, идущего к сердцу, и его параметров. Сложность выполнения данной задачи состоит в том, что нервных волокон в составе блуждающего нерва, по которым передается эфферентный сигнал к сердцу, около 1% от общего количества [1, 9], что практически лишает возможности регистрации этого сигнала непосредственно от данных волокон современными электрофизиологическими методами. В разные периоды исследователями предпринимались попытки зарегистрировать эфферентный сигнал: разволокнение нерва и регистрация процессов возбуждения непосредственно от нервных волокон [11, 12], «выкапливание» нервного сигнала относительно элементов ЭКГ [7]. Методика разволокнения крайне трудоемкая и, понятно, нефизиологичная. Что касается методики «выкапливания», то здесь сложность возникает с тем, что на сигнал, привязанный к сердечному ритму, накладывается активность от других эфферентных и афферентных (в большей степени) волокон, что

резко снижает возможность выявления «чистого» сигнала при любом способе компьютерной обработки. В связи с этим была предпринята попытка регистрации процесса возбуждения в блуждающем нерве с помощью высокочастотного электрического поля. Данная методика является альтернативой электрофизиологическим методам и позволяет оценивать процессы возбуждения по параметрам свечения. Основанием для этого послужили работы, в которых применялась методика регистрации свечения процесса возбуждения в матке крысы, пейсмекере сердца и вагосимпатическом стволе лягушки, помещенных в высокочастотное электрическое поле [2, 3, 4, 5].

Цель исследования – выявить и охарактеризовать сигналы в интактном блуждающем нерве кошки, связанные с ритмом сердца.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на 10 кошках, находившихся в состоянии поверхностного наркоза (золетил 7,5 мг/кг и ксиланит 3 мг/кг). Выделялась шейная часть блуждающего нерва на протяжении 5 см. Нерв изолировался от окружающих тканей, а сверху прикладывался сканер установки КЭЛСИ (Санкт-Петербург, фирма «ЭЛСИС»), создающий высокочастотное электрическое поле (1024 Гц) и регистрирующий состояние объекта с помощью видеокамеры, вмонтированной в данный сканер. Высокая чувствительность данной видеокамеры позволяет с большой точностью определять количество светящихся очагов в нерве, их направление и скорость распространения, а программное обеспечение дает возможность сделать срезы этих очагов параллельно ходу нервных волокон на основании интенсивности свечения.

Полученные данные обрабатывали параметрическими методами статистики прямых разно-

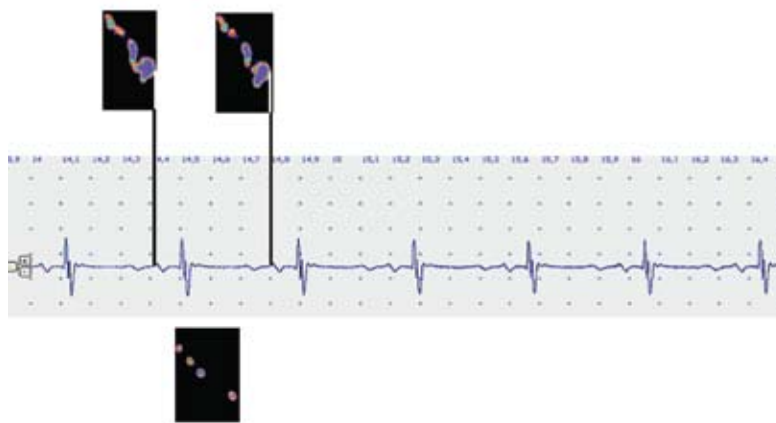


Рис. 1. Исходная ЭКГ кошки. Сопоставление со светящимися очагами в блуждающем нерве в высокочастотном электрическом поле. Наркоз поверхностный

стей. Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «STATISTIKA 6,0». За достоверные различия в сравнении средних величин в парных сравнениях был взят t-критерий Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В высокочастотном электрическом поле у 10 кошек, находящихся в состоянии наркоза, наряду со светящимся фоном наблюдали 3 очага свечения в шейном отделе блуждающего нерва, связанные с ЭКГ (рис. 1).

Анализ направления движения очагов свечения показал, что очаг, наибольший по площади, распространяется от сердца к мозгу, остальные два – от мозга к сердцу (рис. 2). Характер направления распространения дает основание считать первый очаг афферентным, второй и третий –

эфферентными. Среди эфферентных очагов тот, который располагается ближе к головному мозгу, был обозначен как проксимальный (третий), дальше от головы – дистальный (второй).

Скорость распространения первого очага соответствовала скорости проведения возбуждения по афферентным волокнам Аβ (59 м/с). Эфферентные очаги по скорости распространения соответствовали скорости передачи возбуждения по волокнам группы В блуждающего нерва (13,2–15,8 м/с) [1].

Из таблицы 1 и рисунка 2 видно, что площадь дистального и проксимального эфферентных очагов всегда меньше, чем афферентного очага, при этом их соотношение примерно 4:2:1 соответственно. При анализе площади срезов светящихся очагов (рис. 3) было обнаружено, что площадь срезов от 1-го к 7-му каждого очага имела тенденцию

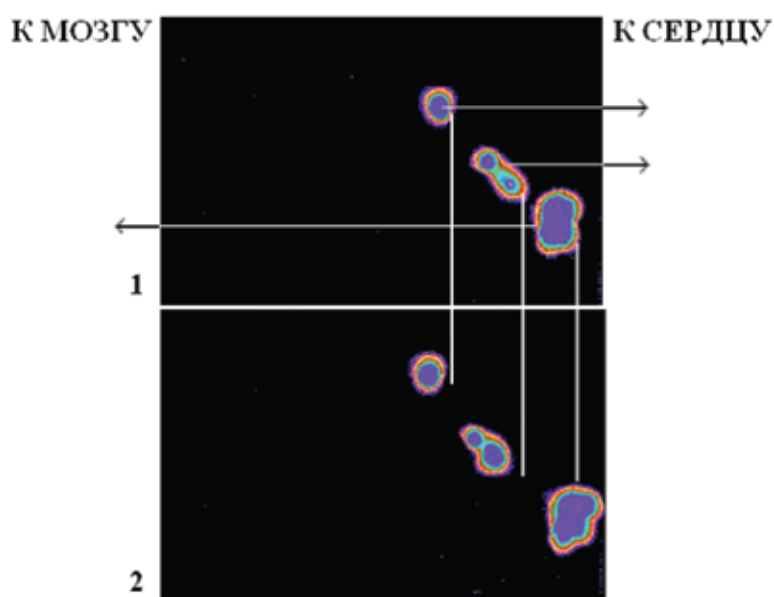


Рис. 2. Направление перемещения очагов свечения

Примечание: 1 – последующий фрагмент, 2 – предыдущий фрагмент.



Рис. 3. Срезы очагов свечения

Таблица 1

Площади срезов очагов

№ среза	Площадь, мм ²		
	1	2	3
1	142,1±7,5	27,4±1,8	20,8±2,0
2	245,5±15,2	63,8±5,6	40,0±3,2
3	322,0±16,9	91,6±10,8	49,0±3,0
4	343,0±15,5	106,7±7,4	75,3±6,8
5	393,4±19,0	127,0±10,8	80,1±6,2
6	472,6±24,4	150,6±11,9	93,1±7,5
7	628,0±42,6	192,5±15,9	126,6±13,4

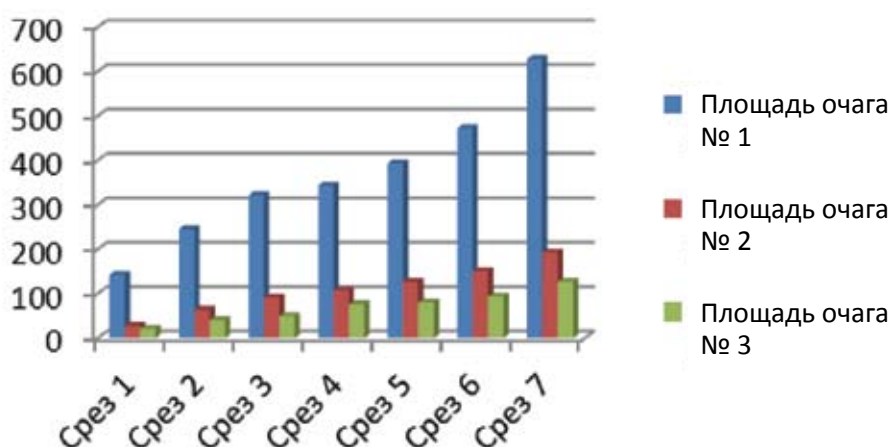


Рис. 4. Изменение площади срезов очагов

к увеличению. Средние значения площади срезов очагов представлены в таблице 1, а динамика изменения площади срезов показана на рисунке 4. При этом первый срез был обозначен как непосредственно очаг свечения, а остальные срезы –

его проекции, причем 7-й срез – проекция на поверхность нерва (табл. 1). Что касается площадей срезов очагов возбуждения, то они отражают не истинные показатели площади очага возбуждения, а являются его проекцией на поверхности нерва.

Расстояние между проекциями очага свечения в блуждающем нерве

Расстояние между срезами	Очаг № 1	Очаг № 2	Очаг № 3
1-м и 2-м	10,6±0,2	10,0±0,2	10,3±0,2
2-м и 3-м	10,8±0,2	10,1±0,2	10,0±0,1
3-м и 4-м	10,2±0,2	9,4±0,2	9,2±0,1
4-м и 5-м	9,1±0,3	9,0±0,2	8,7±0,1
5-м и 6-м	8,3±0,3	8,4±0,2	8,4±0,2
6-м и 7-м	7,6±0,2	8,0±0,2	8,0±0,2

При анализе полученных данных было обнаружено, что не только площади срезов отличаются, но и расстояние между срезами колеблется в определенных пределах. Были получены следующие результаты (табл. 2)

Обсуждение

Тот факт, что очаги свечения связаны с ЭКГ, позволяет предположить их связь с активностью сердечных волокон, идущих в составе блуждающего нерва. Анализ направления движения очагов позволяет говорить о том, что первый очаг – афферентный, второй и третий – эфферентные. Об этом также свидетельствует площадь очагов: у афферентного выше, чем у эфферентных, что может говорить о количестве вовлекаемых в процесс возбуждения нервных волокон. Это согласуется с гистологическими исследованиями, согласно которым эфферентные и афферентные сердечные волокна в составе блуждающего нерва соотносятся 1:6. [1, 9].

Возникает вопрос в отношении количества этих очагов и различных их параметров. Почему эфферентный сигнал дублирован, а площадь 2-го очага всегда больше, чем 3-го? В попытке дать ответ на этот вопрос мы обратились к работам Ю. Р. Шейх-Заде [8]. При одиночном раздражении блуждающего нерва выявлялись два различных компонента на кривой хронотропного эффекта: один краткосрочный, соизмеримый с длительностью одного предсердного цикла, другой развивался несколько позже первого. При этом, по мнению автора, первому компоненту отводилась пусковая роль, второму – тоническая. Что касается природы тонического компонента, то высказывались различные предположения: от временной диссоциации различных звеньев ритмогенного механизма сердца под влиянием ацетилхолина [10] до прямого действия ацетилхолина на синоатриальный узел, в результате которого повышается концентрация ионов калия в межклеточном пространстве, что приводит к временному снижению скорости медленной диастолической деполяризации в клетках пейсмекера [13].

В свете полученных в данной работе результатов можно предположить, что 2-й очаг, эфферент-

ный по природе, с большей площадью, чем 3-й, является пусковым, а у тонического компонента хронотропного эффекта есть свой, отдельный нервный сигнал, который при ГРВ-регистрации регистрируется в виде 3-го очага, эфферентного по природе, меньшего по площади. Различия в площади эфферентных очагов однозначного объяснения на данный момент не имеет, но можно предположить, что пусковой очаг должен быть больше тонического, чтобы сразу возбуждать «критическую массу» пейсмекерных клеток.

На основании информации о том, что расстояние между срезами всех очагов является примерно одинаковым, можно предположительно говорить о близком расположении относительно друг друга эфферентных и афферентных сердечных волокон в составе блуждающего нерва.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноздрачев А. Д. Физиология вегетативной нервной системы. – Л., 1983. – 284 с.
2. Перов В. Ю., Абушкевич В. Г., Федунцова Л. В. Правомерность использования метода газоразрядной визуализации для оценки динамики возбуждения матки крысы в предродовом периоде // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9 (90). – С. 120–127.
3. Перов В. Ю., Арделян А. Н., Сомов И. М., Перова М. Ю. К методике применения эффекта Кирлиан для изучения свойств матки крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 4. – С. 157–158.
4. Перова М. Ю., Абушкевич В. Г., Федунцова Л. В., Перов В. Ю. Газоразрядная визуализация процесса возбуждения в пейсмекере венозного синуса сердца лягушки до и после разрушения головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 1 (115). – С. 78–85.
5. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: Кубань-книга, 2007. – 143 с.
6. Покровский В. М., Перова Ю. Ю., Перова М. Ю., Похотько А. Г., Абушкевич В. Г. Эфферентный и афферентный сигналы в волокнах вагосимпатического ствола лягушки, связанные с ритмом сердца // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1. – С. 129–133.
7. Похотько А. Г. Импульсная активность нейронов продолговатого мозга при феномене управления ритмом сердца: Кандидатская диссертация. – Краснодар, 1994.

8. Шейх-Заде Ю. П. Влияние одиночного раздражения блуждающего нерва на ритм сердечных сокращений у кошек. Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. – 1981. – № 7. Том LXVII. – С. 1027–1034.

9. Agostoni E., Chinnock J. E., De Burgh Daly M. and Murray J. G. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat // J. physiol. – 1957. – Jan 23. № 135 (1). – P. 182–205.

10. Brown G. L., Eccles J. C. The action of a single vagal volley on the rhythm of the heart rate // J. physiol. – 1934. – № 82. – P. 211–240.

11. Jewett D. L. Activity of single vagal efferent cardiac fibres in the dog // J. physiol. – 1962. – V. 163. – P. 33–35.

12. Katona P., Paitras J., Barnett O., Terry. Cardiac vagal efferents activity and heart period in the carotid sinus reflex // Amer. jour. physiol. – 1970. – V. 218. № 4. – P. 1030–1037.

13. Spear J. F., Kronhaus K. D., Moore E. N., Kline R. P. The effect of brief vagal stimulation on the isolated rabbit sinus node // Circ. res. – 1979. – № 44. – P. 75–78.

Поступила 14.06.2015

A. B. АРУТЮНОВ

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОБРАБОТКИ ИСКРИВЛЕННЫХ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ МОЛЯРОВ

Кафедра терапевтической стоматологии

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (918) 0343332. E-mail: armenak@mail.ru*

В статье представлены результаты изучения корневых каналов 155 удаленных моляров верхней и нижней челюстей человека, из которых изготовлено 620 шлифов для растрового электронно-микроскопического исследования. Как показали результаты проведенного исследования, увеличение кривизны корневых каналов моляров в щечно-язычном и в медиодистальном направлениях более чем на 25° существенно снижает качество их инструментальной обработки. Учет индивидуальных особенностей архитектоники корневых каналов, расширение ассортимента эндодонтического инструментария, а также повышение его режущей эффективности позволяют обеспечить более высокий уровень качества инструментальной обработки.

Ключевые слова: моляры, эндодонтическое лечение, корневые каналы.

A. V. ARUTYUNOV

ELECTRON MICROSCOPIC EVALUATION OF QUALITY TOOLING OF CURVED ROOT CANALS OF MOLARS

Department of therapeutic dentistry Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. 8 (918) 0343332. E-mail: armenak@mail.ru

The article presents the results of a study of 155 root canals of molars removed the upper and lower jaws, of whom 620 made of thin sections for scanning electron microscopy studies. As the results of the study, an increase in the curvature of the root canals of molars in the bucco-lingual and mediobuccal directions by more than 25°, significantly reduces the quality of the tooling. Taking into account individual features of architectonic root canals, endodontic instruments expand the range and improve its cutting efficiency will ensure higher quality tooling.

Key words: molars, root canal treatment, root canals.

Проблема профилактики осложнений, возникающих при эндодонтическом лечении моляров верхней и нижней челюстей, является весьма актуальной [3, 4, 5]. Одним из решений данной проблемы является совершенствование метода инструментальной обработки моляров с искривленными корневыми каналами при лечении заболеваний пульпы и периодонта [6, 7, 15]. Даже

у корневых каналов клыков и резцов обнаруживаются признаки неудовлетворительно проведенной инструментальной обработки [1, 2, 12]. Современные исследования показали, что стенки большинства корневых каналов однокорневых и многокорневых зубов обрабатываются недостаточно качественно. Причины отмеченного явления изучались рядом авторов, но однозначных



Рис. 1. Подготовка исследуемых зубов к рентгенологическому исследованию

выводов о мерах профилактики до сих пор не сделано [8, 9, 13]. Неоспоримым является лишь тот факт, что недостаточная эффективность инструментальной обработки корневых каналов определяется сложностью и вариабельностью их архитектоники [10, 11, 14]. Одной из особенностей ее проявления в корневых каналах моляров является их значительная искривленность.

Цель исследования – повышение эффективности эндодонтического лечения зубов за счет объективного прогнозирования влияния кривизны корневых каналов моляров на качество инструментальной обработки.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служили 155 удаленных моляров верхней и нижней челюстей человека. Удаленные моляры после фиксации в 10%-ном растворе формалина укрепляли на силиконовых пластинках и подвергали рентгенологическому исследованию в прямой и боковой проекциях (рис. 1).

На рентгенограммах измеряли углы изгиба корневых каналов по методике S. Schneider (рис. 2).

Затем корневые каналы моляров распределили на группы в зависимости от величины угла их изгиба в щечно-язычном и медиодистальном направлениях.

После этого бором раскрывали полости зубов и подвергали корневые каналы инструментальной обработке гибкими инструментами из никель-титанового сплава с неактивной верхушкой методом StepBack с возвратно-поступательным движением файлов в пределах 90–100°.

Подготовку корневых каналов завершали после тщательной обработки их стенок, когда появлялось мануальное ощущение полной гладкости поверхности. Затем зубы декальцинировали в трилоне-Б 10 суток, после чего тщательно промывали, потом дополнительно декальцинировали в 5%-ном растворе HNO_3 48 ч, промывали под проточной водой и сушили. Из подготовленных таким образом верхних и нижних моляров изготовлено 620 шлифов. Образцы приклеивали на предметный столик токопроводящим клеем и изучали в автоэмиссионном сканирующем (растровом) электронном микроскопе производства компании «JEOL» (Япония) при ускоряющем напряжении

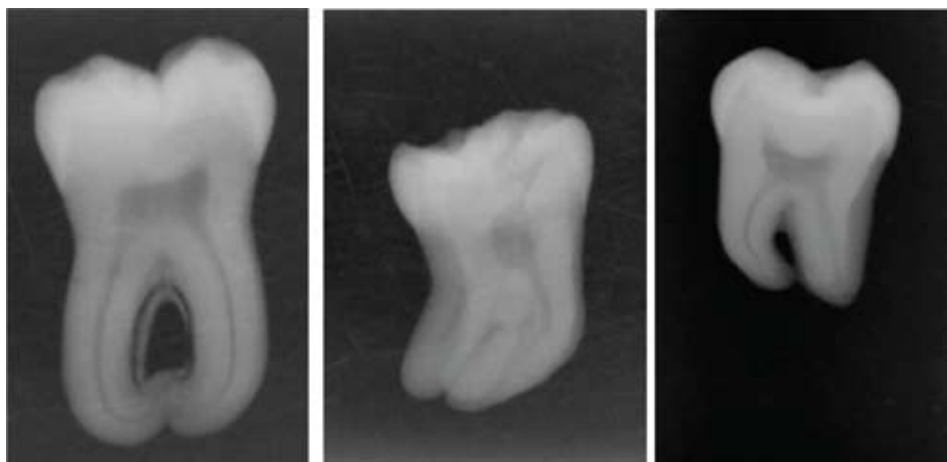


Рис. 2. Рентгенологическое исследование для определения углов изгиба корневых каналов по методике S. Schneider

от 3 до 30 кВ. Растровую электронную микроскопию проводили на аппарате серии JSM-7500F с разрешением 0.6 нм (30 кВ), 1.0 нм (15 кВ), 1.4 нм (1 кВ), увеличением от $\times 8$ до $\times 300\,000$ (при 11 кВ или выше), при электрическом сдвиге изображения до ± 50 мкм ($WD=10$ мм), с сохранением полученных изображений в формате JPEG. Эффективность выбранных критериев подтверждена при исследовании 10 моделей корневых каналов удаленных моляров, не подвергавшихся инструментальной обработке. При анализе качества инструментальной обработки учитывали не только наличие, но и локализацию дефектов в зависимости от характера исследуемой поверхности (щечная, язычная, медиальная, дистальная) и расположения по длине корневого канала.

Все материалы исследования подвергнуты математической обработке на персональном компьютере с помощью пакетов статистических программ «Excel 2007», «Statistica for Windows 5.0». Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm t$). Достоверность различий (p) между значениями в разные периоды времени внутри каждой из групп пациентов оценивалась с помощью Т-критерия Вилкоксона (для сопоставления показателей, измеренных в двух разных условиях на одной и той же выборке испытуемых). Для сопоставления двух, трех или более эмпирических распределений одного и того же признака использовали χ^2 – критерий Пирсона. При сравнении значений исследуемого показателя в разных группах в аналогичные периоды времени для оценки достоверности различий использовались U-критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Растровое электронно-микроскопическое исследование (РЭМ) позволило выявить следующую закономерность: увеличение угла изгиба корневых каналов моляров приводит к увеличению числа неудовлетворительных результатов их инструментальной обработки.

Как показали результаты проведенного исследования, корневые каналы моляров, угол изгиба которых превышал 25° , во всех случаях имели признаки плохой обработки эндодонтическими инструментами, причем особенно низкий уровень инструментальной подготовки корневых каналов отмечен в щечно-язычном направлении, не видном на рентгенограммах.

Как свидетельствуют полученные данные, увеличение угла изгиба каналов в щечно-язычном направлении также приводит к возрастанию количества корневых каналов, имеющих неадекватно обработанную поверхность. Поэтому с уверенностью можно сказать, что наиболее

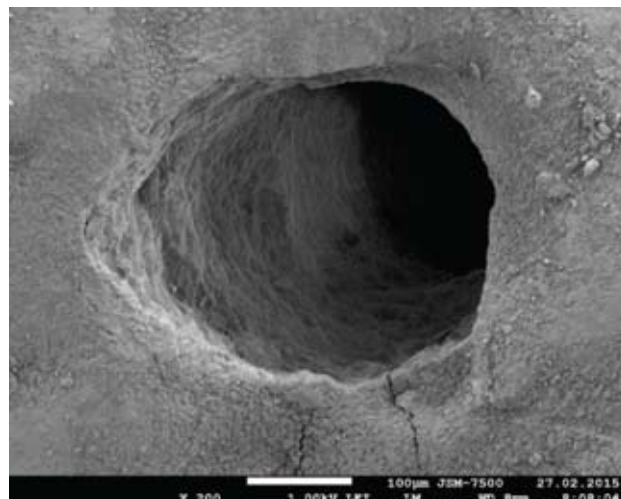


Рис. 3. Микропрепарат.

Внутренняя поверхность корневого канала моляра с изгибом в медиодистальном направлении на 15° . РЭМ

благоприятным для качественной инструментальной обработки является изгиб корневого канала как в щечно-язычном, так и в медиодистальном направлении, не превышающий 25° (рис. 3).

Вместе с тем надо отметить, что частота регистрации корневых каналов моляров, имеющих незначительный угол изгиба (до 10°) и неудовлетворительную по качеству обработку эндодонтическими инструментами, в практике очень высока ($49,45 \pm 7,24\%$). Этот факт, по-видимому, объясняется тем, что небные и, особенно, дистальные корневые каналы моляров часто имеют щелевидную форму (рис. 4).

Поэтому щечные и язычные поверхности этих каналов обрабатываются недостаточно хорошо даже при использовании K-Reamer и K-Flexoreamer (последний обладает большей гибкостью, что обусловлено как уменьшенным шагом

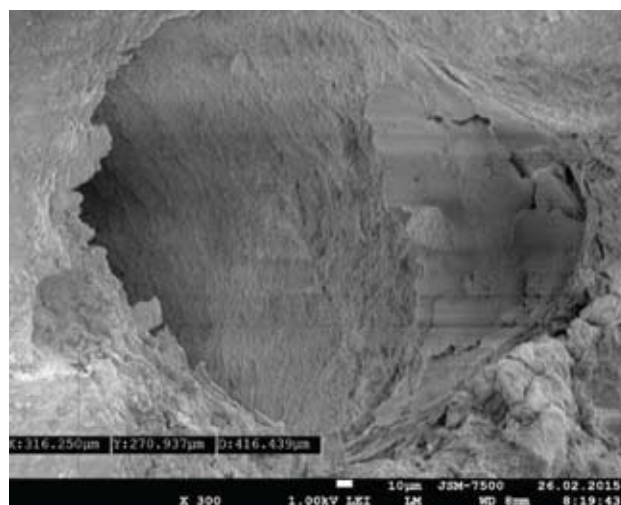
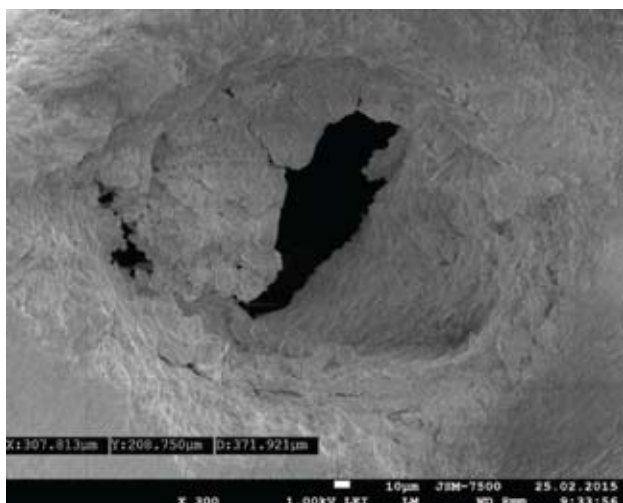
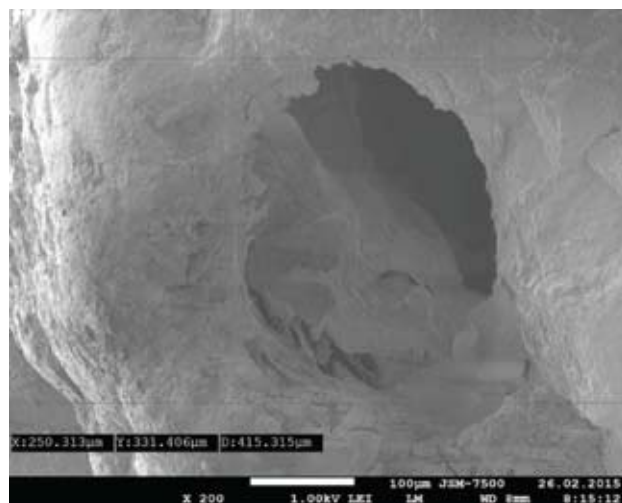


Рис. 4. Микропрепарат. Внутренняя поверхность дистального корневого канала моляра щелевидной формы с изгибом в щечно-язычном направлении на 10° . РЭМ



а



б

Рис. 5. Микропрепараты. Внутренняя поверхность апикального отдела корневых каналов моляра с изгибом на 45° (а) и 60° (б). РЭМ

спирали, так и треугольным поперечным сечением стержня инструмента, используется в основном для прохождения искривленных каналов).

При исследовании моделей корневых каналов моляров, имевших до проведения инструментальной обработки угол изгиба менее 25°, установлено, что участки, не адекватные по качеству обработки, наиболее часто ($44,82 \pm 5,54\%$) встречались на язычной поверхности этих каналов. Что же касается локализации этих участков по длине корневых каналов, то в подавляющем большинстве случаев они находились на уровне средней трети. Обработка эндодонтическими инструментами медиальной и дистальной поверхностей корневых каналов моляров, искривленных в пределах 25–50°, отличалась более высоким качеством по сравнению с таковой щечной или язычной поверхности. Средняя, а также апикальная трети этих каналов являлись местом обычного расположения шероховатостей, а также наплывов и уступов, свидетельствующих об отсутствии во время обработки контакта между инструментом и стенкой корневого канала (рис. 5а, б).

Заключение

Анализ полученных данных показывает, что увеличение кривизны корневых каналов моляров более чем на 25° как в щечно-язычном, так и в медиодистальном направлении заметно снижает качество их инструментальной обработки. Во время инструментальной обработки необходимо уделять особое внимание подготовке средней и апикальной третей щечных и язычных/небных поверхностей в корневых каналах моляров. Учет индивидуальных особенностей архитектоники корневых каналов, расширение ассортимента эндодонтического инструментария, а также повышение его режущей эффективности смогут обес-

печить более высокий уровень качества инструментальной обработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А. В. Реакция периодонтальных тканей при контакте с материалами для пломбирования корневых каналов зубов / А. В. Арутюнов, С. В. Сирак, И. М. Быков, В. И. Старченко // *Стоматолог.* – Минск, 2014. – № 4 (15). – С. 40–42.
2. Сирак А. Г. Разработка и экспериментальное использование новых стоматологических материалов для стимулирования репаративного остеогенеза при лечении деструктивных форм хронического периодонтита / А. Г. Сирак, Е. В. Щетинин, С. В. Сирак, А. В. Арутюнов, Л. А. Паразян, О. Н. Игнатиади, Э. А. Дыгов // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2014. – Т. 9. № 4 (36). – С. 332–336.
3. Сирак С. В. Осложнения, возникающие на этапе пломбирования корневых каналов зубов, их прогнозирование и профилактика / С. В. Сирак, И. А. Шаповалова, И. А. Копылова // *Эндодонтия Today.* – 2009. – № 1. – С. 23–25.
4. Сирак С. В. Клинико-анатомическое обоснование лечения и профилактики травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии». – Москва, 2006.
5. Сирак С. В. Изучение особенностей анатомо-топографического строения нижней челюсти для планирования эндодонтического и имплантологического лечения / С. В. Сирак, А. А. Долгалев, А. А. Слетов, А. А. Михайленко // *Институт стоматологии.* – 2008. – Т. 2. № 39. – С. 84–87.
6. Сирак С. В. Вопросы повышения качества эндодонтических вмешательств по данным анкетирования врачей-стоматологов / С. В. Сирак, И. А. Копылова // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2010. – № 2. – С. 127–129.
7. Сирак С. В. Оценка риска осложнений эндодонтических манипуляций на основе показателей анатомо-топографического строения нижней челюсти / С. В. Сирак, А. А. Коробкеев, И. А. Шаповалова, А. А. Михайленко // *Эндодонтия Today.* – 2008. – № 2. – С. 55–60.

8. Сирак С. В. Изучение морфологических изменений в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита / С. В. Сирак, А. Г. Сирак, И. А. Копылова, А. К. Бирагова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 23. № 3. – С. 29–33.

9. Сирак А. Г. Динамика репаративного дентиногенеза после лечения глубокого кариеса и острого очагового пульпита разработанной поликомпонентной лечебной пастой / А. Г. Сирак, С. В. Сирак // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5–2. – С. 384–388.

10. Сирак А. Г. Оценка состояния надпульпарного дентина после применения разработанной поликомпонентной лечебной пасты при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита / А. Г. Сирак, С. В. Сирак // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–3. – С. 646–650.

11. Сирак С. В. Профилактика кариеса и воспалительных заболеваний пародонта с использованием зубных эликсиров / С. В. Сирак, И. М. Быков, А. Г. Сирак, Л. В. Аكوпова // Кубан-

ский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6 (141). – С. 166–169.

12. Brannstrom M. A., Nordenvall K. J. Bacterial penetration, pulpal reaction and the inner surface of concise enamel bond. Composite fillings in etched and unetched cavities // Journal of dental. research. – 2008. – № 57 (1). – P. 3–10.

13. Seo B. M., Miura M., Gronthos S. et al. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 149–155.

14. Tstmeda Y. A Histopathological study of direct pulp capping with adhesive resins / Y. Tstmeda, T. Hayakava, H. Yamamoto // Oper. dent. – 2015. – P. 223–229.

15. Watson T. F. Con focal microscopic study of some factors affecting the adaptation of a light-cured glass ionomer to tooth tissue // Dent. res. – 2010. – Vol. 69. – P. 1531–1538.

Поступила 13.07.2015

**И. В. БАЛЯЗИН-ПАРФЕНОВ, Э. Е. РОСТОРГУЕВ, Д. П. АТМАЧИДИ,
Е. А. ФЕДОСОВ, С. Э. КАВИЦКИЙ, А. Н. ШЕВЧЕНКО, О. В. ТАРНОПОЛЬСКАЯ**

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63;
тел. +7928 2267155. E-mail: balyazinparfenov@mail.ru*

Метастатическое поражение головного мозга и позвоночника при раке почки занимает одно из ведущих мест. Хирургическое лечение с последующей таргетной терапией существенно не улучшает продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода данной группы больных. Сравнительное исследование симультанно оперированных больных светлоклеточным раком почки с последующей таргетной терапией нексаваром и больных, оперированных двуэтапно, с удалением первичного очага, а затем метастатического и последующей таргетной терапией, показало целесообразность симультантных операций. Медиана бессобытийного периода у больных с церебральными метастазами, оперированных симультанно, составила 10,5 месяца против 7,5 месяца в группе с метамультантными операциями. Для больных со спинальными метастазами эти медианы были 8 и 6 месяцев.

Ключевые слова: церебральные метастазы, метастазы светлоклеточного рака почки, рак почки, таргетная терапия.

**I. V. Balyazin-Parfenov, E. E. Rostorguev, D. P. Atmachidi, E. A. Fedosov,
S. E. Kavitskiy, A. N. Shevchenko, O. V. Tarnopolskaya**

**OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF METASTATIC LESIONS OF THE BRAIN AND SPINE
IN PRIMARY POCHNOCHNOKLETOCHNYJ CANCER**

*Rostov state research oncology institute,
Russia, 344037, Rostov-on-don, street 14-line, 63; tel. +7928 2267155. E-mail: balyazinparfenov@mail.ru*

Metastatic brain and spine when kidney cancer is one of the leading places. Surgical treatment with subsequent targeted therapy did not significantly improve the lifetime and the duration of DFS in this group of patients. A comparative study of simultaneous operated patients clear cell carcinoma kidney cancer with subsequent targeted therapy Nexavar

and patients operated two-stage, with removal of the primary lesion, then – metastatic and subsequent targeted therapy has shown the feasibility of simultaneous operations. The life expectancy of patients, simultaneously operated above. However, a significant increase is not marked, that makes us keep looking for new ways to solve the problem.

Key words: brain metastasis, clear cell carcinoma kidney cancer, kidney cancer, targeted therapy.

Среди первичных опухолей, метастазирующих в головной мозг и позвоночника с последующим развитием неврологического дефицита, рак почки занимает одно из ведущих мест, а по данным нашего отделения, занимает четвертое место по церебральным метастазами, пятое – по спинальным. В литературе указывается, что метастатическое поражение головного мозга при первичном раке почки составляет 6–7% от всех метастатических опухолей головного мозга [1]. В отделении нейроонкологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института, существующего с мая 2002 года, пациенты с метастатическим поражением центральной нервной системы вследствие первичного рака почки составляют до 10% от общего количества больных со вторичным поражением ЦНС.

В связи с вышеизложенным нами поставлена цель настоящей работы: поиск путей улучшения результатов лечения больных с метастатическим поражением головного мозга и позвоночника.

Для достижения настоящей цели поставлены следующие задачи:

- изучить продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода у больных с метастатическим поражением центральной нервной системы при первичном очаге – почечно-клеточном раке почки в группах с симультанным и метамультанным хирургическим лечением;
- изучить эффективность таргетной терапии нексаваром в стандартной дозе 800 мг/сутки у больных с метастатическим поражением центральной нервной системы при первичном очаге – почечно-клеточном раке почки в группах с симультанным и метамультанным хирургическим лечением.

Материалы и методы

Нами исследованы 2 группы больных с метастазами почечно-клеточного рака, светлоклеточный вариант. В нашем отделении с 2002 года по 2014 год наблюдались 36 пациентов с вторичным поражением головного мозга и позвоночника метастазированием светлоклеточного почечно-клеточного рака. Из них 19 пациентам (первая группа) вследствие одновременного выявления первичных и метастатических очагов опухолевого роста выполнялась симультанная операция. В первой группе наблюдались 2 подгруппы: 1-я – 11 человек с церебральными метастазами и 8 человек – со спинальными метастазами рака почки. Следует отметить, что у всех больных первой группы ма-

нифестация рака почки начиналась с появления неврологического дефицита, когда имели место метастазы в головной мозг или позвоночник с компрессией спинного мозга. Решение о проведении симультанного совместно с онкоурологами оперативного лечения принималось консилиумом. В нашем опыте симультанная операция начиналась урологической бригадой, поскольку нефрэктомия не сопровождается выраженной кровопотерей, а церебральные и, особенно, спинальные метастазы почечно-клеточного светлоклеточного рака обильно кровоснабжаются и зачастую их удаление сопровождается обильным кровотечением. У оставшихся 17 больных (вторая группа), которых изначально оперировали онкоурологи, метастатическое поражение головного мозга и позвоночника появлялось и диагностировалось спустя 1–1,5 года после удаления первичной опухоли. Среди больных второй группы у 9 человек – церебральные метастазы и у 8 – спинальные метастазы рака почки. Больные с метастазами рака почки в головной мозг или позвоночник оперировались сразу же после установления диагноза их вторичного поражения. Во всех группах больных обследовали по стандартной методике. Лучевая терапия больным в обеих группах не проводилась, так как, по нашему опыту, в 2003 году у троих больных после удаления церебральных метастазов рака почки после проведения лучевой терапии отмечались быстрое прогрессирование церебральных метастазов и генерализация процесса в течение 2 месяцев, а спинальные метастазы не чувствительны к ней.

Симультанные операции при первичном почечно-клеточном раке почки с метастатическим поражением головного мозга описаны А. М. Зайцевым, Б. Я. Алексеевым и соавторами [2]. Авторы представили три клинических наблюдения симультанных операций: 2 случая – метастатическое поражение головного мозга, третий – сочетание первичной опухоли и метастаза опухолей головного мозга и почки. Полученный авторами опыт показывает, что применение симультанных операций может быть оправданным, уменьшает время, затраченное на хирургический этап, что важно в рамках комплексного лечения больных.

Предложенная нами тактика ведения данной группы больных заключается в хирургическом симультанном удалении первичной и метастатической опухолей ЦНС или позвоночника, последующей таргетной терапии (нексавар) в стандартной дозировке. Больным со спинальными метастазами

обязательно выполнялась ламинарная или транспедикулярная стабилизация. Таргетная терапия начиналась сразу после заживления операционной раны и снятия швов.

Результаты и их обсуждение

При сравнении результатов лечения больных с синхронным ростом первичной опухоли и метастатическим поражением центральной нервной системы и позвоночника, оперированных одновременно, и больных с метасинхронным появлением первичного очага и впоследствии – метастазов нами изучались продолжительность их жизни и длительность безрецидивного периода. Общим когортам больных проводилась таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг/сутки длительно, однако общая и бессобытийная выживаемость в подгруппах с церебральными и спинальными метастазами в обеих группах различается. За событие принимаем начало опухолевой прогрессии и смерть больного. Так, в первой подгруппе первой группы больных, с одновременным выявлением первичных и церебральных метастатических очагов опухолевого роста с simultaneous удалением первичной опухоли и метастаза с последующей таргетной терапией нексаваром, продолжительность их жизни и длительность безрецидивного периода достигали от 6 до 11 месяцев. В первой подгруппе второй группы продолжительность жизни и длительность не превысили 9 месяцев. Кумулятивная оценка бессобытийной выживаемости по Каплану-Мейру представлена на рисунках (рис. 1, 2).

Больные второй подгруппы первой группы – спинальные метастазы рака почки с simultaneous удалением первичного и метастатического очагов опухолевого роста – прожили от 4 до 15 месяцев. Больные второй подгруппы второй группы – спинальные метастазы рака почки с метасинхронным удалением первичного и метастатического очагов опухолевого роста – прожили от 4 до 10 месяцев.

Приводим клинические примеры:

А. Simultaneous операции: Пример 1.

Больной К., 1965 г. р., находился на лечении в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ с 22.05.2014 г. по 11.06.2014 г. с диагнозом: С 79.5. Метастаз рака левой почки в Th6 позвонок, патологический перелом тела Th6 позвонка с компрессией спинного мозга, миелопатией, нижним глубоким парапарезом, параанестезией, тазовыми нарушениями, StIV, группа II.

Страдает в течение 2 месяцев, когда постепенно стала нарастать слабость в нижних конечностях. 17.05.2014 г. внезапно усугубился нижний парапарез, появились параанестезия и задержка мочи и кала. На МРТ шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника от 17.05.2014 г. визуализирована опухоль тела Th6 позвонка с патологическим переломом, компрессией спинного мозга. При дообследовании в РНИОИ 19.05.2014 г. на СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза – многоузловая опухоль левой почки. Качество жизни по ШК перед операцией составило 50 баллов. 26.05.2014 г. – simultaneous операция: левосторонняя нефрадреналэктомия и ламинэк-

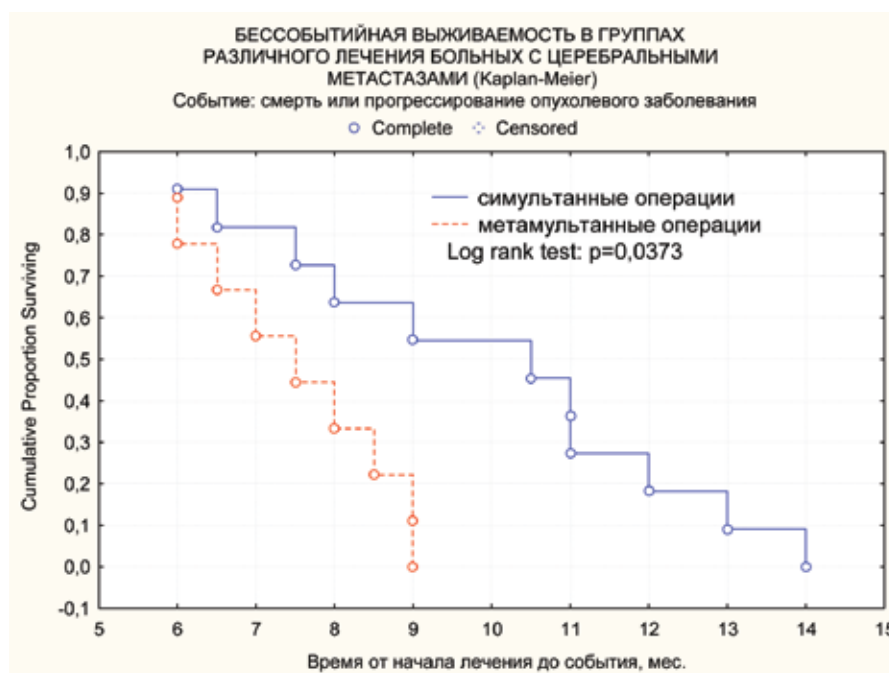


Рис. 1. Показатели бессобытийной выживаемости больных с церебральными метастазами. Различия статистически значимы: $p=0,0373$ (log rank test). Медиана бессобытийной выживаемости в группе с simultaneous операциями составляет $10,5 \pm 3$ месяца; в группе с метасинхронными операциями – $7,5 \pm 2,5$ месяца ($M \pm SD$) (SD – стандартное отклонение)

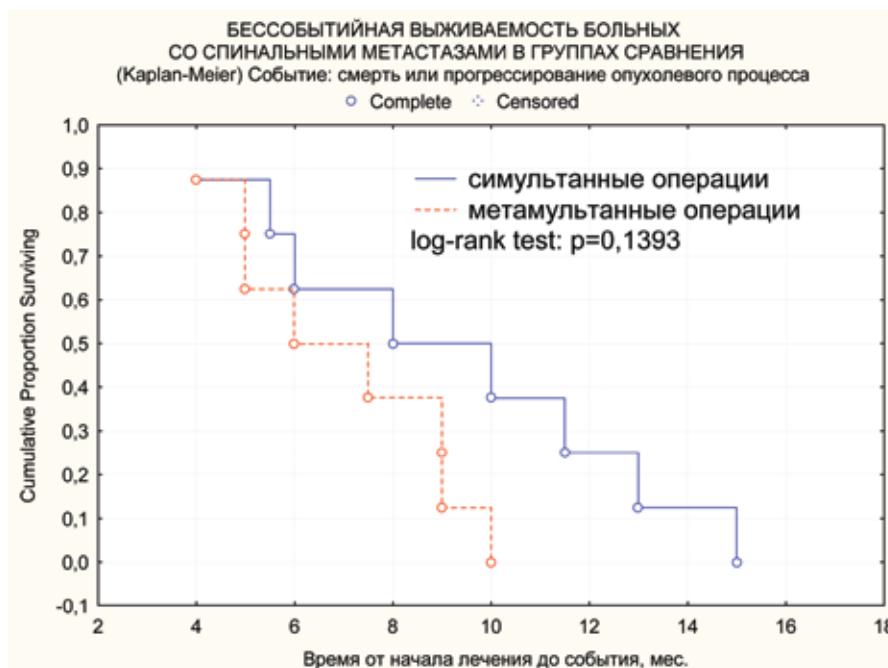


Рис. 2. Показатели бессобытийной выживаемости больных со спинальными метастазами. Различия статистически незначимы: $p=0,1393$ (log rank test). Медиана бессобытийной выживаемости в группе с симультанными операциями составляет $8 \pm 3,5$ месяца; в группе с метамультантными операциями – 6 ± 3 месяца

томия Th6, резекция опухоли с декомпрессией дурального мешка и корешков, ламинарная стабилизация Th5-Th7. Получены г/а 40631-633/14 – почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант, г/а №40636- 638 – после декальцинации, метастаз почечно-клеточного рака, светлоклеточный вариант. Консультирован химиотерапевтом, рекомендованы таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг/сутки длительно и золедроновая кислота 4 мг в/капельно 1 раз в 28 дней до 1 года. В послеоперационном периоде в течение 3 месяцев регрессировал нижний парапарез с 2 до 4 баллов, пациент передвигается в ходунках. Качество жизни по ШК составило 70 баллов. Признаков опухолевой прогрессии на МРТ позвоночника и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не выявлено. В феврале 2015 г. – ухудшение состояния, признаки генерализации опухоли по данным МРТ и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Длительность безрецидивного периода составила 9 месяцев.

Пример 2. Больной О., 26.06.1951 г. р., находился в отделении нейроонкологии РНИОИ с 19.11.2013 г. по 04.12.2013 г. с диагнозом: C79.5. Метастаз рака левой почки в Th1 позвонок с патологическим переломом. Страдает в течение 2 недель, когда появились и стали нарастать слабость и ограничение силы и объема движений в верхних и нижних конечностях, снижение чувствительности в них. Обратился в центр МРТ, где 29.10.2013 г. на МРТ шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника обнаружен остеолитический метастаз в Th1 позвонок с патологическим переломом

и компрессией дурального мешка (рис. 3). Качество жизни по ШК перед операцией составило 60 баллов. 21.11. 2013 г. выполнена симультанная операция: радикальная нефрэктомия слева и декомпрессивная ламинэктомия Th1, резекция опухоли, ламинарная стабилизация C7-Th2. Гистологический анализ № 77990-92 – почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант, во фрагментах кости Th1 позвонка – метастаз почечно-клеточного рака. В послеоперационном периоде – стандартное ведение. С 11-х суток послеоперационного периода назначена таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг в сутки, переносил хорошо. При контрольном МРТ и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в марте 2015 г. генерализации опухоли не выявлено, продолжает таргетную терапию нексаваром. Регресс нижнего парапареза до 4 баллов, больной передвигается самостоятельно. Качество жизни по ШК на 14.10.2014 г. составило 70 баллов. Длительность безрецидивного периода – 15 месяцев.

Качество жизни по ШК на 12.03.2015 г. составило 70 баллов.

Б. Отсроченное появления метастазов рака почки. Пример 1. Больной Б. Р., мужчина 1960 г. р., находился в отделении нейроонкологии с 11.02.2013 г. по 26.02.2013 г. с диагнозом: C79.3. Метастаз рака правой почки в левую затылочную долю, верхнюю долю правого легкого. Оперирован в РНИОИ по поводу рака правой почки, 26.04.2011 г. – нефрэктомия справа, г/а № 5631-65 – почечно-клеточный рак. 6.12.2012 г. – резекция верхней доли правого легкого, г/а № 74878-79/12 –



Рис. 3. МРТ шейного отдела позвоночника, 29.10.2013 г.: остеолитический мтс в Th1 позвонки с патологическим переломом и компрессией дурального мешка

мтс почечно-клеточного рака. Спустя 1,5 года стали беспокоить головные боли, шаткость при ходьбе, головокружение, больной периодически при ходьбе натывался на предметы. На МРТ головного мозга от 31.01.2013 г. – метастаз в левой затылочной доле (рис. 4). Качество жизни по ШК перед операцией составило 60 баллов. 15.02.2013 г. – костнопластическая трепанация черепа в левой затылочной области, удаление метастаза рака правой почки, г/а № 8957-58/13 – метастаз почечно-клеточного рака. Больной консультирован химиотерапевтом, рекомендована таргетная терапия нексаваром в дозе 800 мг/сутки длительно. До сентября 2014 г. качество жизни по ШК составляло 70 баллов. В сентябре 2014 г. отмечается ухудшение состояния, при обследовании в РНИОИ на МРТ и СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза – признаки генерализации процесса на фоне приема таргетной терапии нексаваром в

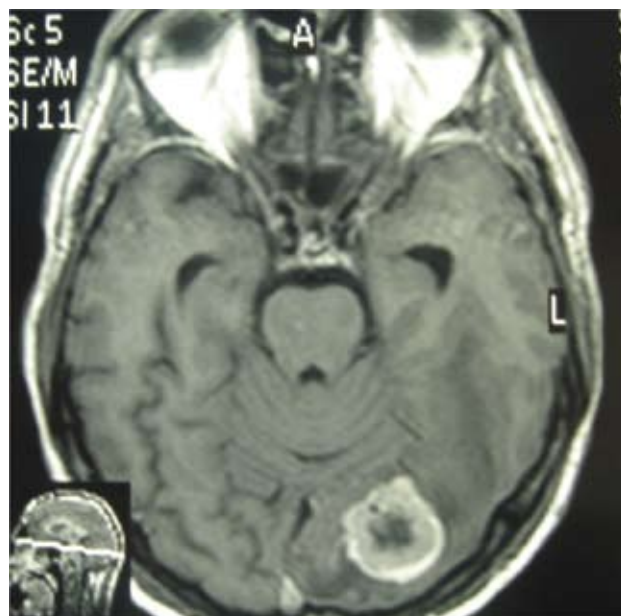


Рис. 4. МРТ больного Б. Р. до операции от 31.01.2013 г.: метастаз в левой затылочной доле

дозе 800 мг в сутки. Длительность безрецидивного периода составила 8 месяцев.

Учитывая, что гистологический тип опухоли в обеих группах одинаковый, проведение симультанной операции при одновременном удалении первичной опухоли и её метастазов с последующей таргетной терапией нексаваром заметно улучшает продолжительность безрецидивного периода у больных со спинальными метастазами. У пациентов с церебральными метастазами наблюдались более быстрая прогрессия опухолевого процесса и смерть. Однако существенно увеличения продолжительности жизни и длительности безрецидивного периода у больных как с церебральными, так и со спинальными метастазами первичного рака почки не отмечено. Таким образом, следует искать новые пути решения проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдар Б. В., Парфенов В. Е., Щербук Ю. А., Труфанов Г. Е. и соавт. Практическая онкология. – 2005. – Т. 6. № 3. – С. 172-177.
2. Зайцев А. М., Алексеев Б. Я., Куржупов М. И., Самарин А. Е., Кирсанова О. Н., Калпинский А. С., Каприн А. Д. Симультантные операции у больных раком почки с одновременным опухолевым поражением головного мозга // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78. № 3. – С. 44-49.

Поступила 23.06.2015

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МИОПИЕЙ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

¹Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России,

Россия, 350012, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6;

²кафедра глазных болезней ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
Минздрава России,

Россия, 350065, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (861) 22-04-67. E-mail: L@L79.ru

Цель работы – ретроспективно проанализировать динамику распространенности и заболеваемости миопией на территории Краснодарского края в разных возрастных группах населения за период 2000–2012 гг.

Ключевые слова: миопия, распространенность, Краснодарский край.

L. A. BASINSKAYA^{1,2}, E. N. KOMAROVSKIKH², S. N. SAKHNOV^{1,2}, L. R. TRUSOVA¹

THE PREVALENCE AND INCIDENCE OF MYOPIA IN KRASNODAR REGION

¹Krasnodar branch FSBI «The academician S. N. Fyodorov IRTC «Eye microsurgery»
Russian ministry of health,

Russia, 350012, Krasnodar, Krasnykh partisans str., 6;

²ocular diseases department Kuban state medical university Russian ministry of health,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. 8 (861) 22-04-67. E-mail: L@L79.ru

The purpose of research is to conduct a retrospective analysis of the prevalence and incidence of myopia in the Krasnodar region in the different age groups. This paper analyzes the statistics of the annual reports of health care institutions from 2000 to 2012 inclusive.

Key words: myopia, prevalence, Krasnodar region.

Введение

За последние десятилетия распространенность (общая заболеваемость) миопии значительно увеличилась как в мире, так и в России: около 1,6 млрд. человек в мире имеют миопию и другие аномалии рефракции [3, 4, 9, 10]. По прогнозам, к 2020 г. 2,5 млрд. человек будут страдать близорукостью [5]. По данным ВОЗ, среди заболеваний глаз рефракционные нарушения являются главной причиной снижения остроты зрения [7]. В Российской Федерации миопия занимает 2-е место в структуре детской инвалидности и 3-е место – в инвалидности всего населения [1]. Миопия высокой степени является причиной 12% случаев слепоты и слеповидения, в 26,4% случаев приводит к инвалидности у детей и в 19,0% – у взрослых [2]. Миопия создает трудности при выполнении зрительной работы, снижает профессиональную адаптацию и ухудшает качество жизни [11].

Близорукость наносит большой экономический ущерб, что ведет к дополнительной финансовой нагрузке на бюджеты здравоохранения разных стран, поскольку системы государственного страхования вынуждены покрывать расходы на

средства коррекции миопии и лечение связанных с ней заболеваний, а также на помощь слабовидящим и потерявшим зрение [8]. Так, в США в 2011 г. затраты на исправление близорукости приблизились к 4,9 млрд. долларов [6].

Цель работы – провести ретроспективный анализ распространенности и заболеваемости миопией на территории Краснодарского края в разных возрастных группах населения.

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы статистические данные годовых отчетов лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) за 2000–2012 гг. Деление на возрастные группы осуществлялось следующим образом: дети – до 14 лет включительно, подростки – с 15 до 17 лет включительно, взрослые – лица 18 лет и старше. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с помощью программы «Microsoft Excel 2010» с учетом современных представлений о правилах математической оценки данных медицинских исследований. Показатели рассчитывались на 10 000 населения в процентилях (‰).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели первичной и общей заболеваемости (распространенности) миопией по обращаемости населения Краснодарского края разных возрастных групп приведены в таблице 1.

Динамика показателей была изучена нами отдельно в каждой возрастной группе (рис. 1–3).

Заболеваемость миопией у детей с 2000 г. по 2009 г. снизилась на 37,3% (с 9,7‰ до 6,1‰), распространенность за то же время уменьши-

Таблица 1

Заболеваемость миопией и её распространенность на территории Краснодарского края среди разных возрастных групп населения (2000–2012 гг.), ‰

Год	Дети		Подростки		Взрослые	
	Заболеваемость	Распространенность	Заболеваемость	Распространенность	Заболеваемость	Распространенность
2000	8,7	37,9	4,9	22,6	9,8	61,1
2001	7,9	38,3	4,7	23,8	9,9	56,9
2002	9,7	38,5	4,1	19,7	10,4	51,2
2003	7,9	34,6	3,9	19,5	8,9	48,3
2004	6,8	34,2	3,7	19,4	10,5	51,3
2005	9,7	29,2	4,7	18,4	10,9	47,3
2006	6,2	27,4	4,1	16,7	13,2	53,6
2007	6,7	26,7	3,5	16,6	12,0	54,4
2008	7,0	27,2	3,3	15,6	13,3	61,8
2009	6,1	23,4	3,2	13,3	12,0	57,7
2010	7,3	26,3	3,7	13,2	15,5	83,9
2011	8,2	27,7	3,4	13,7	15,7	84,5
2012	9,0	27,5	3,9	14,6	21,5	97,8

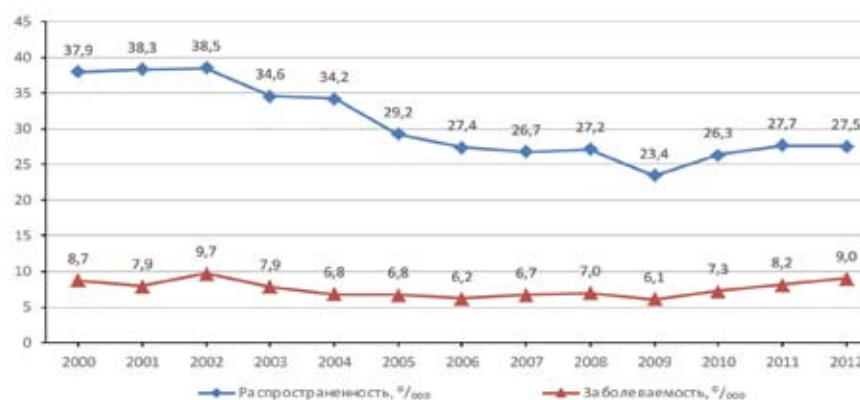


Рис. 1. Динамика заболеваемости и распространенности миопии у детей на территории Краснодарского края (2000–2012 гг.), ‰

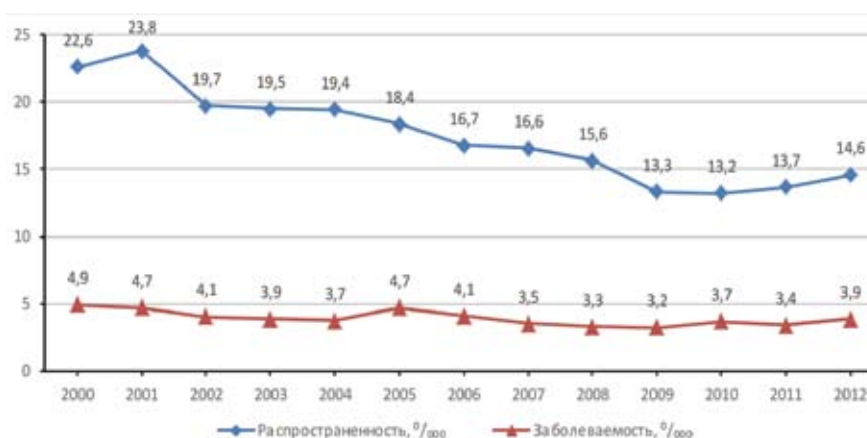


Рис. 2. Динамика заболеваемости и распространенности миопии у подростков на территории Краснодарского края (2000–2012 гг.), ‰

лась на 39,2% (с 38,6‰ до 23,4‰). С 2009 г. по 2012 г. заболеваемость увеличилась на 48% (с 6,1‰ до 9,0‰). В тот же временной промежуток распространенность увеличилась на 17,5% (с 23,4‰ до 27,5‰) (рис. 1).

Распространенность миопии в Краснодарском крае среди подростков изменялась следующим образом: за 2000–2009 гг. показатель уменьшился на 32,4% (с 19,7‰ до 13,3‰), с 2009 г. по 2012 г. увеличился на 9,6% (с 13,3‰ до 14,6‰). Заболеваемость миопией с 2000 г. по 2004 г. уменьшилась на 7,9% (с 4,1‰ до 3,7‰), увеличилась на 26% в 2005 г. (до 4,7‰), а затем уменьшилась на 30,9% к 2009 г. (до 3,2‰). К 2012 г. заболеваемость миопией у подростков увеличилась на 18,7% (до 3,9‰) (рис. 2).

Во взрослой группе населения Краснодарского края в период с 2000 г. по 2009 г. распространенность миопии возросла на 12,6% (в среднем на 1,8% в год), а заболеваемость – на 15,2% (в среднем на 2,2% в год). С 2009 г. по 2012 г. рост рассматриваемых показателей ускорился. Уровень распространенности за это время возрос на 69,5%

(в среднем на 23% в год), а заболеваемость – на 79% (в среднем на 27% в год) – до 97,8‰ и 21,5‰, соответственно (рис. 3).

Заболеваемость миопией в группах детей и подростков за 2000–2012 гг. снизилась на 7% и 5% соответственно. У взрослых за тот же период показатель увеличился на 107%. Распространенность миопии за 2000–2012 гг. изменялась следующим образом: в группах детей и подростков произошло снижение на 29% и 26% соответственно, в то время как в группе взрослого населения показатель повысился на 91% (рис. 4–5).

Таким образом, обращает на себя внимание увеличение распространенности миопии у взрослого населения Краснодарского края на 90,9% и заболеваемости на 106,8%. Мониторинг свидетельствует о высокой актуальности проблемы миопии на территории края. Данные, полученные в результате настоящего исследования, соответствуют общемировой тенденции по проблеме близорукости, однако скорость увеличения распространенности миопии в Краснодарском крае превышает общемировую.

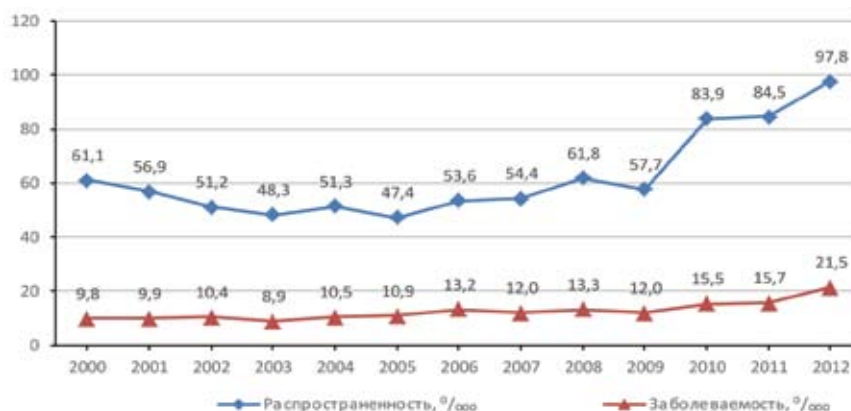


Рис. 3. Динамика заболеваемости и распространенности миопии у взрослых на территории Краснодарского края (2000–2012 гг.), ‰

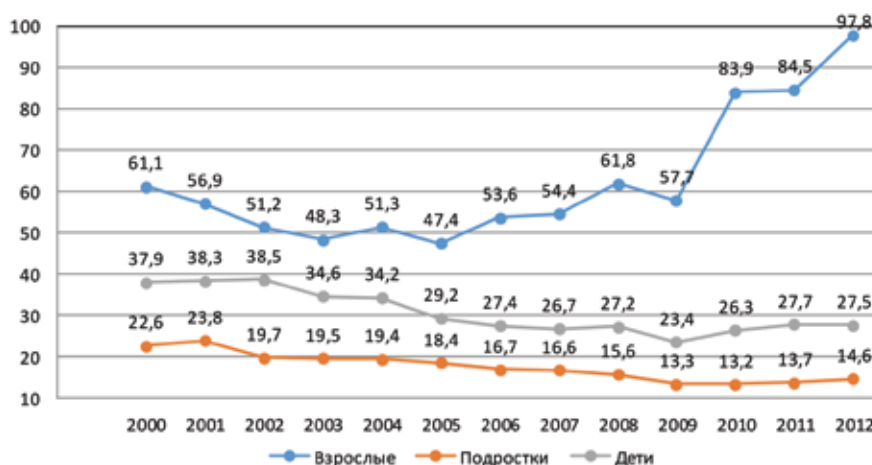


Рис. 4. Сравнительная динамика заболеваемости миопией во всех возрастных группах населения Краснодарского края (2000–2012 гг.), ‰

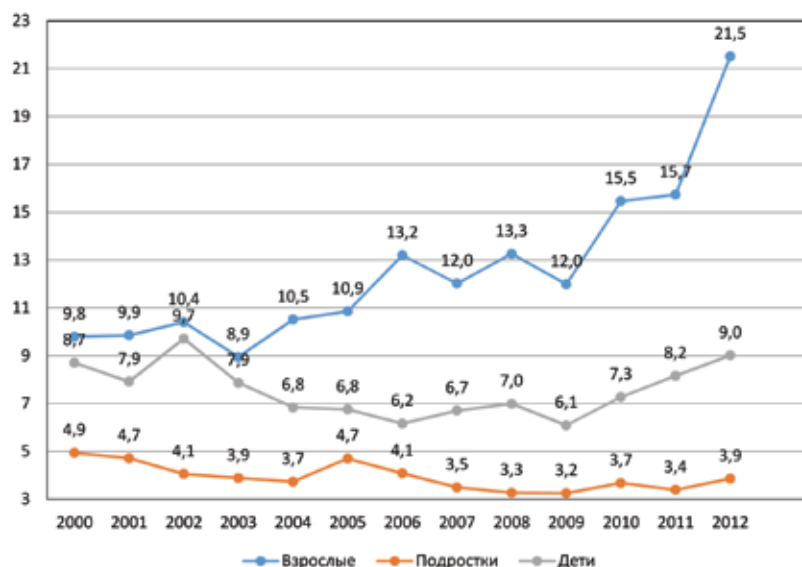


Рис. 5. Сравнительная динамика распространенности миопии во всех возрастных группах населения Краснодарского края (2000–2012 гг.), ‰

За 2000–2012 гг. наблюдается значительный рост распространенности миопии во всех возрастных группах населения Краснодарского края, в среднем составивший 91%, что значительно превышает прогнозируемую общемировую динамику.

Полагаем, что значительный скачок распространенности миопии в Краснодарском крае является следствием выявления не диагностированных ранее случаев при проведении возобновленных в последние годы профилактических медицинских осмотров.

Полученные результаты являются стимулом для активизации работы ЛПУ Краснодарского края для раннего выявления миопии у детей и подростков с целью профилактики осложнений и предотвращения ее прогрессирования, а значит, для предупреждения слепоты и слабо зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Какорина Е. П.* Заболеваемость населения по субъектам РФ по данным на 2007 год: Доклад / Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Департамент развития медицинской помощи и курортного дела и ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздравсоцразвития РФ». — М., 2008.
2. *Либман Е. С.* Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестник офтальмологии. — 2006. — № 3. — С. 35–37.
3. *Петухов В. М.* Особенности возникновения и прогрессирования школьной близорукости в условиях современного учебного процесса и её профилактика: Учебно-методическое

пособие для врачей-офтальмологов, интернов, ординаторов и врачей общей практики. — Самара, 2005. — С. 32.

4. *Смирнова И. Ю.* Современное состояние зрения школьников: проблемы и перспективы // Глаз. — 2011. — № 3. — С. 2–8.

5. *Kempen J. H., Mitchell P., Lee K. E. et al.* The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe and Australia // Arch. ophthalmol. — 2004. — Vol. 122. № 4. — P. 495–505.

6. *Lim C. S. S., Frick K. D.* The economics of myopia. In: R. W. Beuerman, S. M. Saw, D. T. H. Tan, T. Y. Wong, eds. Myopia: animal models to clinical trials // Singapore. — World scientific, 2011. — P. 63–80.

7. *Resnikoff S.* Global data on visual impairment in the year 2002 / S. Resnikoff, D. Pascolini, D. Etya'ale et al // Bull wld. hlth. org. — 2004. — Vol. 82. № 11. — P. 844–851.

8. *Rose K. A.* The increasing prevalence of myopia: implications for Australia / K. A. Rose, W. Smith, I. Morgan, P. Mitchell // Clin. experiment. ophthalmol. — 2001. — Vol. 29. — P. 116–120.

9. *Yared A. W.* Prevalence of refractive errors among school children in gondar town, northwest Ethiopia / A. W. Yared, W. T. Belaynew, S. Destaye et al. // Middle east. afr. j. ophthalmol. — 2012. — Vol. 19. № 4. — P. 372–376.

10. *Yu L.* Epidemiology, genetics and treatments for myopia / L. Yu, Z. K. Li, J. R. Gao et al. // Int. j. ophthalmol. — 2011. — Vol. 4. № 6. — P. 658–669.

11. *Vu H. T., Keeffe J. E., McCarty C. A., Taylor H. R.* Impact of unilateral and bilateral vision loss on quality of life // Br. j. ophthalmol. — 2005. — Vol. 89. — P. 360–363.

Поступила 02.08.2015

ОРГАНИЗАЦИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ В АДЫГЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

*Адыгейская республиканская клиническая больница,
Россия, 385000, г. Майкоп, ул. Жуковского, 4; тел. 89631715734. E-mail: gurmikov@mail.ru*

Цель работы – оценка влияния приказа МЗ РФ от 15 декабря 2009 г. № 991 н. на уровень летальности пострадавших с сочетанной травмой в Адыгейской республиканской клинической больнице (АРКБ) до и после его внедрения. После внедрения данного приказа летальность пострадавших снизилась с 14,6% до 10,1%. Можно выделить несколько отрицательных моментов, которые необходимо учитывать в дальнейшей организации медицинской помощи больным с сочетанной травмой.

Ключевые слова: сочетанная травма, травмацентр, травматический шок.

M. S. BOLOKOV, B. N. GURMIKOV

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COMBINED INJURIES IN ADYGEYA REGIONAL CLINICAL HOSPITAL

*Adygei republican clinical hospital,
Russia, 385000, Maikop, str. Zhukovsky, 4; tel. 89631715734. E-mail: gurmikov@mail.ru*

Purpose – to estimate the effect of the order of the Ministry of health of the Russian Federation of december 15, 2009 № 991n. the level of mortality of patients with associated trauma in Adygei Republican Clinical Hospital (ARCB) before and after its implementation. After the implementation of this order affected mortality decreased from 14.6% to 10.1%. There are several negative aspects that must be considered in the future of medical care with associated trauma.

Key words: concomitant injury, trauma center, traumatic shock.

Введение

Сочетанная травма в нашей стране, как и во всем мире, является основной причиной смерти среди трудоспособного населения. По данным ВОЗ, в структуре смертности населения экономически развитых и развивающихся стран травматизм занимает 3-е и 4-е места после сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, болезней органов дыхания и инфекционных заболеваний [8]. Но, с другой стороны, по годам недолгой жизни летальность от различного рода сочетанных травм выше, чем от сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных заболеваний, вместе взятых [3, 4, 7, 9].

Особая актуальность сочетанной травмы обусловлена высокой летальностью среди лиц трудоспособного возраста (менее 40 лет) [6]. Исходя из этого данная проблема выходит за рамки медицинской и приобретает характер социальной. В России, по оценкам Минздравсоцразвития, ежегодные экономические потери от сочетанной травмы составляют 2,6% от ВВП [2, 5].

В США с целью оптимизации организации медицинской помощи еще в 1960 г. было предложено концентрировать пострадавших с сочетанной травмой в специализированные центры, оборудованные всем необходимым для современной

диагностики и лечения. При этом травматологические центры ранжированы на пять уровней [1].

В нашей стране система ранжирования травматологических центров ведена с 2009 г. в рамках реализации. Постановления Правительства РФ от 10.03.2009 г. № 198 «О финансовом обеспечении в 2009 году за счет ассигнований федерального бюджета мероприятий, направленных на совершенствование организации медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях». А порядок оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными травмами, сопровождающимися шоком, регламентирован в Приложении к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 15 декабря 2009 г. № 991н. В Российской Федерации в отличие от США травматологические центры разделены на три уровня.

В Республике Адыгея организация медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой регламентирована в приказе от 6 апреля 2010 г. № 282 «О порядке оказания медицинской помощи пострадавшим с сочетанными, множественными и изолированными травмами,

сопровождаться шоком, в Республике Адыгея». Головным учреждением, оказывающим специализированную медицинскую помощь пострадавшим с сочетанной травмой, является Адыгейская республиканская клиническая больница (АРКБ). АРКБ, как травмацентр первого уровня, кроме оказания специализированной медицинской помощи наделена организационно-методическими функциями и участвует в научно-исследовательских работах.

Таким образом, целью данной работы является оценка влияния приказа МЗ РФ от 15 декабря 2009 г. № 991н. на уровень летальности пострадавших с сочетанной травмой в Адыгейской республиканской клинической больнице до и после его внедрения.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа. Первый этап – ретроспективная оценка медицинской документации 432 пациентов (1-я группа), находившихся на лечении в АРКБ с 2004 г. по 2008 г.

с сочетанной травмой, т. е. до внедрения приказа МЗ РФ от 15 декабря 2009 г. № 991н.

Во второй этап (проспективная часть исследования – 2-я группа) вошли 493 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, пролеченных в АРКБ с 2009 г. по 2014 г., уже после внедрения приказа МЗ РФ от 15 декабря 2009 г. № 991н. В целом за этот период с сочетанными, множественными и изолированными травмами в АРКБ пролечено 7561 больной, из них умер 221 человек (2,92%). Основные клинико-эпидемиологические показатели пострадавших с сочетанной травмой представлены в таблице.

По основным клинико-эпидемиологическим показателям, как видно в таблице, обе группы пациентов были сопоставимы. Статистический анализ данных проводился с использованием программы «SPSS 17.0». Количественные величины при ненормальном распределении оценивались методом непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 .

Клинико-эпидемиологические характеристики пострадавших

Клинико-эпидемиологические показатели пациентов	1-я группа (ретроспективная часть), n = 432	2-я группа (проспективная часть), n = 493	P
Возраст M ± m	44,48 ± 3,84	41,24 ± 3,23	0,078
Пол: м/ж	327 (75,7%)/105 (24,3%)	335 (67,9%)/158 (32,1%)	0,405
Характер травмы:			0,474
ДТП	336 (77,7%)	399 (80,9%)	
падение с высоты	56 (12,9%)	39 (7,9%)	
криминальная травма и др.	40 (9,3%)	55 (11,2%)	
Доминирующие повреждения:			
ЧМТ			
Тупая травма живота:	172 (39,81%)	184 (37,32%)	
разрыв печени	58 (13,43%)	69 (14,0%)	
разрыв селезенки	18 (31,03%)	26 (37,68%)	
разрыв тонкой и толстой кишки	17 (29,31%)	24 (34,78%)	
разрыв брыжейки тонкой и толстой кишки	8 (13,8%)	4 (5,79%)	
разрыв диафрагмы	10 (17,24%)	11 (15,94%)	
разрыв диафрагмы	5 (8,62%)	4 (5,79%)	
Тупая травма грудной клетки:	115 (26,6%)	143 (29,01%)	
множественный перелом ребер	53 (46,1%)	87 (60,83%)	
пневмоторакс	26 (22,6%)	28 (19,58%)	
гемоторакс	20 (17,4%)	16 (11,19%)	
гемопневмоторакс	16 (13,9%)	12 (8,39%)	
Перелом костей таза	43 (9,95%)	32 (6,5%)	
Перелом позвоночника	14 (3,24%)	19 (3,85%)	
Перелом костей верхних и нижних конечностей	30 (6,94%)	46 (9,3%)	
Тяжесть травмы по ISS, баллы M ± m	29,4 ± 1,78	31,07 ± 1,93	0,490
Шоковый индекс (индекс Алговера)	1,39 ± 0,12	1,515 ± 0,11	0,213
Летальность	63 (14,6%)	51 (10,3%)	0,064

В АРКБ круглосуточно функционируют рентгенологическое отделение, кабинет компьютерной томографии, кабинет УЗИ, эндоскопический кабинет, экстренная лаборатория. В круглосуточном режиме работает бригада врачей, состоящая из хирурга (ответственный), травматолога, нейрохирурга, анестезиолога-реаниматолога, ангиохирурга, ЛОР-врача, челюстно-лицевого хирурга и врача-лаборанта. При необходимости в любое время суток могут быть привлечены врач-рентгенолог, врач отделения компьютерной томографии (КТ), врач ультразвуковой диагностики, врач-эндоскопист и врачи других специальностей.

Тактика оказания помощи пострадавшим с сочетанной травмой в АРКБ имеет некоторые особенности. После оповещения о поступлении больного с сочетанной травмой бригада дежурных специалистов в составе ответственного врача (хирурга) встречает пострадавшего у входа в приемное отделение и проводит первичную оценку состояния больного. В связи с отсутствием противошоковой операционной в АРКБ, к сожалению, пострадавший с нестабильной гемодинамикой сразу транспортируется в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в операционную хирургического отделения, где проводятся первичная диагностика и стабилизация жизненно важных функций в течение одного часа. При этом необходимо сказать, что все диагностические и лечебные мероприятия осуществляются одновременно. При необходимости в ОРИТ и в операционной хирургического отделения на месте могут быть выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и рентгенография. После стабилизации состояния больной транспортируется в кабинет компьютерной томографии, где проводится исследование брюшной полости, малого таза, грудной клетки, головного мозга, черепа и позвоночного столба. Кроме КТ в АРКБ для диагностики повреждения органов брюшной полости широко используются видеолапароскопия и УЗИ, что сводит к минимуму лапароцентез и диагностическую лапаротомию. В дальнейшем тактика определяется по преобладающему синдрому. При наличии жизнеугрожающих состояний вследствие повреждения внутренних органов и внутрибрюшного кровотечения пациенты с сочетанными травмами транспортируются в операционную хирургического отделения. После окончания операции по поводу травмы внутренних органов в этой же операционной подключаются травматологи-ортопеды и нейрохирурги и выполняют необходимые лечебные мероприятия. В случае наличия у пострадавшего двух конкурирующих жизнеугрожающих состояний (например, внутрибрюшного кровотечения и внутричерепного кровоизлияния) оперативное лечение

осуществляется двумя различными бригадами одновременно.

Необходимо сказать, что в АРКБ выполняются все виды хирургических вмешательств при травме органов грудной и брюшной полостей, а также весь спектр травматологических, нейрохирургических, ангиохирургических вмешательств и др.

Полученные результаты

Пациентам 1-й группы выполнено 497 операций по поводу тяжелой сочетанной травмы. Проведены оперативные вмешательства: хирургического профиля – 107 (спленэктомия, ушивание разрывов печени, резекция кишечника при разрыве брыжейки и кишки, дренирование плевральной полости при гемопневмотораксе, операции при травме поджелудочной железы и др.), нейрохирургического профиля – 31 (различные декомпрессивные операции при повреждениях головного и спинного мозга), травматолого-ортопедического профиля – 359 (различные виды остеосинтеза с использованием современных металлоконструкций, эндопротезирование суставов).

При вышеизложенной организации и тактике ведения больных с сочетанной травмой с 2009 г. по 2014 г. (2-я группа) всего умер 51 человек с тяжелой сочетанной травмой из 493 (10,3%) (хирургического профиля – 13, нейрохирургического профиля – 26, травматологического профиля – 12). В большинстве случаев основной причиной смерти пострадавших является сочетание поражения головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, костей таза и длинных трубчатых костей.

За период с 2004 г. по 2008 г. до внедрения приказа МЗ РФ от 15 декабря 2009 г. № 991н. в АРКБ летальность среди пациентов 1-й группы при тяжелой сочетанной травме была значительно выше и составляла 14,3% (63 пациента).

Обсуждение полученных результатов

Необходимо указать на недостаточно оплаченную работу травмацентров второго и третьего уровней. Все это зачастую приводит к упущению «золотого часа» в процессе доставки пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в АРКБ, а также их транспортировке из одного диагностического кабинета в другой. Но, с другой стороны, внедрение вышеуказанного приказа способствовало улучшению качества оказания и доступности медицинской помощи пострадавшим с различными проявлениями травмы от ЦРБ до республиканской клинической больницы. После внедрения данного приказа наблюдается тенденция ($P > 0,05$) к снижению летальности пострадавших с сочетанной травмой (летальность пациентов 1-й группы – 14,6%, 2-й группы – 10,3%).

В процессе оказания медицинской помощи пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой в

АРКБ можно выделить несколько отрицательных моментов:

– отсутствие в приемном отделении противошоковой операционной и штатных врачей (хирурга, травматолога, нейрохирурга, анестезиолога-реаниматолога) как это требует приказ МЗ РФ от 15 декабря 2009 г. № 991н;

– отсутствие отделения сочетанной травмы с соответствующим штатом врачей (травматолога, хирурга, нейрохирурга, анестезиолога-реаниматолога) согласно приказу МЗ РФ от 15 декабря 2009 г. № 991н.

Таким образом, сохранение высокого уровня травматизма, в том числе большой удельный вес сочетанной травмы, высокая летальность и инвалидизация пострадавших выводят данную проблему в разряд приоритетных. Необходимо дальнейшее углубленное изучение распространенности сочетанной травмы. Крайне важным является проведение научных исследований по изучению эпидемиологии, клиники и организации медицинской помощи пострадавшим с травмой с учетом региональных особенностей Республики Адыгея.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейников А. В., Трофимов А. О., Алейников А. А. Организация и результаты работы регионального травматологи-

ческого центра (Опыт Нижегородской области) // Заместитель главного врача, – 2011. www. zdrav. ru

2. Анкин Л. Н. Политравма (организационные, тактические и методологические проблемы. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 176 с.

3. Ермолов А. С. Общие вопросы оказания медицинской помощи при сочетанной травме // Хирургия. – 2003. – № 12. – С. 7–11.

4. Ермаков С. П., Комаров Ю. М., Семенов В. Г. . Потери трудового потенциала и оценка приоритетных проблем здоровья населения России // Окружающая среда и здоровье населения России: Атлас / Под ред. Фешбаха. ПАИМС. – М., 1995. – С. 335–344.

5. Лихтерман Б. Черепно-мозговая травма. Что делать? // Медицинская газета. – 2009. – № 11.

6. Пушков А. А. Сочетанная травма. – Ростов н/Д: изд-во «Феникс», 1998. – 320 с.

7. Соколов В. А. Множественные и сочетанные травмы. – М., 2006. – 512 с.

8. Салахов Э. Р., Какорина Е. П. Травмы и отравления в России и за рубежом // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2004. – № 2. – С. 13–20.

9. Сочетанная механическая травма (учебно-методическое пособие) / Под общей редакцией члена-кор. РАМН профессора С. Ф. Багненко. – СПб, 2006. – 160 с.

Поступила 08.06.2015

А. В. БУРЛУЦКАЯ

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ

Кафедра госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 89182501734. E-mail: alvlad_@mail.ru

При обследовании 2239 больных диагноз синдрома слабости синусового узла был поставлен у 120 детей в возрасте от 7 до 17 лет обоего пола. По результатам пробы сердечно-дыхательного синхронизма и данным клинических методов, исключающих органическую патологию сердца, среди 120 человек было выявлено 103 с синдромом слабости синусового узла функциональной природы. Показано, что установление функциональной или органической природы синдрома слабости синусового узла интегративным объективным скрининг-методом – пробой сердечно-дыхательного синхронизма по сравнению с традиционными методами диагностики отличается быстротой, малой трудоемкостью. Диагностика посредством функциональной пробы проведена у детей с разным типом личности, уровнем тревожности, адаптивностью, ЭКГ-вариантом. Показано значение пробы сердечно-дыхательного синхронизма в оценке эффективности лечения детей с синдромом слабости синусового узла.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, проба сердечно-дыхательного синхронизма.

A. V. BURLUTSKAYA

SICK SINUS SYNDROME OF FUNCTIONAL NATURE IN CHILDREN

Department of hospital pediatrics of medical university «Kuban state medical university» of Ministry of health of the Russian Federation, Russia, 350063, Krasnodar, Sedin street, 4; tel. 89182501734. E-mail: alvlad_@mail.ru

In a study of 2239 patients the diagnosis of sick sinus syndrome was made in 120 children aged from 7 to 17 years of both sexes. According to the results of the cardiorespiratory synchronism test and to clinical methods that exclude organic heart disease, there were identified 103 patients with sick sinus syndrome of functional nature among 120 children. It is shown that the establishment of functional or organic nature of sick sinus syndrome by the integrative objective screening method – the cardiorespiratory synchronism test, as compared to conventional diagnostic methods is fast, less complexity. Diagnosis by the use of a functional test is carried out in children with different types of personality, anxiety levels, adaptability, ECG-variants. The significance of the cardiorespiratory synchronism test in the evaluating of the efficacy of treatment in children with sick sinus syndrome is shown.

Key words: sick sinus syndrome, the cardiorespiratory synchronism test.

Синдром слабости синусового узла является наиболее полиморфным, трудным для диагностики и лечения нарушением ритма сердца у детей, сопряженным с риском развития синкопальных состояний и даже внезапной сердечной смертью. Этот синдром диагностируется в 3,0% случаев среди детей с аритмиями сердца [1, 6, 11, 15].

Если у взрослых синдром слабости синусового узла имеет преимущественно органическую природу и обусловлен внутрисердечной патологией, то у детей он чаще бывает идиопатическим – функциональной природы [5, 9, 10, 14].

Между тем прямых доказательств такого утверждения нет. Частота встречаемости синдрома слабости синусового узла функциональной природы неизвестна. Механизмы возникновения функциональной слабости синусового узла остаются неясными. Научного обоснования патогенетической терапии такого варианта синдрома слабости синусового узла, кроме единичных работ, не существует [5].

Базой для выяснения причины развития функциональных форм нарушений ритма сердца послужили новые взгляды на природу сердечного ритмогенеза в организме. Согласно концепции В. М. Покровского [2] формирование ритма сердца в организме осуществляется иерархической системой структур и механизмов, включающих взаимодействие мозга и сердца. Ритм формируется в центральной нервной системе – в эфферентных структурах ядер блуждающего нерва в продолговатом мозге. Отсюда сигналы в форме залпов нервных импульсов по блуждающим нервам достигают синусового узла в сердце, и при взаимодействии этих сигналов с автоматогенными структурами узла инициируется ритм сердца.

Изложенные представления открывают возможность для анализа причин развития слабости синусового узла функциональной природы. Нами сделано допущение, что причина кроется в несогласовании взаимодействия мозгового и внутрисердечного уровней иерархической системы формирования ритма сердца.

Цель исследования – оценить условия проявления синдрома слабости синусового узла функциональной природы у детей для повышения

качества диагностики и обоснования патогенетической терапии.

Материалы и методы исследования

Обследование и лечение детей были выполнены на базе детских больниц города Краснодара. Обследование проводилось в четыре этапа. На первом этапе путем обследования 2239 больных выявлялись дети с синдромом слабости синусового узла. На втором этапе уточнялся диагноз. На третьем этапе из 120 детей в возрасте от 7 до 17 лет обоего пола с синдромом слабости синусового узла были выделены лица с синдромом функциональной природы при помощи пробы сердечно-дыхательного синхронизма. Определяли частоту встречаемости синдрома слабости синусового узла функциональной природы в зависимости от пола и возраста, типа личности, адаптивности, уровня тревожности. Оценивали тяжесть синдрома слабости синусового узла в зависимости от вегетативного статуса, сопоставляя с электрокардиографическими вариантами. На четвертом этапе проводилась оценка эффективности лечения детей с синдромом слабости синусового узла функциональной природы. Полученные данные были сопоставлены со значениями индекса регуляторно-адаптивного статуса.

Для выявления синдрома слабости синусового узла и выяснения его природы использовали общепринятые методы диагностики: клиническое обследование, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, чреспищеводную электрокардиостимуляцию, атропиновую пробу, велоэргометрическую пробу, эхокардиографию, ортостатическую пробу с ЭКГ, клиноортостатическую пробу. Для определения вегетативного статуса использовали индекс Кердо, холодовую пробу, пробу Даныни-Ашнера, определяли тип личности, уровень тревожности. Проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма по методике В. М. Покровского с соавторами [3] и рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса [4].

Проведенная проверка данных групп исследования свидетельствовала о нормальности распределения. Это позволило полученные данные

и расчетные величины обрабатывать параметрическими методами статистики прямых и не прямых разностей на электронно-вычислительной машине.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 2239 кардиологических больных обоего пола (7–17 лет) было выявлено 120 человек (5,4%) с синдромом слабости синусового узла. У мальчиков синдром встречается в 2 раза чаще, чем у девочек. Превалирование этой патологии у мальчиков по сравнению с девочками характерно для всех возрастных групп.

Традиционные методы дифференциальной диагностики природы синдрома слабости синусового узла направлены на исключение или подтверждение органического поражения сердца. Они громоздки, трудоемки и требуют много времени.

Поэтому для повышения эффективности диагностики природы синдрома слабости синусового узла у детей требуется применение интегративных скрининг-методов. В связи с этим мы применили функциональную пробу сердечно-дыхательного синхронизма.

У 17 детей при проведении пробы сердечно-дыхательного синхронизма получить синхронизм не удалось. Мы отнесли их к группе больных с синдромом слабости синусового узла органической природы, что было подтверждено другими методами исследования. В то же время сердечно-дыхательный синхронизм был получен у 103 детей с синдромом слабости синусового узла, которые были отнесены к группе больных с синдромом слабости синусового узла функциональной природы.

Результаты пробы сердечно-дыхательного синхронизма применительно к дифференциальной диагностике природы синдрома слабости синусового узла были подтверждены традиционными методами обследования.

При сопоставлении индекса регуляторно-адаптивного статуса у детей с синдромом слабости синусового узла функциональной природы со здоровыми детьми тех же половых и возрастных групп выявлялись определенные различия.

Так, у девочек подросткового возраста с синдромом слабости синусового узла индекс регуляторно-адаптивного статуса был наименьшим, а частота встречаемости в этом возрастном периоде синдрома слабости синусового узла – наибольшей.

Напротив, у девушек юношеского возраста, у которых частота встречаемости синдрома слабости синусового узла была наименьшей, индекс регуляторно-адаптивного статуса оказался наибольшим.

Эти данные подтверждают предположение о связи индекса регуляторно-адаптивного статуса

с частотой встречаемости синдрома слабости синусового узла.

У мальчиков второго детства с синдромом слабости синусового узла индекс регуляторно-адаптивного статуса оказался наименьшим, а частота встречаемости синдрома слабости синусового узла в этом возрастном периоде – наибольшей. Напротив, у мальчиков первого детства, у которых частота встречаемости синдрома слабости синусового узла была наименьшей, отмечался наибольший индекс регуляторно-адаптивного статуса. Группы детей других возрастов занимали промежуточное положение.

Таким образом, чем больше индекс регуляторно-адаптивного статуса, тем меньше частота встречаемости синдрома слабости синусового узла.

У обследованных нами детей с синдромом слабости синусового узла функциональной природы независимо от пола и возраста при проведении пробы возникает феномен сердечно-дыхательного синхронизма. Эти результаты подтверждают, что у большинства обследованных детей с синдромом слабости синусового узла патология носит функциональный характер. Уменьшение у больных детей индекса регуляторно-адаптивного статуса сопровождается ростом частоты встречаемости синдрома слабости синусового узла среди кардиологических больных.

При синдроме слабости синусового узла во время проведения пробы сердечно-дыхательного синхронизма у детей с классическими типами темперамента наибольший индекс регуляторно-адаптивного статуса отмечался у флегматиков, меньше – у сангвиников, меланхоликов и холериков.

Поскольку индекс регуляторно-адаптивного статуса связан с функциональными возможностями организма, среди детей с синдромом слабости синусового узла эти возможности были наибольшими у флегматиков, ниже – у сангвиников, меланхоликов и минимальными – у холериков. Соответственно частота встречаемости синдрома слабости синусового узла оказалась максимальной у холериков и наименьшей – у флегматиков.

Таким образом, у детей – флегматиков, сангвиников индекс регуляторно-адаптивного статуса оказался наибольшим, и у них реже проявлялся синдром слабости синусового узла. У детей – меланхоликов, холериков индекс регуляторно-адаптивного статуса был наименьшим, у них чаще встречался синдром слабости синусового узла.

Подтверждением этих же фактов является сопоставление частоты встречаемости синдрома слабости синусового узла и адаптивных возможностей.

Согласно Я. Стреляу [7] типы личности подразделяются на наиболее адаптированные и

наименее адаптированные. К первым относятся флегматики и сангвиники, ко вторым – меланхолики и холерики.

У наименее адаптированных детей с синдромом слабости синусового узла по сравнению с наиболее адаптированными индекс регуляторно-адаптивного статуса был меньше, а частота встречаемости синдрома слабости синусового узла – больше (табл. 1).

Еще одним доказательством связи между индексом регуляторно-адаптивного статуса и распространенностью синдрома слабости синусового узла у детей служит соответствие уровня тревожности частоте встречаемости синдрома слабости синусового узла.

Среди обследованных с синдромом слабости синусового узла были дети с низким, средним и высоким уровнями тревожности. Индекс регуля-

узла. Эйтоники имели промежуточные значения показателей.

Согласно классификации М. А. Школьниковой [8] все обследованные с синдромом слабости синусового узла были сгруппированы с учетом его клинико-электрокардиографических вариантов.

Уменьшение индекса регуляторно-адаптивного статуса у больных детей с синдромом слабости синусового узла от I к III электрокардиографическому варианту свидетельствует о большем нарушении центрального звена иерархической системы ритмогенеза сердца.

С учетом варианта синдрома слабости синусового узла дети проходили лечение в соответствии с рекомендуемыми схемами [8]. У них в каждом случае оценивался индекс регуляторно-адаптивного статуса до и после лечения.

Таблица 1

Индекс регуляторно-адаптивного статуса в зависимости от адаптированности у детей с синдромом слабости синусового узла (до лечения) ($M \pm m$)

Индекс регуляторно-адаптивного статуса	
Наиболее адаптированные, n=46	Наименее адаптированные, n=57
42,9±2,8	27,4±2,2 P ₁ <0,001

торно-адаптивного статуса у детей с синдромом слабости синусового узла при высоком уровне тревожности являлся наименьшим, а частота встречаемости синдрома слабости синусового узла – наибольшей. При низком уровне тревожности индекс регуляторно-адаптивного статуса был максимальным, а частота встречаемости синдрома слабости синусового узла – минимальной. При умеренном уровне тревожности наблюдали промежуточное значение этих показателей.

Другим параметром, с которым взаимосвязан индекс регуляторно-адаптивного статуса, является степень тяжести синдрома слабости синусового узла, в свою очередь, зависящая от вегетативного статуса.

Так, у симпатикотоников, у которых тяжесть синдрома слабости синусового узла была наименьшей, индекс регуляторно-адаптивного статуса оказался наибольшим. У них отмечался первый электрокардиографический вариант синдрома слабости синусового узла. У ваготоников, напротив, тяжесть синдрома слабости синусового узла являлась более выраженной, индекс регуляторно-адаптивного статуса – минимальным. У них имел место второй электрокардиографический вариант синдрома слабости синусового

узла. В ходе лечения при первом и втором электрокардиографических вариантах отмечалось восстановление индекса регуляторно-адаптивного статуса (табл. 2), что свидетельствовало о восстановлении мозгового уровня иерархической системы ритмогенеза сердца.

Таким образом, проба сердечно-дыхательного синхронизма может быть использована для оценки эффективности лечения детей с синдромом слабости синусового узла.

Итогом нашей работы явилось создание представлений о патогенезе синдрома слабости синусового узла функциональной природы у детей. Полученный материал позволил представить возникновение слабости синусового узла функциональной природы как проявление ослабления роли центрального звена иерархической системы ритмогенеза. Неинвазивным методом, позволяющим оценить степень доминантности центрального звена иерархической системы ритмогенеза, является сердечно-дыхательный синхронизм. Установлено, что чем слабее была выражена доминантность центрального звена иерархической системы ритмогенеза в зависимости от типологических особенностей, состояния вегетативной нервной системы и уровня тревожности, тем тяжелее оказывалась

**Индекс регуляторно-адаптивного статуса у детей
с I–II вариантами синдрома слабости синусового узла
функциональной природы до и после лечения ($M \pm m$)**

Индекс регуляторно-адаптивного статуса	
До лечения, n=30	После лечения, n=30
49,4±0,9	83,1±1,8 P ₁ <0,001

ЭКГ-форма развивавшейся слабости синусового узла. Таким образом, убедительно подтверждена роль центральной нервной системы в развитии синдрома слабости синусового узла функциональной природы.

Показано, что снижение функциональных возможностей синусового узла происходит последовательно. На первой стадии появляется миграция ритма, на второй – выскальзывающие сокращения, на третьей – формируется синдром тахикардии, а максимальное снижение функциональной активности синусового узла происходит в условиях значительного снижения центральных влияний и проявляется выраженной синусовой брадикардией. Этапы ухудшения пейсмекерной активности синусового узла в нашем экспериментальном исследовании точно соответствуют вышеописанным стадиям развития синдрома слабости синусового узла у детей и подтверждают научную и клиническую значимость предложенной классификации синдрома слабости синусового узла. Продемонстрированы особенности течения и прогноза нарушений ритма: обратимость брадиаритмий функционального генеза и стабильность аритмий органического происхождения.

У тяжелых кардиологических больных природа синдрома слабости синусового узла четвертого электрокардиографического варианта могла иметь и функциональную сущность как следствие повреждения мозга за счет длительной гипоксии, которая могла привести к необратимым изменениям. Выдвинутые нами представления о природе слабости синусового узла могут поставить для обсуждения вопрос: являются ли все ранее расцениваемые как только органические формы слабости синусового узла действительно во всех случаях исключительно только органическими? Представленные в экспериментальном материале факты свидетельствуют о том, что даже при IV ЭКГ-варианте, который относится только к органическому, при восстановлении связи центрального и внутрисердечного генераторов происходит полная нормализация сердечного ритма. Наличие возможности воспроизведения столь тяжелых форм в эксперименте

позволяет думать, что глубокие расстройства иерархической системы формирования ритма сердца могут явиться причиной функциональной природы таких форм слабости синусового узла. Аналогичные явления могут иметь место в тех случаях, когда в результате операции на сердце кровоток восстановлен, но уже возникли деструктивные изменения мозга. Деструктивные изменения ядер блуждающего нерва могут быть причиной внезапной клинической смерти у плодов и младенцев [12, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Осколкова М. К. Электрокардиография у детей / М. К. Осколкова, О. О. Куприянова. – М., 2004. – 352 с.
2. Покровский В. М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар, 2007. – 143 с.
3. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар, 2010. – 243 с.
4. Покровский В. М. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В. М. Покровский, В. Г. Абушкевич, И. И. Борисова, Е. Г. Потягайло, А. Г. Похотько, С. М. Хакон, Е. В. Харитоновна // Физиология человека. – 2002. – Т. 28. № 6. – С. 116–119.
5. Полякова Е. Б. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте / Е. Б. Полякова, М. А. Школьников, Л. А. Калинин // Вестн. аритмологии. – 2008. – № 52. – С. 5–13.
6. Прахов А. В. Клиническая ЭКГ в практике детского врача. – М., 2004. – 320 с.
7. Стреляу Я. Роль темперамента в психическом развитии. – М., – 1982. – 162 с.
8. Школьников М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. – М., 1999. – 230 с.
9. Dobrzynski H. New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome / H. Dobrzynski, M. R. Boyett, R. H. Anderson // Circulation. – 2007. – V. 115. № 14. – P. 1921–1932.
10. Haqqani H. M. Aging and sinoatrial node dysfunction: musings on the not-so-funny side / H. M. Haqqani, J. M. Kalman // Circulation. – 2007. – V. 115. № 10. – P. 1178–1179.
11. Keller K. B. Iatrogenic sick sinus syndrome / K. B. Keller, L. Lemberg // Am. j. crit. care. – 2007. – V. 16. № 3. – P. 294–297.

12. Maturri L. Hypoplasia of medullary arcuate nucleus in unexpected late fetal death (stillborn infants): a pathologic study / L. Maturri [et al.] // *Pediatrics*. – 2002. – V. 109. № 3. – P. 43.

13. Maturri L. Early atherosclerotic lesions in infancy: role of parental cigarette smoking / L. Maturri, G. Ottaviani, A. M. Lavezzi // *Virchows arch*. – 2005. – V. 447. № 1. – P. 74–80.

14. Nagele H. Analysis of terminal arrhythmias stored in the memory of pacemakers from patients dying suddenly / H. Nagele [et al.] // *Europace*. – 2007. – V. 9. № 6. – P. 380–384.

15. Nielsen J. C. Pacing mode selection in patients with sick sinus syndrome // *Dan. med. bull*. – 2007. – V. 54. № 1. – P. 1–17.

Поступила 10.07.2015

И. О. БУШТЫРЕВА, Н. Б. КУЗНЕЦОВА, С. С. ЗАЯЦ, Е. И. ПЕЛОГИНА, М. П. ДМИТРИЕВА

РЕТРОХОРИАЛЬНАЯ ГЕМАТОМА, ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Кафедра акушерства и гинекологии № 4 Ростовского государственного медицинского университета, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; тел. +79287709762. E-mail: lauranb@inbox.ru

Данное исследование ориентировано на выявление факторов риска развития ретрохориальной гематомы (РХГ) у беременных в I триместре.

В исследовании приняли участие 188 пациенток. В основную группу включено 115 беременных с РХГ в сроке от 6 до 12 недель (группа I). Группу контроля (II группа) составили 73 условно здоровые беременные (без РХГ).

Нами был произведен анализ возраста и факторов акушерского анамнеза, по итогам которого установлена связь между формированием РХГ и наличием в акушерском анамнезе предшествующих ранних потерь, выскабливания полости матки по поводу искусственных хирургических, самопроизвольных абортов и неразвивающейся беременности, операции кесарева сечения.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, ранние сроки беременности, анамнез, факторы риска.

I. O. BUSHTIREVA, N. B. KUZNETCOVA, S. S. ZAYATS, E. I. PELOGEINA, M. P. DMITRIEVA

RETROCHORIAL HEMATOMA, PREDICTORS OF DISTRESS

Department of obstetrics and gynecology № 4 Rostov state medical university, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29; tel. +79287709762. E-mail: lauranb@inbox.ru

This study is aimed at identifying risk factors for retrochorial hematoma (RHG) in pregnant women in the I trimester.

The study involved 188 patients. The study group included 115 pregnant women with RHG in terms of 6 to 12 weeks (group I). The control group (II group) were 73 apparently healthy pregnant women (no RHG).

We have analyzed the factors of age and obstetric history, which resulted in the formation of a link between the presence of RHG and previous obstetric history early losses in history, scraping the uterine cavity about the artificial surgical, spontaneous abortions and developing pregnancy, cesarean section.

Key words: retrochorial hematoma, early pregnancy, medical history, risk factors.

Ретрохориальная гематома (РХГ), диагностируемая при ультразвуковом исследовании в первом триместре, встречается в 4–22% от числа всех беременностей. От 8,9% до 23,78% беременностей с РХГ заканчивается выкидышем [9]. В случае же прерывания беременности повышается риск развития материнских и неонатальных осложнений: преждевременных родов, задержки внутриутробного развития плода, отслойки плаценты, преэклампсии и других [1, 7, 8, 10].

Несмотря на широкое обсуждение клинического значения ретрохориальной гематомы, факторы риска ее развития описываются в еди-

ничных работах, и в этом вопросе единодушного мнения у исследователей нет. В качестве факторов риска обсуждаются воспалительные заболевания органов малого таза, дисменорея, эктопия шейки матки [2, 6], внутриматочные вмешательства [3], предшествующие потери беременности [5].

Имеются упоминания о таких факторах риска, как анатомические аномалии матки и приобретенные дефекты (миомы, спайки, полипы), которые также могут осложнять течение беременности и приводить к формированию РХГ [4].

Цель исследования – выявить факторы риска развития РХГ у беременных в I триместре.

Материалы и методы

Исследование проводилось в государственном бюджетном учреждении Ростовской области «Перинатальный центр» за период с 1 января 2013 г. по 1 января 2015 года. Всего в исследовании приняли участие 188 пациенток. В основную группу включено 115 беременных с ретрохориальной гематомой, выявленной в сроке от 6 до 12 недель (группа I). Группу контроля (II группа) составили 73 условно здоровые беременные (без ретрохориальной гематомы). Средний возраст беременных основной группы составил $29,7 \pm 4,3$ года, контрольной – $29,4 \pm 5,4$ года.

В анализ включены возраст и факторы акушерского анамнеза: количество беременностей, паритет, предшествующие ранние потери беременности, выскабливание полости матки по поводу неразвивающейся беременности, искусственных хирургических и самопроизвольных аборт, кесарево сечение в анамнезе, другие операции на органах малого таза.

Критериями исключения из исследования были женщины, беременность которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий, беременные с многоплодием.

Ультразвуковое исследование выполнено на аппарате «Philips HD 11», при этом оценивали: копчико-теменной размер, частоту сердцебиений, желточный мешок, его средневнутренний диаметр, локализацию хориона, его расположение, структуру, особенности строения стенок и придатков матки; прицельно оценивали размер, объем ретрохориальной гематомы, ее локализацию, стадию развития. Частота сердцебиений оценивалась как брадикардия при ЧСС менее 110 ударов в минуту, тахикардия – более 180 ударов в минуту [3]. При определении локализации

хориона выделяли следующие варианты: дно матки, задняя, передняя стенки матки, отношение к области внутреннего зева. По локализации ретрохориальную гематому классифицировали как корпоральную (расположенную вдоль стенки матки, дна) и супрацервикальную (над внутренним зевом). Размер гематомы определяли с помощью измерения поперечного, переднезаднего, продольного размеров и выражали в мм. Объем гематомы выражали в см^3 , он варьировал от 0,036 до 12,4 см^3 . По стадиям развития выделяли организованную, с признаками организации и неорганизованную РХГ.

Обработка данных

Для сравнения бинарных данных использовался точный критерий Фишера. Применялись общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Для определения параметров многофакторной модели строились парные регрессии. Качество статистически значимых моделей определялось на основе анализа ROC кривой.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст беременных основной группы составил $29,7 \pm 4,3$ года, контрольной – $29,4 \pm 5,4$ года. Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту пациенток.

Среди обследованных пациенток I и II групп у 33 (18%) было выявлено бесплодие (первичное или вторичное), достоверной разницы между группами выявлено не было.

Повторнобеременных пациенток среди общего количества обследованных женщин было 109 (58%), первобеременных – 79 (42%). Группы различались по количеству перво- и повторнобеременных. В I группе (беременные с ретрохориаль-

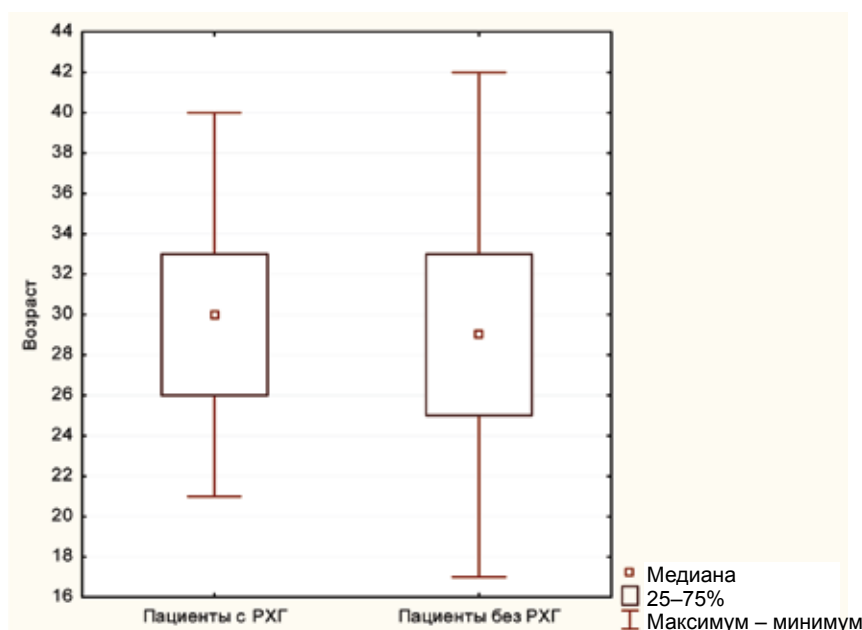


Рис. 1. Возраст пациенток, включенных в исследование

Исходы предыдущих беременностей у пациенток клинических групп

Исходы предыдущих беременностей	Клинические группы				Всего, n = 188		Сравнение групп, p
	I группа (с РХГ), n = 115		II группа (контроль), n=73				I и II
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Артифициальный (медицинский) аборт	20	17	12	16	32	17	>0,05
Самопроизвольный аборт	24	21	3	4	27	14	0,0014
Самопроизвольный аборт (2 и более раз)	7	6	0	0	7	4	0,0383
Неразвивающаяся беременность	26	23	1	1	27	14	<0,01
Неразвивающаяся беременность (2 и более раз)	10	9	0	0	10	5	0,0101
Внематочная беременность	3	3	2	3	5	3	>0,05
Ранние репродуктивные потери	42	37	4	5	46	24	<0,01
Аntenатальная гибель плода	3	3	0	0	3	2	>0,05
Срочные роды	50	49	31	41	86	46	>0,05
Преждевременные роды	12	10	3	4	15	8	>0,05
Перинатальные потери	18	16	1	1	19	10	0,0011

Примечание: сравнение групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного теста Фишера.

ной гематомой) количество повторнобеременных составило 87 (76%), что было достоверно больше по сравнению со II группой 22 (44%).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по количеству первородящих и повторнородящих пациенток. Преобладание повторнобеременных в I группе при равном паритете предполагало, что в группе пациенток с ретрохориальной гематомой число женщин с нереализованными беременностями было значимо больше.

Нами был проведен анализ нереализованных беременностей у повторнобеременных пациенток с целью определения доли ранних репродуктивных и перинатальных потерь. К ранним репродуктивным потерям мы относили несостоявшийся выкидыш (О02), самопроизвольный выкидыш (О03), медицинский аборт (О04), внематочную беременность (О00–О09). Перинатальные потери включали в себя мертворождаемость и смерть детей в первые 7 суток.

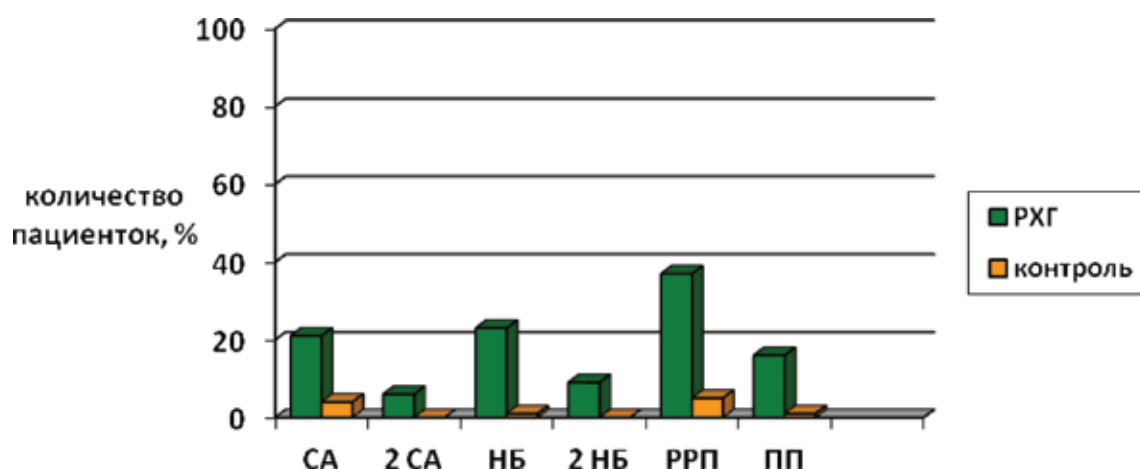


Рис. 2. Исходы предыдущих беременностей у пациенток с РХГ и в контрольной группе:

СА – самопроизвольный аборт; 2 СА – 2 и более самопроизвольных аборта;

НБ – неразвивающаяся беременность; 2 НБ – неразвивающиеся беременности 2 и более;

РРП – ранние репродуктивные потери; ПП – перинатальные потери

Перенесенные оперативные вмешательства у пациенток с РХГ и в контрольной группе

Оперативные вмешательства	Клинические группы				Всего, n = 188		Сравнение групп, р
	I группа (с РХГ)? n = 115		II группа (контроль)? n=73				I и II
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Операции на органах малого таза (кесарево сечение +др)	44	38	16	22	60	32	0,0228
Кесарево сечение	23	20	7	10	30	16	>0,05
Выскабливание полости матки (аборт, с/а, НБ, диагностика, кесарево сечение)	77	67	28	38	105	56	0,0001
Неоднократное выскабливание полости матки	13	11	2	3	15	8	0,0489

Примечание: сравнение групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного теста Фишера.

Данные об искусственном аборте хирургическим способом в анамнезе были сопоставимы в обеих группах (у 20 (17%) пациенток в группе с РХГ и у 12 (16%) пациенток в группе контроля).

Нами была выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) между количеством неблагоприятных исходов беременностей в анамнезе у пациенток с РХГ и в контрольной группе. Самопроизвольный аборт в анамнезе, два и более самопроизвольных аборта, неразвивающаяся беременность, две и более неразвивающиеся беременности достоверно чаще отмечены у пациенток I группы (табл. 1). Преждевременные роды в анамнезе встречались с одинаковой частотой у пациенток обеих групп (табл. 1). Все факторы риска, являющиеся достоверными по результатам исследования, наглядно представлены на рисунке 2.

При изучении анамнеза нами были детально рассмотрены данные о перенесенных гинекологических заболеваниях.

При сравнении пациенток в обеих группах наиболее часто встречались: миома матки, эрозия шейки матки, хронические воспалительные заболевания придатков (хронический аднексит). Статистически значимой разницы по частоте встречаемости гинекологических заболеваний отмечено не было.

Отдельного внимания заслуживает анализ перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе (табл. 2).

Операции на органах малого таза в анамнезе, включая операции кесарева сечения, достоверно ($p = 0,0228$) чаще отмечены у пациенток I клинической группы по сравнению с пациентками в контрольной группе (табл. 2, рис. 3). Однако рассмотренная в отдельности частота встречаемости операции кесарева сечения у пациенток обеих групп достоверно не отличалась. Мы обратили внимание на высокую частоту встречаемости выскабливаний полости матки в обеих исследуемых группах – у 105 пациенток (56%). Выскабливания

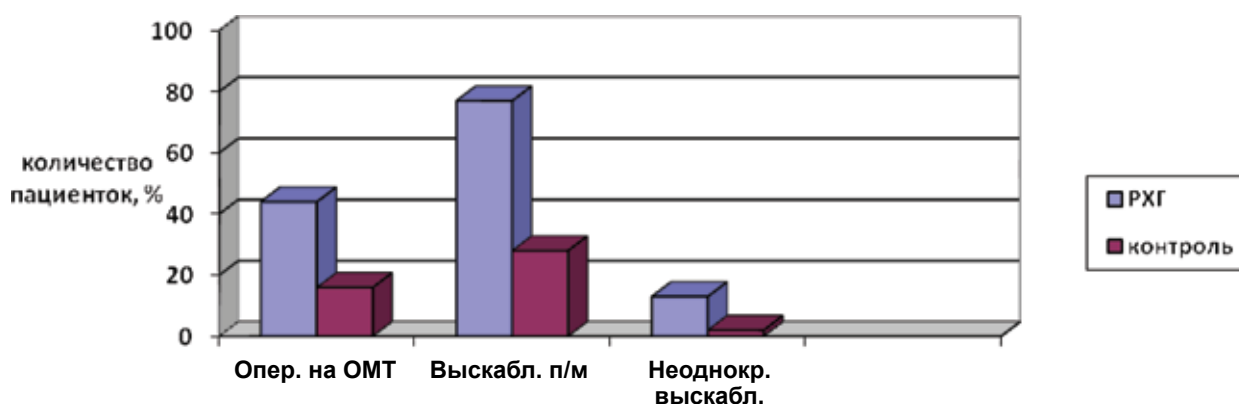


Рис. 3. Перенесенные оперативные вмешательства у пациенток с РХГ и в контрольной группе

Анамнестические факторы риска развития ретрохориальной гематомы

Фактор	Чувств-ть	Специф-ть	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (CI 95%)	P
Предшествующие ранние репродуктивные потери (ПРРП)	38%	95%	7,24	(2,61–20,08)	0,0001
Кесарево сечение (КС)	21%	90%	2,50	(1,01–6,11)	0,047
Другие операции на ОМТ	25%	86%	2,12	(0,97–4,68)	0,061
Выскабливание полости матки (аборт, НБ, СА)	57%	75%	3,9	(2,04–7,46)	0,00004
Внутриматочные вмешательства (включая КС)	67%	62%	3,26	(1,77–6,00)	0,0002
Внутриматочные вмешательства (без КС)	46%	72%	2,16	(1,16–4,03)	0,016

Примечание: величина ОШ указывает на то, во сколько раз вероятность развития ретрохориальной гематомы выше у беременной, имеющей данный фактор риска в анамнезе.

полости матки, произведенные по поводу патологии эндометрия, самопроизвольного аборта, неразвивающейся беременности, искусственного аборта, а также неоднократные выскабливания полости матки достоверно ($p=0.0489$) чаще отмечены у пациенток I группы с ретрохориальной гематомой по сравнению с пациентками в контрольной группе (рис. 3).

С целью определения факторов риска развития ретрохориальной гематомы нами проведен многофакторный анализ с использованием логистической регрессии. В анализ были включены следующие факторы акушерского анамнеза: количество беременностей, паритет, предшествующие ранние потери беременности, выскабливания полости матки по поводу неразвивающейся беременности, искусственных хирургических и самопроизвольных аборт, кесарево сечение в анамнезе (табл. 3).

Результаты логистической регрессии показали, что наличие даже одного из перечисленных анамнестических факторов: предшествующие ранние репродуктивные потери, кесарево сечение, выскабливание полости матки, внутриматочные вмешательства, – влекло за собой повышенный риск образования РХГ/отслойки хориона во время настоящей гестации. Перечисленные факторы повышали вероятность развития ретрохориальной гематомы во время существующей на момент исследования беременности в 2 и более раз (от 2,12 до 7,24 раза) (табл. 3). Кроме того, высокая специфичность (95%, 90% и 86%) по таким факторам, как предшествующие ранние репродуктивные потери, кесарево сечение и другие операции на ОМТ, свидетельствует о том, что при отсутствии данных факторов риска в анамнезе женщины вероятность развития у нее РХГ при настоящей беременности становилась минимальной.

Таким образом, факторами риска развития ретрохориальных гематом в I триместре являются следующие особенности акушерского анамнеза: предшествующие ранние потери в анамнезе, выскабливание полости матки по поводу искусственных хирургических, самопроизвольных аборт и неразвивающейся беременности, операция кесарева сечения. Выявленные факторы достоверно увеличивают риск развития ретрохориальной гематомы в 2 и более раз при возникновении беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатко И. В., Мартыросян Н. Т. Прогноз перинатальных исходов у женщин с угрозой прерывания беременности и частичной отслойкой хориона в первом триместре: Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 88–89.
2. Кирюченко П. А., Белоусов Д. М., Александрова О. С., Алексеева М. С. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в I триместре // Журнал «Акушерство и гинекология». – 2010. – № 1. – С. 19–23.
3. Николаева А. Е., Кутуева Ф. Р., Кайка И. А., Папаян Л. П., Капустин С. И., Наместников Ю. А., Силина Н. Н. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации // Журнал «Акушерство и гинекология». – 2011. – № 5. – С. 94–98.
4. Bailey A. P., Jaslow C. R., Kutteh W. H. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss // Womens health (lond engl). – 2015. – Mar. № 11 (2). – P. 161–167.
5. Field K., Murphy D. J. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study // Human reproduction. – 2015. – Mar. № 10.

6. Gracia C. R., Sammel D., Chittams J., Hummel A. C., Shaunik A., Barnhart K. T. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies // *Obstet. gynecol.* – 2005. – Nov. № 106 (5. Pt 1). – P. 993–999.

7. Kyser Kathy L. Meta-analysis of subchorionic hemorrhage and adverse pregnancy outcomes // *POG Proceedings in obstetrics and gynecology.* – 2012. – № 2 (4). – P. 4.

8. Saraswat L., Bhattacharya S., Maheshwari A., Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. – 2010. –

Feb. № 117 (3). – P. 245–257. doi: 10. 1111/j. 1471-0528. 2009. 02427. x. Epub 2009. Nov. № 26.

9. Soldo V., Cutura N., Zamurovic M. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance // *Clinical and experimental obstetrics and gynecology.* – 2013. – Vol. 40. № 4. – P. 548–550.

10. Strasburger J. F., Wakai R. T. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy // *Nature reviews cardiology.* – 2010. – May. № 7 (5). – № 277–290. doi: 10. 1038/nrcardio. 2010. № 32.

Поступила 16.07.2015

**Э. Г. ВЕДЕШИНА¹, Д. А. ДОМЕНЮК², С. В. ДМИТРИЕНКО¹,
Д. С. ДМИТРИЕНКО³, Л. В. НАЛБАНДЯН¹, Н. Ф. ГАГЛОЕВА¹**

ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛЮДЕЙ С МЕЗОГНАТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ЗУБНЫХ ДУГ

¹*Кафедра стоматологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина 11;
тел. 8 (8793) 32-44-74. E-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru;*

²*кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8-918-870-1205. E-mail: domeniyukda@mail.ru;*

³*кафедра стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 140131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; тел. 8 (937) 555-0-777. E-mail: vsp79@mail.ru*

У людей с мезогнатическими формами зубных дуг встречаются нормодонтные, макродонтные и микродонтные зубные системы. Одонтометрические показатели, как правило, определяются не столько половыми или расовыми особенностями, сколько типом зубной системы. Независимо от абсолютных показателей относительные показатели и индексные величины являются относительно стабильными, в меньшей степени определяются размерами зубов и характеризуют соответствие размеров зубов параметрам зубных дуг. Установлено, что одной из перспективных задач медицинской антропологии является установление внутренних связей между любыми составляющими структурно-функционального состояния организма.

Ключевые слова: мезогнатическая форма зубных дуг, нормодонтизм, макродонтизм, микродонтизм, индекс зубной дуги, одонтометрия.

**E. G. VEDESHINA¹, D. A. DOMENYUK², S. V. DMITRIENKO¹, D. S. DMITRIENKO³,
L. V. NALBANDYAN¹, N. F. GAGLOYEVA¹**

ODONTOMETRIC PARAMETERS IN CASES WITH MESOGNATHIC DENTAL ARCHES

¹*Department of dentistry Pyatigorsk medical-pharmaceutical institute
(branch of Volgograd state medical university, Ministry of health care, Russian Federation),
Russia, 357532, Stavropol region, Pyatigorsk-32, 11, pr. Kalinina;
tel. +7 (8793) 32-44-74. E-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru;*

²*department of general practice dentistry and child dentistry, Stavropol state medical university
of Ministry of health care Russian Federation,*

Russia, 355017, Stavropol, 310, Mira street; tel. 8-918-870-1205. E-mail: domeniyukda@mail.ru;
³*department of dentistry of child age state budgetary educational institution for higher professional
education Volgograd state medical university, Ministry of health care of Russian Federation,
Russia, 140131, Volgograd, 1, pl. Pavshikh Bortsov; tel. 8 (937) 555-0-777. E-mail: vsp79@mail.ru*

Cases with mesognathic dental arches present microdontia, normodontia (normal teeth sizes), and macrodontia. As a rule, odontometric parameters do not depend on gender or racial features as much as they do on the dentition type. Regardless of the absolute indicators, the relative indicators and index values are relatively stable, being to a lesser extent determined by the size of the teeth, and define whether the sizes of the teeth match the parameters of the dental arches. There is evidence that identification of internal links between any components related to the structural and functional status of the organism rate among the most long-run objectives in medical anthropology.

Key words: mesognathic dental arch; normodontia; macrodontia; microdontia; dental arch index; odontometrics.

Прогрессивный уровень фундаментальных и прикладных исследований, касающихся вопросов морфогенеза, а также типовой и индивидуальной вариативности морфологических структур челюстно-лицевой области предопределяет существенные успехи современной клинической стоматологии [1, 5, 7, 12, 13, 18]. Однако, несмотря на масштабность, глубину отечественных и зарубежных исследований в этой области, большинство аспектов этой важной проблемы остаются до конца не выясненными [2, 8, 14, 20, 23].

Стремление к достижению морфологического, функционального и эстетического оптимума в челюстно-лицевой области для пациентов всех возрастных групп является приоритетным при ортодонтическом лечении. Оптимальный баланс между морфологией, функцией и эстетикой значительно облегчает достижение наиболее приемлемых результатов лечения для врача-стоматолога в данной клинической ситуации [4, 15].

Опубликованные результаты анатомо-топографических исследований позволяют утверждать, что одним из важнейших способов оценки саморегуляции зубочелюстной системы являются морфометрические показатели, устанавливающие согласованность размеров зубов параметрам зубочелюстных дуг, обусловленную индивидуальной изменчивостью челюстно-лицевой области [6, 16]. Поэтому выявление и персонализирование топографических особенностей анатомических образований челюстно-лицевой области перед проведением ортопедического, ортодонтического лечения пациентов с патологией зубочелюстной системы с помощью биометрических методов исследований наиболее целесообразно [17, 25].

В соответствии с опубликованными результатами отечественных и зарубежных авторов исследование морфологии зубов является фундаментальной базой при выявлении признаков половой, расовой принадлежности, изменчивости зубочелюстной системы при различных типах конституции, а также вариативности формы зубов (зубных дуг) в соответствии с соматотипом человека. Однако одни и те же одонтометрические параметры неоднозначно интерпретируются специалистами, делая результаты исследований несопоставимыми [24]. Систематизация сведе-

ний об анатомических особенностях зубов, базирующаяся на вариативных показателях, позволит клиницисту оптимизировать методы лечения пациентов с зубочелюстной патологией, повысив эффективность ортодонтических методов лечения [3, 9, 10].

В современной стоматологии и топографической анатомии челюстно-лицевой области широко представлены и апробированы методы изучения морфологии зубов (одонтоскопические, одонтометрические, гистологические и др.) [11, 19, 22]. Врач-ортодонт в клинических условиях проводит одонтометрию с целью диагностики патологии зубочелюстной системы. При этом изучают комплекс высотных, мезиально-дистальных, вестибулярно-язычных размеров зубов, используя интегративные морфометрические показатели. Достаточно информативным и диагностически значимым при измерении зубов являются стереофотограмметрические методы исследования [21].

Проведённый системный анализ доступной научной литературы позволяет утверждать отсутствие выявленных закономерностей между строением зубных дуг и размерами костей лицевого скелета, а также говорить об адекватной характеристике параметров челюстно-лицевой области при долихоцефалической форме головы в юношеском и первом периоде зрелого возраста с учетом пола. Вместе с тем представленный анализ литературы по изучению параметров краниофациального комплекса, показывающий интерес к этому вопросу огромного числа исследователей различных медицинских специальностей, свидетельствует об актуальности данных работ.

Цель исследования – определение основных одонтометрических показателей у людей первого периода зрелого возраста с мезогнатическими формами зубных дуг.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 363 человек с физиологической окклюзией постоянных зубов и мезогнатическим типом зубочелюстных дуг.

Тип зубных дуг определяли по предложенному нами индексу дуги, который рассчитывался как отношение глубины зубной дуги к ее ширине, измеряемой в области вторых постоянных моляров. Величина индекса от 0,71 до 0,77 характеризовала

мезогнатический тип зубных дуг. При этом глубина зубной дуги измерялась от срединной точки, расположенной между медиальными резцами по вестибулярной поверхности окклюзионного контура коронок по срединной линии челюсти до места пересечения последней с линией, которая соединяла точки, определяющие ширину зубной дуги. Ширину зубной дуги измеряли между точками, расположенными на выпуклой части вестибулярного контура вестибулярного дистального одонтомера в окклюзионной норме.

При одонтометрии использовали электронный штангенциркуль с заостренными ножками, позволяющий проводить измерения с точностью до 0,01 мм. Измерения зубов проводили как непосредственно в полости рта пациента, так и на гипсовых моделях челюстей. Определяли мезиально-дистальный диаметр коронок зубов, дентальные и интердентальные индексы, общепринятые в стоматологии и антропологии. Для оценки размеров зубов использовался одонтометрический комплекс, включающий определение длины зубной дуги. Нормодонтной зубной системой считались верхние зубные дуги, длина которых составляла 108–118 мм. Для макродонтизма характерна сумма мезиально-дистальных диаметров коронок 14 зубов верхней челюсти более 119 мм. При микродонтизме сумма мезиально-дистальных диаметров коронок 14 зубов верхней челюсти составляла менее 107 мм.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программ «Microsoft Excel XP», «Statistica 6.0» и включала описательную статистику, оценку достоверности различий по Стьюденту и корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Спирмена (r). Одновременно рассчитывали значения статистики непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При оценке достоверности отличий использовалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Фотографии вариантов физиологической окклюзии у людей с мезогнатическими формами зубных дуг представлены на рисунке.

Установленные результаты исследований показали, что у людей с мезогнатическими формами зубных дуг нормодонтизм определялся у 232 человек ($63,91 \pm 2,52\%$), у 66 человек ($18,18 \pm 2,02\%$) – макродонтизм и у 65 пациентов ($17,91 \pm 2,02\%$) – микродонтизм постоянных зубов.

Результаты измерения зубов у пациентов с мезогнатией и нормодонтизмом постоянных зубов представлены в таблице.

Представленные данные одонтометрии, проведенные у лиц с мезогнатической нормодонтной системой, показали, что длина зубной дуги по Nance верхней челюсти, рассчитанная как сумма размеров зубов в мезиально-дистальном направлении, составляла $113,14 \pm 2,73$ мм, а на нижней



а



б



в

Варианты физиологической окклюзии у людей с мезогнатическими формами зубных дуг при нормодонтизме (а), макродонтизме (б) и микродонтизме (в)

Мезиально-дистальные размеры коронок зубов верхней, нижней челюстей у людей с мезогнатической формой зубных дуг (мм), ($M \pm m$)

Наименование зубов	Размеры коронок зубов у людей с:					
	нормодонтизмом		макродонтизмом		микродонтизмом	
	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть
Медиальный резец	$8,56 \pm 0,21$	$5,49 \pm 0,19$	$9,32 \pm 0,36$	$6,02 \pm 0,17$	$7,36 \pm 0,43$	$4,83 \pm 0,39$
Латеральный резец	$6,89 \pm 0,18$	$6,15 \pm 0,16$	$7,33 \pm 0,24$	$6,39 \pm 0,19$	$5,89 \pm 0,32$	$5,01 \pm 0,46$
Клык	$7,78 \pm 0,27$	$6,33 \pm 0,23$	$7,92 \pm 0,29$	$6,58 \pm 0,24$	$6,79 \pm 0,37$	$5,76 \pm 0,43$
Премоляр первый	$6,55 \pm 0,23$	$6,92 \pm 0,19$	$7,81 \pm 0,24$	$7,49 \pm 0,21$	$6,58 \pm 0,39$	$6,61 \pm 0,49$
Премоляр второй	$6,92 \pm 0,29$	$7,21 \pm 0,24$	$7,32 \pm 0,28$	$7,98 \pm 0,23$	$6,39 \pm 0,41$	$6,66 \pm 0,54$
Моляр первый	$10,29 \pm 0,23$	$10,83 \pm 0,21$	$11,21 \pm 0,33$	$12,19 \pm 0,26$	$9,61 \pm 0,62$	$9,97 \pm 0,71$
Моляр второй	$9,58 \pm 0,25$	$10,12 \pm 0,23$	$10,32 \pm 0,31$	$11,18 \pm 0,25$	$9,03 \pm 0,58$	$9,63 \pm 0,63$

челюсти $-106,1 \pm 2,91$ мм. Аналогичные размеры коронок четырех верхних резцов составили $30,90 \pm 0,93$ мм, а нижних $-23,28 \pm 0,71$ мм. Расчетная величина индекса Тонп при этом составила $1,33 \pm 0,01$ и соответствовала норме. Отношение мезиально-дистальных диаметров коронок латеральных резцов к аналогичным размерам медиальных резцов верхней челюсти (резцовый индекс) составляло $0,8 \pm 0,01$. В то же время отношение указанных размеров клыка к медиальному резцу составляло $0,9 \pm 0,01$, а клыка к латеральному резцу $-1,12 \pm 0,02$.

Сумма ширины коронок шести передних зубов, измеряемых в мезиально-дистальном направлении, на верхней челюсти составила $46,46 \pm 0,56$ мм, на нижней $-35,94 \pm 0,49$ мм. Таким образом, переднее соотношение по Bolton было $77,35 \pm 0,83$ и соответствовало норме.

Сумма ширины коронок двенадцати зубов, измеряемых в мезиально-дистальном направлении, на верхней челюсти составила $93,98 \pm 1,12$ мм, на нижней $-85,86 \pm 0,97$ мм, и полное соотношение по Bolton соответствовало норме ($91,36 \pm 1,14$) и отражало соответствие размеров зубов обеих челюстей.

Сумма ширины коронок четырех ключевых передних зубов, измеряемых в мезиально-дистальном направлении (медиальных резцов и клыков) на верхней челюсти, практически соответствовала аналогичным размерам четырех боковых зубов (первого и второго премоляров и первого и второго моляров) и составляла соответственно $32,68 \pm 0,83$ и $33,34 \pm 0,76$ мм, что характеризовало соответствие зубов внутри зубного ряда.

Результаты измерения зубов у пациентов с мезогнатией и макродонтной системой показали, что длина зубной дуги по Nance, измеряемая как сумма размеров коронок верхних зубов в мезиально-дистальном направлении, была $122,46 \pm 2,97$ мм. На нижней челюсти указанная величина составляла $115,66 \pm 2,74$ мм, что было достоверно больше, чем у пациентов исследуемой группы с нормодонтной зубной системой.

Сумма ширины коронок четырех верхних резцов, составила $33,30 \pm 0,98$ мм, на нижней челюсти $-24,82 \pm 0,63$ мм, что было больше, чем у людей с нормодонтной зубной системой, однако индекс Тонп был $1,34 \pm 0,02$. У людей исследуемой группы отношение мезиально-дистальных диаметров коронок латеральных резцов к аналогичным размерам медиальных резцов верхней челюсти (резцовый индекс) составляло $0,79 \pm 0,01$. В то же время отношение указанных размеров клыка к медиальному резцу составляло $0,85 \pm 0,05$, а клыка к латеральному резцу $-1,08 \pm 0,03$. Полученные данные свидетельствовали о соответствии размеров верхних и нижних зубов.

Сумма ширины коронок шести передних зубов на верхней челюсти составила $49,14 \pm 0,48$ мм. На нижней челюсти данная величина составила $37,98 \pm 0,37$ мм, в связи с чем переднее соотношение по Bolton было $77,29 \pm 0,49$, что также демонстрировало соответствие размеров передних зубов верхней и нижней челюстей. Сумма ширины коронок двенадцати зубов на верхней челюсти была $101,82 \pm 1,38$ мм. На нижней челюсти данная величина составляла $93,30 \pm 1,25$ мм, а рассчитанное полное соотношение по Bolton было $91,63 \pm 0,86$, что соответствовало норме и было характерно для физиологической окклюзии. Сумма ширины коронок четырех ключевых передних зубов (медиальных резцов и клыков) на верхней челюсти практически соответствовала аналогичным размерам четырех боковых зубов (первого и второго премоляров и первого и второго моляров) и составляла соответственно $34,48 \pm 1,27$ и $36,66 \pm 1,46$ мм ($p > 0,05$).

Полученные данные одонтометрии свидетельствовали о макродонтизме постоянных зубов. При этом отмечалось соответствие размеров зубов обеих челюстей. Дентальные и интердентальные индексы и соотношения были характерны для физиологического вида прикуса.

Результаты измерения зубов у пациентов с мезогнатической микродонтной зубной системой показали, что у лиц исследуемой группы сумма ширины коронок 14 зубов (длина зубной дуги верхней челюсти по Nance) была равна $103,30 \pm 1,49$ мм. На нижней челюсти данный показатель составил $96,94 \pm 1,57$ мм, что было достоверно меньше, чем у людей исследуемой группы с нормодонтной зубной системой. Разница в длине зубной дуги в среднем составляла около 10 мм.

При обследовании лиц с мезогнатической микродонтной системой выявлено, что сумма ширины коронок четырех резцов верхней челюсти, измеряемых в мезиально-дистальном направлении, составила $26,50 \pm 0,89$ мм. На нижней челюсти аналогичные показатели составляли $19,68 \pm 0,76$ мм, в связи с чем индекс Тонп был $1,35 \pm 0,01$. У пациентов исследуемой группы отношение мезиально-дистальных диаметров коронок латеральных резцов к аналогичным размерам медиальных резцов верхней челюсти (резцовый индекс) составляло $0,8 \pm 0,01$. В то же время отношение указанных размеров клыка к медиальному резцу составляло $0,92 \pm 0,03$, а клыка к латеральному резцу $-1,14 \pm 0,04$.

Сумма ширины коронок шести передних верхних зубов была равна $40,08 \pm 0,94$ мм. На нижней челюсти измеряемый параметр составлял $31,20 \pm 0,61$ мм, и переднее соотношение по Bolton равнялось $77,84 \pm 0,47$, что соответствовало норме.

Сумма ширины коронок, измеряемых в мезиально-дистальном направлении, для двенадцати зубов верхней челюсти составила $85,24 \pm 0,63$ мм, на нижней челюсти – $77,68 \pm 0,73$ мм, в связи с чем полное соотношение по Bolton было $91,13 \pm 0,64$, что также характеризовало соответствие размеров зубов обеих челюстей. Сумма ширины коронок (М-Д – диаметров) четырех ключевых передних зубов (медиальных резцов и клыков) на верхней челюсти практически соответствовала аналогичным размерам четырех боковых зубов (премоляров и моляров) и составляла соответственно $28,30 \pm 1,54$ и $31,61 \pm 1,94$ мм.

Таким образом, установлена вариабельность одонтометрических показателей у людей с мезогнатическими формами зубных дуг.

Независимо от абсолютных показателей относительные показатели и индексные величины являются практически стабильными, в меньшей степени обуславливаясь размерами зубов и соответствием размеров зубов параметрам зубных дуг.

У людей с мезогнатическими формами зубных дуг встречаются нормодонтные, макродонтные и микродонтные зубные системы.

Одонтометрические показатели, как правило, определяются не столько половыми или расовыми особенностями, сколько типом зубной системы.

Результаты проведенного исследования планируется использовать для создания адекватной системы профилактики зубочелюстных аномалий, а также в качестве информационного материала для судебных медиков и антропологов.

По результатам оценки одонтометрических показателей у пациентов с мезогнатическими формами зубных дуг целесообразна разработка практических рекомендаций для использования в клинике ортодонтической и реставрационной стоматологии.

Одной из перспективных задач медицинской антропологии, по нашему мнению, является установление внутренних связей между любыми составляющими структурно-функционального состояния организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аболмасов Н. Г. Ортодонтия / Н. Г. Аболмасов, Н. Н. Аболмасов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 433 с.
2. Алексеев В. П., Дебец Г. Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. – Москва, 1964. – 127 с.
3. Дистель В. А. Пособие по ортодонтии / В. А. Дистель, В. Г. Сунцов, В. Д. Вагнер. – М.: Медицинская книга, 2001. – 216 с.
4. Доменюк Д. А. Геометрически-графическая репродукция зубочелюстных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов / Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян, Т. С. Кочконян // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66). – С. 62–65.
5. Доменюк Д. А. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, С. В. Дмитриенко, А. С. Кочконян, Ю. С. Арутюнян, Т. С. Кочконян, Д. С. Дмитриенко. – Ставрополь: изд-во СтГМУ, 2015. – 210 с.
6. Доменюк Д. А. Морфометрический анализ формы верхних зубочелюстных дуг с физиологической окклюзией постоянных зубов / Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян, Д. С. Дмитриенко // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66). – С. 75–78.
7. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 37–40.
8. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65). – С. 36–38.
9. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть I) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 2 (63). – С. 66–68.
10. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть II) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 63–66.
11. Доменюк Д. А. Применение амплитудно-визуальных и ультразвуковых исследований в совершенствовании диагностики аномалий зубочелюстной системы (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Э. Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66). – С. 58–61.
12. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 78–80.
13. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65). – С. 33–35.
14. Зубов А. А. Ортодонтия. – М., 1968. – 199 с.
15. Карпов А. Н. Предупреждение и устранение зубочелюстно-лицевых аномалий: Учебное пособие. – Самара, 2003. – 194 с.
16. Леонтьев В. К., Левченко Л. Т., Дистель В. А. Особенности строения зубочелюстной системы резистентных и подверженных кариесу лиц // Этиология и патогенез основных стоматологических заболеваний. – М., 1977. – С. 42–46.
17. Персин Л. С. Ортодонтия. Современные методы диагностики зубочелюстно-лицевых аномалий: Руководство для врачей. – М.: Информ. книга, 2007. – 248 с.

18. Персин Л. С. Стоматология детского возраста / Л. С. Персин, В. М. Елизарова, С. В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – М.: «Медицина», 2006. – 640 с.
19. Хорошилкина Ф. Я. Руководство по ортодонтии. – М.: Медицина, 2011. – 221 с.
20. Хорошилкина Ф. Я., Персин Л. С. Ортодонтия. Лечение зубочелюстно-лицевых аномалий современными ортодонтическими аппаратами. Клинические и технические этапы их изготовления. Книга 1: Аномалии зубов и зубных рядов. – М.: ООО «Ортодент-Инфо», 1999. – 211 с.
21. Al-Khatib A. R., Rajion Z. A., Masudi S. M., Hassan R., Townsend G. C. Validity and reliability of tooth size and dental arch measurements: a stereo photogrammetric study // Aust. orthod. j. – 2012. – May. № 28 (1). – P. 22–29.
22. Cattaneo C., Butti A. C., Bernini S., Biagi R., Salvato A. Comparative evaluation of the group of teeth with the best prediction value in the mixed dentition analysis // Eur. j. paediatr. dent. – 2010. – Mar. № 11 (1). – P. 23–29.
23. Haralabakis N. B., Sifakakis I., Papagrigorakis M., Papadakis G. The correlation of sexual dimorphism in tooth size and arch form // World. j. orthod. – 2006 Fall. – № 7 (3). – P. 254–260.
24. Hussein K. W., Rajion Z. A., Hassan R., Noor S. N. Variations in tooth size and arch dimensions in Malay schoolchildren // Aust. orthod. j. – 2009. – Nov. № 25 (2). – P. 163–168.
25. Lee S. J., Lee S., Lim J., Park H. J., Wheeler T. T. Method to classify dental arch forms // Am. j. orthod. dentofacial orthop. – 2011. – Jul. № 140 (1). – P. 87–96.

Поступила 03.07.2015

С. А. ВОЛИК¹, А. Х. КАДЕ¹, Е. И. ВОЛИК²

ДИНАМИКА ОФТАЛЬМОТОНУСА В ХОДЕ АНТИГЛАУКОМАТОЗНОЙ ШУНТИРУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ С АКТИВАЦИЕЙ УВЕОСКЛЕРАЛЬНОГО ОТТОКА

¹Кафедра общей и клинической патофизиологии ГОУ Кубанской медицинской академии, Россия, 350007, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

²отделение микрохирургии глаза № 2 ГБУЗ клинического госпиталя ветеранов войн, Россия, 350001, г. Краснодар, ул. Кирова, 9; тел. +79284300770. E-mail: sophiya.volik@yandex.ru

Проведено исследование влияния всех этапов стимуляции увеосклерального оттока на уровень внутриглазного давления в ходе антиглаукоматозной операции на 37 глазах. Сравнивались две методики хирургического вмешательства и два вискоэластика с различной степенью псевдопластичности. Измерение ВГД проводилось интраоперационно и через 24 часа после операции. Установлено, что выполнение задней склерэктомии сопровождалось снижением ВГД в среднем на $4,0 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), выкраивание глубокой пластинки склеры и наружной стенки шлеммова канала добавляет еще $4,2 \pm 0,5$ мм рт. ст. Имплантация дренажа в переднюю камеру эффективно снижает ВГД, но безопасный уровень достигается при активации супраувеального пространства и применения вискоэластика с повышенным уровнем псевдопластичности.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, увеосклеральный отток, хирургическое лечение.

S. A. VOLIK¹, A. Kh. KADE¹, E. I. VOLIK²

THE EYE PRESSURE DYNAMICS DURING GLAUCOMATOUS SHUNT SURGERY WITH
UVEOSCLERAL OUTFLOW ACTIVATION

¹Department of physiopathology Kuban state medicine university, Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4;

²department of eye microsurgery № 2 clinical Hospital of vetrans of wars, Russia, 350001, Krasnodar, Kirova str., 9; tel. +79284300770. E-mail: sophiya.volik@yandex.ru

The studies of influence all the phases of uveoscleral outflow stimulation on the intraocular pressure (IOP) level were carried out in the course of 37 glaucomatous operation. Two methodics of glaucomatous surgery and two viscoelastics with different pseudoplasticity were compared. The IOP measurement was carried out intraoperatively and 24 hours later. It was stated that posterior sclerectomy was accompanied by IOP decrease on $4,0 \pm 0,5$ mm Hg ($p < 0,05$). The sclera profound flap and the external schlemm's channel wall cutout also decrease IOP on $4,2 \pm 0,5$ mm Hg. Although the shunt

implantation into the anterior chamber decreases IOP considerably, the safest level is achieved with suprachoroidal space activation and use of viscoelastic with higher level of pseudoplasticity.

Key words: refractory glaucoma, uveoscleral outflow, surgery treatment.

Введение

Несмотря на несомненные успехи в области шунтирующей хирургии глаукомы, хирургическое лечение глаз с рефрактерной формой этого заболевания представляет определенные трудности [1, 3]. Как правило, глаза с рефрактерной формой глаукомы отличаются высокими значениями внутриглазного давления, подвергаются хирургическому лечению неоднократно и имеют высокий риск развития осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде [2]. Глаза с рефрактерной глаукомой имеют повышенную склонность к рубцеванию в зоне вновь создаваемых путей оттока [5, 7]. Необходимость формирования новых путей оттока внутриглазной жидкости из передней камеры глаза в условиях избыточного рубцевания конъюнктивы и субконъюнктивы повышает интерес к возможности активации увеосклерального оттока. В литературе освещается эффективность активации супрацилиарного оттока при выполнении различных фильтрующих антиглаукоматозных операций [2, 4, 6]. Однако в ходе применения различных дренажей шунтирующего типа в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы мы столкнулись с необходимостью уточнить и осветить некоторые аспекты этого хирургического приема.

Цель исследования – комплексная оценка влияния всех этапов стимуляции увеосклерального оттока на уровень внутриглазного давления в ходе микрохирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

Всего было исследовано 37 глаз с рефрактерной глаукомой, на которых выполнялась антиглаукоматозная операция. В зависимости от техники операции было выделено 2 группы. В первую группу (19 чел.) объединили пациентов, которым дренаж имплантировали в переднюю камеру и фиксировали поверхностный лоскут склеры с склере швами, отток влаги из передней камеры формировался в интрасклеральном пространстве, при этом в переднюю камеру 9 глаз вводили вязкоэластик с уменьшенным уровнем псевдопластичности, содержащий 1%-ный гиалуронат натрия (1-я группа А), в переднюю камеру 10 глаз вводили вязкоэластик с высоким уровнем псевдопластичности, содержащий 3%-ный раствор гиалуроната натрия (1-я группа В). Во вторую группу (18 чел.) объединили пациентов, которым дренаж имплантировали в переднюю камеру

глаза, поверхностный лоскут склеры помещали в супрацилиарное пространство, формируя отток в супрацилиарное и субхориоидальное пространство, при этом в переднюю камеру 8 глаз вводили вязкоэластик с уменьшенным уровнем псевдопластичности, содержащий 1%-ный гиалуронат натрия (2-я группа А), в переднюю камеру 10 глаз вводили 3%-ный гиалуронат натрия (2-я группа В). Всем пациентам на начальном этапе хирургического вмешательства выполнялась задняя трепанация склеры в нижне-наружном квадранте в 4–5 мм от лимба размером 1,5×1,5 мм. Для создания прямого сообщения между передней камерой и супраувеальным пространством выполнялась глубокая склерэктомия с имплантацией проксимального конца дренажа в переднюю камеру и выводом дистального конца в интрасклеральное пространство. Выполнялась сквозная просечка склеры, и поверхностный лоскут склеры заводился в расширенную супраувеальную щель. Этим приемом достигали усиления оттока жидкости в супраувеальное пространство. Уменьшение давления в заднем отделе достигалось выполнением задней трепанации склеры. Интраоперационно всем пациентам измерялось внутриглазное давление с помощью стерильного грузика весом 10,0 г по методу Маклакова. Давление измерялось пять раз. Первый раз – перед выполнением задней трепанации склеры. Результат этого измерения рассматривался как исходное тонометрическое внутриглазное давление для данного глаза (Pt1). Второе измерение проводилось после выполнения задней трепанации склеры (Pt2). Третье измерение проводилось после иссечения глубокой пластинки склеры с наружной стенкой шлеммова канала (Pt3). Четвертое измерение проводилось после имплантации дренажа, введения вязкоэластика, герметизации раны в конце операции (Pt4). Пятое измерение проводилось через 24 часа после операции (Pt5). Статистическая обработка проводилась с использованием интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica 6». Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Увеосклеральный путь оттока состоит из трех отделов: увеального, супраувеального и склерального, каждый из которых оказывает сопротивление оттоку внутриглазной жидкости. Водянистая влага фильтруется в супраувеальное пространство из угла передней камеры

вдоль волокон цилиарной мышцы под влиянием градиента давления в 2 мм рт.ст. Из супраувеального пространства жидкость оттекает двумя путями: через склеру и склеральные эмиссарии и частично всасывается в венозную систему сосудистой оболочки. Жидкость относительно свободно перемещается только в переднем отделе супраувеального пространства в зоне, соответствующей положению цилиарного тела. Сопротивление движению жидкости относительно невелико в переднем отделе супраувеальной щели, но резко возрастает в заднем ее отделе, заполненном супрахориоидальными пластинками. Отток жидкости на участке увеосклерального пути прямо пропорционален величине давления в супраувеальном пространстве. Вместе с тем известно, что увеосклеральный отток в целом не зависит от величины внутриглазного давления. При повышении внутриглазного давления отток жидкости из супраувеального пространства увеличивается, а приток ее уменьшается за счет снижения скорости поступления тканевой жидкости из увеальных сосудов. В результате супраувеальная щель суживается или даже частично закрывается и сопротивление движению жидкости по ней увеличивается. Это ведет к ограничению распространения кзади водянистой влаги и, следовательно, к уменьшению площади ее контакта как со склерой, так и с увеальными сосудами. Возникает двойственная ситуация: отток через каждую единицу площади склеры и сосудов под продавливающим действием внутриглазного давления увеличивается, но общий объем меняется мало, и вклад увеосклерального оттока в снижение внутриглазного давления уменьшается значительно. Таким образом, для того чтобы увеосклеральный отток был эффективным, необходимо поддерживать поток жидкости из передней камеры в супраувеальное пространство. В двух вариантах микрохирургического вмешательства на глазах по поводу рефрактерной гла-

укомы предусмотрены два различных подхода к стимуляции увеосклерального оттока. В первом варианте это задняя трепанация склеры и формирование оттока из передней камеры в интрасклеральное пространство, при этом давление в передней камере снижается, и можно рассчитывать на восстановление увеосклерального оттока. Во втором варианте хирургического вмешательства задняя трепанация склеры сочеталась с формированием оттока из передней камеры в супраувеальное пространство с расширением супраувеальной щели. В ходе выполнения микрохирургического вмешательства проводилась тонометрия. Результаты измерения внутриглазного давления в динамике хирургического вмешательства представлены в таблице.

Анализ результатов измерения внутриглазного давления в ходе выполнения антиглаукоматозного вмешательства показал, что исходное внутриглазное давление не имело значимых отличий в группах ($p \geq 0,05$). Это связано с тем, что пациентам проводилась предоперационная подготовка и уровень ВГД тонометрический (Pt1) снижали до субкомпенсации. После первого этапа операции, выполнения задней склерэктомии в нижне-наружном квадранте глазного яблока наблюдалось снижение внутриглазного давления в среднем на $4,0 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что улучшало условия дальнейшего проведения хирургического вмешательства. Различия между группами были незначительные ($p > 0,05$). Несмотря на то что в литературе имеются сведения о проведении задней склерэктомии в различных отделах глазного яблока, мы считаем обоснованным выполнять это вмешательство в нижне-наружном квадранте. Наше мнение основывается на особенностях анатомии сосудистой оболочки. В нижне-наружном квадранте глазного яблока площадь проекции плоской части цилиарного тела наибольшая, а супраувеальное пространство шире над плоской частью цилиарного тела. Таким образом, именно

Уровень ВГД на этапах антиглаукоматозной операции с различными способами стимуляции увеосклерального оттока

Группа	Pt1, мм рт. ст.	Pt2, мм рт. ст.	Pt3, мм рт. ст.	Pt4, мм рт. ст.	P t5, мм рт. ст.
1-я гр. А (n=10)	24,6 $\pm$ 2,1**	20,2 $\pm$ 1,6	16,2 $\pm$ 4,2	12,2 $\pm$ 1,2	6,4 $\pm$ 1,6**
1-я гр. В (n=9)	25,8 $\pm$ 1,8	21,5 $\pm$ 1,9	15,9 $\pm$ 3,6	16,2 $\pm$ 1,4	26,2 $\pm$ 1,4*
2-я гр. А (n=8)	26,6 $\pm$ 2,1**	22,1 $\pm$ 2,3	17,1 $\pm$ 3,1	14,6 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 1,1**
2-я гр. В (n=10)	27,3 $\pm$ 3,2**	22,7 $\pm$ 2,1	16,0 $\pm$ 4,4	16,2 $\pm$ 1,3	14,2 $\pm$ 0,8* **

Примечание: * – различие в группах статистически значимо, $p \leq 0,05$, ** – различие с исходным давлением в группе $p \leq 0,05$.

здесь создаются условия для беспрепятственного тока жидкости.

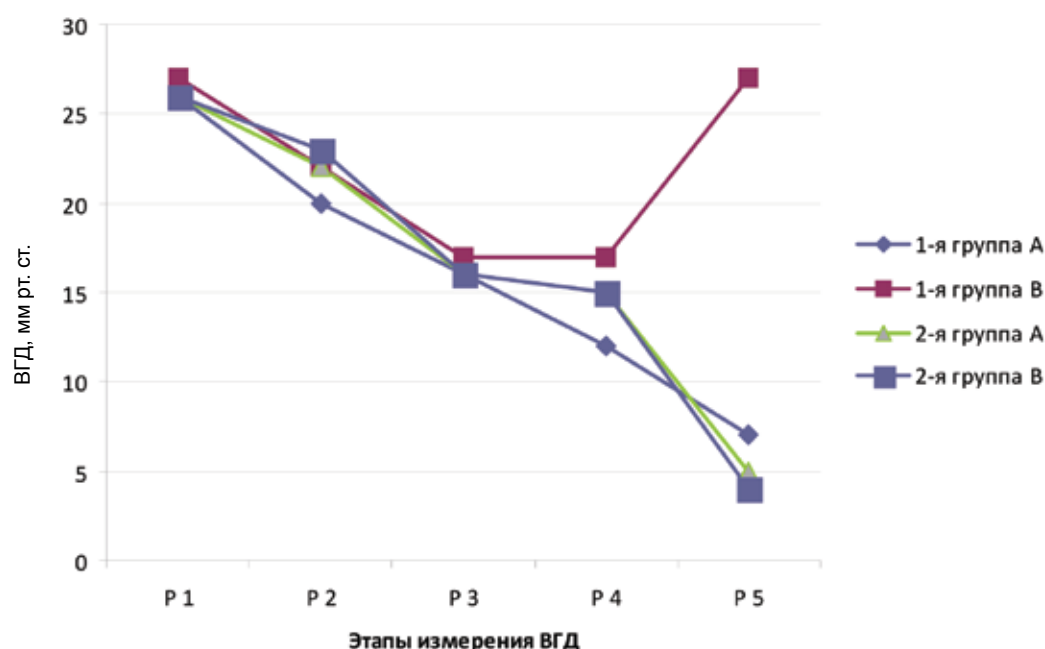
Следующий этап – выкраивание глубокого лоскута склеры и удаление наружной стенки шлеммова канала, сопровождался еще большим снижением ВГД ($p < 0,05$). При сравнении показателей ВГД между группами на этом этапе статистически значимой разницы не отмечено ($p > 0,05$). При этом отмечается существенный перепад давления при сравнении с исходными показателями в одной группе ($p < 0,05$). Динамика снижения внутриглазного давления представлена на рисунке.

В определенной степени понижение ВГД после двух этапов антиглаукоматозной операции может быть объяснено восстановлением оттока из супрацилиарного пространства, оттоком из вскрытого шлеммова канала и уменьшением ригидности склеры.

Следующий этап – введение вязкоэластика в переднюю камеру, имплантация дренажа, фиксация его интрасклерально с помощью склеро-склеральных швов или бесшовной методикой с введением эписклерального лоскута в супраувеальное пространство, выполнялся без измерений ВГД, так как эти манипуляции очень тонкие, чреваты потерей объема передней камеры, и дополнительная компрессия неуместна и пользы не принесет. Измерение ВГД проводилось на завершающем этапе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что на операционном столе добиться нормотонуса возможно на глазах с различными вариантами хирургического вмешательства. У пациентов 1-й группы (А и В) этот результат достигался повторным введением вязкоэластика в переднюю камеру и наложением стяги-

вающих склеро-склеральных швов. При этом применение вязкоэластика с уменьшенным показателем псевдопластичности, содержащим 1%-ный раствор гиалуроната натрия, было наименее предсказуемым, требовалось дополнительное восстановление объема передней камеры. Показатели ВГД были ниже на глазах 1-й группы (А) в сравнении с показателями 2-й группы (А), хотя различие недостоверно ($p > 0,05$). Отсутствие существенной разницы в показателях ВГД между группами свидетельствует о том, что хирург стремится завершить операцию на компенсированном ВГД и располагает возможностями для этого.

Анализ значений ВГД через 24 часа после операции свидетельствует о значительном отличии ВГД в раннем послеоперационном периоде при различных вариантах антиглаукоматозного вмешательства. В глазах 1-й группы (А) средний уровень внутриглазного давления соответствовал $Pt = 6,4 \pm 1,9$ мм рт. ст., что расценивалось как значительная гипотония. Такой результат рассматривался как небезопасный по развитию внутриглазных осложнений. Требовались дополнительные медикаментозные усилия для поддержания тонуса глаза. Офтальмотонус на глазах в 1-й группе (В), где применялся вязкоэластик с высоким уровнем псевдопластичности и содержанием 3%-ного раствора гиалуроната натрия и накладывались герметизирующие склеро-склеральные швы, был высок ($p < 0,05$). ТонOMETрическое давление Pt соответствовало $26,2 \pm 1,4$ мм рт. ст., что оценивалось как неуспех операции, и потребовалось частичное ослабление склеро-склеральных швов для снижения офтальмотонуса. Так как швы располагались под конъюнктивой



Динамика тонуса глаза в ходе антиглаукоматозной операции (P1–P4) и через 24 часа (P5)

вой, проводилась деструкция нити с помощью ИАГ-лазера.

На глазах во 2-й группе (А) нами отмечено резкое снижение ВГД через сутки после операции, Рт достигло $5,1 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что указывало на значительную гипотонию. Потребовалось дополнительное медикаментозное лечение. Результат нами рассматривался как неудовлетворительный. На 4 глазах произведено введение в переднюю камеру вискоэластика с высоким уровнем псевдопластичности. На глазах во 2-й (В) группе, где наряду с активацией увеосклерального оттока применялся вискоэластик с высоким уровнем псевдопластичности и содержанием 3%-ного раствора гиалуроната натрия, Рт соответствовало $14,2 \pm 0,8$ мм рт. ст., при этом снижение ВГД от исходного составило почти 50% ($p < 0,05$). Данный уровень ВГД признан безопасным для глаза, передняя камера не теряла своего объема, не наблюдалось риска развития осложнений.

Таким образом, анализ характера динамических изменений ВГД интраоперационно и в первые сутки после операции показал, что в ходе выполнения антиглаукоматозной операции поэтапно наблюдается постепенное снижение внутриглазного давления. Задняя трепанация склеры играет заметную роль в плавном снижении офтальмотонуса. В основу хирургической стимуляции увеосклерального оттока целесообразно включить: уменьшение давления в заднем отделе глаза по сравнению с давлением в переднем его отделе, расширение супраувеальной щели, создание прямого сообщения между передней

камерой и супраувеальным пространством. Применение вискоэластика с повышенным уровнем псевдопластичности повышает эффективность и безопасность шунтирующей хирургии рефрактерной глаукомы при активации увеосклерального пути оттока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов Ю. С., Егоров Е. А., Астахов С. Ю., Брезель Ю. А. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы // Клиническая офтальмология. – 2006. – № 1. – С. 25–27.
2. Бикбов М. М., Бабушкин А. Э., Чайка О. В., Оренбуркина О. И., Матюхина Е. Н. Результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с применением фистулизирующих операций и дренажа Ahmed // Вестн офтальмол. – 2014. – № 2. – С. 8–11.
3. Еричев В. П., Бессмертный А. М., Василенкова Л. В. и др. Возможности дренажной хирургии // В кн.: Глаукома: теории, тенденции, технологии. – М., 2006. – С. 107–112.
4. Карлова Е. В. Отдаленные результаты лечения первичной открытоугольной глаукомы путем хирургической активации увеосклерального оттока с использованием коллагенового дренажа // Вестник ТГУ. – 2014. – Т. 19. Вып. 4. – С. 1137–1139.
5. Колесников А. В., Мироненко Л. В., Свиринов Т. А. Анализ ранних осложнений при имплантации клапанной системы Ahmed в хирургии глаукомы // В кн.: Ерошевские чтения. – Самара, 2012. – С. 164–165.
6. Нестеров А. П. Глаукома. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 133.
7. Hong C. H., Arosemena A., Zurakowski D., Ayyala R. S. Glaucoma drainage devices: a systematic literature review and current controversies // Surv. ophthalmol. – 2005. – № 50 (1). – P. 48–60.

Поступила 15.06.2015

Г. Ш. ГАФИЯТУЛЛИНА, Е. В. ТРОФИМОВА

ТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

*Кафедра нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;
тел. 8 (928) 229-12-55. E-mail: ggsh@aaaanet.ru*

Характер нарушения функций центральной нервной системы слабослышащих детей влияет на особенности генерирования зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). Конфигурации ранних и поздних компонентов ЗВП существенно различаются у слабослышащих и здоровых детей. При нейросенсорной тугоухости (НСТ) различного генеза амплитуда негативного компонента ЗВП снижена во фронтальных, височных и затылочных областях обоих полушарий мозга по сравнению с контролем. Установлено, что снижение амплитуды позитивных компонентов ЗВП связано с нарушением функции внимания слабослышащих школьников.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, зрительный вызванный потенциал, функция внимания.

G. Sh. GAFIJATULLINA, E. V. TROFIMOVA

TYPOLOGICAL FEATURES OF VISUAL GENERATED POTENTIAL BY CHILDREN WITH NEUROSENSORY BRADYACUASIA

*Department of physiology Rostov state medical university,
Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky str., 29;
tel. 8 (928) 229-12-55. E-mail: ggsh@aanet.ru*

Character of the central nervous system functions damage influences a feature of generation visual generated potential (VGAP) components by children with neurosensory bradyacuasia (NSB). The configurations of early and late reductants of the VGAP differ for hard of hearing and healthy children. At NSB the amplitude of negative reductant is reduced in frontal, temporal and occipital regions of both brain hemispheres as contrasted to by control. The decrease of amplitude of VGAP positive reductants are connected to failure the hard of hearing children attention function.

Key words: neurosensory bradyacuasia, visual generated potential, attention function.

Нейросенсорная тугоухость (НСТ) относится к заболеваниям, проблема диагностики и лечения которых не теряет своей актуальности [1, 7, 16]. В Российской Федерации в настоящее время насчитывается около 600 тыс. детей с нарушением слуха различной этиологии [2, 14]. Особую значимость приобретает контроль за состоянием слуха при поступлении ребенка в школу, где центральным блоком мыслительной деятельности становится точно планируемая и направленная на получение результата умственная работа [1, 7, 15]. Выявление причин психофункциональных отклонений, знание которых необходимо при планировании реабилитационной работы, возможно при проведении многокомпонентного анализа биоэлектрической активности мозга слабослышащих детей [1, 4, 16]. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения исследования, целью которого явилось изучение зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) детей 7–10-летнего возраста с нейросенсорной тугоухостью разного генеза.

Материалы и методы исследования

Исследование явилось сравнительным, рандомизированным, открытым, групповым. Основную группу составили 86 мальчиков 7–16-летнего возраста с НСТ, обучавшихся в специализированной коррекционной школе. Испытуемым проводили аудиологическое обследование компьютерным аудиометрическим методом (рекомендации МЗ РФ № 965/59, 1995). В обследование входили школьники с НСТ со снижением порога слуха в диапазоне речевых частот до 50–66 дБ, что соответствовало III степени тугоухости. Испытуемые были разделены на две группы в зависимости от генеза развития тугоухости:

1. НСТ, возникшая в результате воздействия инфекционно-токсических факторов в перинатальном периоде (врожденное нарушение слуха);

2. НСТ в результате воздействия экзогенных факторов среды в постнатальном онтогенезе, в том числе перенесенных в раннем возрасте инфекционных заболеваний (приобретенное нарушение слуха).

Контролем служили практически здоровые школьники, сопоставимые по возрасту, не имевшие нарушений слуха (30 человек). В обследование вошли только мальчики с ведущей правой рукой. Они были разделены на три возрастные группы (ВОЗ, 1997): младший школьный возраст (7–10 лет); ранняя (11–13 лет) и средняя (14–16 лет) фазы пубертатного периода.

Регистрацию суммарной биоэлектрической активности мозга (ЭЭГ), выделение и анализ зрительных вызванных потенциалов осуществляли с использованием компьютерного энцефалографа «Энцефалан 131-03». ЭЭГ регистрировали монополярно, по системе «10-20», в 12 отведениях, от пяти симметричных областей мозга (F3, F4, T3, T4, C3, C4, P3, P4, O1, O2) и двух сагиттальных точек (Cz и Pz). Референтные электроды располагали на мочках ушей. Длиннолатентные ЗВП формировали на вспышку 50 Лк (0,5 Дж) длительностью 4 мс, межстимульный интервал равнялся 2 с ($n = 100$) с вероятностной девиацией 25%. Оценивали абсолютные амплитуды компонентов относительно базовой линии, расчет которой осуществляли относительно физического нуля. Латентный период (ЛП) пика измеряли относительно момента начала стимуляции. При анализе полученного материала выделяли компоненты вызванного потенциала: P1 (позитивный – до 60 мс), N1 (негативный – до 75 мс), P2 (до 140 мс), N2 (до 170 мс), P3 (до 220 мс), N3 (до 260 мс), P4 (300) (до 320 мс) [4, 5]. Для оценки степени взаимовлияния различных зон головного мозга при исследовании межполушарных и передне-задних отношений проводили когерентный анализ всего диапазона частот ЭЭГ [5]. Оценку показателей

производили в состоянии покоя и в динамике проведения психологического тестирования. Использовали тестовые задания на определение уровня сформированности невербального интеллекта (тест Равена, «Исключение лишнего») и вербального интеллекта («Исключение слов», «Анализ отношений между понятиями») по операциям синтеза и анализа [10, 11].

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критериев Стьюдента, Вилкоксона и Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Статистические процедуры проводили с использованием программы «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам у слабослышащих детей 7–10 лет максимум для компонента P1 приходился на затылочную область, причем у детей с врожденной НСТ – в правом полушарии, а у детей с приобретенной – в левом. Кроме того, в теменной области наблюдалось снижение амплитудного компонента P1 ($8,8 \pm 1,2$ мкВ, $p < 0,05$), а в области Pz не выявлено достоверного снижения выраженности первого позитивного компонента по сравнению с контролем. У здоровых детей наибольшая амплитуда позитивного компонента P1 ($11,8 \pm 2,7$ мкВ, $p < 0,05$) зарегистрирована в сагиттальной точке теменной и затылочной областях обоих полушарий.

У детей 7–10 лет с НСТ два максимума амплитудных значений компонента N1 присутствовали в лобной и левой затылочной областях. Кроме того, в этих областях мозга обнаружена асимметрия формирования компонента N1: у детей с приобретенной НСТ – преимущественно в правом, а у детей с врожденной – в левом полушарии.

В контроле у испытуемых данного возраста более высокие и симметричные показатели амплитуды отмечены в лобной и затылочной зонах ($11,5 \pm 0,4$ мкВ, $p < 0,05$).

Как известно, поздние ЗВП, спустя 100 мс, рассматриваются в связи с процессами опознания, категоризации, в основе которых лежат синтез различных видов информации, обеспечиваемый реверберацией возбуждения от проекционной в ассоциативную кору, гиппокамп, мотивационные центры с возвратом в проекционные области. У слабослышащих детей для амплитудных величин компонента P2 была характерна значительная асимметрия, сопровождавшаяся преобладанием амплитудных характеристик компонента ЗВП в правом полушарии. Предполагают, что компонент P2, один из коррелятов процесса внимания в структуре связанных с событием потенциалов, генерируется фронтальной корой под влиянием ретикулярной формации ствола и вентрального ядра таламуса [2, 4, 12]. В соответствии с указанными

представлениями сниженная амплитуда негативной волны в интервале 88–176 мс у детей с НСТ может быть следствием слабой (и/или асинхронной) реактивности корковых структур в сочетании с недостаточностью стволовых активирующих влияний. Это дает основание предполагать, что в опознании светового стимула слабослышащих детей более значимую роль играет правое полушарие. В то же время у здоровых школьников того же возраста не отмечалось асимметрии амплитудных величин P2 ($p \geq 0,05$).

Негативные компоненты (200–300 мс) оцениваются как отражение селективной модуляции возбудимости или настройки сенсорных систем. Запуск компонента N2 происходит во фронтальной коре. Тем не менее при анализе данного компонента здоровых и слабослышащих школьников были отмечены низкие амплитудные значения N2 в лобных долях, особенно у детей с врожденной НСТ. Пиковые значения N2 приходились на теменную область левого полушария ($9,8 \pm 2,3$ мкВ, $p < 0,05$).

Поздний положительный компонент (P3) детей с нарушением слуха был слабо сформирован в левой затылочной зоне, тогда как максимум амплитудного значения ($9,6 \pm 3,3$ мкВ, $p < 0,05$) приходился на правую затылочную зону.

У здоровых детей пиковое значение P3 приходилось на левую теменную область коры ($11,8 \pm 2,0$ мкВ, $p < 0,05$), но значительной асимметрии в генерации данного компонента при этом не выявлено (рис. 1).

Известно, что низкие амплитудные значения компонента P3 часто сочетаются с дефицитом внимания у детей со сложными нарушениями развития [8, 9, 12, 13, 16]. Это подтверждается нашими результатами. Наибольшие отклонения в выполнении тестовых заданий наблюдались у детей с врожденной НСТ, что сочеталось с низкими амплитудными характеристиками вызванного потенциала, в том числе компонента P3 ($7,2 \pm 1,9$ мкВ, $p < 0,05$).

Для оценки степени взаимовлияний различных зон головного мозга при исследовании межполушарных и передне-задних отношений проводился когерентный анализ всего диапазона частот биоэлектрической активности головного мозга. В спокойном состоянии при закрытых глазах у детей с врожденной НСТ коэффициент когерентности (КК) между левыми фронтальной и центральной областями составил 0,74, между P3 и Pz областями – 0,83, Pz и правой затылочной областью – 0,81. Это свидетельствует о высокой связи между процессами в данных областях коры головного мозга и косвенно отражает наличие единого генератора происходящих здесь процессов.

У детей с приобретенной НСТ в большей степени представлены взаимовлияния зон правого

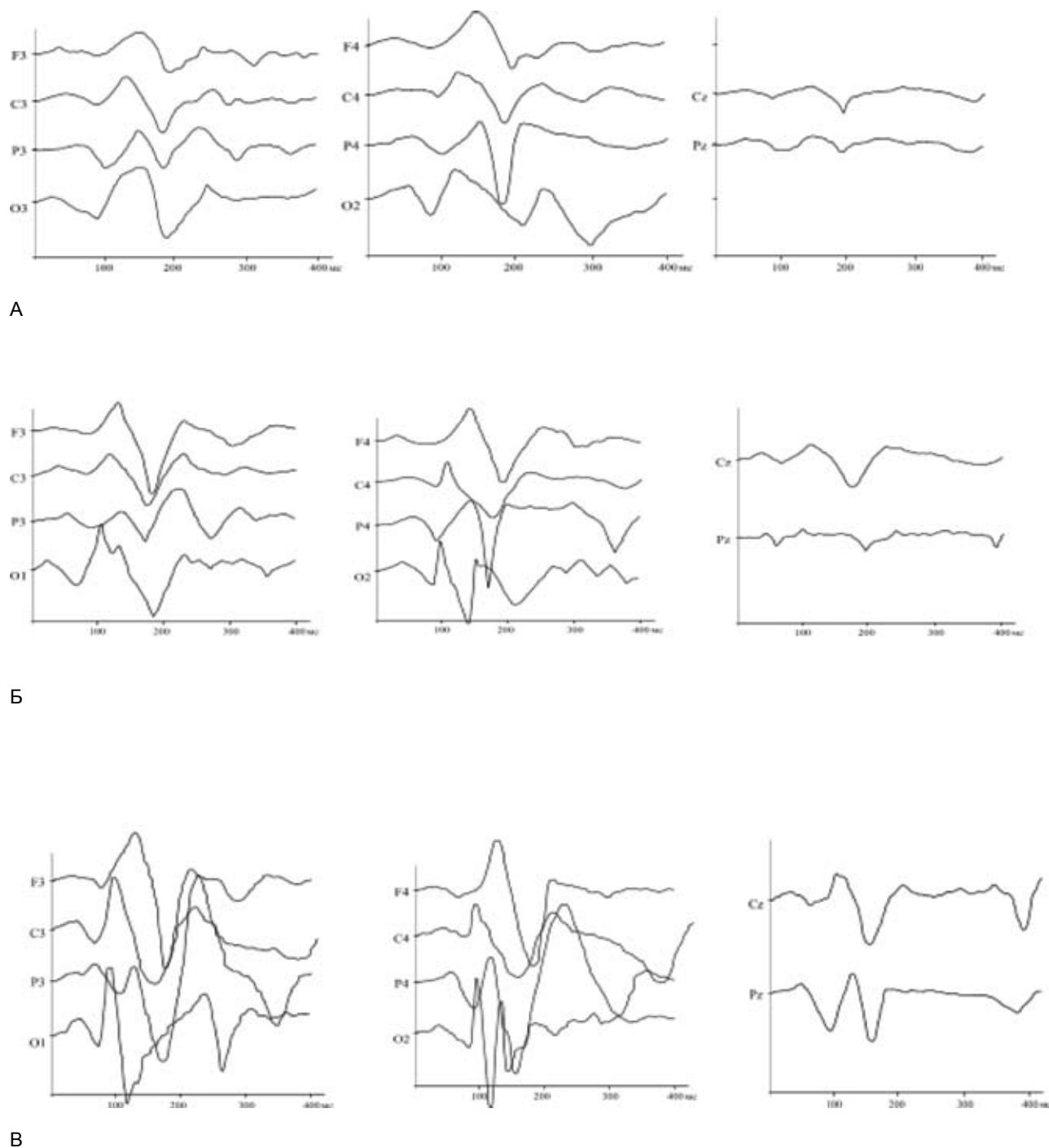


Рис. 1. Топография зрительных вызванных потенциалов:

А – при врожденной нейросенсорной тугоухости; Б – при приобретенной тугоухости;

В – в контрольной группе

На графиках: по оси абсцисс – длительность компонентов вызванного потенциала (мс); по оси ординат – отведения ЭЭГ.

полушария: КК между правыми лобной и теменной областями составил 0,85, между правыми теменной и затылочной – 0,74 и между правой теменной областью и вертексом – 0,87. Также обнаружена связь между левыми лобной и центральной областями (КК=0,71).

В контрольной группе детей более значимые взаимосвязи выявлены в правом полушарии: ККF3-O3 = 0,92; ККC3-O3 = 0,86. Также достаточно ши-

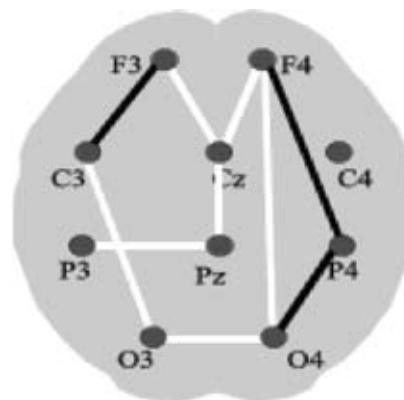
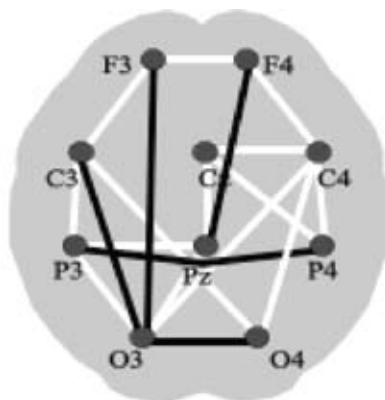
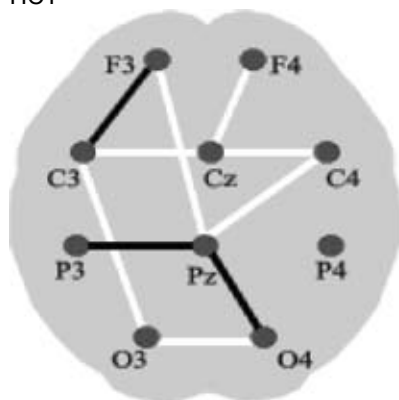
роко были представлены межполушарные связи: ККP3-P4 = 0,79; ККPz-F4 = 0,87; ККО3-O4 = 0,94.

Подобная закономерность была установлена и по результатам тестирования слабослышащих детей. После выполнения тестового задания у детей с врожденной НСТ установлены высокие взаимосвязи между процессами, происходящими в левых лобной и центральной (КК=0,76) областях, левой лобной и вертексом (КК=0,72), а также

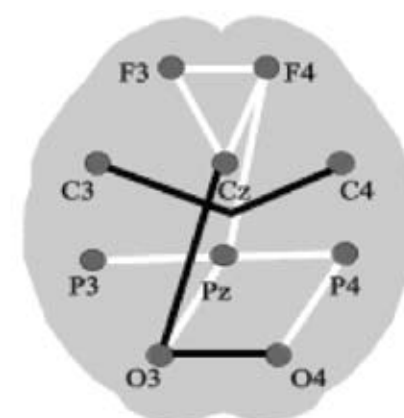
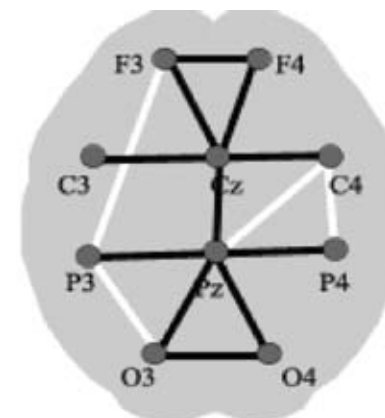
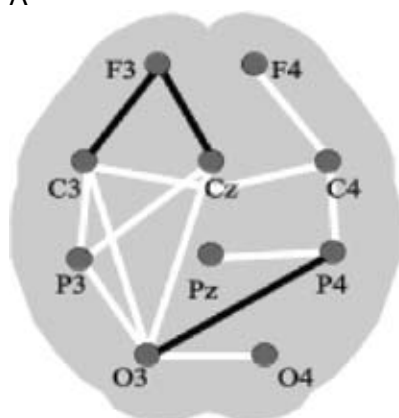
А – при врожденной
НСТ

Контроль

При приобретенной НСТ



А



Б

Рис. 2. Когерентные связи между частотными диапазонами ЭЭГ детей до (А) и после (Б) выполнения тестового задания. Черными линиями обозначены достоверные когерентные связи, белыми – тенденция к достоверности

левой затылочной и правой теменной областями ($KK=0,81$).

У детей с приобретенными нарушениями слуха формировались когерентные связи между центральными областями обоих полушарий ($KK=0,77$), вертексом и левой затылочной областью ($KK=0,75$) и затылочными зонами коры ($KK=0,83$) (рис. 2).

Таким образом, межполушарные связи были более широко представлены в группе детей с приобретенной НСТ по сравнению со страдающими врожденной тугоухостью.

По сравнению со слабослышащими картина когерентных связей в контрольной группе детей отражала более благоприятное состояние функционирования мозга при выполнении нагрузочного теста, требующего концентрации внимания. В контрольной группе усиливаются связи во фронтальных и теменных областях, выявлены межцентральные взаимоотношения между зонами обоих полушарий, а также связь между ассоциативными зонами и вертексной областью ($0,78 \pm 0,08$ мкВ). Следовательно, у здоровых испытуемых обработка информации проходила согласованно в обоих полушариях мозга.

Таким образом, у слабослышащих и здоровых детей различаются конфигурации как ранних, так и поздних компонентов ЗВП. При НСТ наблюдается существенное снижение амплитуды компонентов, особенно раннего позитивного компонента (P1), при этом наиболее адекватно был сформирован компонент P2. У слабослышащих комплекс компонентов P2, N2, P3 (от 100 до 250 мс), во-первых, плохо сформирован, во-вторых, асимметричен по полушариям.

При НСТ сниженную сравнительно с возрастной нормой амплитуду при значительной деформации имел и компонент P3 (пиковая латентность около 170 мс) в лобных, центральных и затылочных областях обоих полушарий, а также сагиттальных зонах центральной и теменной областей. Причем в затылочных областях правого полушария компонент P3 развивался в том же диапазоне, что и P2 вызванных потенциалов других корковых зон. В то же время у слабослышащих детей в левом полушарии данный компонент не был сформирован. Поскольку все обследованные дети имели зрение в пределах нормы, такие особенности ЗВП могут быть обусловлены как асинхронностью реагирования нейронов

проекционной коры, так и недостаточностью процессов неспецифической активации и корковой регуляции [7, 8, 13].

У слабослышащих детей наряду с вышеизложенными особенностями картирования биопотенциалов обнаружены отклонения в генерации позитивных компонентов ЗВП. Так, у детей с НСТ отмечается меньшая амплитуда компонента N1 ($7,2 \pm 1,9$ мкВ) во фронтальных, височных и затылочных областях обоих полушарий мозга по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, у детей с нарушением слуха амплитуда компонента N2 была значительно снижена в височных и, напротив, повышена в затылочных областях обоих полушарий. Снижение амплитуды позитивных компонентов вызванных потенциалов может быть связано с дефицитом внимания слабослышащих школьников [3, 6].

Таким образом, в результате исследования характеристик зрительных вызванных потенциалов у детей с НСТ получены данные, указывающие на наличие взаимосвязи между степенью и характером нарушения функций ЦНС и их влиянием на процессы генерирования компонентов ЗВП. Показано, что раннее нарушение развития структур мозга сказывается на межцентральных взаимоотношениях, что затрудняет анализ информации. Низкая когерентность между областями мозга у слабослышащих детей характеризует функциональную недостаточность фронтоокипитальных и межполушарных связей коры полушарий большого мозга, а также проявляется в снижении функции внимания. У слабослышащих детей выявлены существенные различия в формировании когерентных связей, указывающие на преимущественное вовлечение в процесс формирования внимания структур левого полушария у детей с врожденной, а правого полушария – у детей с приобретенной тугоухостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аносова Л. В., Крылова О. В., Шашукова Е. А., Левин С. В. Динамика психического развития детей с сенсоневральной тугоухостью 4-й степени после кохлеарной имплантации на фоне нейропротекторной терапии // Российская оториноларингология. – 2015. – № 2 (75). – С. 13–17.
2. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. – М.: Три-ада-Х, 2011. – 672 с.
3. Гафиятуллина Г. Ш., Трофимова Е. В. Патогенетические особенности физического и психофизиологического развития слабослышащих детей // Современные проблемы на-

уки и образования. – 2013. – № 1; URL: www/science-education.ru/107-8522.

4. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
5. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 368 с.
6. Королева И. В. Современные методы и подходы к реабилитации детей с нарушениями слуха // Consilium medicum. – 2015. – № 1. – С. 42–46.
7. Макарина-Кибак Л. Э., Родцевич О. Г., Гребень С. А., Кононенко Е. Ф. Депривационные процессы в развитии психопатологических нарушений у детей с нейросенсорной тугоухостью // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2013. – № 4 (13). – С. 23–27.
8. Мачинская Р. И., Соколова Л. С., Крупская Е. В. Формирование функциональной организации коры больших полушарий в покое у детей младшего школьного возраста с различной степенью зрелости регуляторных систем мозга. Анализ когерентности α -ритма ЭЭГ // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. № 2. – С. 5–15.
9. Отеллина В. А., Хожай Л. И., Ордян Н. Э. Пренатальные стрессорные воздействия и развивающийся головной мозг. Адаптивные механизмы, непосредственные и отсроченные эффекты. – Санкт-Петербург: Деятка, 2007. – 237 с.
10. Павлова Л. П., Романенко А. Ф. Системный подход к психофизиологическому исследованию мозга человека. – Л.: Наука, 1988. – 243 с.
11. Практическая психология образования / Под ред. И. В. Дубровиной. – М.: ТЦ «Сфера», 1998. – 528 с.
12. Рожкова Л. А. Спектральная мощность ЭЭГ детей младшего школьного возраста с перинатальной патологией ЦНС // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. № 1. – С. 28–38.
13. Фишман М. Н. Нейрофизиологические механизмы отклонений в умственном развитии у детей. – М.: Экзамен, 2006. – 157 с.
14. Янов Ю. К., Кузовков В. Е., Клячко Д. С., Радионова Ю. Влияние этиологии сенсоневральной тугоухости на реабилитацию детей после кохлеарной имплантации // Российская оториноларингология. – 2015. – № 2 (75). – С. 100–106.
15. Joon S. Y., Park Y. A., Bong J. P., Park D. -J., Park S. Y. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in first-time and recurrent idiopathic sudden sensorineural hearing loss // Auris nasus larynx. – 2015. – № 42. – P. 438–442.
16. Lopez-Torrijos M., Mengual-Andres S., Estelles-Ferrer R. Clinical and logopaedic results of simultaneous and sequential bilateral implants in children with severe and/or profound bilateral sensorineural hearing loss: A literature review // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2015. – № 79. – P. 786–792.

Поступила 31.07.2015

ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОГО ОБТУРАЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ, У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
тел. +7 (812) 446-19-54. E-mail: AbdSurg@maps.spb.ru;

²СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»,
Россия, 193079, г. Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, корп. 2;
тел. +7 (812) 446-17-94. E-mail: gvv@zdrav.spb.ru

Представлены результаты лечения осложненных форм рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста с использованием лапароскопических технологий. Авторами проанализированы полученные данные и показана эффективность использования малоинвазивных технологий в лечении осложненного рака ободочной кишки.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, малоинвазивные технологии, пожилой и старческий возраст.

N. I. GLUSHKOV¹, T. L. GORSHENIN²

VIDEO ASSISTED OPERATIONS IN THE TREATMENT OF COLON CANCER, COMPLICATIONS OF OBSTRUCTIVE ILEUS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹North-West state medical university named after I. I. Mechnikov,
Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41;
tel. +7 (812) 446-19-54. E-mail: AbdSurg@maps.spb.ru;

²St. Petersburg state health care institution (SHCI) «Hospital for wars veterans»,
Russia, 193079, Saint-Petersburg, Narodnaya str., 21, corp. 2;
tel. +7 (812) 446-17-94. E-mail: gvv@zdrav.spb.ru

Article presents the results of the treatment of complicated forms of colon cancer in patients with elderly using laparoscopic technology. The authors analyzed the data and showed the effectiveness of minimally invasive technologies in treatment of colon cancer.

Key words: colon cancer, minimally invasive technology, elderly and senile age.

В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости колоректальным раком [1, 2]. В мире каждый год раком толстой кишки заболевает 1 миллион человек, а ежегодное количество смертей превышает 500 тысяч. Большинство больных с колоректальным раком, обращающихся за медицинской помощью, имеют III–IV стадию заболевания. При этом до 70% больных поступают в общехирургические стационары по поводу развившейся острой кишечной непроходимости. По прогнозам экспертов, в следующие два десятилетия абсолютное число случаев колоректального рака в мире увеличится в результате роста населения в целом и его старения как в развитых, так и в развивающихся странах.

В этой связи все более актуальными становятся вопросы гериатрической хирургии, особенно в лечении осложненных форм рака толстой кишки. Одной из характерных особенностей хирургии в пожилом и старческом возрасте является повышенный риск оперативных вмешательств, что связано с тяжелым полиморбидным фоном, с одной стороны, и снижением адаптационных механизмов у лиц преклонного возраста, с другой [3].

Использование лапароскопических технологий – приоритетное направление в колопроктологии. Исследованиями ряда авторов доказано, что видеоассистированная резекция толстой кишки сопровождается меньшим количеством осложнений, более быстрым восстановлением функции кишечника, минимальной интраоперационной

кровопотерей, менее выраженным болевым синдромом, уменьшением сроков пребывания больного в стационаре [4, 5]. В последние годы лапароскопические методики все чаще находят свое применение у больных пожилого и старческого возраста. Однако целесообразность их применения в этой возрастной категории, по данным разных авторов, остается спорной [6, 7].

Цель работы – улучшить результаты оперативных вмешательств при раке толстой кишки, осложненном кишечной непроходимостью, у больных пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ традиционных и видеоассистированных оперативных методов лечения рака толстой кишки. Исследование выполнено у 80 пациентов, проходивших лечение в отделении общей хирургии Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн с 2009-го по 2014 год. Больные были распределены на две группы. Основную группу составили 40 пациентов, которым выполнялись видеоассистированные операции. Контрольную группу составили 40 пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки традиционными методами.

Критериями включения в группы были: возраст старше 60 лет, наличие опухоли ободочной кишки, осложненной кишечной непроходимостью компенсированной и субкомпенсированной степени. Критерии исключения из исследования: местно-распространенный характер онкологического процесса и декомпенсированная кишечная непроходимость. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «STATISTICA» (версия 6.1).

В основной группе мужчин было 15, женщин – 25. Возраст пациентов варьировал от 66 до 89 лет ($73,6 \pm 4,4$ года). В контрольной группе было 28 женщин и 12 мужчин в возрасте от 60 до 89 лет ($72,2 \pm 5,2$ года). Раковый процесс локализовался

во всех отделах ободочной кишки, но чаще в ее левой половине (табл. 1).

Для всех больных была характерна полиморбидность. Нередко на каждого пациента приходилось до 6 нозологических форм одновременно протекающих заболеваний (табл. 2).

Оценку операционно-анестезиологического риска проводили согласно классификации состояния физического статуса больного, предложенной Американским обществом анестезиологов (ASA). При этом в основной группе I степень операционного риска зарегистрирована у 2 больных (5%), II степень – у 10 (25%), III степень – у 15 (37,5%), IV степень – у 13 (32,5%) больных. В контрольной группе I степень – у 3 пациентов (7,5%), II степень – у 10 (25%), III степень – у 25 (62,5%), IV степень – у 3 (7,5%) пациентов. Интенсивность болевого синдрома после проведенных операций оценивали по визуально-аналоговой шкале в баллах от 0 до 10. Отсутствие боли расценивалось как 0 баллов, слабая боль – 1–3 балла, умеренная – 4–6, сильная – 7–9, очень сильная – выше 9 баллов.

По возрастному, половому составу, наличию и тяжести сопутствующей патологии, локализации и стадии опухолевого процесса в толстой кишке, а также по степени операционно-анестезиологического риска больные в основной и контрольной группах были представлены равномерно.

Видеоассистированные операции выполняли, как правило, с использованием трех-четырёх троакарров: первый троакар (10 мм) – для лапароскопа, устанавливался параумбиликально, другие (5 и 12 мм) устанавливались в подвздошных областях и мезогастрии. Выполнялась медиально-латеральная мобилизация кишки с учетом фасциальных пространств с использованием ультразвукового скальпеля. Основные сосуды пересекались (клипировались или коагулировались аппаратом «LigaSure») непосредственно у места их отхождения от верхней брыжеечной артерии (подвздошно-ободочная, правая и средняя

Таблица 1

Распределение больных раком ободочной кишки с учетом локализации опухоли

Локализация	Группа				Всего	
	Основная		Контрольная			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Слепая кишка	6	15	6	15	12	15
Восходящий отдел	5	12,5	5	12,5	10	12,5
Печеночный угол	3	7,5	4	10	7	8,75
Поперечно-ободочная кишка	4	10	3	7,5	7	8,75
Селезеночный угол	2	5	1	2,5	3	3,75
Нисходящий отдел	3	7,5	2	5	5	6,25
Сигмовидная кишка	17	42,5	19	47,5	36	45
Всего	40	100	40	100	80	100

**Распределение больных раком ободочной кишки
с учетом характера сопутствующей патологии**

Патология систем	Группы			
	Основная		Контрольная	
	п	%	п	%
Сердечно-сосудистой:				
ишемическая болезнь сердца	40	100	39	97,5
гипертоническая болезнь	32	80	33	82,5
аритмии	7	17,5	6	15
другие (тромбофлебит, варикозная болезнь, ОАСНК)	6	15	8	20
Дыхательной:				
хронический бронхит	14	35	15	37,5
бронхиальная астма	2	5	3	7,5
Центральной нервной:				
цереброваскулярная болезнь	38	95	39	97,5
дисциркуляторная энцефалопатия > II ст.	30	75	31	77,5
последствия ОНМК	6	15	5	12,5
Мочевыделительной:				
хронический пиелонефрит	25	62,5	28	70
мочекаменная болезнь	4	10	3	7,5
другие (хронический цистит, ДГПЖ)	17	42,5	17	42,5
Эндокринной:				
сахарный диабет	6	15	6	15

ободочные артерии) или аорты (нижняя брыжечная артерия). Высокое лигирование сосудов обеспечивало объем лимфодиссекции D2. Мобилизованный препарат извлекался через мини-лапаротомную рану. Формирование анастомоза осуществлялось или ручным способом, или с помощью сшивающих аппаратов (линейных – при выполнении правосторонней гемиколэктомии, циркулярных – при операциях на левой половине толстой кишки). Операция завершалась контрольной лапароскопией и дренированием брюшной полости.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования изучены характер, объем проводимых оперативных вмешательств, величина интраоперационной кровопотери, послеоперационные осложнения, течение раннего послеоперационного периода, длительность послеоперационного койко-дня.

При локализации опухоли в правой половине толстой кишки в условиях непроходимости выполнялась правосторонняя гемиколэктомия с формированием первичного анастомоза. В случаях расположения опухоли в левой половине ободочной кишки с явлениями компенсированной кишечной непроходимости выполняли резекционные вмешательства с формированием первичного анастомоза. При субкомпенсированной кишечной непроходимости выполнялась операция типа

Гартмана. Длительность операций в основной группе была сопоставима с таковыми вмешательствами, выполняемыми традиционным методом. Лапароскопические операции сопровождались меньшим объемом интраоперационной кровопотери (табл. 3).

Интраоперационных осложнений в обеих группах мы не отмечали. В основной группе величина интраоперационной кровопотери была достоверно меньше, чем в контрольной, и в среднем составила 52 ± 10 и 250 ± 30 мл соответственно ($p < 0,05$).

Длина кожного разреза в основной группе варьировала от 4 до 7 см (в среднем $5 \pm 1,2$ см), в контрольной – от 18 до 27 см (в среднем $22 \pm 3,2$ см).

После проведения видеоассистированных операций интенсивность болевого синдрома была незначительной, и на 4–5-е сутки послеоперационного периода болевой синдром полностью купировался. В контрольной группе купирование болевого синдрома отмечалось только к 8–10-м суткам, при этом требовалось более длительное введение наркотических и ненаркотических анальгетиков.

Восстановление перистальтики кишечника в основной группе отмечено у всех больных на вторые сутки. В контрольной группе восстановление перистальтики отмечалось на 3–5-е сутки.

Послеоперационные осложнения отмечались в обеих группах. ИОХВ I (инфекции в области

Характер, длительность оперативных вмешательств и объем кровопотери

Оперативное вмешательство	Основная группа			Контрольная группа		
	Кол-во	Время (мин)	Кровопотеря (мл)	Кол-во	Время (мин)	Кровопотеря (мл)
Правосторонняя гемиколэктомия	14	110±20	50±10	15	100±20	200±30
Левосторонняя гемиколэктомия	5	130±20	70±20	3	130±20	400±50
Резекция сигмовидной кишки	12	90±10	40±10	17	110±10	200±20
Резекция поперечной ободочной кишки	3	90±10	50±10	2	110±10	250±30
Обструктивные резекции левой половины ободочной кишки	6	80±10	80±10	3	90±10	200±30

Примечание: различия между группами достоверны – $p < 0,05$.

хирургического вмешательства) в основной группе отмечены у 3 (7,5%) пациентов, в контрольной – у 7 (17,5%). Значимых общесоматических осложнений (ОНМК, острый инфаркт миокарда, ТЭЛА) в основной группе не отмечалось. В контрольной группе в раннем послеоперационном периоде у 2 (5%) пациентов развился острый инфаркт миокарда, в одном случае закончившийся летальным исходом. У 3 (7,5%) пациентов отмечена нижнедолевая пневмония, и у 1 (2,5%) пациента – ОНМК, также с летальным исходом. Несостоятельность анастомозов развилась у 3 (7,5%) пациентов контрольной группы. Во всех случаях выполнялась релапаротомия с разобщением анастомоза. Двое из этих пациентов выписаны, один умер от интоксикации и прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности. Таким образом, летальных исходов в основной группе не было, в то время как в контрольной группе умерло 3 пациента (летальность – 7,5%).

Длительность послеоперационного периода в основной группе варьировала от 7 до 10 дней, составив в среднем $8,4 \pm 1,4$ дня, в контрольной – от 10 до 26 дней, в среднем $14,6 \pm 3,5$ дня.

Анализируя результаты проведенного исследования, можно сделать выводы, что видеоассистированные операции при раке толстой кишки у больных пожилого и старческого возраста в условиях кишечной непроходимости позволяют сократить время оперативного вмешательства, уменьшить кровопотерю и операционную травму. Наличие сопутствующей патологии, полиморбидный фон не являются противопоказанием к их выполнению. Видеоассистированные операции позволяют уменьшить количество осложнений,

благоприятно влиять на послеоперационный период, что в конечном итоге приводит к уменьшению послеоперационного койко-дня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. – М., 2011. – № 22 3 (85). Прил. 1.
2. Сингаевский А. Б. Совершенствование хирургической тактики при осложненном раке толстой кишки в многопрофильном стационаре / А. Б. Сингаевский, М. Ю. Цикоридзе // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2014 – № 1. Том 6. – С. 59–65.
3. Брискин Б. С. Хирургические болезни в гериатрии / Б. С. Брискин, С. Н. Пузин, Л. Н. Костюченко. – М.: Бином, 2006.
4. Воробьев Г. И. Лапароскопические операции у больных раком прямой кишки (сравнительные результаты лапароскопических и открытых передних резекций) / Г. И. Воробьев, Ю. А. Шельгин, С. А. Фролов и др. // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 36–42.
5. Сажин В. П. Лапароскопические операции при раке толстой кишки / В. П. Сажин, П. А. Госткин, А. В. Сажин, Д. А. Ситкин // Хирургия. – 2006. – № 8. – С. 21–26.
6. Лобанов С. Л. Показатели перекисного окисления липидов и легочной вентиляции после лапароскопической холецистэктомии у больных с сопутствующей патологией // С. Л. Лобанов, Е. В. Размахин // Эндоскопическая хирургия. – 2004. – № 3. – С. 26–29.
7. Colorectal cancer collaborative group surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal cancer collaborative group // Lancet. – 2000. – № 356. – P. 968–974.

Поступила 15.06.2015

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МАССОЙ ТЕЛА

*Кафедра поликлинической терапии с курсом ОВП (СМ) ФПК и ППС
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 89882463412. E-mail: gorbannv@mail.ru*

Целью работы было изучение особенностей вариабельности ритма сердца (ВРС) для выявления ранних критериев вегетативного дисбаланса у молодых людей с избыточной массой тела и ожирением. У 163 студентов со средним возрастом 22,2 года были проведены изучение качества жизни, антропометрия, биоимпедансометрия, ВРС на 10-минутных интервалах. В пределах нормальных значений интегрального показателя ВРС – индекса напряжения (ИН) – с повышением ИН увеличивалась симпатическая активация и уменьшались общая ВРС и парасимпатическая активность. У молодых людей с повышением висцерального жира фиксировались более высокие значения ИН, систолического и диастолического артериального давления. Уровень висцерального жира оказывает детерминирующее воздействие на симпатовагальный баланс, модуляции которого достоверно отражает ИН.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, избыточная масса тела, ожирение, симпатовагальный баланс.

V. V. GORBAN, K. S. CHERNOGLAZOV

FEATURES OF HEART RATE VARIABILITY IN YOUNG PEOPLE, ASSOCIATED WITH BODY WEIGHT

*Head of the chair of polyclinic therapy Kuban state medical university
of Ministry of health of the Russian Federation,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. 89882463412. E-mail: gorbannv@mail.ru*

The aim of the research was to study the characteristics of heart rate variability (HRV) criteria to detect early vegetative imbalance in young people with overweight and obesity. From 163 students with an average age of 22,2 years were conducted to study the quality of life, anthropometry, bioimpedance test, HRV at 10-minute intervals. In the normal range of integral indicator HRV – tension index (TI) – with rising TI grew sympathetic activation and decreased the overall HRV and parasympathetic activity. Young people with increased visceral fat recorded higher values in systolic and diastolic blood pressure and TI. The level of visceral fat has determinating effect on the sympatho-vagal balance, modulation which reliably reflects indicator HRV – TI.

Key words: heart rate variability, overweight, obesity, sympatho-vagal balance.

Введение

Ожирение, распространяясь по всему миру во всех возрастных группах, занимает особое место в ряду заболеваний, приводящих к преждевременной смертности и инвалидизации населения [18, 19]. В 2010 г. избыточная масса тела и ожирение явились причиной смерти 3,4 миллиона человек во всем мире. Ожирение стало глобальным вызовом здоровью человечества [27]. Проблема ожирения среди молодежи ввиду «эпидемической» распространенности в последнее 30-летие является еще более актуальной [9].

Ряд факторов, определяющих формирование вегетативных нарушений, непременно вовлекается в патологический процесс при достижении определенной стадии ожирения [28, 30]. Однако

подходы к оценке выраженности вегетативных нарушений у молодых пациентов с различными стадиями нарушений жирового обмена до настоящего времени разработаны недостаточно. Одним из информативных методов отдельной оценки симпатического и парасимпатического тонусов вегетативной нервной системы (ВНС) является исследование ВРС. Изменения ВРС у лиц с ожирением описаны в многочисленных работах отечественных [2, 4] и зарубежных [11, 16] авторов. Однако сведения о характере доклинических изменений ВРС в зависимости от массы тела молодых людей и об ассоциациях этих изменений с особенностями компонентного состава тела человека, качества жизни и табакокурения носят противоречивый характер. Между тем знание

специфики донозологических изменений ВРС на разных стадиях ожирения позволит более обоснованно и эффективно реализовать принципы предиктивной медицины у пациентов молодого возраста [20].

Цель исследования – изучить особенности variability ритма сердца для выявления ранних критериев вегетативного дисбаланса у молодых людей с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени.

Материалы и методы

Были обследованы 163 студента медицинского вуза со средним возрастом $22,2 \pm 0,3$ года, которые в зависимости от ИМТ разделены на четыре группы: 1-я – 20 человек с ИМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$, 2-я – 90 человек с ИМТ $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, 3-я – 35 человек с ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ и 4-я – 18 человек с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. Расчет ИМТ производили по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес(кг)}/\text{рост(м}^2\text{)}$. Всем пациентам было проведено анкетирование с уточнением уровня физической активности, статуса табакокурения, оценки качества жизни, уровней психологического стресса, тревоги и депрессии, а также семейного анамнеза в отношении артериальной гипертензии, сахарного диабета и ожирения.

Изучение качества жизни проводилось с помощью стандартизованного опросника состояния здоровья EQ-5D-3L [17], включавшего оценку общей мобильности, самообслуживания, привычной повседневной деятельности, боли или дискомфорта, а также тревоги и/или депрессии. Каждый параметр оценивался по 3-балльной системе. Помимо этого пациентам предлагалось оценить субъективный уровень состояния здоровья горизонтальным подчеркиванием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), градуированной от 0 до 100 мм.

Антропометрические исследования включали измерение роста, массы тела и окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) с определением отношений ОТ/ОБ, ОТ/рост. Умеренный риск развития метаболических нарушений определялся при ОТ в пределах 94–102 см у юношей и 80–88 см – у девушек, а высокий – при ОТ более 102 см у юношей и более 88 см у девушек. Нормативными значениями ОТ/рост считали $< 0,5$ [9, 21].

Инструментальные методы включали в себя измерение артериального давления (АД), определение концентрации окиси углерода (СО) в выдыхаемом воздухе по смекелайзеру, биоимпедансометрию и регистрацию ЭКГ. Для объективного выявления распространенности и интенсивности табакокурения среди молодежи исследовали содержание СО (ppm) в выдыхаемом воздухе портативным газоанализатором. Интерпретация результатов была следующей: 0–6 ppm – некурящий, 7–10 ppm – не заядлый курильщик, 11–20 ppm – заядлый курильщик, 20 и более ppm – край-

не заядлый курильщик [22]. Проведение биоимпедансометрии предусматривало изучение состава тела по жировой, безжировой массе и уровню висцерального жира (в норме 1–9 усл. единиц) [13]. Мониторирование ЭКГ и ВРС проводилось аппаратом «BTL-08 ECG HOLTER H100» на коротких, 10-минутных промежутках в положении пациента лежа на спине, при спокойном дыхании и отсутствии воздействия внешних раздражителей. При автоматической регистрации показателей ВРС [4, 29] оценивали временные (с 1-й по 5-й) и спектральные (6-й) показатели: 1) SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых кардиоинтервалов; 2) SDANN (мс) – стандартное отклонение средних значений кардиоинтервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам; 3) RMSSD (мс) – среднее квадратичное отклонение разницы последовательных интервалов; 4) pNN (50)(%) – доля последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс от общего числа интервалов; 5) TI – триангулярный индекс, рассчитанный как интеграл плотности распределения (общее количество NN интервалов), отнесенный к максимуму плотности распределения; 6) LF/HF (ед.) – коэффициент симпатовагального баланса, отношение низкочастотного к высокочастотному компоненту спектра. Анализ кардиоадаптационных реакций предусматривал определение индекса напряжения ($\text{ИН} = \text{АМо}/(2 \times \text{Мо} \times \text{ВР})$) – интегрального показателя, характеризующего преобладание активности центральных механизмов регуляции над автономными [2] и вегетативного показателя ($\text{ВР} = \text{pNN (50)}/10 + (100 - \text{АМо})/10$), отражающего общую ВРС с преобладанием парасимпатического влияния на ритм сердца [3].

Статистическую обработку проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0». Количественные данные были представлены в виде среднего значения ($\bar{X}$) и стандартной ошибки среднего значения (m) с определением 95%-ного доверительного интервала ($p < 0,05$). При сопоставлении данных использовали парный критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По данным проведенного исследования, у молодых людей обоего пола частота избыточной массы тела и ожирения составила 32,5%. При этом умеренный риск развития метаболических нарушений был обнаружен у 21 (12,9%), а высокий – у 17 (11,0%) человек. Девушки по сравнению с юношами одного и того же возраста (табл. 1) отличались меньшими значениями роста, массы тела, ИМТ, систолического АД, меньшей частотой табакокурения и избыточной массы тела (ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$) и, наоборот, большей частотой дефицита массы тела (ИМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$). При этом распространенность табакокурения у

юношей и девушек, выявленная методом анкетирования ($32,5 \pm 5,3\%$ и $14,5 \pm 3,6\%$ соответственно), превышала данные объективного исследования, полученные смокелайзером ($13,8 \pm 3,9\%$ и $3,6 \pm 1,9\%$ соответственно). Эти данные находятся в противоречии с результатами авторитетных исследований, в которых количество случаев табакокурения, выявленного объективными инструментальными методами, превышало частоту табакокурения, определяемого анкетированием [5, 26]. Более низкие показатели объективного подтверждения табакокурения можно объяснить длительностью времени, прошедшего после выкуривания последней сигареты: более 2 часов, когда концентрация СО достигала минимальных значений [12].

Изучение показателей состава тела человека в зависимости от величин ИМТ показало, что при возрастании значения ИМТ достоверно повышаются уровень висцерального жира, содержание туловищного жира, параметры ОТ/ОБ и ОТ/рост (табл. 2). При этом показатель ОТ/рост имеет более тесную коррелятивную связь с уровнем висцерального жира, чем традиционный параметр ОТ/ОБ ($r=0,84$ против $r=0,58$ соответственно). Более высокие значения чувствительности и специфичности показателя ОТ/рост как маркера висцерального ожирения в молодом возрасте по сравнению с ИМТ находят подтверждение в результатах работ последних лет [10, 15]. Анализ

ВРС у молодых людей, страдающих табакокурением, показал отсутствие значимых изменений параметров по сравнению с некурящими сверстниками. Изучение особенностей ВРС у молодых людей в зависимости от массы тела показало отсутствие достоверных изменений изучаемых временных и спектральных параметров. При этом имела тенденция к более высоким значениям SDANN и интегрального параметра ИН у лиц с ожирением 1-й степени по сравнению с лицами с нормальным ИМТ ($27,3 \pm 4,3$ против $22,9 \pm 1,6$ мс и $82,1 \pm 29,4$ против $63,3 \pm 5,4$ ед. соответственно).

Исходя из этих предварительных результатов, для более детального анализа ВРС было принято разделение обследованных молодых людей в зависимости от ИН на 3 подгруппы: 1-я – ИН < 50 ед., 2-я – ИН = 50–100 ед. и 3-я – ИН $\geq$ 100 ед. (табл. 3). Оказалось, что даже в пределах общепринятых нормальных значений ИН [1, 8] с повышением ИН достоверно увеличивались ЧСС и значения симпатовагального баланса (LF/HF), и, наоборот, уменьшались показатели SDNN, SDANN, RMSSD, pNN (50), что характеризовало снижение общей ВРС, активацию симпатического отдела и существенное снижение парасимпатической активности ВНС. Подтверждением фундаментального положения об обратной пропорциональной зависимости интегральных показателей ИН и ВП [6] оказалось наличие в группе с ИН менее 50 ед. 51,9% лиц с ВП более 11 ед., а в группе с ИН более 100 ед. –

Таблица 1

Общая характеристика обследованных молодых людей

Показатель	Группы и число обследованных		Р
	Юноши (n=80)	Девушки (n=83)	
Возраст, годы	22,4 $\pm$ 0,4	22,0 $\pm$ 0,3	0,4
Рост, см	179,2 $\pm$ 0,8	166,9 $\pm$ 0,6*	<0,01
Вес, кг	79,8 $\pm$ 2,0	61,9 $\pm$ 2,3*	<0,01
ИМТ, кг/м ²	24,8 $\pm$ 0,6	22,2 $\pm$ 0,6*	<0,01
<18,5 кг/м ² , %	5,0 $\pm$ 2,5	19,3 $\pm$ 4,1*	<0,01
18,5–24,9 кг/м ² , %	53,8 $\pm$ 5,6	56,6 $\pm$ 5,5	0,7
25,0–29,9 кг/м ² , %	28,8 $\pm$ 5,1	14,5 $\pm$ 3,6*	0,02
$\geq$ 30 кг/м ² , %	12,5 $\pm$ 3,7	9,6 $\pm$ 3,0	0,5
ОТ у юношей <94 см; у девушек <80 см, %	76,3 $\pm$ 4,8	77,1 $\pm$ 5,3	0,9
У юношей 94–102 см; у девушек 80–88 см, %	12,5 $\pm$ 3,7	13,3 $\pm$ 3,5	0,8
У юношей >102 см; у девушек >88 см, %	11,3 $\pm$ 3,6	9,6 $\pm$ 3,0	0,7
Табакокурение по анкетированию, %	32,5 $\pm$ 5,3	14,5 $\pm$ 3,6*	<0,01
Табакокурение по смокелайзеру, %	13,8 $\pm$ 3,9	3,6 $\pm$ 1,9	0,01
САД, мм рт. ст.	124,3 $\pm$ 1,3	111,9 $\pm$ 1,5*	<0,01
ДАД, мм рт. ст.	75,6 $\pm$ 1,0	73,2 $\pm$ 0,9	0,07

Примечание: * – достоверность отличий одноименных показателей. ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Антропометрическая характеристика обследованных молодых людей

N п/п	Показатель	Группы и число учащихся			
		ИМТ<18,5 кг/м ² (n=20), 1-я группа	ИМТ 18,5–24,9 кг/м ² (n=90), 2-я группа	ИМТ 25,0–29,9 кг/м ² (n=35), 3-я группа	ИМТ ≥30 кг/м ² (n=18), 4-я группа
1	ИМТ	17,1±0,2	21,4±0,1	27,5±0,2 ^{°*}	32,9±0,7 ^{°**}
2	Уровень висцерального жира	1,1±0,06	1,5±0,06*	4,4±0,3 ^{°*}	8,3±0,8 ^{°**}
3	Содержание туловищного жира (%)	11,3±1,3	17,6±1,0*	24,8±1,3 ^{°*}	32,4±2,2 ^{°**}
4	ОТ/ОБ	0,73±0,02	0,76±0,006	0,84±0,02 ^{°*}	0,87±0,02 ^{°*}
5	ОТ/рост	0,38±0,007	0,42±0,004*	0,51±0,007 ^{°*}	0,58±0,01 ^{°**}

Примечание: * – достоверность отличий одноименных показателей от 1-й группы, ° – достоверность отличий одноименных показателей от 2-й группы, # – достоверность отличий одноименных показателей от 3-й группы, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер.

Таблица 3

Особенности вариабельности ритма сердца у лиц с различным индексом напряжения

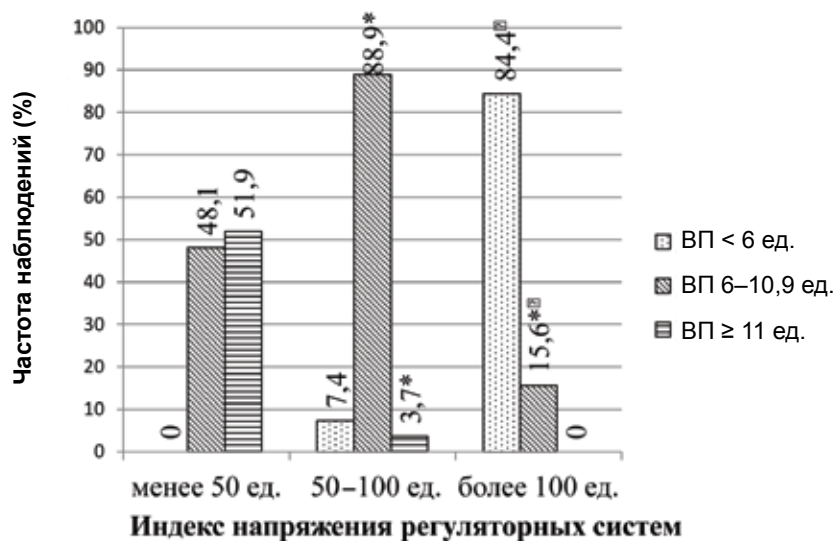
N п/п	Показатель	Группы и число учащихся		
		ИН<50 ед., n=77, 1-я подгруппа	ИН 50–100 ед., n=54, 2-я подгруппа	ИН>100 ед., n=32, 3-я подгруппа
1	ИН (ед.)	30,1±1,1	70,5±1,5*	158,9±15,3 ^{°*}
2	ЧСС (в мин)	63,4±0,8	72,3±1,1*	78,2±2,1 ^{°*}
3	SDNN (мс)	84,1±3,6	51,4±1,3*	33,6±1,3 ^{°*}
4	SDANN (мс)	26,6±1,6	21,6±2,4	14,75±2,2*
5	RMSSD (мс)	73,8±3,9	38,0±2,3*	21,3±1,8 ^{°*}
6	pNN(50), (%)	38,8±1,9	16,9±1,8*	4,2±1,1 ^{°*}
7	TI	20,8±4,6	19,00±10,9	8,1±0,5*
8	LF/HF (ед.)	0,85±0,04	0,97±0,04*	1,1±0,05 ^{°*}
9	ВП (ед.)	11,1±0,3	7,8±0,2*	4,8±0,3 ^{°*}
10	ВП <6 ед. (%)	–	7,4±3,6	84,4±6,6 [°]
11	ВП 6–10,9 ед. (%)	48,1±5,8	88,9±4,4*	15,6±6,6 ^{°*}
12	ВП ≥11 ед. (%)	51,9±5,8	3,7±2,6*	–

Примечание: * – достоверность отличий одноименных показателей от 1-й подгруппы, ° – достоверность отличий одноименных показателей от 2-й подгруппы, ИН – индекс напряжения регуляторных систем, ВП – вегетативный показатель.

84,4% лиц с ВП менее 6 ед. (рисунок). Проведенный анализ показателей ВРС между подгруппами с различными уровнями ВП (1-я – ВП < 6,0 ед., 2-я – ВП = 6,0–10,9 ед., 3-я – ВП ≥ 11,0 ед.) показал, что с увеличением значения ВП происходят уменьшение величин ЧСС и показателя симпатовагального баланса (LF/HF) и увеличение SDNN, SDANN,

RMSSD, pNN (50), отражающих возрастание общей ВРС, снижение активности симпатического отдела и, наоборот, повышение активности парасимпатического отдела ВНС [3].

Далее было выявлено, что у лиц с уровнем висцерального жира менее 5 ед. по сравнению с лицами с величинами висцерального жира,



Характеристика вегетативного статуса у лиц с различными индексами напряжения

Примечание: * – достоверность ($p < 0,05$) различий одноименных показателей по сравнению с 1-й подгруппой, ○ – достоверность ($p < 0,05$) различий одноименных показателей по сравнению со 2-й подгруппой; ВП – вегетативный показатель.

равными 5–9 и более 9 ед., соответственно регистрировались достоверно меньшие значения уровней систолического АД ($116,4 \pm 1,1$ против $122,5 \pm 2,9$ и $130,0 \pm 5,3$ мм рт. ст. соответственно), диастолического АД ($73,2 \pm 0,7$ против $78,1 \pm 1,3$ и $81,9 \pm 4,8$ мм рт. ст. соответственно) и ОТ/рост ($0,43 \pm 0,004$ против $0,54 \pm 0,007$ и $0,61 \pm 0,02$ соответственно). Более того, у лиц с уровнем висцерального жира более 9 ед. определялся достоверно более высокий ИН по сравнению с лицами с уровнем висцерального жира менее 5 ед. ($114,6 \pm 62,2$ против $66,5 \pm 4,5$ ед., $p < 0,05$). Гипотеза об изменении симпато-вагального баланса, детерминированного количеством туловищного жира, у здоровых людей находит подтверждение в работах, показывающих достоверную отрицательную коррелятивную связь между показателем LF/HF и процентным содержанием жировой массы [25]. Необходимо отметить, что данные авторитетных исследований недвусмысленно объясняют патогенез возможного нарушения вегетативной регуляции ритма сердца при увеличении массы висцеральной жировой ткани дисрегуляцией секреции и изменением уровней циркулирующих адипоцитокинов, фактора некроза опухолей – α , интерлейкина – 6 и других цитокинов [14, 23, 24].

Небезынтересным результатом исследования явилась тенденция к ухудшению качества жизни у молодых людей с уровнем висцерального жира более 9 ед. по сравнению с лицами, имеющими значения висцерального жира 5–9 и менее 5 ед. по результатам ВАШ ($67,9 \pm 9,6$ против

$78,1 \pm 2,5$ и $82,2 \pm 1,6$ мм соответственно, $p < 0,05$). Эти результаты являют собой уточнение более ранних параметров компонентного состава тела человека, характеризующих ухудшение качества жизни, по сравнению с интегральным параметром ИМТ [7].

Таким образом, в медицинской образовательной среде распространенность избыточной массы тела и ожирения составляла 32,5%, а частота инструментально подтвержденного табакокурения – 8,6%. Среди девушек по сравнению с юношами реже отмечалась избыточная масса тела и, наоборот, чаще – дефицит массы тела, а также меньшая частота табакокурения. У молодых людей с избыточной массой тела и ожирением модификация ВРС заключалась в изменении и парасимпатического, и симпатического баланса. Так, при возрастании ИН даже в пределах нормальных значений снижались общая ВРС и активность парасимпатического тонуса ВНС, а симпатическая активность усиливалась.

У лиц с избыточной массой тела и ожирением для оценки уровня висцерального жира предпочтительнее использовать показатель ОТ/рост, обнаруживший большую степень корреляции по сравнению с показателями ОТ и ИМТ. Уровень висцерального жира даже в пределах допустимых значений оказывает детерминирующее воздействие на симпатовагальный баланс. Так, у молодых людей при уровне висцерального жира более 9 ед. по сравнению с уровнем менее 5 ед. определялись достоверно более высокие показатели систолического АД, диастолического АД,

интегрального показателя ВРС – ИН и, наоборот, более низкие показатели качества жизни. Для уточнения прогностических критериев ВРС и определения дальнейшей стратегии благоприятной модуляции вегетативной дисфункции среди больших групп молодых людей с избыточной массой тела необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Оценка функционального состояния организма на основе математического анализа сердечного ритма: Метод. рек. / Р. М. Баевский, Ж. Ю. Барсукова. – Владивосток: ДЦО АН СССР, 1989. – 40 с.
2. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаерилушкин А. П. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
3. Бань А. С. Вегетативный показатель для оценки вариабельности ритма сердца спортсменов / А. С. Бань, Г. М. Зародный // Медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 127–130.
4. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование // Анналы аритмологии. – 2009. – Т. 6 (4). – С. 21–32.
5. Горбунов Н. В., Полунина О. С., Сердюков А. Г. Социологическое исследование проблемы табакокурения среди студентов-медиков // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 3 (132). – С. 41–44.
6. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. – Иваново, 2002. – 200 с.
7. Тепаева А. И., Родионова Т. И. Социальная оценка качества жизни пациентов, страдающих избыточным весом и ожирением в условиях крупного промышленного региона // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 5. – С. 53–55.
8. Чуян Е. Н., Никифоров И. Р., Бирюкова Е. А., Чуян Е. В. Особенности вариабельности сердечного ритма у испытуемых с разным типом вегетативной регуляции под воздействием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24 (63). № 4. – С. 363–370.
9. Ali O., Cerjak D., Kent J. W. Jr., James R. et al. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study // *Pediatr. obes.* – 2014. – Vol. 9 (3). – P. 58–62.
10. Vassopoulou F., Efthymiou V., Landis G., Rentoumis A. et al. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents // *BMC pediatrics*. – 2015. – Vol. 15. – P. 50.
11. Baum P., Petroff D., Classen J., Kiess W. et al. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study // *PLoS one*. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 54546.
12. Benowitz N. L., Hukkanen J., Jacob P. III nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers // *Handb. exp. pharmacol.* – 2009. – Vol. 192. – P. 29–60.
13. Bhatti S., Shaikh N., Sumbhauni A., Vaswani A. Body mass index, total body fat percentage, visceral fat level and skeletal muscle percentage and termination in female patients // *Medical channel*. – 2009. – Vol. 15 (3). – P. 31–33.
14. Bougoulia M., Triantos A., Koliakos G. Plasma interleukin-6 levels, glutathione peroxidase and isoprostane in obese women before and after weight loss. Association with cardiovascular risk factors // *Hormones*. – 2006. – Vol. 5. – P. 192–199.
15. Brambilla P., Bedogni G., Heo M., Pietrobelli A. Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents // *Int. j. obes. (Lond)*. – 2013. – Vol. 37 (7). – P. 43–46.
16. Brydon L. Adiposity, leptin and stress reactivity in humans // *Biol. psychol.* – 2011. – Vol. 86 (2). – P. 114–120.
17. Cleemput I., De Charro F., Oppe M., Rabin R. et al. Measuring self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D // A. Szende, A. Williams ed. – 2004. – 115 p.
18. Dee A., Kearns K., O'Neill C., Sharp L. et al. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review // *BMC research notes*. – 2014. – Vol. 7. – P. 242.
19. Fontana L., Hu F. Optimal body weight for health and longevity: bridging basic, clinical, and population research // *Aging. cell*. – 2014. – Vol. 13. – P. 391–400.
20. Lauer M. S. Autonomic function and prognosis // *Cleve. clin. j. med.* – 2009. – V. 76 (suppl. 2). – P. 18–22.
21. Lee C. M., Huxley R. R., Wildman R. P., Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis // *J. clin. epidemiol.* – 2008. – Vol. 61 (7). – P. 646–653.
22. Marino L., Latini R., Barbano G., Bazzera G. et al. Definition of a reliable threshold value for detecting current smokers by CO measurement – respiratory and TB unit – general hospital – Via forlanini, 71–I–31029–Vittorio Veneto (TV – ITALY).
23. Maury E., Brichard S. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome // *Mol. cel. endocrinol.* – 2010. – Vol. 314 (1). – P. 1–16.
24. Maury E., Noel L., Detry R., Brichard S. In vitro hyperresponsiveness to tumor necrosis factor- α contributes to adipokine dysregulation in omental adipocytes of obese subjects // *J. clin. endocrinol. metab.* – 2009. – Vol. 94. – P. 1393–1400.
25. Millis R. M., Austin R. E., Hatcher M. D., Bond V. et al. Association of body fat percentage and heart rate variability measures of sympathovagal balance // *Life sci.* – 2010. – Vol. 86 (0). – P. 153–157.
26. Moscato U., Poscia A., Gargaruti R., Capelli G., Cavaliere F. Normal values of exhaled carbon monoxide in healthy subjects: comparison between two methods of assessment // *BMC pulm. med.* – 2014. – Vol. 14. – P. 204.
27. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384 (9945). – P. 766–781.
28. Rodríguez-Colón S. M., He F., Bixler E. O., Fernandez-Mendoza J. et al. Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents is adversely associated with cardiac autonomic

modulation – Penn state children cohort // Metabolism. – 2015. – Vol. 64 (5). – P. 626–632.

29. Task Force of the European society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

30. Vanderlei L. C. M., Pastre C. M., Junior I. F. F., De Godoy M. F. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children // Clinics. – 2010. – Vol. 65 (8). – P. 789–792.

Поступила 24.06.2015

Т. Е. ГОРБУШИНА, О. В. АСТАФЬЕВА

ЭХОГРАФИЯ И ДОППЛЕРОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

*Кафедра лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,*

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +7 (918) 38-68-300. E-mail: tgorbushina@yandex

Проведен анализ эхографического исследования 98 больных раком шейки матки II–III стадии до лечения и после курса химиолучевой терапии (ХЛТ). Определены закономерные изменения шейки матки в В-режиме. Применение доплерометрии при исследовании гемодинамических параметров у женщин с благоприятным течением заболевания (47 человек) выявило повышение индекса резистентности (ИР) внутриопухолевого кровотока (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$) после ХЛТ. Сохранялся патологический низкорезистентный кровоток (ИР = от 0,2 до 0,46) после ХЛТ в группе неблагоприятного течения заболевания (51 пациентка). Для оценки эффективности ХЛТ рака шейки матки необходимо использовать доплерометрию при эхографическом мониторинге.

Ключевые слова: рак шейки матки, доплерометрия, химиолучевая терапия.

T. E. GORBUSHINA, O. V. ASTAFIEVA

ULTRASOUND WITH USE OF DOPPLER FOR ASSESS THE EFFECTIVENESS OF CHEMORADIOTHERAPY FOR CERVICAL CANCER

*Department of radiation diagnostics Kuban state medical university,
Ministry of health care of Russian Federation,*

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. +7 (918) 38-68-300. E-mail: tgorbushina@yandex

The analysis of ultrasound studies of 98 patients with cervical cancer II–III stage before treatment and after a course of chemo-radiotherapy (CRT). Found changes in cervix in gray-scale. The use of Doppler in the study of intratumoral blood flow possible to determine increasing index resistance (IR) in 47 women with good outcome treatment of the disease (criterion Wilcoxon, $p < 0.05$) after a course of CRT. Remained abnormal blood flow (IR = 0.2 – 0.46) in 51 women with bad outcome treatment of the disease. To evaluate the effectiveness of the CRT of cervical cancer should be used Doppler.

Key words: cervical cancer, Doppler, chemoradiotherapy.

Введение

В России отмечается ежегодный прирост абсолютного числа заболевших раком шейки матки (РШМ): за последние 5 лет эта цифра выросла до 12,2%, при этом самая высокая смертность сохраняется среди женщин до 40 лет [3]. Внедрение новых алгоритмов диагностического поиска и динамического мониторинга больных РШМ лежит в основе успешного лечения этих пациенток. Распространённость опухолевого процесса и эффективность лечебных мероприятий принято оценивать с помощью эхографии (ЭГ) как на-

иболее безопасного и доступного в практическом здравоохранении метода [2, 5]. Выявление эхографических особенностей опухолевого процесса и характера васкуляризации с определением наиболее информативных параметров доплерометрического исследования у больных РШМ после проведенного курса химиолучевой терапии (ХЛТ) легло в основу данного исследования.

Материалы и методы

Исследование внутриопухолевого кровотока проведено у 98 женщин в возрасте от 27 до 80

лет (средний возраст $47,5 \pm 12,6$ года), которые находились на лечении в радиогинекологическом отделении по поводу рака шейки матки (РШМ) II или III стадии.

После полного клинического обследования определены 54 пациентки с III стадией и 44 – со II стадией болезни по FIGO (2009 г.). Ретроспективно были выделены 47 человек в группе благоприятного и 51 человек в группе неблагоприятного течения заболевания. Гистологически в большинстве случаев в обеих группах определялись низкодифференцированные формы эпителиального рака (рис. 1).



Рис. 1. Гистологические формы рака шейки матки у исследуемых пациенток

Всем пациенткам реализован курс химиолучевой терапии (ХЛТ) с подведением радикальных суммарных очаговых доз к первичному очагу и зонам регионарного лимфооттока на фоне еженедельного введения препаратов платины.

В динамике до лечения и после ХЛТ определялся уровень онкомаркера SCC, проводился КТ-контроль органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства на рентгеновском компьютерном томографе «Toshiba Aquilion 16», ЭГ-мониторинг осуществлялся на сканерах

«Toshiba APLIO 500» и «MedisonSono-Ace 8000» трансабдоминальным и трансвагинальным доступами. Стандартное обследование органов брюшной полости и малого таза проводилось в В-режиме и было направлено на исключение сопутствующей патологии и вторичных изменений органов. Целью трансвагинального исследования органов малого таза в В-режиме было детальное изучение структурных изменений шейки матки, тела матки, с оценкой М-эхо и состояния эндометрия, объема и структуры яичников, изменений параметральной клетчатки и подвздошных лимфоузлов. Комплексная эхография проводилась с использованием энергетического доплеровского картирования (ЭДК), с качественной и количественной оценками гемодинамических параметров кровотока сосудов шейки матки и в зонах неоангиогенеза. Количество локусов кровотока (цветовых пикселей) и их интенсивность характеризовали особенности развития сосудистой сети неопластического процесса. Спектральная доплерография давала возможность проводить анализ показателей гемодинамики нисходящих ветвей маточных артерий и эндоцервикальных сосудов, таких как максимальная систолическая скорость (МСС), индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ). Комплексное эхографическое обследование проводилось на этапе уточнения диагноза, перед подключением внутриматочного компонента радиотерапии и по окончании курса ХЛТ, что позволило оценивать динамику опухолевого процесса и прогнозировать эффективность лечения.

Результаты исследования

Эхография в динамике позволила определить достоверное уменьшение объемов шейки матки после ХЛТ у всех пациенток, участвующих в исследовании. При этом в группе неблагоприятного течения заболевания средний объем шейки матки через месяц после лечения оставался больше нормальных значений (табл. 1).

Контур шейки матки, измененной опухолевым процессом, восстанавливался после лечения только у 39 (66%) женщин из 1-й группы и у 10 (19,6 %) из 2-й группы исследования (рис. 2а, б).

Таблица 1

Изменение объемов шейки матки у пациенток с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания на фоне ХЛТ

Объемы		До лечения	Через 1 месяц после лечения	p-level
1-я группа	Средний объем шейки матки, см ³	73,28 ± 15,28 (min 10,7 – max 161)	12,24 ± 1,8 (min 5,7 – max 17)	p < 0,05
2-я группа	Средний объем шейки матки, см ³	79,67 ± 11,63 (min 11 – max 109)	20,6 ± 4,29 (min 9 – max 24)	p < 0,05

Вследствие развития фиброза и отека тканей в зоне инфильтрации после радиотерапевтического воздействия или из-за сохраняющейся опухолевой трансформации контур и границы тела и шейки матки оставались нечеткими, размытыми у пациенток и 1-й, и 2-й групп наблюдения (рис. 3а, б). Таким образом, в режиме серой шкалы провести достоверную оценку эффективности химиолучевого лечения не представляется возможным, так как даже при благоприятном течении заболевания контуры шейки матки после химиолучевого лечения могут оставаться нечеткими.

Эхоструктура опухоли в группе с благоприятным течением заболевания после ХЛТ характеризовалась исчезновением неоднородности и повышением общей эхогенности (мономорфизм), тогда

как в группе неблагоприятного течения отмечены сохранение общей неоднородности шейки матки и появление локальных зон повышенной эхогенности неправильной формы (полиморфизм).

Исследование доплерометрических показателей нисходящих ветвей маточных артерий до и после лечения выявило недостоверные изменения МСС и ИР по критерию Вилкоксона при уровне значимости 0,05 как у пациенток с положительной динамикой, так и у женщин с прогрессированием заболевания.

Исследование параметров эндоцервикального (внутриопухолевого) кровотока стало более перспективным. В процессе лечения при визуализации в режиме ЭДК отмечалось уменьшение количества цветowych локусов (пикселей) на единицу

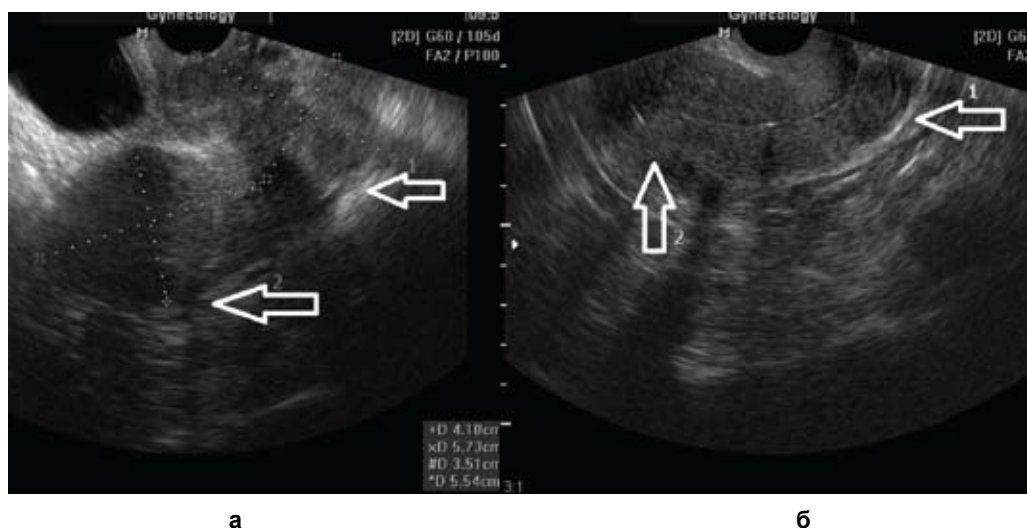


Рис. 2. Эхограмма в В-режиме. Опухолевая трансформация шейки матки до лечения (а). Сформированная цилиндрическая форма шейки матки после лечения (б). Шейка матки (стрелка 1), тело матки (стрелка 2)

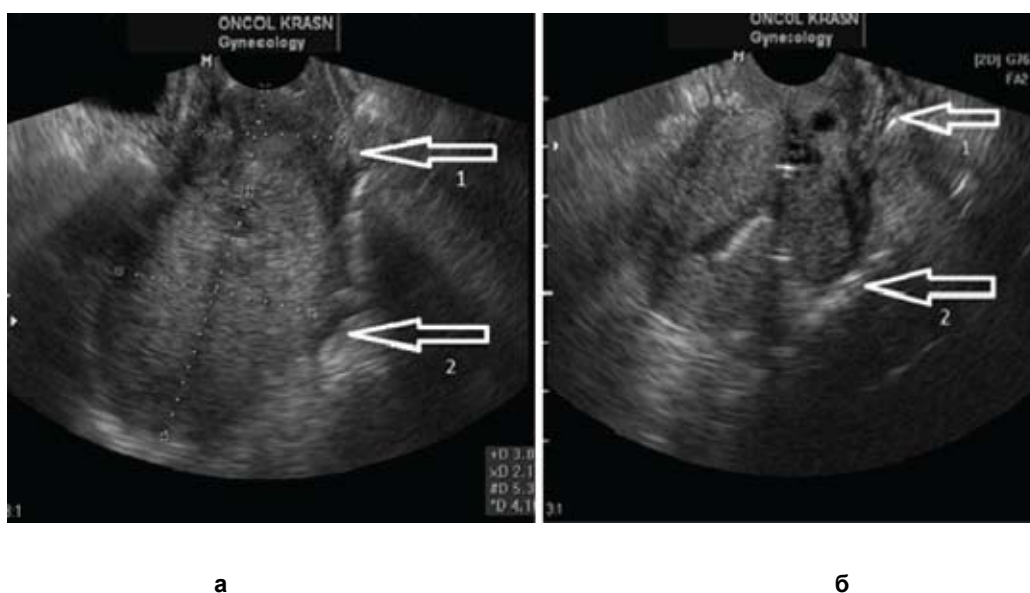


Рис. 3. Эхограмма в В-режиме. До ХЛТ определяется значительное распространение опухоли шейки матки на параметрий, истмический отдел и 1/3 тела матки (а). После ХЛТ сохраняются деформация контура и нечеткость границ шейки и тела матки (б). Шейка матки (стрелка 1), тело матки (стрелка 2)

Показатели доплерометрии эндоцервикального кровотока на фоне ХЛТ у пациенток с положительной динамикой рака шейки матки

Показатели доплерометрии эндоцервикального кровотока	До лечения	Через 1 месяц после лечения	p-level
MCC, см/с	14,82 ± 1,6 (min 7,4 – max 27,2)	8,98 ± 0,98 (min 4,6 – max 15,5)	p < 0,05
ИР	0,34 ± 0,07 (min 0,16 – max 0,58)	0,6 ± 0,09 (min 0,4 – max 0,79)	p < 0,05
ПИ	0,42 ± 0,07 (min 0,15 – max 0,6)	0,81 ± 0,08 (min 0,54 – max 0,9)	p < 0,05

площади (см²) в зоне опухолевой трансформации у всех пациенток. Уменьшение васкуляризации было косвенным признаком эффективности ХЛТ и критерием благоприятного прогноза заболевания.

Существенное уменьшение количества цветных локусов, соответствующих внутриопухолевым сосудам, до полного их исчезновения в ответ на ХЛТ выявлено у 47 пациенток в группе с благоприятным течением заболевания. Изменения показателей доплерометрии характеризовались снижением значений MCC и повышением ИР эндоцервикального кровотока (табл. 2).

В 1-й группе больных положительная динамика эхографии коррелировала с КТ-данными и низкими показателями онкомаркера SCC после лечения. В группе неблагоприятного течения заболевания (группа 2) после курса ХЛТ при ЭГ-мониторинге сохранялся патологический низкорезистентный кровоток в локальных зонах (рис. 4).

Уровень ИР оставался низким (от 0,2 до 0,46). Средние значения MCC снижались на уровне тенденции с 14,2 ± 1,64 до 12,9 ± 1,8 см/с (p = 0,05).



Рис. 4. Эхограмма в режиме триплексного сканирования. В зоне, оставшейся после ХЛТ патологической васкуляризации, сохраняется низкорезистентный кровоток.

ИР = 0,19, MCC = 15,09 см/с, СДО = 1,24

При сравнении с результатами КТ в этой группе пациентов у 40 (78,4%) человек объем опухолевого процесса уменьшился на фоне лечения, что расценивалось как положительная динамика, у 11 (21,6%) констатирована стабилизация. Изменения онкомаркера SCC при этом были неоднозначными: уменьшение до нормальных величин отмечалось у 46 (90%), у 4 (7,8%) женщин показатели оставались выше нормы, уменьшаясь по сравнению с первоначальными данными, у 1 пациентки отмечался рост онкомаркера.

В 1-й группе исследуемых при наблюдении в течение 6 – 18 месяцев по данным КТ и эхографии из 47 выявлено 7 случаев отдаленного метастазирования при излеченности первичного очага. Во 2-й группе пациенток в первые 3–6 месяцев после ХЛТ выявлено и подтверждено прогрессирование заболевания.

Обсуждение

Местнораспространённый рак шейки матки требует качественной оценки динамики опухолевого процесса после курса лучевой терапии для определения тактики ведения в послелучевом периоде. Применение КТ ограничено увеличением лучевой нагрузки на пациента при низкой тканевой специфичности при исследовании органов малого таза. Рецидивные злокачественные процессы органов малого таза достоверно выявляются при помощи МРТ [6]. Однако применение МРТ в раннем периоде после лучевой терапии сопряжено с большой вероятностью ложных заключений, что ограничивает применение этого метода в первые 3–6 месяцев после радиотерапии [4]. Наиболее доступным и достоверным в практическом здравоохранении методом контроля эффективности лечения РШМ в настоящее время является ультразвуковая диагностика.

Уменьшение объема шейки матки отмечено в обеих группах наблюдения, однако в группе неблагоприятного течения заболевания этот параметр превышает нормативные значения. Эхоструктура опухоли характеризуется мономорфизмом в 1-й группе и полиморфизмом во 2-й группе. Однако

даже при благоприятном течении заболевания контуры шейки матки после радиотерапии могут оставаться нечеткими, а экзогенность будет неоднородной вследствие постлучевых изменений тканей. Поэтому оценивать динамику опухолевого процесса на фоне лечения только в режиме серой шкалы недостаточно, необходимо использовать доплерографию [5].

Эхографическое исследование внутриопухолевого кровотока основано на том, что неоангиогенез является прогностически определяющим фактором распространения рака [1, 7, 8]. Любое лечебное воздействие на патологический очаг приводит не только к разрушению клеток опухоли, но и к подавлению процессов неоангиогенеза. Таким образом, оценка гемодинамики внутриопухолевого кровотока дает более значимое представление об эффективности лечения и позволяет прогнозировать течение заболевания [2, 5, 7].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Оценка эффективности ХЛТ рака шейки матки в раннем послелучевом периоде должна проводиться на основании эхографии и доплерометрии эндоцервикального кровотока.

2. Эхографический мономорфизм опухоли характерен для группы благоприятного течения заболевания, эхографический полиморфизм – для группы неблагоприятного течения заболевания.

3. Изменения максимальной систолической скорости (МСС), индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ) в маточных сосудах являются недостоверными для оценки динамики опухолевого процесса.

4. Индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) при исследовании внутриопухо-

левого кровотока до и после ХЛТ определены как наиболее информативные маркеры прогноза неблагоприятного течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в двух частях. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: издательский дом «Видар-М», 2012. – Ч. II. – С. 456.
2. Гранов А. М., Винокуров В. Л. (ред.). Практическая онкогинекология: Руководство для врачей. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2012. – 320 с.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. // гонс. ги. – Москва, 2014. – С. 46.
4. Кудреватых Е. В., Тер-Арутюнянц С. А., Мершина Е. А., Синицын В. Е. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке результатов комбинированного и химиолучевого лечения рака шейки матки // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 6. – С. 65–70.
5. Максимова Н. А., Бойко К. П. Сонографическая оценка эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки // Вопросы онкологии: Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. – Санкт-Петербург, 2013. – № 3. – С. 745.
6. Рубцова Н. А., Новикова Е. Г., Синицын В. Е. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивных опухолей матки // Радиология – практика. – 2012. – № 4. – С. 41–54.
7. Alcazar J. L., Castillo G., Martinez-Monge R., Jurado M. Three-dimensional static ultrasound and 3D power Doppler in gynecologic pelvic tumors // Donald school journal of ultrasound in obstetrics and gynecology. – 2013. – April-June. № 7 (2). – P. 187–199.
8. Ribatti D. History of research on tumor angiogenesis / Edited by Dordrecht. Springer Netherlands. – 2009. – P. 136.

Поступила 10.07.2015

**Д. А. ДОМЕНЮК¹, Э. Г. ВЕДЕШИНА², С. В. ДМИТРИЕНКО²,
Д. С. ДМИТРИЕНКО³, Л. В. НАЛБАНДЯН¹, Н. Ф. ГАГЛОЕВА¹**

ВЛИЯНИЕ ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НА ФОРМУ И РАЗМЕРЫ МЕЗОГНАТИЧЕСКИХ ЗУБНЫХ ДУГ

¹Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии
ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. 8-918-870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru;

²кафедра стоматологии Пятигорского медико-фармацевтического института –
филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина, 11;
тел. 8 (8793) 32-44-74. E-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru;

³кафедра стоматологии детского возраста ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 140131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; тел. 8-937-555-0-777. E-mail: vsp79@mail.ru

Результаты проведенного исследования установили зависимость основных линейных параметров мезогнатических зубных дуг от размеров постоянных зубов. У людей с макродонтичными зубными системами зубные дуги были достоверно шире и глубже, чем при микродонтизме. Основные параметры зубочелюстных дуг определяются, как правило, размерами постоянных зубов и в меньшей степени зависят от половых и расовых особенностей.

Ключевые слова: линейные параметры зубных дуг, мезогнатическая форма зубных дуг, нормодонтизм, макродонтизм, микродонтизм.

**D. A. DOMENYUK¹, E. G. VEDESHINA², S. V. DMITRIENKO², D. S. DMITRIENKO³
L. V. NALBANDYAN¹, N. F. GAGLOYEVA¹**

IMPACT OF ODONTOMETRIC PARAMETERS ON SHAPE AND SIZE OF MESOGNATHIC DENTAL ARCHES

¹*Department of general practice dentistry and child dentistry*

*Stavropol state medical university of Ministry of health care Russian Federation,
Russia, 355017, Stavropol, 310, Mira street; tel. 8-918-870-1205. E-mail: domenyukda@mail.ru;*

²*department of dentistry, pyatigorsk medical-pharmaceutical institute*

*branch of Volgograd state medical university, Ministry of health care Russian Federation,
Russia, 357532, Stavropol region, Pyatigorsk-32, 11, pr. Kalinina;*

tel. 8 (8793) 32-44-74. E-mail: s.v.dmitrienko@pmedpharm.ru;

³*department of dentistry of child age state budgetary educational institution for higher professional education*

*Volgograd state medical university Ministry of health care of Russian Federation,
Russia, 140131, Volgograd, 1, pl. Pavshikh Bortsov; tel. (937) 555-0-777. E-mail: vsp79@mail.ru*

The research outcomes suggest certain dependence between the major linear parameters of the mesognathic dental arches and the permanent teeth sizes. Individuals with macrodontia had dental arches that were significantly wider and deeper compared to cases with microdontia. As a rule, the major parameters of the dental arches are determined by the size of the permanent teeth and, to a smaller extent, by gender or racial features.

Key words: linear parameters of dental arches, mesognathic dental arch form; normodontia, macrodontia, microdontia.

Антропологическая одонтология, приобретающая особую значимость и самостоятельность, создана усилиями специалистов-антропологов и медиков-стоматологов, углубленно изучавших закономерности строения и развития зубочелюстной системы (ЗЧС). Зубы, представляющие собой исключительно прочные, стабильные структуры организма человека, сравнительно мало подвержены случайным внешним воздействиям и поэтому являются постоянным источником дифференциально-диагностических признаков. Это позволяет не только проводить одонтологическую характеристику разных популяций людей, но и устанавливать генетические связи между этими популяциями, а также степень их родства между собой [5, 14].

Результаты современных антропометрических исследований убедительно демонстрируют, что морфофизиологический статус человека претерпевает определенные изменения по сравнению с началом и серединой XX века. Несомненный интерес представляют многочисленные исследования половых различий постоянных зубов человека. Результаты проведенных исследований приобретают практическую значимость в клинике реставрационной стоматологии при моделирова-

нии (восстановлении) зубов, а также в практике судебно-медицинской экспертизы для идентификации личности по стоматологическому статусу. Несмотря на то что проблема идентификации непознанных трупов и живых лиц, розыска пропавших без вести людей за последнее время стала особенно актуальной в связи с участвовавшими случаями широкомасштабных катастроф природного (социального) значения, использование признаков половой принадлежности зубов судебными медиками недостаточно эффективно [15, 30].

Зубочелюстные аномалии (ЗЧА) являются причиной нарушения пропорций лица, способствуют формированию стабильных анатомо-функциональных нарушений органов и систем организма [11, 12, 13]. Одним из этиологических факторов в развитии ЗЧА является влияние филогенеза на формирование жевательного аппарата, в частности, неравномерная редукция элементов жевательной системы. Данное явление связано со сложными взаимодействиями макроорганизма и внешней среды, проявляющимися в тенденциях не только к повышению организации ЗЧС, но и к её редукции. На этапе эволюции отдельные элементы функциональной системы должны изменяться

согласованно. Редуцирование элементов ЗЧС с разной интенсивностью приводит к формированию аномалий вследствие несоответствия числа и величины зубов размерам челюстей. Наиболее выраженная по сравнению с зубами редукция альвеолярных отростков создает неблагоприятные условия для прорезывания зубов, причём довольно часто при этом возникает ретенция [3].

У современного человека эволюционная перестройка жевательного аппарата способствует увеличению числа ЗЧА [18]. Общий уровень редукции ЗЧС в пределах современного человечества варьирует несущественно, однако набор показателей редукции крайне многообразен. Различия одонтологических типов сложились за счет признаков, имеющих неодинаковое происхождение и давность. Существенное число признаков имеет в основе специфику хода редукционного процесса, свойственного всему человечеству, и носит название «редукционный комплекс» [16].

Редукционный комплекс включает в себя: редукцию бугорков, уменьшение абсолютных и относительных размеров зубов, тенденцию к исчезновению зубов, срастание корней, тенденцию к краудингу, сокращение ретромолярного пространства. Уменьшение размеров клыков относится к древнейшему редукционному сдвигу в эволюции человека, связанному с утерей защитной (нападающей) функции при переходе этой функции к руке. Дальнейшим этапом эволюции ЗЧС явились мезиодистальная редукция моляров и переход ключевой роли от второго к первому моляру [19, 25].

Результаты исследований зарубежных и отечественных авторов позволяют утверждать, что различные группы зубов обладают неодинаковой тенденцией к редукции. Согласно теории морфогенетических полей структура зубов определяется генным контролем, действующим как на всю ЗЧС, так и на отдельные группы зубов, образуя отдельные морфологические поля. Одни поля обладают широким спектром действия, а другие – имеют более ограниченные сферы влияния, определяя развитие признака в пределах одной группы зубов. Взаимодействие морфогенетических полей между собой подчинено сложным механизмам: одно поле может «наслаиваться» на смежное поле. При этом один класс зубов может сравниваться с соседним классом. Внутри группы зубов наблюдается зона наиболее интенсивного действия гена (полюс морфогенетического поля), где признак приобретает наиболее полное выражение. Находящиеся в этой зоне ключевые зубы имеют неизменную структуру и существенно меньше подвержены редукции в отличие от переменных зубов, находящихся на периферии морфогенетического поля. Наиболее часто полюс находится у медиальной границы каждого класса зубов, но иногда имеются и исключения (нижние резцы). Систематизация полученных

сведений объясняет наибольшую частоту адентии вторых верхних резцов, вторых премоляров и третьих моляров [20, 22].

К этиологическим признакам усиливающегося процесса редукции зубов относятся: общие изменения черепа; эволюция мозга человека под действием вертикального положения тела и развития речи; изменение структуры пищи; быстрое распространение кариеса [2, 7]. Неоднородная редукция элементов ЗЧС способствует развитию ЗЧА, в частности, более выраженная редукция альвеолярных отростков по сравнению с редукцией зубов приводит к краудингу и увеличению поражаемости их кариесом [1, 8].

Практическую направленность имеет интерес к изучению эволюционных изменений отдельных одонтологических признаков – лопатообразность резцов. Установлена временная изменчивость лингвального бугорка, выявляемого на верхних, нижних резцах и клыках. Так, лингвальный бугорок у неандертальцев достаточно часто сочетался с лопатообразностью резцов. В то же время у современного человека данный признак практически не распространён [23]. Достоверно установлено, что коэффициент растворимости поверхностного слоя эмали обладает большей вариабельностью у зубов, имеющих по сравнению с ключевыми зубами существенную склонность к редукции. Это свидетельствует о первичных микроструктурных и физико-химических изменениях эмали с последующим изменением величины (формы) коронки зуба вплоть до адентии [9, 10, 17]. Комплекс выявленных признаков позволяет утверждать, что продолжающаяся у современного человека эволюционная перестройка жевательного аппарата требует глубокого анализа закономерностей редукционного процесса для прогнозирования и адекватной профилактики патологических изменений ЗЧС.

В настоящее время установлена взаимосвязь размеров зубов с основными линейными параметрами зубочелюстных дуг [4, 27]. Расовые особенности и половой диморфизм постоянных зубов и зубных дуг достаточно информативно доказаны у пациентов-греков, обратившихся по поводу ортодонтического лечения [26]. Достоверно установлено, что у женщин зубы и размеры зубных дуг меньше, чем у мужчин. Обнаружены незначительные различия в распределении пяти форм соответственно полу. Однако результаты не показывали полового диморфизма при определении взаимосвязи размеров зубов с параметрами зубочелюстных дуг. Аргументировано, что размеры зубов в большей степени определяют форму дуги, чем пол пациента [21, 24, 29]. Данное принципиальное наблюдение побудило нас провести собственное исследование.

Морфологические различия формы, размеров нижних зубных дуг были представлены у пациентов Кореи и Северной Америки. Пациенты были

распределены на группы согласно форме дуги (конические, овальные и прямоугольные), чтобы сравнить частоту распределения трёх форм дуги между этническими группами по классификации Энгля. Клинические точки фиксации были рассчитаны для каждого зуба в соответствии с данными их толщины, и затем были сделаны четыре линейных и два пропорциональных измерения. Ширина дуги была значительно меньше у американцев, чем у пациентов из Кореи, но в глубине дуги не было различий. В группе корейцев чаще всего была прямоугольная форма дуги, в то время как в американской группе преобладала коническая. При перегруппировке пациентов по форме дуги у корейцев были больше и глубже, чем у американцев, в рамках каждого типа формы дуги [28]. Однако в приведенных исследованиях не указано, какие формы зубных дуг были исследованы, и не проводилось рандомизированное обследование с учетом типоразмеров зубных дуг, в частности, при нормо-, макро- и микродонтизме.

Установлены основные линейные параметры зубных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов в зависимости от размеров зубов, в частности при макродонтизме. Так, для микродонтизма постоянных зубов при их физиологической окклюзии характерен симптомокомплекс морфометрических параметров и взаимоотношений между отдельными зубами, группами зубов и антагонистами [6].

Проведённый системный анализ доступной научной литературы позволяет утверждать, что многие вопросы, связанные с определением форм и размеров зубных дуг, исследованы недостаточно полно и остаются спорными. Необходимо уточнение основных размеров зубочелюстных дуг в сагиттальном, трансверсальном и диагональном направлениях с учетом индивидуальных размеров зубов, несмотря на то что данному вопросу уделено достаточно серьезное внимание в мировой литературе.

Цель исследования – определение зависимости основных параметров зубных дуг мезогнатической формы от размеров постоянных зубов.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 363 человек с физиологической окклюзией постоянных зубов и мезогнатическим типом зубочелюстных дуг.

Тип зубных дуг определяли по предложенному нами индексу дуги, который рассчитывался как отношение глубины зубной дуги к ее ширине, измеряемой в области вторых постоянных моляров. Величина индекса от 0,71 до 0,77 характеризовала мезогнатический тип зубных дуг. При этом глубина зубной дуги (D) измерялась от срединной точки, расположенной между медиальными резцами по вестибулярной поверхности окклюзионного контура коронок по срединной линии челюсти до места пересечения последней с линией, которая соединяла точки, определяющие ширину зубной дуги в области клыков (D1-3) и вторых моляров (D1-7). Ширину зубной дуги измеряли между точками, расположенными на выпуклой части вестибулярного контура клыка (W3-W3) и вестибулярного дистального одонтомера второго моляра в окклюзионной норме (W7-W7).

Лонгитудинальная длина (L) зубных дуг рассчитывалась методом Nance как сумма мезиально-дистальных диаметров образующих ее зубов. Третьи моляры не учитывали в измерениях, так как они считаются наиболее переменными зубами человека.

Наиболее важным параметром зубных дуг считали величину фронтально-дистальной диагонали (FDD), которую измеряли от срединной точки, расположенной между медиальными резцами по вестибулярной поверхности окклюзионного контура коронок до точки, расположенной на выпуклой части вестибулярного контура клыка (FDD1-3) и вестибулярного дистального одонтомера второго моляра (FDD1-7) в окклюзионной норме. Диагональ измерялась как с правой, так и с левой стороны зубной дуги.

Для оценки размеров зубов использовался одонтометрический комплекс, включающий определение длины зубной дуги. Нормодонтной зубной системой считались верхние зубные дуги, длина которых со-

Таблица 1

Морфометрические параметры верхних зубных дуг людей с мезогнатией в зависимости от типа зубной системы (нормодонтной, макродонтной, микродонтной) (мм), (M±m)

Морфометрические параметры дуг	Размеры верхней зубной дуги с системой:		
	нормодонтной	макродонтной	микродонтной
Ширина (Wd3-3)	36,08± 0,59	37,28± 0,59	32,34 ± 0,53
Ширина (Wd7-7)	57,48±1,34	63,12±1,26	54,61±0,86
Глубина (Dd1-3)	9,39 ± 0,26	8,41 ± 0,29	7,88 ± 0,67
Глубина (Dd1-7)	43,48 ± 0,89	46,43 ± 0,89	39,06 ± 0,93
Диагональ (FDDd1-3)	20,34±0,32	20,45±0,32	17,99±0,64
Диагональ (FDDd1-7)	52,12±1,29	56,14±1,29	47,66±1,12
Индекс дуги (Ald1-7)	0,76±0,01	0,74±0,03	0,72±0,01

ставляла 108–118 мм. Сумма мезиально-дистальных диаметров коронок 14 зубов верхней челюсти более 119 мм расценивалась как макродонтная система. При микродонтизме сумма мезиально-дистальных диаметров коронок 14 зубов верхней челюсти составляла менее 107 мм. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием программ «Microsoft Excel XP», «Statistica 6.0» и включала описательную статистику, оценку достоверности различий по Стьюденту и корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Спирмена (r). Одновременно рассчитывали значения статистики непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При оценке достоверности отличий использовалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установленные результаты исследований показали, что у людей с мезогнатическими формами зубных дуг нормодонтизм определялся у 232 человек ($63,91 \pm 2,52\%$), у 66 человек ($18,18 \pm 2,02\%$) – макродонтизм и у 65 пациентов ($17,91 \pm 2,02\%$) – микродонтизм постоянных зубов.

Представленные данные одонтометрии, проведенные у лиц с мезогнатической нормодонтной системой, показали, что длина зубной дуги верхней челюсти по Nance, рассчитанная как сумма размеров зубов в мезиально-дистальном направ-

лении, составляла $113,14 \pm 2,73$ мм, а на нижней челюсти – $106,1 \pm 2,91$ мм.

Результаты измерения зубов у пациентов с мезогнатией и макродонтной системой показали, что длина зубной дуги по Nance, измеряемая как сумма размеров коронок верхних зубов в мезиально-дистальном направлении, была $122,46 \pm 2,97$ мм. На нижней челюсти указанная величина составляла $115,66 \pm 2,74$ мм, что было достоверно больше, чем у пациентов исследуемой группы с нормодонтной зубной системой.

Результаты измерения зубов у пациентов с мезогнатической микродонтной зубной системой показали, что у лиц исследуемой группы сумма ширины коронок 14 зубов (длина зубной дуги верхней челюсти по Nance) была равна $103,30 \pm 1,49$ мм. На нижней челюсти данный показатель составил $96,94 \pm 1,57$ мм, что было достоверно меньше, чем у людей исследуемой группы с нормодонтной зубной системой. Разница в длине зубной дуги в среднем составляла около 10 мм.

У всех пациентов с мезогнатическими формами зубных дуг индекс верхней дуги был в пределах $0,74 \pm 0,03$. В то же время данные проведенного обследования продемонстрировали, что базовые линейные параметры зубных дуг были достоверно больше на верхней челюсти у людей с макродонтизмом постоянных зубов. Наиболее



Рис. 1. Гипсовые модели верхних челюстей у людей с мезогнатическими формами зубных дуг при их нормодонтизме (а), макродонтизме (б) и микродонтизме (в)

Таблица 2

Морфометрические параметры нижних зубных дуг людей с мезогнатией в зависимости от размеров зубов (мм), ($M \pm m$)

Морфометрические параметры дуг	Размеры нижней зубной дуги с системой:		
	нормодонтной	макродонтной	микродонтной
Ширина (Wd3-3)	$27,22 \pm 0,87$	$28,81 \pm 0,87$	$24,33 \pm 0,47$
Ширина (Wd7-7)	$53,49 \pm 1,14$	$61,64 \pm 1,14$	$52,08 \pm 0,84$
Глубина (Dd1-3)	$6,33 \pm 0,27$	$6,54 \pm 0,27$	$4,41 \pm 0,38$
Глубина (Dd1-7)	$38,79 \pm 0,27$	$44,26 \pm 0,27$	$37,10 \pm 0,87$
Диагональ (FDDd1-3)	$15,01 \pm 1,22$	$15,82 \pm 1,22$	$12,94 \pm 0,53$
Диагональ (FDDd1-7)	$47,12 \pm 1,22$	$53,93 \pm 1,22$	$45,33 \pm 1,11$
Индекс дуги (Ald1-7)	$0,73 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,02$



Рис. 2. Гипсовые модели верхних челюстей у людей с мезогнатическими формами зубных дуг при их нормодонтизме (а), макродонтизме (б) и микродонтизме (в)

выраженной была разница диагональных размеров. Тем не менее диагонально-дентальный коэффициент, определяемый отношением суммы ширины коронок семи зубов полудуги к фронтально-дистальной диагонали свидетельствовал о соответствии размеров зубов параметрам зубных дуг. У людей с нормодонтной и микродонтной системами он составлял $1,08 \pm 0,01$, а при макродонтизме – $1,09 \pm 0,01$. Разница показателей была недостоверной и свидетельствовала о том, что диагонально-дентальный коэффициент является стабильным параметром, определяющим соответствие размеров зубов параметрам зубных дуг независимо от линейных размеров зубов.

У людей с макродонтизмом постоянных зубов ширина мезогнатических зубных дуг в области вторых моляров была достоверно больше, чем у людей с нормодонтными и, тем более, с микродонтными зубными системами. Такая же закономерность прослеживалась и при анализе сагиттальных размеров зубных дуг. Глубина верхней зубной дуги при макродонтизме составляла $46,43 \pm 0,89$ мм, а при микродонтизме – $39,06 \pm 0,93$ мм. Фотографии моделей верхних челюстей представлены на рисунке 1.

Длина зубной дуги по Nance на нижней челюсти у пациентов с мезогнатией и нормодонтной системой составляла $106,1 \pm 2,91$ мм; мезогнатией и макродонтной системой – $115,66 \pm 2,74$ мм, мезогнатией и микродонтной системой – $96,94 \pm 1,57$ мм.

Основные параметры зубных дуг нижней челюсти представлены в таблице 2.

Длина зубной дуги верхней челюсти у лиц группы сравнения с мезогнатической нормодонтной системой была в среднем на 7 мм больше, чем на нижней. Трансверсальные размеры зубной дуги в области клыков верхней челюсти превышали аналогичные параметры нижней челюсти почти на 9 мм. В области вторых постоянных моляров трансверсальные размеры зубной дуги верхней челюсти на 4 мм превышали те же параметры нижней челюсти. Сагиттальные размеры зубной дуги на верхней челюсти (глубина дуги) превыша-

ла величину глубины зубной дуги нижней челюсти на 4 мм. Диагональные размеры верхней челюсти превышали размеры фронтально-дистальной диагонали нижней челюсти на 5 мм.

Данные изучения линейных размеров зубной вестибулярной дуги верхней и нижней челюстей у пациентов группы сравнения с мезогнатической формой зубной дуги и макродонтной зубной системой показали, что основные линейные параметры зубных дуг были достоверно больше на верхней челюсти по сравнению с нижней. В то же время индекс дуги был в пределах $0,74 \pm 0,03$, что характеризовало мезогнатический тип зубных дуг.

Данные изучения основных линейных параметров зубной вестибулярной дуги верхней и нижней челюстей у пациентов группы сравнения с мезогнатической микродонтной зубной системой показали, что на верхней челюсти указанные параметры были больше, чем на нижней. В то же время индекс дуги был в пределах $0,73 \pm 0,02$, что характеризовало мезогнатический тип зубных дуг.

Достоверной разницы при исследовании основных параметров у мужчин и женщин нами не отмечено, поэтому данные обобщались. Предварительные исследования показали, что линейные параметры зубных дуг определяются, как правило, размерами зубов и в меньшей степени половым диморфизмом. Фотографии моделей нижних челюстей представлены на рисунке 2.

Таким образом, установлена зависимость основных линейных параметров мезогнатических зубных дуг от размеров постоянных зубов.

У людей с макродонтными зубными системами зубные дуги были достоверно шире и глубже, чем при микродонтизме.

Основные параметры зубочелюстных дуг определяются размерами постоянных зубов и в меньшей степени зависят от половых и расовых особенностей.

У людей с мезогнатическими формами зубных дуг встречаются нормодонтные, макродонтные и микродонтные зубные системы.

Результаты проведенного исследования планируется использовать для создания адекватной системы профилактики зубочелюстных аномалий, а также в качестве информационного материала для судебных медиков и антропологов.

По результатам оценки зависимости основных линейных параметров мезогнатических зубных дуг от размеров постоянных зубов обоснована разработка практических рекомендаций для использования в клинике ортодонтической и реставрационной стоматологии.

Перспективной задачей медицинской антропологии, по нашему мнению, является установление корреляционных связей между любыми составляющими структурно-функционального состояния организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аболмасов Н. Г. Ортодонтия / Н. Г. Аболмасов, Н. Н. Аболмасов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 433 с.
2. Алексеев В. П., Дебец Г. Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. – Москва, 1964. – 127 с.
3. Дистель В. А. Пособие по ортодонтии / В. А. Дистель, В. Г. Сунцов, В. Д. Вагнер. – М.: Медицинская книга, 2001. – 216 с.
4. Доменюк Д. А. Геометрически-графическая репродукция зубочелюстных дуг при физиологической окклюзии постоянных зубов / Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян, Т. С. Кочконян // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66). – С. 62–65.
5. Доменюк Д. А. Клиническая анатомия зубов и зубочелюстных сегментов / Д. А. Доменюк, Э. Г. Ведешина, С. В. Дмитриенко, А. С. Кочконян, Ю. С. Арутюнян, Т. С. Кочконян, Д. С. Дмитриенко. – Ставрополь: изд-во СтГМУ, 2015. – 210 с.
6. Доменюк Д. А. Морфометрический анализ формы верхних зубочелюстных дуг с физиологической окклюзией постоянных зубов / Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко, Э. Г. Ведешина, А. С. Кочконян, Д. С. Дмитриенко // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66). – С. 75–78.
7. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 37–40.
8. Доменюк Д. А. Оптимизация диагностики кариеса зубов у пациентов с зубочелюстными аномалиями на основе выявления прогностических факторов (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65). – С. 36–38.
9. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть I) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 2 (63). – С. 66–68.
10. Доменюк Д. А. Оценка корреляционных связей между электролитным составом и показателями местного иммунитета смешанной слюны у пациентов с аномалиями зубочелюстной системы (Часть II) / Д. А. Доменюк, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 63–66.
11. Доменюк Д. А. Применение амплитудно-визуальных и ультразвуковых исследований в совершенствовании диагностики аномалий зубочелюстной системы (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, Э. Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66). – С. 58–61.
12. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть I) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 3 (64). – С. 78–80.
13. Доменюк Д. А. Применение молекулярно-генетического метода для определения интенсивности морфофункциональных изменений у пациентов с зубочелюстной патологией (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, А. Г. Карслиева // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65). – С. 33–35.
14. Зубов А. А. Одонтология. – М., 1968. – 199 с.
15. Зубов А. А., Халдеева Н. И. Одонтология в современной антропологии. – М.: Наука, 1989. – 232 с.
16. Левченко Л. Т. О роли эпохальной изменчивости мозгового черепа в процессе редукции зубочелюстной системы // Вопросы антропологии. – 1978. – Вып. 59. – С. 148–153.
17. Леонтьев В. К., Левченко Л. Т., Дистель В. А. Особенности строения зубочелюстной системы резистентных и подверженных кариесу лиц // Этиология и патогенез основных стоматологических заболеваний. – М., 1977. – С. 42–46.
18. Персин Л. С. Ортодонтия. Диагностика и виды зубочелюстных аномалий – М.: Инженер, 1996. – 270 с.
19. Персин Л. С. Стоматология детского возраста / Л. С. Персин, В. М. Елизарова, С. В. Дьякова // Учебная литература для медицинских вузов. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – М.: «Медицина», 2006. – 640 с.
20. Хорошилкина, Ф. Я. Руководство по ортодонтии. – М.: Медицина, 2011. – 221 с.
21. Anadi P. Shovel-shaped incisors among the negroes of Andaman Islands // Man India. – 1972. – Vol. 52. № 3. – P. 121–123.
22. Baume R. M., Crawford M. N. Discrete dental traits in four Tlaxcaltecan Mexican populations // Ibid. – 1978. – Vol. 49. № 3. – P. 351–359.
23. Bhasin M. K., Sharma Ashok, Singh J. P., Walter H. Morphological and metric dental study on Indians // Z. morph. anthrop. – 1985. – V. 76. № 1. – P. 77–90.
24. Brown T., Abbot A. H., Burgess V. B. Longitudinal study of dental arch relationships in Australian aborigines with reference to alternate auspation // Amer. j. phys. anthrop. – 1987. – V. 72. № 1. – P. 49–57.
25. Cattaneo C., Butti A. C., Bernini S., Biagi R., Salvato A. Comparative evaluation of the group of teeth with the best prediction value in the mixed dentition analysis // Eur. j. paediatr. dent. – 2010. – Mar. № 11 (1). – P. 23–29.
26. Haralabakis N. B., Sifakakis I., Papagrigorakis M., Papadakis G. The correlation of sexual dimorphism in tooth size and arch form // World. j. orthod. – 2006 Fall. – № 7 (3). – P. 254–260.

27. Hussein K. W., Rajion Z. A., Hassan R., Noor S. N. Variations in tooth size and arch dimensions in Malay schoolchildren // Aust. orthod. j. – 2009. – Nov. № 25 (2). – P. 163–168.

28. Kook Y. A., Nojima K., Moon H. B., McLaughlin R. P., Sinclair P. M. Comparison of arch forms between Korean and North American white populations // Am. j. orthod. dentofacial orthop. – 2004 – № 126. – P. 680–686.

29. Lee S. J., Lee S., Lim J., Park H. J., Wheeler T. T. Method to classify dental arch forms // Am. j. orthod. dentofacial orthop. – 2011. – Jul. № 140 (1). – P. 87–96.

30. Woelfel J. B. Dental anatomy its correlation with dental health service philadelphia. – 1984. – 390 p.

Поступила 25.05.2015

Е. Н. ЖУЛЕВ, В. Д. ТРОШИН, Н. В. ТИУНОВА

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СТОМАЛГИИ

Кафедра терапевтической, ортопедической стоматологии и ортодонтии, неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «НиЖГМА Минздрава России», Россия, 603005, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 20а

На основе информационно-структурной теории боли и клинико-физиологических исследований рассмотрены особенности патогенеза хронической стомалгии, выделены клинико-патогенетические варианты хронических стомалгий: соматогенные (ноцицептивные), неврогенные (невропатические), психогенные и дисрегуляторно-интегративные.

Ключевые слова: хроническая стомалгия, клинико-патогенетические варианты, ноциогенные зоны.

E. N. ZHULEV, V. D. TROSHIN, N. V. TIUNOVA

PATHOGENETIC ASPECTS OF A CHRONIC STOMALGIYA

Department of therapeutic, orthopedic and orthodontic dentistry, neurology, neurosurgery and medical genetic, Nizhny Novgorod state medical academy, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minina street, 20a

Based on the information-structural theories of pain and clinical and physiological studies have examined the pathogenesis of chronic stomalgia, selected clinical and pathogenetic variants of chronic stomalgia: somatogenic (nociceptive), neurogenic (neuropathic), and psychogenic dysregulation and integrative.

Key words: chronic stomalgia, clinical and pathogenetic variants of chronic stomalgia, nociogenic regions.

Введение

В свете современных воззрений болевые синдромы подразделяются на острые и хронические.

Острая орофациальная боль (ОФБ) – это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов при нарушении целостности орофациальной зоны. Длительность острой ОФБ определяется временем восстановления поврежденных тканей и обычно не превышает 3 месяцев, боль хорошо купируется анальгетиками [1]. Нередко острая ОФБ переходит в хроническую, которая длится более 3 месяцев. Главным отличием острой ОФБ от хронической является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. В последние годы хроническая боль рассматривается не как синдром, а как отдельная нозология (болезнь). В стоматологии хронические стомалгии следует

определить в виде стомалгической болезни. Ее формирование и поддержание зависят в большей степени от комплекса психологических факторов, нежели от характера и интенсивности периферического ноцицептивного воздействия. Хроническая боль может сохраняться после завершения процессов заживления, т. е. существовать вне зависимости от наличия ноцицептивного воздействия. Хроническая боль не купируется анальгетиками и часто приводит к психологической и социальной дезадаптации пациентов и снижению качества их жизни.

Важное значение для успешного лечения боли имеет определение ее патогенеза.

В Нижегородской государственной медицинской академии разработана информационно-структурная теория боли [4]. В соответствии с данной теорией боль – это психонейрофизиологическое (интегративное) состояние организма, возникающее вследствие болевых (ноциальных) кодов, формирующихся в периферической и центральной

ной нервной системы в результате воздействия сверхсильных повреждающих стрессоров, вызывающих функционально-органические изменения органов и тканей.

Цель исследования – рассмотреть патогенетические аспекты хронической стомалгии.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 150 больных с диагнозом «стомалгия». Всем больным проводились клиничко-неврологическое, клиничко-стоматологическое, клиничко-алгогическое, нейрофизиологическое, клиничко-психологическое исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе наблюдения за больными выявлялись динамика болевого синдрома и взаимосвязь с ноциогенными зонами. Под ноциогенными зонами (НЗ) понимаются структуры, в которых генерируется ноциальный код. С информационно-структурной точки зрения хронизация боли связана с миграцией НЗ из соматических тканей в нервную.

Хронические болевые синдромы подразделяются на три основные группы: ноцицептивные, невропатические и психогенные. Болевые синдромы, возникающие вследствие активации периферических болевых рецепторов – ноцицепторов при воспалении, ишемии, повреждении тканей, относят к ноцицептивной боли. Невропатическая боль возникает вследствие повреждения или дисфункции структур периферической и/или центральной нервной системы на различных уровнях, что поддерживается нарушениями обработки сенсорной информации в нервной системе [3, 5]. Особую группу составляют психогенные болевые синдромы, которые могут возникать вне зависимости от соматических, висцеральных или нейрональных повреждений и в большей степени определяются психологическими и социальными факторами. Одним из механизмов формирования такого типа болей является обусловленное эмоциональными факторами рефлекторное напряжение мышц и сосудов, приводящее к развитию болезненного дискомфорта.

В практике невролога и стоматолога встречаются болевые синдромы, в клинической картине которых наблюдаются симптомы как ноцицептивной, так и невропатической боли: дисрегуляторно-интегративная боль. У этой категории больных дисрегуляторные процессы распространяются не только на уровни сенсорно-алгической системы, но и затрагиваются организмальные общие регулирующие механизмы. В этих случаях патофизиологические механизмы следует определить как дисрегуляторно-полисистемные, а патологический процесс определять в виде дисрегуляторной алгической болезни.

Таким образом, на основании патогенеза и клиники следует подразделять алгические болезни на 4 основные группы: соматогенные (ноцицептивные), неврогенные (невропатические), психогенные и дисрегуляторно-интегративные.

При клиничко-физиологическом анализе дисрегуляторной стомалгической болезни в сенсорно-алгической системе патологической детерминантой ноциогенной зоной выступают психическая и ноцицептивная сферы. При этом могут вовлекаться и другие уровни (НЗ) алгической системы.

Важно подчеркнуть, что психика имеет доминирующее значение в формировании клиничко-стоматологических проявлений. При этом основное значение следует отдавать следовым реакциям в патологии сенсорно-алгической системы [2]. В клинике стомалгической болезни у всех больных имели место патологические процессы зубочелюстной системы в анамнезе (субклиническая стадия), но возникновение стрессовых состояний приводило к «оживлению» следовых реакций и формированию дисрегуляторной болезни.

Хронизация стомалгии обусловлена миграцией НЗ в ноцицептивную систему. Хроническая боль – это постоянная работа ноцицептивной сенсорно-алгической системы.

Явная корреляция отсутствия острой, простреливающей боли и максимальной распространенности гипоанальгезии отмечалась при устранении ноциогенной зоны. Большое число зон простреливающей боли может быть также и при гипоанальгезии. Это позволяет сделать вывод о том, что ноциогенным зонам свойственен механизм миграции по путям афферентации к коре головного мозга. Такая миграция ноциогенной зоны называется афферентной, за счет нее формируются ноциогенные зоны 1–6-го порядка. Существует также и обратная миграция (эфферентная), когда формирование первичной ноциогенной зоны имеет место в коре головного мозга.

Этот механизм следует объяснять эфферентной миграцией ноциогенной зоны, т. е. с ноциогенной зоны высшего уровня наблюдается миграция в первичную ноциогенную зону, которая имела место в анамнезе. Патофизиологические процессы в НЗ определяются в виде периферической и центральной сенситизации. В начале, при поражении ноциогенной зоны 1-го порядка, нейронная активность генерируется не в поврежденной ноциогенной зоне, а в нейронах высшего порядка. Такой механизм наблюдается при формировании фантомных болей, когда нейроны высшего уровня спонтанно активизируются при потере афферентной импульсации от нейронов первого порядка, в процессе функционально-структурных выключений ноциогенных зон ноцицептивного (экстеропрприоцептивного) и нейрогенного (аксон, корешок, ганглий, ствол, кора

головного мозга) типов открытого нами явления миграции ноциогенных зон в соматосенсорной системе организма человека.

Явление миграции НЗ – процесс интегративно-динамический и включает в себя афферентные и эфферентные каналы трансмиссии, сегментарные и надсегментарные структуры, региональные, корпоральные и висцеральные системы. В частности, в процессе анализа соматосенсорной боли выявляется взаимосвязь миграции НЗ с состоянием нейро- и гемодинамики мозга.

Установлено не известное ранее явление миграции ноциогенной зоны в соматосенсорной системе человека, заключающееся в том, что ноциальный код из ноциогенной зоны (соматические ткани туловища и внутренних органов) распространяется в ноциогенные структуры периферической и центральной нервной системы по ноциативной системе (каналы прямой и обратной афферентации), формируя ноциогенные зоны различного порядка. На основе открытого явления миграции ноциогенной зоны разработана система регионально-интегративной терапии и профилактики стомалгий. При возникновении ноциогенной зоны в ноциогенных структурах

целесообразно инвазивно или неинвазивно включать их с помощью нейромодуляции. При формировании ноциогенной зоны в недоступных структурах нервной системы необходимо использовать различные методы нейрофармакотерапии и нейромодуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов А. Б. Боль: патогенез и методы лечения / А. Б. Данилов, Ал. Б. Данилов // Российский журнал боли. – 2010. – № 2. – С. 35–36.
2. Дизрегуляторная патология нервной системы / Под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М.: МИА, 2009. – 512 с.
3. Кукушкин М. Л. Общая патология боли / М. Л. Кукушкин, Н. Н. Хитров. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.
4. Назаров В. М. Информационные механизмы и принципы лечения боли: Учебное пособие / В. М. Назаров, В. Д. Трошин. – Нижний Новгород: издательство НижГМА, 2001. – 40 с.
5. Merskey H. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / prepared by International association for the study of pain, task force of taxonomy. – 2nd ed. / H. Merskey, N. Bogduk. – Seattle: IASP Press, 1994. – 222 p.

Поступила 28.06.2015

А. К. ИОРДАНИШВИЛИ¹, А. Г. СЛУГИНА², Н. В. ЛАПИНА³, А. А. СЕРИКОВ⁴

ПРИЧИНЫ УТРАТЫ ЗУБОВ У ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹Кафедра ортопедической стоматологии

Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова,
Россия, 193015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: spb-mfs@mail.ru;

²лаборатория возрастной клинической патологии

Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии,
Россия, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3. E-mail: ibg@gerontology.ru;

³Кубанский государственный медицинский университет,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: mdgrey@bk.ru;

⁴кафедра челюстно-лицевой хирургии

Военно-медицинской академии и стоматологии имени С. М. Кирова,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6;
тел. +79818978358. E-mail: fbvmeda@rambler.ru

В работе представлены результаты клинического исследования первичных медицинских документов стоматологической поликлиники 8470 человек (3613 мужчин и 4857 женщин) в возрасте от 22 до 93 лет с целью изучения причин удаления естественных зубов. Пациенты, которым было удалено 10 597 зубов по различным причинам, были разделены по возрасту и полу. Установлены возрастные особенности утраты зубов, которые не зависели от пола. За одно посещение врача стоматолога-хирурга люди пожилого и старческого возраста удаляют соответственно 1,31 и 1,95 зуба. Сведения имеют значение для организаторов стоматологической помощи, врачей-стоматологов, а также специалистов по геронтологии и гериатрии.

Ключевые слова: причины утраты зубов, возрастные особенности, одонтогенные воспалительные заболевания, дистопия, ретенция.

¹Department of prosthetic dentistry Northwestern state medical university I. I. Mechnikov, Russia, 193015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. E-mail: spb-mfs@mail.ru;

²clinical pathology laboratory of age St. Petersburg institute bioregulation and gerontology, Russia, 197110, St. Petersburg, pr. Dynamo, 3/ E-mail: ibg@gerontology.ru;

³Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar, str. Sedina, 4. E-mail: mdgrey@bk.ru;

⁴department of maxillofacial surgery and dentistry Military medical academy S. M. Kirov, Russia, 194044, St. Petersburg, ul. Acad. Lebedev, 6; tel. +79818978358. E-mail: fbvmeda@rambler.ru

The paper presents the results of a clinical study of primary medical documents dental clinic 8470 people (3613 men and 4857 women) aged 22 to 93 years in order to study the causes of the removal of natural teeth. Patients who had teeth removed 10 597, for various reasons, were divided by age and sex. Established age particularly the loss of teeth, which are not dependent on gender. During one visit to the dentist-surgeon people elderly are removed, respectively, 1.31 and 1.95 of the tooth. Information relevant to the organizers of dental care, dentists and specialists in gerontology and geriatrics.

Key words: causes of tooth loss, age features, odontogenic inflammatory diseases, dystopia retention.

В структуре населения Российской Федерации и развитых стран мира увеличивается доля людей пожилого и старческого возраста. Это требует реализации комплексных решений, главным образом медицинского характера, которые необходимы для обеспечения высокого медицинского и социального уровня и качества жизни пожилых и старых людей [1, 3, 5, 10]. Следует также отметить, что постарение населения Российской Федерации, безусловно, увеличивает распространённость основных стоматологических заболеваний среди лиц старших возрастных групп [2, 3, 6, 8, 11].

В современной отечественной и зарубежной медицинской литературе практически отсутствуют сведения о причинах удаления зубов у взрослых людей разных возрастных групп. Вместе с тем эти сведения важны для реализации концепции по сохранению стоматологического здоровья лиц старших возрастных групп, так как наличие зубов у лиц пожилого и старческого возраста обеспечивается их сохранностью и своевременностью лечения в молодом и среднем возрасте [4, 7, 9]. Важно также подчеркнуть, что клиницистами практически не проводился анализ причин удаления зубов у лиц молодого, среднего, пожилого и старческого возраста, что важно для выявления возрастных особенностей при изучении абсолютных и относительных показаний к проведению операции удаления зуба у взрослого человека.

Цель настоящего клинического исследования заключалась в изучении причин утраты зубов у взрослых людей разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

В ходе клинического исследования проведено изучение первичной медицинской документации

8470 пациентов (3613 (42,66%) мужчин и 4857 (57,34%) женщин) в возрасте от 22 до 93 лет. Среди этих людей было 886 (10,46%) человек молодого возраста (354 мужчины и 532 женщины, которым было удалено 917 зубов). Людей среднего возраста было 4435 (52,36%) человек, в том числе 2118 мужчин и 2317 женщин. Людям среднего возраста было удалено 4796 зубов (таблица).

Среди людей пожилого возраста (1973 (23,29%) человека), которым было удалено 2596 зубов, было 699 мужчин и 1274 женщины. Люди старческого возраста, которым было удалено 2288 зубов, составляли 1176 (13,89%) человек; среди них было 442 мужчины и 734 женщины. При анализе первичной медицинской документации анализировали причины удаления зубов, определяли показатель количества удаленных зубов за одно посещение с учетом возраста и пола. При проведении статистической обработки данных, которые были внесены в электронные таблицы «Excel», математико-статистическая обработка выполнена с использованием программы «Statistica for Windows» версии 7.0. Достоверным признавалось различие при критерии достоверности (t) не менее 2, что соответствует безошибочному прогнозу в 95,5% и вероятности ошибки не более 0,05.

Результаты исследования

Всего взрослым пациентам разных возрастных групп было удалено 10 597 зубов (рисунок 1), в том числе людям молодого возраста – 917 (8,65%), среднего возраста – 4796 (45,26%), пожилого и старческого возраста соответственно 2596 (24,5%) и 2288 (21,59%).

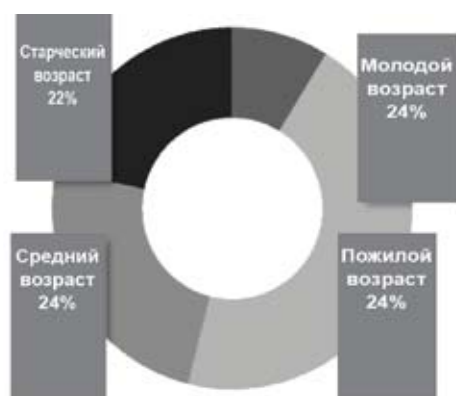
Пациентам молодого возраста (886 человек) было удалено 917 зубов, в том числе 376 зубов

Распределение первичной медицинской документации с учетом пола и возраста пациентов, n

Пол	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст	Старческий возраст	Всего
Мужчины	354	2118	699	1176	4347
Женщины	532	2317	1274	442	4565
Итого	886	4435	1973	1618	8912

у мужчин и 541 зуб – у женщин. Анализ причин удаления зубов у лиц молодого возраста показал, что независимо от пола основной причиной утраты зубов являлся острый гнойный одонтогенный периостит челюстей, который послужил причиной удаления зубов в 46,38% случаев (419 зубов, в том числе 186 – у мужчин и 233 – у женщин). Также часто люди молодого возраста удаляли зубы по поводу обострившегося хронического пародонтита (в 24,86% случаев; удалено 228 зубов, в том числе у мужчин – 86, у женщин – 142) и воспалительных процессов, обусловленных ретенцией и (или) дистопией зубов, а именно в 11,67% случаев (удалено 107 зубов, в том числе 46 зубов у мужчин и 61 зуб – у женщин). Значительно реже причиной удаления зубов в молодом возрасте был острый одонтогенный остеомиелит челюстей (1,85% случаев, удалено 17 зубов, в том числе

9 у мужчин и 8 – у женщин). Хронический пародонтит явился причиной удаления зубов у лиц молодого возраста в 7,19% случаев (удалено 66 зубов, в том числе 25 – у мужчин и 41 – у женщин). По ортодонтическим показаниям в молодом возрасте было удалено 33 зуба (3,6%), в том числе 9 зубов у мужчин и 24 зуба – у женщин. Патология пародонта послужила причиной удаления зубов у лиц молодого возраста в 1,55% случаев. По поводу хронического пародонтита было удалено 8 (0,08%) зубов, в том числе 2 – у мужчин и 6 – у женщин, а обострение пародонтита (абсцедирование) послужило причиной удаления 13 (1,42%) зубов, в том числе 1 зуба – у мужчины и 12 зубов – у женщин. Острый (обострившийся) пульпит явился причиной утраты зубов в молодом возрасте в 1,85% случаев. По этой причине было удалено 17 зубов, в том числе 5 – у мужчин и 12 – у женщин. В 1,1% случаев



а



б

Рис. 1. Распределение удаленных зубов по возрасту пациентов, % (а) и с учетом пола, n (б)



Рис. 2. Причины удаления зубов у людей молодого возраста, %

причиной утраты зубов в молодом возрасте явилась травма лица. В связи с травмами лица было удалено 10 зубов, в том числе 8 – у мужчин и 2 – у женщин. Таким образом, люди молодого возраста за одно посещение удаляли 1,03, в том числе мужчины – 1,06, а женщины – 1,02 (рис. 2).

Пациентам среднего возраста (4435 человек) было удалено 4796 зубов, в том числе 2209 – у мужчин и 2587 – у женщин. Анализ причин удаления зубов у лиц среднего возраста показал, что причины были схожи с таковыми у лиц молодого возраста. Так, независимо от пола основной причиной утраты зубов в среднем возрасте являлся острый гнойный одонтогенный периостит челюстей, который послужил причиной удаления зубов в 44,97% случаев (2157 зубов, в том числе 1102 – у мужчин и 1055 – у женщин). Также часто люди среднего возраста удаляли зубы по поводу обострившегося хронического пародонтита (в 28,11% случаев; удалено 1348 зубов, в том числе у мужчин – 731, у женщин – 617), реже – по поводу воспалительных процессов, обусловленных ретенцией и (или) дистопией зубов, а именно в 0,9% случаев (удалено 43 зуба, в том числе 12 – у мужчин и 31 – у женщин). Хронический пародонтит у лиц среднего возраста послужил причиной утраты зубов в 7,19% случаев, а именно было удалено 345 зубов, в том

числе у мужчин – 76, у женщин – 269. Так же редко в среднем возрасте причиной удаления зубов был острый одонтогенный остеомиелит челюстей (0,31% случаев, удалено 15 зубов, в том числе 13 – у мужчин и 2 – у женщин). В связи с ортопедическим стоматологическим лечением было удалено в среднем возрасте 8 (0,16%) зубов, в том числе 4 – у мужчин и 4 – у женщин. По ортодонтическим показаниям в среднем возрасте было удалено 15 зубов (0,31%), в том числе 2 зуба – у мужчин и 13 – у женщин. Хроническая патология пародонта (пародонтит) послужила причиной удаления зубов у лиц среднего возраста в 2,65% случаев. По поводу хронического пародонтита было удалено 127 зубов, в том числе 33 – у мужчин и 94 – у женщин. Острый (обострившийся) пульпит явился причиной утраты зубов в среднем возрасте в 0,2% случаев. По этой причине было удалено 9 зубов, в том числе 4 – у мужчин и 5 – у женщин. В 0,4% случаев причиной утраты зубов в среднем возрасте явилась травма лица. В связи с травмами лица было удалено 19 (0,4%) зубов, в том числе 17 – у мужчин и 2 – у женщин. Таким образом, люди среднего возраста за одно посещение удаляли 1,09 зуба, в том числе мужчины – 1,04, а женщины – 1,12 (рис. 3).

Пациентам пожилого возраста (1972 человека) было удалено 2596 зубов, в том числе 925 –

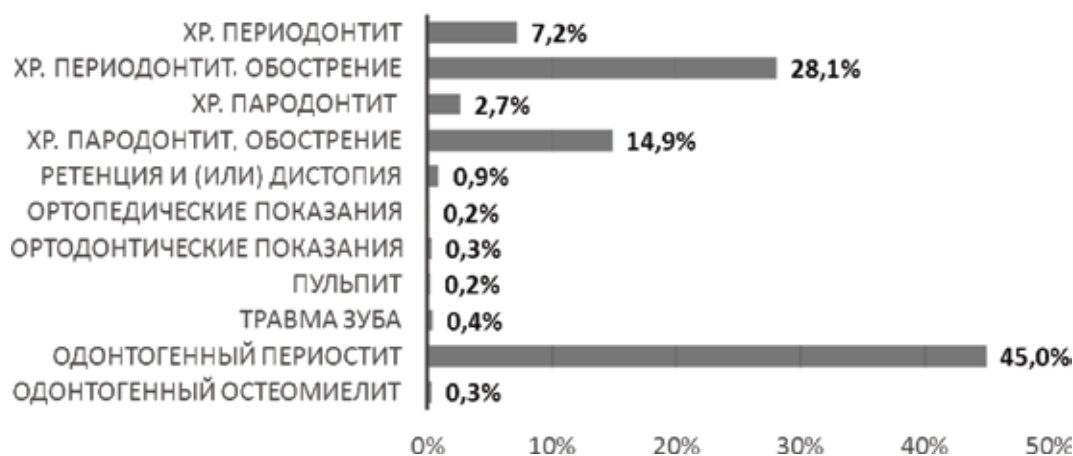


Рис. 3. Причины удаления зубов у людей среднего возраста, %

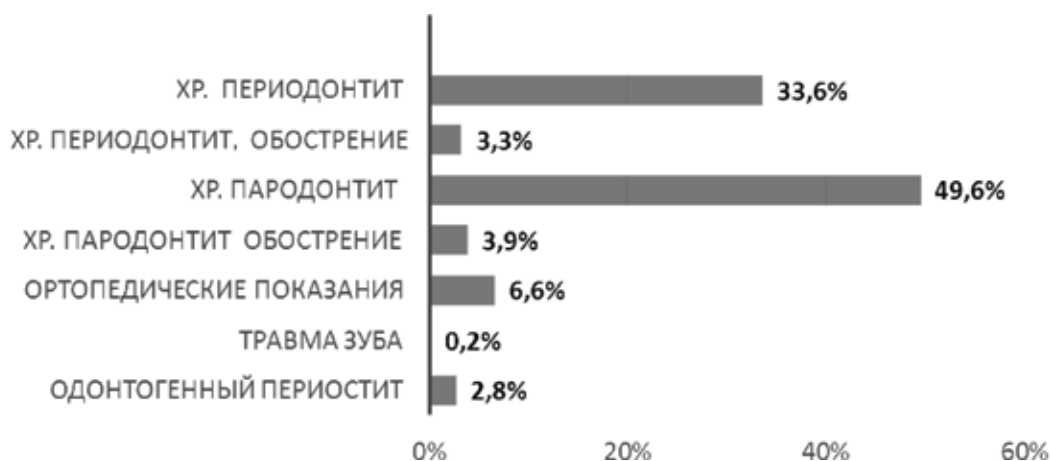


Рис. 4. Причины удаления зубов у людей пожилого возраста, %

у мужчин и 1671 – у женщин. Анализ причин удаления зубов у лиц пожилого возраста показал, что причины были различны у лиц молодого и среднего возраста, которые удаляли зубы. В основном в связи с острыми или обострившимися воспалительными заболеваниями. Люди старших возрастных групп чаще удаляли зубы при подготовке полости рта к протезированию зубов. Так, независимо от пола основной причиной утраты зубов в пожилом возрасте являлись хронический пародонтит (49,58% случаев; удалено 1287 зубов, у мужчин – 461, у женщин – 826), а также хронический периодонтит – 33,63% случаев (удалено

зависимо от пола основной причиной утраты зубов в старческом возрасте являлись хронический пародонтит (49,56% случаев; удалено 1134 зубов, у мужчин – 282, у женщин – 852), а также хронический периодонтит – 27,05% случаев (удалено 619 зубов, в том числе у мужчин – 182, у женщин – 437). По ортопедическим показаниям, то есть в связи с проведением рационального зубного протезирования, было удалено 218 зубов (9,53% случаев), в том числе 95 – у мужчин и 123 – у женщин. Острый гнойный одонтогенный периостит челюстей послужил причиной удаления зубов в старческом возрасте в 0,9% случаев (удалено



Рис. 5. Причины удаления зубов у людей старческого возраста, %

873 зуба, в том числе у мужчин – 218, у женщин – 655). По ортопедическим показаниям, то есть в связи с проведением рационального зубного протезирования, было удалено 172 зуба (6,62% случаев), в том числе 96 – у мужчин и 76 – у женщин. Острый гнойный одонтогенный периостит челюстей послужил причиной удаления зубов в пожилом возрасте в 2,81% случаев (удалено 73 зуба, у мужчин – 61, у женщин – 12). По поводу обострившегося хронического периодонтита в пожилом возрасте было удалено 85 (3,27%) зубов, в том числе 30 у мужчин и 55 – у женщин. Обострение пародонтита в пожилом возрасте послужило причиной удаления зубов в 3,89% случаев (101 зуб, из них 55 – у мужчин и 46 – у женщин). В связи с травмами лица было удалено 5 (0,2%) зубов, в том числе 4 – у мужчин и 1 – у женщин. Таким образом, люди пожилого возраста за одно посещение удаляли 1,31 зуба, в том числе мужчины – 1,32, а женщины – 1,31 (рис. 4).

Пациентам старческого возраста (1176 человек) было удалено 2288 зубов, в том числе 675 – у мужчин и 1613 – у женщин. Анализ причин удаления зубов у лиц старческого возраста показал, что причины схожи с таковыми у лиц пожилого возраста. Люди старческого возраста, как и пожилого возраста, чаще удаляли зубы при подготовке полости рта к протезированию. Так, неза-

висимо от пола основной причиной утраты зубов в старческом возрасте являлись хронический пародонтит (49,56% случаев; удалено 1134 зубов, у мужчин – 282, у женщин – 852), а также хронический периодонтит – 27,05% случаев (удалено 619 зубов, в том числе у мужчин – 182, у женщин – 437). По ортопедическим показаниям, то есть в связи с проведением рационального зубного протезирования, было удалено 218 зубов (9,53% случаев), в том числе 95 – у мужчин и 123 – у женщин. Острый гнойный одонтогенный периостит челюстей послужил причиной удаления зубов в старческом возрасте в 0,9% случаев (удалено

Заключение

Проведенное клиническое исследование позволило установить возрастные особенности утраты зубов, которые с учётом возрастной группы не зависели от пола. Установлено, что люди молодого и среднего возраста обращаются за удалением зубов в связи с острыми или обострившимися основными стоматологическими заболеваниями (77,46% и 88,79% случаев соответственно) и за одно посещение удаляют соответственно 1,03 и 1,09 зуба. У людей молодого возраста основными причинами утраты зубов являлись острый одонтогенный периостит челюстей (46,38% случаев), обострившийся хронический периодонтит (24,86%), а также воспалительные процессы челюстей, обусловлен-

ные дистопией и (или) ретенцией зубов – 11,67% случаев. Люди среднего возраста удаляют зубы в связи с острым гнойным одонтогенным ограниченным периоститом (44,97%), обострившимся хроническим пародонтитом (28,11%), а также по поводу обострения пародонтита (14,8% случаев). Люди пожилого и старческого возраста в основном удаляют зубы в связи с проведением санационных мероприятий перед зубным протезированием по поводу хронических стоматологических заболеваний, а именно хронического пародонтита – в 49,58% и 49,56% случаев соответственно, хронического периодонтита – в 33,63% и 27,05% случаев соответственно, а также по ортопедическим показаниям – в 6,62% и 9,53% случаев соответственно. За одно посещение врача стоматолога-хирурга люди пожилого и старческого возраста удаляют соответственно 1,31 и 1,95 зуба. Полагаем, что полученные сведения имеют теоретическое и прикладное значение для организаторов стоматологической помощи, врачей-стоматологов, а также специалистов по геронтологии и гериатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иорданишвили А. К. Клиническая ортопедическая стоматология. – М.: МедПресс, 2007. – 242 с.
2. Иорданишвили А. К. Геронтостоматология. – СПб: изд-во «Человек», 2015. – 214 с.
3. Иорданишвили А. К., Бобунов Д. Н. Клинико-организационные аспекты стоматологического ортопедического лечения и его осложнений. – СПб: изд-во «Человек», 2015. – 136 с.
4. Иорданишвили А. К., Гайворонская М. Г., Солдатова Л. Н., Сериков А. А., Подберезкина Л. А., Пономарев А. А. Оклюзионно-

обусловленные заболевания жевательного аппарата (понятие и распространенность у взрослого человека) // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2013. – № 3. – С. 39–43.

5. Иорданишвили А. К., Веретенко Е. А., Сериков А. А., Балин Д. В., Лобейко В. В. Полная утрата зубов у взрослого человека: возрастные особенности, распространенность, нуждаемость в лечении и клиническая картина // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2014. – № 4. – С. 81–84.

6. Иорданишвили А. К., Веретенко Е. А., Балин Д. В. Оценка эффективности стоматологической реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с полной утратой зубов // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 2014. – № 4. – С. 123–126.

7. Иорданишвили А. К., Веретенко Е. А., Солдатова Л. Н., Лобейко В. В., Балин Д. В., Либих Д. А. Влияние метода фиксации полных съемных протезов на эффективность пользования и психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста // Институт стоматологии. – 2014. – № 4 (65). – С. 28–34.

8. Al-Zarea B. K. Oral health knowledge of periodontal disease among university students // International journal of dentistry. – 2013. – Vol. 3. – P. 2–3.

9. Sokol D. The hardest thing: admitting error // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. 3085.

10. Van Winkelhoff A. J. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain / A. J. van Winkelhoff M., Sanz, D. Herrera, A. Oteo // J. clin. periodontol. – 2005. – Vol. 32. – P. 893–898.

11. Varjavand N. Changes in intern attitudes toward medical error and disclosure / N. Varjavand, L. Bachegowda, E. Gracely, D. Novack // Med. educ. – 2012. – Vol. 46. – P. 668–677.

Поступила 06.07.2015

В. А. КОРОЛЕВ, М. О. МАКАРОВА, А. А. МАКАРОВ

РАЗВИТИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОГО КРИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кафедра терапии Балтийского федерального университета им. И. Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14;
тел. +79781325846. E-mail: Marinacardio@rambler.ru; korolew71@yandex.ru

Обследованы больные с ишемической болезнью сердца (ИБС) длительностью заболевания от нескольких месяцев до нескольких лет. Обследован 51 больной ИБС, находящийся под амбулаторно-поликлиническим наблюдением. Среди обследованных больных были 32 больных со стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов, 3 больных с нестабильной стенокардией, 11 больных с фибрилляцией предсердий, у 3 больных были желудочковые экстрасистолы и тахикардия, атриовентрикулярные блокады 3-й степени выявлены у 2 больных. У большинства больных обнаружены сердечная недостаточность 2А стадии – 35 человек и артериальная гипертензия 3-й стадии – у 44 больных. Индекс массы тела (ИМТ) был выше 30 кг/м². Средний возраст больных – 65 лет. Состояние углеводного обмена у больных контролировали путем определения уровня HbA1c иммунохимическим методом и уровня глюкозы плазмы натощак глюкозоксидазным способом.

Обнаружено, что средний уровень глюкозы крови натощак (ГКН) составил 6,24±0,27 ммоль/л. При этом средний уровень гликированного гемоглобина (ГГ) был 5,95±0,21%. Среднее значение индекса массы тела составило 30,07±4,15 кг/м². У большинства обследуемых уровень липопротеидов низкой плотности был выше 2,6 ммоль/л (100 мг/дл). У 17 обследованных больных уровень липопротеидов высокой плотности был выше 1,3 ммоль/л

(50 мг/дл). У 16 больных уровень триглицеридов был выше 1,7 ммоль/л (150 мг/дл). У 8 больных из 15 обследуемых был повышен уровень С-реактивного белка. Уровни ГХН и ГГ коррелировали с уровнем аспартат-трансаминазы. Изменения в содержании общего холестерина сыворотки крови и триглицеридов зависели от изменений в содержании ГГ.

Сделан вывод о том, что у больных с ИБС преобладают метаболические нарушения, проявляющиеся дисгликемией, дислипидемией и ожирением, что утяжеляет течение основных форм заболевания.

Ключевые слова: гипергликемический криз, гликированный гемоглобин, дислипидемия.

V. A. KOROLEV, M. O. MAKAROVA, A. A. MAKAROV

THE EVALUATION OF HYPERGLYCEMIC CRISES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Department of therapy Immanuel Kant, baltic federal university,

Russia, 236041, Kaliningrad, str. Alexander Nevsky, 14;

tel. +79781325846. E-mail: Marinacardio@rambler.ru; korolew71@yandex.ru

The patients with Ischemic heart disease (IHD) who were ill since a few months till a few years have been checked-up.

Fifty one patient suffering from IHD who were dispensary polyclinic treated have been medically examined. Among the examined patients there were 32 ill people with stenocardia tension of the 1st and 2nd functional classes, 3 persons with unstable stenocardia, 11 patients with auricular fibrillation, 3 patients were with ventricular premature beats and tachycardia, atrioventricular blocks of the 3rd degree were also found in 2 patients. The majority of ill people were revealed as cardiac failure patients of 2A stage – 35 patients, as well as arterial hypertension of the 3rd stage in 44 people. Body mass index (BMI) was more than 30 kg/m². An average age of ill people was 65 years. The condition of carbohydrate exchange in the people who were ill was controlled by way of determining the HbA_{1c} by immunochemical method and the level of an empty stomach glucose plasm – by glucose oxidase way. It has been found out that an average level of blood glucose came up to 6,24±0,27 mmol/l. In this case an average value of glycated haemoglobin was registered as 5,95± 0,21%. An average value as for body weight Index was 30,07±4,15 kg/m². The majority of the people radically checked had the level of low thickness lipoproteins higher than 2,6 mmol/l (100 mg/dl). Seventeen medically checked people manifested the level of high thickness lipoproteins that was more than 1.3 mmol/l (50 mg/dl). Sixteen patients had triglyceride level more than 1.7 mmol/l (150 mg/dl). Eight people out of fifteen checked up manifested an increased level of C-reactive albumen. The level of blood glucose and glycated haemoglobin was correlated with the level of aspartate transaminase. Alterations in the content of common cholesterol of blood serum for the value of 52,9%, triglycerides- for the value of 17,2% depended upon the alterations in the content of glycated haemoglobin. The conclusion has been made that ischemic heart disease patients reveal dominating metabolic disturbances, reflect disglycemia, dislipidemia as well as obesity and all that radically aggravates the major diseases processes.

Key words: hyperglycemic crisis, glycohemoglobin, dyslipidemia.

Введение

Мониторинг гликемического статуса является краеугольным камнем проблемы диабета. Об этом свидетельствуют данные крупных проспективных исследований [4].

Гипергликемический криз (ГК) проявляется классическими симптомами сахарного диабета (СД) и повышением уровня глюкозы выше 200 мг/дл или 11 ммоль/л и является одним из проявлений этого заболевания. Зачастую ГК сопровождается развитием комы [8]. Однако в литературе обнаружены единичные данные по оценке ГК у больных с отсутствием явного СД (данный термин является верификацией манифестного СД [2]). У таких людей ГК обнаруживается при уровне HbA_{1c} более 6,5% [5]. В этом же исследовании показано, что из всех больных, имеющих ГК, у трети отсутствуют анамнестические данные о диабете. То есть один из трех больных с диагностированным ГК не имеет явного СД.

Цель настоящей работы – оценить состояние углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при проведении инвазивного вмешательства и без него.

Материалы и методы исследования

Обследован 51 больной ИБС, находящийся под амбулаторно-поликлиническим наблюдением. Среди обследованных были 32 больных со стенокардией напряжения 1-го и 2-го функциональных классов, 3 больных с нестабильной стенокардией, 11 больных с фибрилляцией предсердий, у 3 больных были желудочковые экстрасистолы и тахикардия, атриовентрикулярные блокады 3-й степени выявлены у 2 больных. У большинства больных обнаружены сердечная недостаточность 2А стадии – 35 человек и артериальная гипертензия 3-й стадии – у 44 больных. Индекс массы тела (ИМТ) был выше 30 кг/м². Средний возраст больных – 65 лет. Состояние у-

леводного обмена у больных контролировали путем определения уровня HbA1c иммунохимическим методом и уровня глюкозы плазмы натощак глюкозооксидазным способом. Метаболический статус оценивали путем определения основных показателей белкового, жирового и других обменов. Из анамнеза известно, что у 16 обследованных больных в различные сроки было проведено инвазивное вмешательство в виде аортокоронарного шунтирования (АКШ) и стентирования. Для статистической обработки полученных результатов применяли программу «SPSS 20,0».

Результаты исследования

В таблице 1 представлены основные показатели состояния углеводного, белкового, жирового обменов у больных ИБС. У обследованных больных отмечалось повышение уровня гликемии плазмы натощак (рис. 1). Уровень глюкозы крови составил в среднем $6,24 \pm 1,91$ ммоль/л и у 34 больных был выше 5,6 ммоль/л, из которых у 12 обследуемых был выше 7,0 ммоль/л. Увеличение содержания HbA1c у 33 обследуемых в среднем составило $5,95 \pm 1,22\%$. В то же время у 5 больных

оно было выше 6,5%, достигая при этом цифр 10,3% (рис. 2). Отмечалось также повышение уровней показателей липидного обмена: общего холестерина крови до $5,58 \pm 0,22$ и триглицеридов до $1,61 \pm 0,14$ ммоль/л соответственно. Наблюдалось повышение и других метаболических показателей, например, содержания креатинина до 92 мкмоль/л (нормальными цифрами креатинина крови считали уровень до 88 мкмоль/л). Особо следует отметить увеличение индекса массы тела. Обнаружено заметное увеличение индекса массы тела: $30,07 \pm 4,17$ кг/м² (рис. 3). Мы обратили внимание на незначительное повышение маркера воспаления С-реактивного белка.

Следует отметить наличие достоверной корреляционной связи между уровнем HbA1c и основными показателями липидного обмена. Так, выявлялась достоверная корреляционная связь между уровнями HbA1c и общего холестерина сыворотки крови – корреляция Пирсона $r=0,484$, $p=0,004$. Особо следует отметить зависимость между уровнями HbA1c и содержанием триглицеридов. При этом обнаружена как корреляционная, так и регрессионная связь между этими показате-

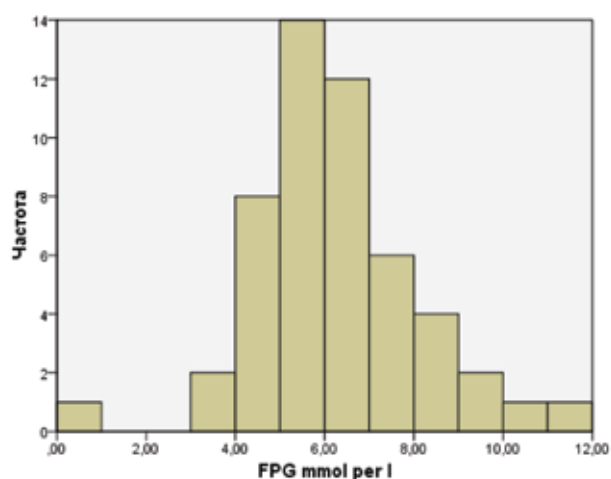


Рис. 1. Распределение уровня глюкозы плазмы натощак

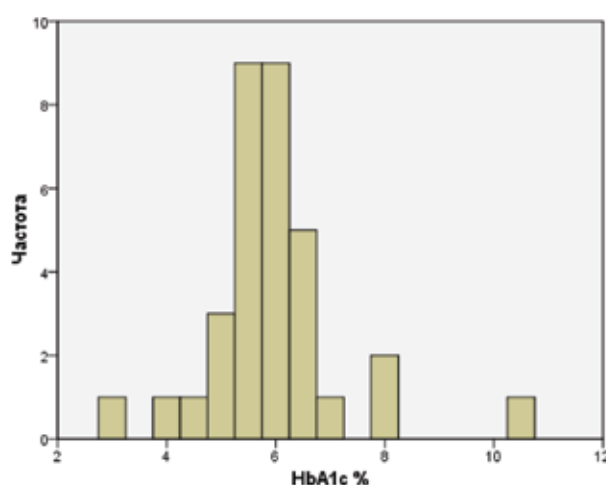


Рис. 2. Распределение уровня HbA1c

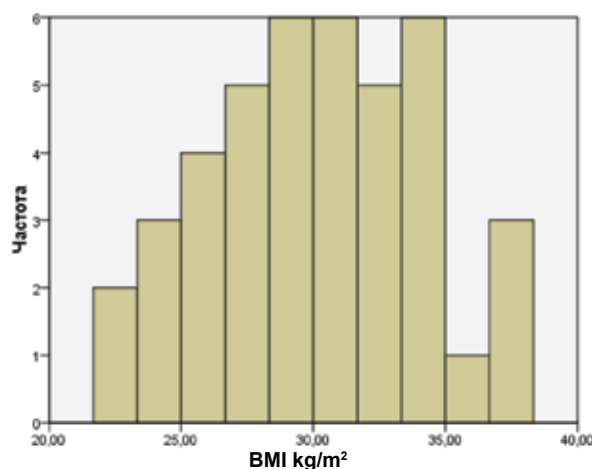


Рис. 3. Распределение уровня ИМТ

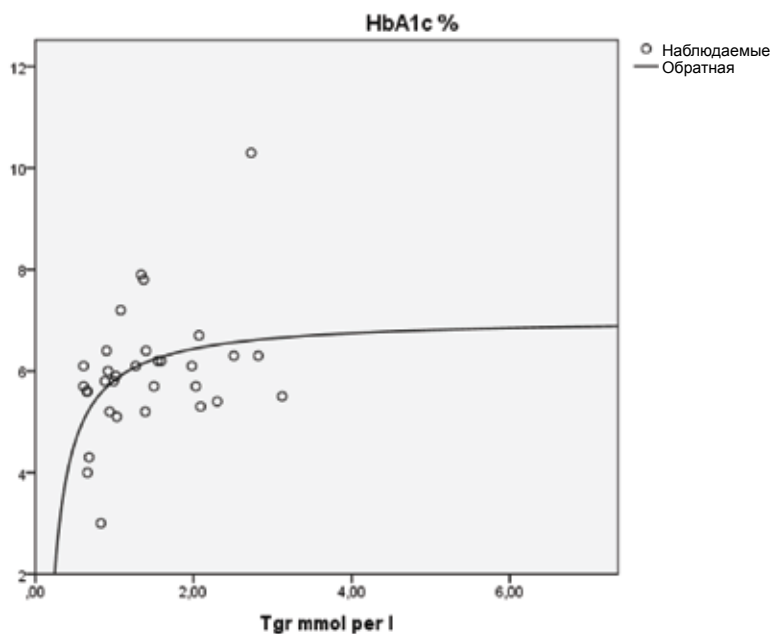


Рис. 4. Зависимость (обратная регрессия) $R^2=0,168$, $p=0,02$ между уровнями HbA1c и триглицеридов крови

Таблица 1

**Основные клинико-лабораторные показатели
у больных с ишемической болезнью сердца**

Клинико-лабораторные показатели	Количество	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее		Стандартное отклонение
Гликированный гемоглобин, %	33	3	10	5,95	0,213	1,22
Гликемия плазмы натощак, ммоль/л	51	3,80	11,70	6,24	0,27	1,91
Общий холестерин сыворотки крови, ммоль/л	51	3,20	10,90	5,58	0,22	1,59
Триглицериды, ммоль/л	48	0,61	6,11	1,61	1,42	0,98
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	50	0,63	2,10	1,27	0,05	0,38
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	50	1,90	5,30	3,68	0,15	1,03
Общий белок сыворотки крови, г/л	51	62	88	66,16	2,46	17,54
Уровень креатинина крови, мкмоль/л	51	66	168	92,59	2,53	18,04
Уровень мочевой кислоты крови, ммоль/л	44	84	541	317,96	16,67	110,55
Общий билирубин сыворотки крови, мкмоль/чл	51	8,17	35	14,1	0,98	7,00
Прямой билирубин, мкмоль/чл	45	0,70	11,90	3,14	0,42	2,83
Непрямой билирубин, мкмоль/чл	45	7,40	24,10	12,15	0,51	3,42
АСТ (Ед/л)	51	14	131	26,83	2,93	20,90
АЛТ (Ед/л)	49	14	103	28,1	2,22	15,54
С-реактивный белок	16	0,9	13,2	5,59	0,98	3,91
Рост, см	51	152	188	69,61	4,95	35,33
Масса, кг	42	53	117	167,14	1,31	8,52

Уровни основных лабораторных показателей у больных ИБС с проведенным инвазивным вмешательством и без оперативного вмешательства.

Лабораторные показатели	Проведенное инвазивное вмешательство	Без инвазивного вмешательства
HbA1c, %	6,87	5,66
Гл. сыв., ммоль/л	7,44	5,42
ОХС, ммоль/л	5,56	5,58
ТГ, ммоль/л	1,9	1,48
ЛПВП, ммоль/л	1,11	1,33
ЛПНП, ммоль/л	3,35	3,78
ОБ, г/л	69,4	70,7
Креат., ммоль/л	94,2	91,37
Общ. бил., мкмоль/чл	320,62	309,3
Пр. бил., мкмоль/чл	2,57	3,56
Непр. бил., мкмоль/чл	12,26	12,09
АСТ, ммоль/л	29,4	24,4
АЛТ, ммоль/л	28,14	27,17

лями. Корреляция Пирсона $r=0,377$, $p=0,033$ и обратная функция $y=1/1+30 \cdot x$ ($R^2=0,168$ $p=0,02$, F набл. 6,050) (рис. 4).

У больных с ИБС, у которых было проведено инвазивное вмешательство, обнаружено повышение уровней HbA1c и глюкозы плазмы натощак по сравнению с больными, у которых оперативное вмешательство не проводилось (табл. 2). Обнаружено также повышение некоторых показателей обменных процессов в организме. Уровень триглицеридов у больных с проведенным аортокоронарным шунтированием был выше, чем у больных без оперативного вмешательства. Отмечалось также повышение уровней мочевой кислоты и ИМТ у первой группы обследуемых. Следует отметить также некоторое увеличение уровня креатинина в первой группе больных, т. е. после проведенного оперативного вмешательства по сравнению с группой больных без АКШ.

Обсуждение

При обследовании пациентов среднего возраста с сахарным диабетом 2-го типа, имеющих в анамнезе осложненный и неосложненный инфаркт миокарда, приступы нестабильной стенокардии (в течение активного лечения, 3–7 лет), включая впервые возникшую стенокардию, проведение коронарной реваскуляризации, обнаружено, что повышение глюкозы крови является модифицирующим риск-фактором развития ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Повышение натощаковой гликемии в оральном глюкозотолерантном тесте или HbA1c является риском для сердечно-сосудистой смерти. Большинство сердечно-сосудистых смертей (66%) наступает

у тех, кто очевидно здоров и не имеет диабета, но кто имеет HbA1c более 6% [11]. Повышенный уровень глюкозы может уменьшить ацетилхолин-опосредованную вазодилатацию дозозависимым образом. Селективное нарушение рецепт-опосредованного эндотелийзависимого сосудистого расслабления и накопление вазоконстрикторных факторов были продемонстрированы в нормальной аорте крысы после 6-часовой экспозиции повышенной концентрации глюкозы [10]. Подтверждением этого положения были данные некоторых наших исследований. У большинства больных глюкозотоксичность проявлялась повышением уровней HbA1c и глюкозы плазмы натощак. У больных, перенесших инвазивное вмешательство в виде аортокоронарного шунтирования, стентирования, отмечалось существенное увеличение уровней HbA1c и гликемии крови натощак по сравнению с больными, у которых инвазивное вмешательство не было проведено. Уровень общего холестерина сыворотки был выше в первой группе по сравнению со второй. О более выраженных метаболических сдвигах у больных с проведенным АКШ и стентированием свидетельствовали и более высокие цифры индекса массы тела по сравнению с группой больных без инвазивного вмешательства. В то же время у больных с проведенным АКШ наблюдались более низкие цифры азотемии по сравнению со второй группой обследованных. Эти результаты также соответствовали данным современной литературы, свидетельствующим о повышении глюкозотоксичности при инвазивных вмешательствах на сердце и сосудах. Имеющиеся метаболические нарушения, которые преобладают у больных с инвазивными вмешательствами, проявляются более высокими

цифрами глюкозы крови, HbA1c, уровня триглицеридов, общего холестерина сыворотки и уровня креатинина крови по сравнению с больными без инвазивного вмешательства. Эти данные согласуются с результатами других исследований [7], свидетельствующих о повышенном риске неблагоприятного исхода кардиохирургической патологии. В связи с этим предложена программа обучения больных, направленная на снижение массы тела перед предстоящим кардиохирургическим вмешательством.

Было показано, что риск развития новых сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа обусловлен влиянием специфических для диабета факторов риска: длительности заболевания, уровня HbA1c, наличия ретино- и нефропатии. Общепопуляционные факторы: возраст и наличие ожирения – также имеют важное значение при прогнозировании кардиоваскулярных событий в течение года. В структуре сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа преобладали ИБС в сочетании с ишемическим инсультом и/или заболеванием периферических артерий, которые сопряжены с длительностью диабета, состоянием углеводного обмена, наличием ретино- и нефропатий, при этом сохраняют свою значимость наличие ожирения, АГ и возраст. В структуре сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2-го типа преобладает ишемическая болезнь сердца [1]. Для определения риска кардиоваскулярных событий у больных СД 2-го типа наибольшее значение имеют: возраст пациента, систолическое артериальное давление, длительность диабета, HbA1c и уровень С-реактивного белка [3]. В одном из последних исследований показано, что тщательный гликемический контроль ассоциируется с существенным снижением кардиоваскулярного риска у пожилых мужчин. Это подтверждено в наших исследованиях повышением основных показателей гомеостаза глюкозы как у всех больных ИБС, так и у больных, перенесших реваскуляризацию. Обнаруженное нами повышение уровня креатинина крови у больных после проведенного кардиохирургического вмешательства соответствует данным литературы. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что даже незначительное транзитное нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови ассоциируется с резким увеличением летальности после инвазивных вмешательств на сердце [9].

Таким образом, у больных с ИБС преобладают метаболические нарушения, проявляющиеся

дисгликемией, повышением уровня HbA1c и глюкозы крови, дислипидемией и ожирением. Эти нарушения утяжеляют течение основных форм ИБС и особенно выражены у больных с проведенными кардиохирургическими вмешательствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка эффективности длительной низкодозовой терапии аторвастатином в профилактике макрососудистых осложнений у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа / Г. А. Батрак, С. Е. Мясоедова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9. № 3. – С. 68–72.
2. Ефимов А. С., Зуева Н. А., Тронько Н. Д., Скробонская Н. А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. – К.: Медкнига, 2007. – 360 с.
3. Коньшова М. С., Починка И. Г., Стронгин Л. Г. Сравнительная оценка показателей состояния углеводного обмена у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа // Материалы всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология 2010». – М., 2010. – С. 69.
4. American diabetes association. Tests of glycemia on diabetes // Diabetes care. – 2004. – Vol. 27. Suppl 1. – P. 91–93.
5. Chou W., Chung M., Wang H. et al. Clinical characteristics of hyperglycemic crises in patients without history of diabetes // J. diab. invest. – 2014. – V. 5 (6). – P. 657–662.
6. Gerstein H. C., Miller M. E., Ismail-Beigi F., Largav J., McDonald C., Lochnan N. A., Booth G. L. Accord study group. effects in intensive glycaemic controls on ischaemic heart disease: analysis of data from the randomized, controlled ACCORD trial // Lancet. – 2014. – V. 384 (9958). – P. 1936–1941.
7. Gofuchowska A., Rębowska E., Drygas W., Jegier A. The metabolic risk in males with ischaemic heart disease and participation in ambulatory comprehensive cardiac rehabilitation // Kardiologia pol. – 2015. – Mar. № 12. doi: 10. 5603/KP. a2015. 0052. [Epub ahead of print].
8. Kitabchi A. E., Umpierrez G. U., Miles J. M., Fisher J. N. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes // Diabetes care. – 2009. – V. 32 (7). – P. 1335–1343.
9. Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M., Bachmann L. M., Druml W., Bauer P., Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // J. am. soc. nephrol. – 2004. – Vol. 15 (6). – P. 1597–605.
10. Sciacqua A., Andreozzi F., Perticoni M. et al. Altered glucose metabolism and vascular function. In: Diabetes and cardiovascular disease / Edited by Giuseppe M. C. Rosano. – Abington, 2005. – 90 p.
11. Wood D. A., Kotseva K. Epidemiology of dysglycemia, diabetes and cardiovascular disease. In: Diabetes and cardiovascular disease / Edited by Giuseppe M. C. Rosano. – Abington, 2005. – P. 3–12.

Поступила 08.07.2015

СТАТУС ЭПИДЕРМИСА ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТОВ «РАДИЕСС» И «ЛЮМИНЕРА»

¹Кафедра гистологии с эмбриологией

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 262-72-71. E-mail: fomevg@mail.ru;

²ООО «МЕРЦ ФАРМ»,

Россия, 123317, г. Москва, Пресненская наб., 10, корп. С. E-mail: Julia_Blatt@mail.ru

В эксперименте изучены изменения, происходящие в эпидермисе кожи после инъекции препаратов «радиесс» и «люминера». Препараты вводили интрадермально, оценку результатов проводили на 2, 4 и 16-й неделях эксперимента для препарата «радиесс» и на 2-й и 16 неделе для препарата «люминера». Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Вейгерту и Ван-Гизону, для избирательного обнаружения ДНК использовали реакцию Фельгена. Распределение суммарного белка изучали в препаратах, окрашенных амидо-черным при pH 2,2, а катионного белка при pH 8,2. Проведена морфометрия ядер дифференцированных слоев эпидермиса, и дана оценка их оптической плотности. Показано, что введение филлеров приводит к увеличению толщины эпидермиса более чем в 1,5 раза. Зона герминативного компартмента увеличивает митотическую активность эпителиоцитов. Клетки зернистого слоя наращивают темп синтеза белков, обладающих катионным зарядом. Выявленные изменения индуцируются функциональным статусом ДНК ядер клеток дифференцированных слоев эпидермиса.

Ключевые слова: кристаллы гидроксиапатита, препарат «радиесс», люминера, эпидермис, филлер.

G. M. MOGILNAYA¹, E. V. FOMICHEVA¹, Yu. E. BLATT²

STATUS EPIDERMIS IN INTRODUKTION OF THE DRUG «RADIESSE» AND «LUMINAIRE»

¹Department of histology and embryology Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. (861) 262-72-71. E-mail: fomevg@mail.ru;

²«Merz Farma»,

Russia, 123317, Moskva, Presnenskaya nab. 10, bloc C. E-mail: Julia_Blatt@mail.ru

Changes occurring which took place in epidermis skin after injection drugs «radiesse» and «luminaire» are analyzed in the experiment. Preparations introduced endodermal evaluation results conducted at 2, 4 and 16 weeks experiment to drug «radiesse» and at 2 and 16 weeks to drug «luminaire». Slices stained hematoxylin and eosin, by Weigert and Van-Gieson for selective detection DNA used reaction Feulgen. Distribution of total protein studied in preparations stained amido – black at pH 2.2, and cationic at pH 8.2. Spended the morphometry of cores were differentiated in layers epidermis and given assessment their optical density. It is shown that the introduction of fillers lead to increase thickness epidermis more than 1.5. The zone of germinative compartment increases mitotic activity in epithelial cells. Cells of granular layer increasing temp of protein synthesis having cationic charge. Revealed changes induced status DNA cell nuclei differentiated layers epidermis.

Key words: crystals hydroxyapatite drug «radiesse», luminaire, the epidermis, filler.

Современная косметология имеет на вооружении несколько категорий филлеров, среди которых типизируется группа веществ, стимулирующих продукцию коллагена. Особенностью таких филлеров (радиесс и люминера) следует считать присутствие в их составе кристаллов гидроксиапатита. При этом наиболее известным является радиесс, который зарекомендовал себя как непирогенный, когезивный, субдермальный препарат, не обладающий токсичностью и мутагенностью [1, 2, 3]. Обзор литературы, посвященной этому филлеру, со всей очевидностью показал, что

главной темой исследований радиесса является изучение его влияния исключительно на ткани дермы с описанием ответной реакции экстрацеллюлярного матрикса и фибробластов [4, 5]. При этом описывают несколько механизмов активации неколлагенеза: растяжение фибробластов, локальная деструкция клеток при введении филлера и возрастание концентрации цитокинов. Все это в конечном итоге активирует фибробласты и запускает процесс неколлагенеза. Вместе с тем результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что после инъекции

упомянутых филлеров при внешнем осмотре кожи часто наблюдается очень хороший, связанный с улучшением статуса эпидермиса косметический эффект.

Настоящее исследование посвящено изучению влияния препаратов «радиесс» и «люминера» на морфологический статус эпидермиса кожи.

Материалы и методы

Для изучения морфологических изменений в зоне инъекции препаратов «радиесс» и «люминера» поставлены серии экспериментов *in vivo*. Объектом исследования послужили беспородные крысы-самцы весом 200–250 г (ветеринарный сертификат 247 № 0136638) в количестве 48 особей. Препарат вводили интрадермально в объеме 0,05 мл в заднюю часть шеи (холку) всем экспериментальным животным одновременно. Оценку результатов проводили через 2, 4 и 16 недель для препарата «радиесс» и на 2-й и 16-й неделях для препарата «люминера». Группе интактных животных (фоновый контроль) вводили стерильный физиологический раствор в той же дозе. Для морфологического изучения использовали кусочки кожи с заделкой материала в парафин по общепринятой методике. Окраску срезов проводили гематоксилином и эозином, по Вейгерту, а также по Ван-Гизону. Для избирательного обнаружения ДНК использовали реакцию Фельгена [6]. Полученные микропрепараты подвергали компьютерной морфометрии с использованием стандартизированных микрофотографий в формате TIF, полученных с помощью цифровой камеры для микроскопии DCM 310 с разрешением 3 мегапиксела, смонтированной на микроскопе «МБИ-6». Анализ полученных изображений проводили с помощью компьютерной программы «Scion Image» фирмы «Scion Corporation», сертифицированной в 2000 г. National institute of health (США). Измерению подвергали диаметры ядер эпителиоцитов эпидермиса шиповатого и зернистого слоев, толщину эпидермиса, а также оптическую плотность ядер эпителиоцитов, окрашенных по Фельгену (гидролиз в 5 н HCL при 20° C). В ядрах измеряли два диаметральных диаметра с последующим расчетом индекса ядерной симметрии (ИЯС) по формуле $ИЯС = d_{max} : d_{min}$, где d_{max} – больший из измеренных диаметров, а d_{min} – меньший. Так как определение абсолютных размеров ядер эпителиоцитов и толщины эпидермиса не входило в задачу исследования, измерения проводили в условных единицах (усл. ед.), предлагаемых программой «Scion Image», которые соответствуют количеству пикселей компьютерного монитора в измеряемом отрезке. Оптическую плотность ядер эпителиоцитов измеряли виртуальным зондом постоянных размеров с использованием параметра «optical densiti» программы «Scion Image».

Распределение суммарного белка изучали визуально в препаратах, окрашенных амидо-черным при pH 2,2, а катионного белка тем же красителем при pH 8,2 [6]. Все цифровые данные подвергались статистической обработке методами вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel».

Полученные результаты и их обсуждение

У контрольных животных изучение микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, по Вейгерту, а также по Ван-Гизону, не выявило существенных различий. При этом эпидермис достаточно тонкий, с четко дифференцированными зонами: базальной, шиповатой, зернистой и роговой (рис. 1). При выявлении суммарного белка в окраске амидо-черным pH 2,2 весь пласт окрашивается интенсивно и диффузно, деление на слои отсутствует. При окрашивании этим же красителем, но при pH 8,2 с выявлением катионного белка отчетливо видно снижение интенсивности реакции в клетках герминативной зоны по сравнению с амидо-черным pH 2,2.

Спустя 2 недели после инъекции радиесса в препарате видны участки эпидермиса, где дерма обычной структуры, и участки, где дерма заполнена микросферами с кристаллами гидроксиапатита. Последние собраны в виде групп, регионарные кровеносные сосуды заполнены эритроцитами, часть волокон дермы деформирована. Эпидермис в зоне эксперимента существенно не изменен – это типичной толщины пласт с герминативной зоной и с одним слоем диффузно и базофильно окрашенных зернистых клеток, а также с тонким оксифильным роговым слоем. При окрашивании амидо-черным pH 2,2 сохраняется диффузная окраска всего пласта, а при избирательном выявлении катионных белков при pH 8,2 четко типизируется зернистый слой. Результаты изучения эпидермиса на участках инъекции препарата «люминера» спустя 2 недели показали общность морфологии пласта и характера распределения в нем суммарного и катионного белков.

Через 4 недели после инъекции радиесса конгломераты, сформированные микросферами, сохраняются, между ними отчетливо видны коллагеновые фибриллы в виде оксифильно окрашенных волокон. Дерма обнаруживает присутствие большого числа фибробластов. В этот же период, соответствующий 4 неделям эксперимента, над участком, заполненным микросферами, при окраске гематоксилином и эозином отмечается утолщение эпидермиса, при этом ядра клеток базального слоя выглядят четко структурированными. Число клеток в составе герминативного компартмента нарастает. Утолщение эпидермиса связано также и с увеличением числа клеточных рядов в составе зернистого слоя, который пред-

ставлен уже 2–3 рядами. Роговой слой четко дифференцируется и окрашивается оксифильно. При выявлении катионного белка амидо-черным pH 8,2 в зоне эпидермиса отчетливо дифференцируется зернистый слой – в виде интенсивно окрашенных клеток с большим числом гранул.

На 16-й неделе эксперимента микросферы препарата «радиесс» сохраняют групповое расположение, но число микросфер в составе этих групп снижено. С учетом изменения размеров микросфер, а к этому сроку они действительно уменьшаются, можно предположить, что здесь имеет место ферментативный остеолит с высвобождением фосфатных ионов, которые могут влиять на местный гомеостаз. В этих условиях и регистрируется изменение морфологического статуса эпидермиса, который увеличивает число клеточных рядов в ростковой зоне. Этот компартмент насчитывает до 5–6 клеточных рядов с увеличением размеров и самих клеток. Наибольший интерес представляют клетки зернистого слоя, где происходит увеличение и числа их клеточных рядов (до 3), и количества кератогиалиновых гранул в составе этих клеток (рис. 2А). Последние

избирательно окрашиваются при выявлении катионного белка при pH 8,2. Отмечается некоторое утолщение самого рогового слоя.

Спустя 16 недель после использования препарата «люминера» эпидермис был изучен над участком с сохранившимися местами микросферами. При окраске гематоксилином и эозином отчетливо видно утолщение эпителиального пласта за счет увеличения рядов клеток в составе герминативного компартмента (до 4 рядов), увеличивается и число клеток зернистого слоя. Клетки здесь крупные, уплотненные и содержат большое количество базофильно окрашенных гранул (рис. 2Б). Последние окрашиваются и при избирательном обнаружении катионного белка при pH 8,2.

Результаты изучения морфометрических параметров ядер дифференцированных слоев эпидермиса показали, что спустя 2 недели после инъекции препарата «радиесс» клетки базального слоя увеличивают размер ядер по сравнению с контролем. При этом максимальный диаметр этих ядер в среднем составляет $20,5 \pm 0,87$ усл. ед., тогда как в контроле такой параметр оказался равным $12,7 \pm 0,47$ усл. ед., и эти различия были

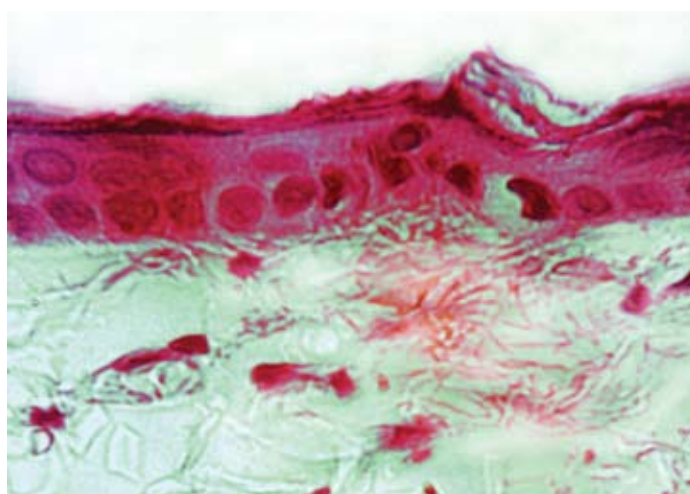
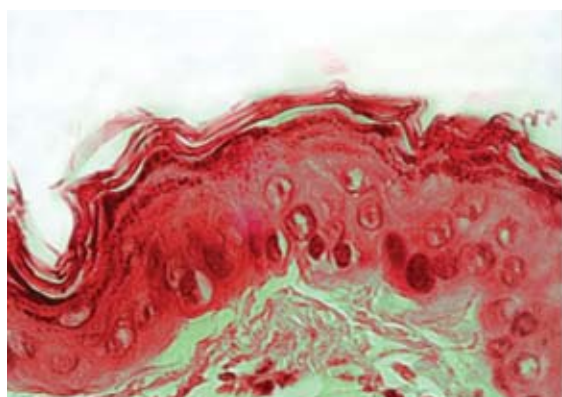
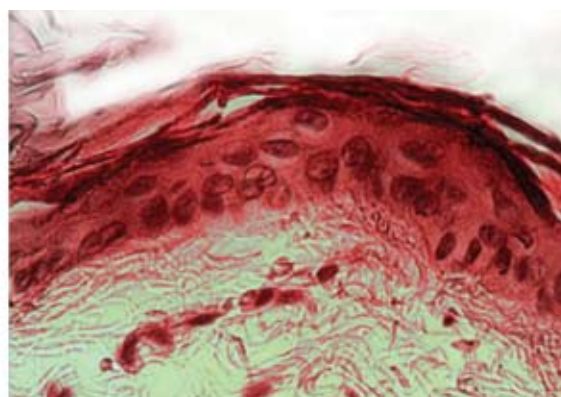


Рис. 1. Эпидермис в контрольной группе. Окраска по Ван-Гизону (об.20х; ок.7х)



А



Б

Рис. 2. Эпидермис под зоной локализации препарата «радиесс» (А) и препарата «люминера» (Б). Окраска по Ван-Гизону (об.20х; ок.7х)

статистически достоверны ($p < 0,001$). Сопоставление показателя соотношения диаметров ядер для клеток базального слоя контроля и после введения препарата «радиесс» не обнаружило различий. Средняя оптическая плотность ядер клеток базального слоя эпидермиса для контрольной группы оказалась равной $90,7 \pm 4,39$, тогда как в ядрах этих же клеток в зоне введения препарата «радиесс» оптическая плотность оказалась в 2 раза ($46,3 \pm 2,14$ усл. ед.) ниже уровня контроля.

Компьютерная морфометрия ядер базального слоя эпидермиса спустя 2 недели после введения препарата «люминера» показала, что ядра становятся крупнее и диаметр их в среднем составляет $15,4 \pm 0,48$ усл. ед., что выше, чем в контроле. Эти различия статистически значимы, но данный показатель меньше, чем после введения препарата «радиесс» (таблица). Выявленная монотонность динамики показателя ИЯС может свидетельствовать об отсутствии неопластической трансформации.

Оптическая плотность ядер при введении филлеров снижается, что в случае реакции Фельгена может трактоваться как показатель их функциональной нестабильности, и в условиях кислотного гидролиза освобождается меньшее число реактивных групп, взаимодействующих с реактивом Шиффа. Наиболее низкий показатель оказался характерным для ядер клеток базального слоя после инъекции препарата «радиесс» ($46,3 \pm 2,14$ усл. ед.).

Средняя оптическая плотность ядер клеток шиповатого слоя при введении двух сравниваемых

филлеров совпадает, и эти показатели составляют $42,4 \pm 4,6$ усл. ед. для люминеры и $41,05 \pm 1,67$ усл. ед. для радиесса. По сравнению с контролем средняя оптическая плотность в препаратах, окрашенных на ДНК, снижается. Однако в этих условиях происходит увеличение числа клеточных рядов за счет митотической активности клеток герминативного компартмента.

Итак, морфометрия ядер клеток базального и шиповатого слоев спустя 2 недели после введения филлеров показывает, что статистически значимые различия выявляются для ядер клеток базального слоя, и связаны они с увеличением диаметра ядер по их максимальному показателю. Интересно, что индекс ядерной симметрии для этих филлеров представляется несколько повышенным в случае использования препарата «люминера», относительно препарата «радиесс» этот показатель не отличался от контроля (таблица).

Морфология ядер дифференцированных слоев эпидермиса спустя 16 недель после введения филлера показала, что на участке инъекции препарата «радиесс» в зоне базального слоя диаметр ядер колебался от $17,3 \pm 0,82$ усл. ед. до $11,3 \pm 0,39$ усл. ед. Соотношение названных величин, интерпретируемое как индекс ядерной симметрии, соответствует $1,54 \pm 0,08$ усл. ед. Ядра клеток базального слоя характеризуются относительно низкой оптической плотностью.

Для ядер клеток шиповатого слоя различий их диаметров от контроля не установлено, но их ядра обладают низкой оптической плотностью ($p < 0,001$).

Морфометрические параметры ядер клеток эпидермиса спустя 2 недели

Объект исследования	$d_{\max}$	$d_{\min}$	Индекс ядерной симметрии	Средняя оптическая плотность
Контроль:				
базальный	$12,7 \pm 0,47$	$11,14 \pm 0,40$	$1,17 \pm 0,04$	$90,7 \pm 4,39$
шиповатый	$17,7 \pm 0,76$	$13,67 \pm 0,56$	$1,27 \pm 0,41$	$74,0 \pm 3,21$
Люминера:				
базальный	$15,4 \pm 0,48$ $P < 0,001$	$12,14 \pm 0,56$ $P > 0,05$	$1,38 \pm 1,10$ $P > 0,05$	$57,92 \pm 6,35$ $P < 0,01$
шиповатый	$21,0 \pm 1,18$ $P < 0,05$	$5,56 \pm 0,91$ $P > 0,05$	$1,40 \pm 0,08$ $P > 0,05$	$42,4 \pm 4,60$ $P < 0,01$
Радиесс:				
базальный	$20,5 \pm 0,87$ $P < 0,001$	$18,10 \pm 0,67$ $P < 0,001$	$1,19 \pm 0,11$ $P > 0,05$	$46,3 \pm 2,14$ $P < 0,01$
шиповатый	$21,33 \pm 0,88$ $P < 0,01$	$18,33 \pm 0,49$ $P < 0,001$	$1,25 \pm 0,01$ $P > 0,05$	$41,05 \pm 1,67$ $P < 0,01$

Примечания: $d_{\max}$ – средний максимальный диаметр ядер; $d_{\min}$ – средний минимальный диаметр ядер; P – достоверность отличия от контроля.

Изучение ядер эпидермиса в зоне введения препарата «люминера» спустя 16 недель после введения позволило выявить факт изменения средней оптической плотности, которая для ядер базального слоя составила $78,5 \pm 5,32$ усл. ед., но по сравнению с контролем различие было статистически недостоверным, а для ядер клеток шиповатого слоя при показателе оптической плотности $63,2 \pm 3,71$ усл. ед. различие статистически значимо ($p < 0,01$).

Морфометрия толщины эпидермиса спустя 16 недель после использования филлеров показала, что при введении препарата «радиесс» толщина эпидермиса в среднем составляет $277 \pm 10,8$ усл. ед., а для препарата «люминера» – $230 \pm 7,06$ усл. ед. И в первом, и во втором случаях можно говорить об увеличении общей толщины эпидермального пласта, поскольку в контроле она в среднем составила $146 \pm 3,46$ усл. ед. и отличалась от результатов эксперимента с достаточно высокой статистической достоверностью ($p < 0,001$).

Таким образом, введение филлеров меняет морфологический статус эпидермиса по пути увеличения числа клеток в составе герминативного компартмента, а также увеличивает число клеточных рядов в зернистом слое, что можно рассматривать как результат изменения функционального статуса ДНК ядер. При этом первая ответная реакция регистрируется на 4-й неделе эксперимента и связана с активацией хроматина ядер клеток базального слоя. К концу эксперимента отмечается активация клеток зернистого слоя, о чем свидетельствует высокая степень их грануляции. Интерес к клеткам шиповатого и зернистого слоев связан с тем, что в них синтезируются гетерогенные смеси барьерных липидов, а также липопротектирующие ферменты (гликосфинголипиды, фосфолипиды, церамиды). Содержимое ламеллярных телец и гранул кератогиалина используется для формирования эпидермального

водного барьера, а также обеспечения его гомеостаза. Эти вещества отвечают за скорость отторжения роговых чешуек и антимикробный статус кожи.

Таким образом, использование филлеров, в состав которых входят кристаллы гидроксиапатита, приводит к активации герминативного компартмента и, следовательно, к утолщению всего эпидермиса. С другой стороны, под влиянием этих препаратов происходит активация темпа синтеза клетками зернистого слоя одного из наиболее активных компонентов защитного барьера белка, обладающего катионным зарядом (филлагрина), что и обеспечивает более высокий статус резистентности эпидермису.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beer K., John M., Cohen J. Evaluation of injectable CaHA for the treatment of mid-face volume loss // J. drugs dermatol. – 2008. – V. 7 (4). – P. 359–366
2. Lizzul P., Narurkar V. The role of calcium hydroxylapatite (Radiesse) in nonsurgical aesthetic rejuvenation // J. drugs dermatol. – 2010. – V. 9 (5). – P. 446–450.
3. Jacovella P. Use of calcium hydroxylapatite (radiesse) for facial augmentation. Clinical interventions in aging. – 2008. – P. 161–174; Hevia O. Correction of lower face with calcium hydroxylapatite // Dermatol. surg. – 2009. – V. 35. – P. 1487–1494.
4. Busso M., Moers-Carpi M., Storck R., Ogilvie P., Ogilvie A. Multicenter, randomized trial assessing the effectiveness and safety of calcium hydroxylapatite for hand rejuvenation // Dermatol. surg. – 2010. – V. 36. – P. 790–797.
5. Marmur E., Phelps R., Goldberg D. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler // J. cosmet. laser ther. – 2004. – V. 6. – P. 223–226.
6. Pearce A. Histochemistry. Theoretical and applied. – London, 1968. – 561 p.

Поступила 13.05.2015

С. А. ПАВЛИЩУК, А. В. РОМАШ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА

Кафедра терапии № 1 ФПК и ППС государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: corpus@ksma.ru

Представлен обзор литературы по эффективности антиагрегантной профилактики и терапии микро- и макроангиопатий при сахарном диабете второго типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, тромбоциты, антиагрегантная терапия.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF ANTIPLATELET THERAPY OF HEMOSTATIC DISORDERS
IN DIABETES OF THE SECOND TYPE

*Department of therapy № 1Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, str. Sedina, 4. E-mail: corpus@ksma.ru*

Presents a literature review on the effectiveness of antiplatelet prophylaxis of micro- and macroangiopathies in diabetes mellitus type 2.

Key words: diabetes mellitus, platelets, antiplatelet therapy.

Сахарный диабет (СД) является серьезной медико-социальной проблемой. Широкая распространенность, высокий риск инвалидизации и смертности способствовали принятию на 61-й сессии Генеральной ассамблеи ООН следующей резолюции: «Сахарный диабет принял черты неинфекционной эпидемии, является четвертым по распространенности заболеванием после ВИЧ-инфекции, туберкулеза и малярии и стал реальной угрозой для здоровья человечества». Международным сообществом было единогласно принято решение по созданию национальных программ в борьбе с планетарным наступлением СД. По данным Государственного регистра на 01.01.2014 г., численность больных СД в России, по данным обращаемости, составила 3 млн. 965 тыс. человек. Фактическая распространенность СД по результатам эпидемиологических исследований в 3–4 раза выше. Эксперты ВОЗ предположительно насчитывают в РФ около 10 млн. больных СД и включают нашу страну в число стран мира с их наибольшей распространенностью СД [15].

Для СД любого типа характерна диабетическая тромбоцитопатия – повышение способности к агрегации и адгезии, возникающее в связи с изменением проницаемости мембраны вследствие изменений ее липидного состава и гликации мембранных белков. Диабетическая тромбоцитопатия сопровождается активацией всех компонентов системы гемостаза, участвующих в регуляции тонуса кровеносных сосудов, состояния клеток крови и плазменных ферментных систем.

Генез хронических осложнений СД рассматривается с позиции глюкозотоксичности, так как длительная гипергликемия является иницилирующим фактором многообразных биохимических и структурных изменений в клетках и тканях у больных СД. Длительная гипергликемия при СД ведет к изменению в системе гемостаза. Содержание гликированного гемоглобина при СД коррелирует с содержанием фибринопептида А, антитромбина III, фактора VII, фибриногена [1]. Собственными исследованиями обнаружена отчетливая роль глюкозотоксичности в повышении агрегационной

активности кровяных пластинок. Так, умеренная постпрандиальная гликемия у здоровых людей приводит к достоверному повышению агрегации тромбоцитов [5]. Нами найдена прямая зависимость функциональной активности тромбоцитов от состояния декомпенсации углеводного обмена. Изучено соотношение тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в зависимости от выраженности ангиопатий [6, 7]. Исследование механизмов нарушений системы гемостаза при СД считается одним из важнейших аспектов профилактики и лечения осложнений, снижающих качество и срок жизни больных с СД. Развитие ангиопатий при СД является многофакторным процессом, зависящим от нарушений в системах гемокоагуляции и фибринолиза. Повышение активности процессов неэнзиматического гликирования белков и липопротеинов нарушает функции клеточных и базальных мембран, изменяя функциональную активность компонентов сосудистой стенки, в частности клеток эндотелия, нарушая их взаимоотношения с клетками крови, способствуя развитию гиперкоагуляционного синдрома; изменяет механизмы регуляции сосудистого тонуса и способствует развитию сосудистой патологии. Дисфункция систем коагуляции и фибринолиза на ранних стадиях заболевания ведет к появлению ангиоретинопатии и нефропатии. С увеличением «стажа» СД нарастает концентрация фибриногена, происходит укорочение времени тромбообразования, снижается фибринолитическая активность. При СД имеется тенденция к гиперфибриногенемии, при этом имеет место положительная корреляция между концентрацией фибриногена в крови и величиной гликемии. Уточнение нарушений гемостаза у пациентов проводится путем исследования маркеров поражения сосудов, нарушений обмена и признаков эндотелиальной дисфункции, которые наблюдаются не только у больных СД, но и при атеросклерозе, ожирении, гипергомоцистеинемии, гиперлипидемии, гипертонии [3].

Гиперкоагуляция у пациентов с СД отчетливо проявляется при гиперхолестеринемии, декомпенсации СД. Наиболее ярко иллюстрируют

данную связь результаты анализа структуры смертности: тромбоз является причиной смерти 80% пациентов с СД, 75% которых приходится на коронарную локализацию, 25% – на цереброваскулярные и периферические тромбозы [12]. Риск развития ИМ у пациентов с СД в 6–10 раз чаще, чем в популяции, а мозгового инсульта в 4–7 раз больше, чем среди лиц без СД [18].

Одной из мер первичной и вторичной профилактики макроангиопатий является антиагрегантная терапия. Проводимые в 70–90-х годах прошлого века проспективные контролируемые исследования продемонстрировали снижение риска ИМ, ОНМК и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД на фоне регулярного приема малых доз АСК.

В исследовании POPADAD при СД с бессимптомным поражением периферических артерий различий в снижении кардиоваскулярных рисков и неблагоприятных исходов в ответ на прием АСК и плацебо не обнаружено [9]. В настоящее время использование АСК в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений признано неоднозначным.

В исследовании USPHS не отмечено снижения риска смерти от ССЗ у пациентов, принимавших 325 мг аспирина через день [26].

По данным многоцентрового исследования CURE, применение клопидогреля в дополнение к стандартной терапии, включающей аспирин, при продолжительности приема клопидогреля до года, на 20% снижает риск первичной конечной точки, но вызывает геморрагии [22]. Исследование CAPRIE показало снижение частоты ИМ у больных с любым уровнем риска. У пациентов, принимавших клопидогрель, риск ишемических сосудистых событий (ИСС) и сосудистая смерть на 8,7% ниже, зарегистрировано на 9,1% меньше госпитализаций, чем у принимавших аспирин. Если принять во внимание тяжелые геморрагические осложнения, наблюдающиеся на фоне приема АСК, преимущества клопидогреля достигали 9,5%. Превосходство клопидогреля перед аспирином было немного большим у больных СД и у пациентов после кардиохирургических вмешательств. При СД 2-го типа абсолютный риск ИСС в группах клопидогреля и аспирина отличался на 2,1%, а при СД 1-го типа разница в абсолютном риске достигала 3,8% [11].

Субисследование CURE-PCI выявило преимущество в группе больных с комбинированной антитромбоцитарной терапией. Анализ смерти и вторичных исходов за 400 дней наблюдения показал достоверные преимущества в группе больных, получавших одновременно аспирин и клопидогрель [22].

В исследовании CREDO изучалась эффективность терапии клопидогрелем в сравнении с плацебо на фоне стандартной терапии, включающей

аспирин. Оценивалась безопасность терапии клопидогрелем в отношении частоты больших геморрагий и досрочного прекращения терапии. Выявлено, что длительное применение клопидогреля у больных после ЧКВ снижало риск развития смерти, инфаркта и инсульта на 27% [25].

Исследование MATCH не выявило преимуществ комбинированной терапии аспирином и клопидогрелем по сравнению с монотерапией клопидогрелем [13].

Исследование WATCH не обнаружило преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии, включающей клопидогрель, перед препаратом сравнения – варфарином [21].

Исследование CHARISMA не выявило статистически значимого снижения риска ИМ, ОНМК или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким риском атеротромботических событий. Комбинация антитромбоцитарных препаратов клопидогреля и аспирина по сравнению с плацебо и аспирином в большой популяции пациентов с диагностированным атеротромбозом или множественными факторами риска атеротромботических событий [10].

Таким образом, результаты представленных исследований не позволяют рекомендовать комбинированную терапию клопидогрелем и аспирином для широкого применения у всех групп пациентов в качестве альтернативы монотерапии и терапии антикоагулянтами. Более того, полученные данные о возрастании частоты кровотечений на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии свидетельствуют о необходимости контроля за безопасностью назначения препаратов.

В последнее время зарегистрированы новые быстродействующие блокаторы P2Y₁₂ рецепторов – прасупрел и тикагрелор. Прасупрел – новый представитель тиенопиридинов, как и клопидогрель, является пролекарством, активный метаболит которого более быстро, полно и тесно связывается с рецепторами тромбоцитов P2Y₁₂, вызывая ингибицию АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Соотношение между ингибированием агрегации тромбоцитов и клинической эффективностью не установлено [27].

Исследование TRITON-TIMI 38 по оценке улучшения терапевтических исходов с помощью оптимизации тромбоцитарной ингибиции прасупрелом сравнивало эффективность и безопасность прасугреля с клопидогрелем в стандартных дозах у больных ОКС [8].

Тикагрелор является прямым ингибитором P2Y₁₂ рецептора АДФ, оказывая более быстрое и сильное, но обратимое действие в сравнении с клопидогрелем [17]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PLATO сравнивались эффективность тикагрелора с клопидогрелем в профилактике сосудистых

событий и смерти у больных ОКС. В ходе сравнения эффективности и безопасности прасугрелем с клопидогрелем получили противоречивые результаты. Частота всех массивных кровотечений между группами тикагрелора и клопидогреля не различалась: 11,6% против 11,2% соответственно. Также была сходной частота больших геморрагий (7,9% против 7,7%) и смертельных или жизнеугрожающих кровотечений (по 5,8% в обеих группах) [23].

Исходя из побочных эффектов тикагрелора, требуется оценка его безопасности у значительно большего числа пациентов [28].

В 1966 г. впервые А. J. Quick представил тест для определения резистентности к аспирину, основанный на удлинении времени кровотечения у здоровых добровольцев. В 1993 г. С. М. Helgason с соавт. выявили неполный эффект аспирина [16].

В настоящее время расширено понятие резистентности к пероральным антитромбоцитарным препаратам (аспирин и клопидогрель), т. е. неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у больного и недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различным лабораторных тестов. По данным метаанализа, проведенного у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, длительно принимавших АСК, у 28% пациентов имело место развитие резистентности к препарату. Отсутствие ответа на прием аспирина составляет от 32% до 64%. Резистентность к аспирину устанавливалась при отсутствии ингибирования тромбоцитов аспирином *in vitro*. В целом у 810 пациентов (28%) была выявлена резистентность. Эти пациенты независимо от исходных клинических симптомов характеризовались высоким риском смерти, ОКС, cerebrovasкулярных осложнений. У пациентов с резистентностью к аспирину сердечно-сосудистые осложнения развились в 39% случаев по сравнению с 16% пациентов без резистентности, что соответствовало отношению шансов 3,85 [19]. Аспиринорезистентность включает в себя клиническую (развитие острого сосудистого события на фоне приема аспирина), биохимическую (повышение уровня стабильных метаболитов тромбоксана в плазме крови или моче), функциональную (повышенный уровень агрегационной активности тромбоцитов) стадии. С. Patrono и соавт., наблюдая за агрегационной активностью тромбоцитов у пациентов, получавших аспирин в течение 2 лет, через 2 месяца у 27% из них выявили наличие вторичной резистентности к аспирину, сопровождаемой усилением агрегационной активности тромбоцитов. Спустя 2 года число таких больных увеличилось до 53% [24]. Р. Wenaweser получил сходные результаты у пациентов после

стенитирования [29]. По данным ретроспективного анализа результатов агрегатометрии пациентов, длительно наблюдающихся в кардиологическом отделении Института геронтологии АМНУ, частота вторичной аспиринорезистентности у больных ИБС старше 60 лет достигала 42% [4]. Появились данные о ложной модифицируемой резистентности – снижении эффективности препарата в связи с несоблюдением стандартов его назначения и применения. Для ее предотвращения необходимы контроль за межлекарственным взаимодействием, регулярный прием препаратов и соответствие рекомендациям по принимаемой дозе [2]. Важность контроля эффективности антитромбоцитарных препаратов с помощью агрегатометрии исследована на 2000 пациентов с ИБС [4]. В США внедрены тест-системы определяющие чувствительность к антиагрегантным препаратам «VerifyNow» для аспирина, клопидогреля, ингибиторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов [20]. В исследовании POPULAR тесты достоверно коррелировали с неблагоприятными ишемическими исходами (на основании чего повышенную реактивность тромбоцитов приравнивали к основным факторам риска ишемических событий), при этом ни один тест не коррелировал с риском кровотечений [14]. В 2009 г. Европейская рабочая группа по резистентности к антитромбоцитарным препаратам констатировала отсутствие данных крупных проспективных клинических исследований, указывающих на рутинное или спорадическое определение функции тромбоцитов в процессе лечения антитромбоцитарными препаратами. При возникновении предположения о резистентности по данным лабораторных тестов необходимо оценить приверженность больного к приему препаратов.

Последние десятилетия характеризуются прорывом в изучении патогенеза СД и ИБС. Имеются алгоритмы по профилактике, диагностике и лечению СД и ИБС. Несмотря на современные достижения, проблема терапевтической тактики в медицинском и социальных планах остается актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1031 с.
2. Голухова Е. З., Рябинина М. Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 48–51.
3. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет, острые и хронические заболевания // МИА. – Москва, 2011. – С. 477.
4. Лишневецкая В. Ю., Калмыков М. П. Прогностическая значимость агрегационной активности тромбоцитов для определения продолжительности предстоящей жизни больных ИБС пожилого и старческого возраста // Проблемы старения и долголетия. – 2006. – Т. 15. № 4. – С. 351–357.

5. Павлищук С. А., Никольская Л. Ф., Петрик Г. Г. Взаимоотношение агрегационной активности тромбоцитов и некоторых параметров метаболизма у здоровых людей // Физиология человека. – 2003. – № 1. – С. 136–138.
6. Петрик Г. Г., Павлищук С. А., Бутаева С. В. Параметры метаболизма и гемостаза при СД 1-го и 2-го типов в зависимости от компенсации углеводного обмена // Кубанский научный медицинский вестник – 2011. – № 5. – С. 118–124.
7. Петрик Г. Г., Павлищук С. А. Показатели метаболизма и гемостаза у больных СД 2-го типа с различной выраженностью ангиопатий // Проблемы эндокринологии – 2010. – Т. 56. № 2. – С. 15–19.
8. Antman E. M., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. A TRITON-TIMI 38 (TRial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction) analysis // J. am. col. cardiol. – 2008. – May 27. № 51. – P. 2028–2033.
9. Belch J., MacCuish A., Campbell I., et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease // BMJ. – 2008. – № 337. – P. 1840.
10. Berger P. B., Bhatt D. L., Fuster V. et al. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance (CHARISMA) trial // Circulation. – 2010. – 15 Jun. № 121 (23). – P. 2575–2583.
11. CAPRIE steering committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329–1339.
12. Carr M. E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state // J. diabetes complications. – 2001. – V. 15. – P. 44–54.
13. Diener H. C. et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2004. – № 34. – P. 331–337.
14. Gurbel P. A., Tantry U. S. Platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents // Circulation. – 2012. – № 125. – P. 1276–1287.
15. IDF Diabetes atlas 6th edition. 2014. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
16. Helgason C. M., Bolin K. M., Hoff J. A., Winkler S. R., Mangat A., Tortorice K. L., Brace L. D. Development of aspirin resistance in persons with previous stroke // Stroke. – 1994. – № 25. – P. 2331–2336.
17. James S. K., Pieper K. S., Cannon C. P., et al. Ticagrelor in patients with acute coronary syndromes and stroke: interpretation of subgroups in clinical trials // Stroke. – 2013. – P. 44–60.
18. Juutilainen, A. Type 2 diabetes as a coronary heart disease equivalent. An 18-year prospective population-based study in finnish subjects // Diabetes care. – 2005. – V. 28. – P. 2901–2907.
19. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S. et al. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2008. – January 26. № 336. – P. 195–198.
20. Lincoff A. M., Bittl J. A., Harrington R. A., et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: Replace-2 randomized trial // JAMA. – 2003. – № 289. – P. 853–863.
21. Massie B. M., Collins J. F., Ammon S. E. et al. for the WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure the warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) trial // Circulation. – 2009. – March 31. № 119. – P. 1616–1624.
22. Mehta S. R., Yusuf S., Peters R. J. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // Lancet. – 2001. – № 358. – P. 527–533.
23. Montalescot G., Sideris G., Cohen R. et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study // Thromb haemost. – 2010. – № 103. – P. 213–223.
24. Patrono C., Collier B., FitzGerald G. A. et al. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. The seventh accp conference of antithrombotic and thrombolytic therapy // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 234–264.
25. Steinhubl S. R., Berger P. B., Mann J. T. et al., for the CREDO investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A Randomized controlled trial // JAMA. – 2002. – № 288. – P. 2411–2420.
26. U. S. Public health service. Treating tobacco use and dependence: summary. – Rockville, MD: U. S. public health service, June 2000. <http://www.surgeon-general.gov/tobacco/>.
27. Wallentin L., Varenhorst C., James S. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease // Eur. heart. j. – 2008. – № 29. – P. 21–30.
28. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. engl. j. med. – 2009. – September 10. № 361 (11). – P. 1045.
29. Wenaweser P., Tsuchida K., Vaina S. et al. Late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation: data from a large, two-institution cohort study // World congress of cardiology Barcelona, september 2–5 // Eur. heart j. – 2006. – Vol. 27 (suppl 1). – P. 154.

Поступила 01.06.2015

ЛОГИСТИЧЕСКИЕ ПУТИ ОБРАЩЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА РЕГИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

*Кафедра фармации ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 89054078895. E-mail: pavluchenko60@gmail.com*

Расстройства гипоксического и свободнорадикального происхождения по мере их нарастания могут привести к деструкции клеток и, следовательно, часто определяют судьбу органа, ткани и в конечном счете всего организма. Отсюда вытекает актуальность использования высокоэффективных антигипоксикантов и антиоксидантов в индивидуальных и комплексных схемах стандартов лечения заболеваний. Целью нашего исследования явилось определение логистических путей обращения и интенсивности использования лекарственных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината для антиоксидантной терапии в отдельно взятом регионе для лучшего понимания общих аспектов их применения.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, логистические пути, обращение лекарственных препаратов, антигипоксиканты и антиоксиданты.

I. I. PAVLYUCHENKO, N. M. BAT

LOGISTIC WAYS OF HANDLING DOMESTIC MEDICINES OF DERIVATIVES ETILMETILGIDROKSIPIRIDINA SUCCINATE AT THE REGIONAL PHARMACEUTICAL MARKET

*Department of pharmacy Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, street Sedin 4; tel. 89054078895. E-mail: pavluchenko60@gmail.com*

Disorders of hypoxic and free radical origin as they rise can lead to the destruction of cells and, consequently, often determine the fate of the organ, tissue and ultimately the whole organism. Hence, the relevance of using high-performance antihypoxants and antioxidants in individual and complex schemas, standards of disease treatment. The aim of the study was to determine the logistics of the ways of treatment and the intensity of use of drugs of etilmetilgidroksipiridina succinate for antioxidant therapy in a particular region to represent the common aspects of their application.

Key words: etilmetilgidroksipiridina succinate, logistics routes, handling of medications, antihypoxants and antioxidants.

Введение

В настоящее время актуальной задачей современной фармации и медицины являются лечебные и профилактические мероприятия, направленные на борьбу с таким распространенным патологическим состоянием, как окислительный стресс, который провоцируется внешними и внутренними факторами и прежде всего связан с гипоксией и активацией процессов свободнорадикального окисления [3].

Патологические сдвиги гипоксического и свободнорадикального генеза очень часто встречаются совместно, так как все виды гипоксии обязательно сопровождаются активацией свободнорадикальных процессов. Расстройства гипоксического и свободнорадикального происхождения по мере их нарастания могут привести к деструкции клеток и, следовательно, часто опре-

деляют судьбу органа, ткани и в конечном счете всего организма. Отсюда вытекает актуальность использования высокоэффективных антигипоксикантов и антиоксидантов в индивидуальных и комплексных схемах стандартов лечения заболеваний [9].

Одним из представителей группы антиоксидантов является отечественный лекарственный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат. Помимо способности уменьшать количество свободных радикалов этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает мультимодальным действием, повышая устойчивость тканей к гипоксии, взаимодействуя с различными нейротрансмиссерными системами, оказывая ряд других ценных эффектов.

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината характеризуется хорошей переносимостью, полной совместимостью с другими назначаемыми

мыми лекарственными препаратами. Проведение антиоксидантной терапии должно быть длительным и продолжаться на этапе восстановительного лечения, а также у пациентов с хроническими расстройствами кровообращения [1, 7, 8, 10].

Целью нашего исследования явилось определение логистических путей обращения и интенсивности использования лекарственных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината для антиоксидантной терапии в отдельно взятом регионе для лучшего понимания общих аспектов их применения. При этом ставились задачи анализа логистики потока лекарственных препаратов (на примере антиоксидантного и антигипоксанта действия этилметилгидроксипиридина сукцината) в Краснодарском крае.

Материалы и методы исследования

Для проведения исследования нами были использованы следующие источники: «Государственный реестр лекарственных средств», «Регистр лекарственных средств России», показатели статистической отчетности информационно-аналитического центра министерства здравоохранения Краснодарского края. Объектами исследований выбраны фармацевтические организации: 5 оптовых и 18 аптечных организаций различных организационно-правовых форм собственности Краснодарского края. При проведении исследований использованы методы анализа: контент-анализ документов, системный, статистический, экономико-математический.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным литературы, одним из определений, связанных с функциональным подходом к товародвижению, является логистика – управление всеми физическими операциями, которые производятся при доставке товаров от поставщика к потребителю и организацией эффективного продвижения лекарственных препаратов по всей цепи: завод-изготовитель – производство – хранение – отпуск; оптовая фармацевтическая организация – приемка – хранение – отпуск; аптечная организация – приемка – хранение – реализация (отпуск в отделения медицинской организации); медицинская организация – приемка – хранение – потребление [6].

Для анализа взяты четыре лекарственных препарата с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат: мексидол, раствор для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10; мексикор, р-р для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10; мексиприм, р-р д/инъекций, 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10; медомекси, р-р для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10. Это растворы для внутривенного и внутримышечного введения с содержанием действующего вещества 50 мг в 1 мл (выпускаются в ампулах объемом 2 мл в упа-

ковках по 10 штук). Начало логистического пути обращения лекарственных препаратов – завод-изготовитель. Препарат «мексидол» выпускается производителем ООО «Эллара» (Россия)/ ООО НПК «Фармасофт», г. Москва, (Россия), мексикор – фирмой ООО «ЭкоФармИнвест», мексиприм и медомекси – ФГУП Московским эндокринным заводом (Россия) [2, 4, 5]. Цена на препараты, зарегистрированные как включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств на 2015 год, с НДС составляет: мексидол, раствор для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10 — 347,49 руб.; мексикор, р-р для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10 — 281,88 руб.; мексиприм, р-р д/инъекций, 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10 — 260,97 руб.; медомекси, р-р для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10 — 345,6 рубля.

При исследовании логистических путей обращения лекарственных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината нами проведено сравнение зарегистрированных в Государственном реестре цен из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината. Установлено, что самый дешевый лекарственный препарат – мексиприм завода-производителя ФГУП «Московский эндокринный завод» (Россия) — 260,97 руб., а самый дорогостоящий – мексидол производства ООО «Эллара» (Россия)/ООО НПК «Фармасофт», г. Москва, (Россия) стоимостью 347,49 рубля.

Далее по логистическому пути обращения лекарственных препаратов включаются фармацевтические (оптовые и аптечные) и медицинские организации. В 2012 году у оптового звена Х закупали только препарат «мексикор» за 326,75 рубля. Предприятие оптовой торговли получило 928 упаковок на сумму 303 226 рублей. Цена отпускная оптовая – 356,16 рубля. Торговая наценка – 29,41 рубля. Валовая прибыль составляет 25469,06 руб. с учетом того, что в аптечные и медицинские организации отпущено 866 упаковок. Медицинские организации закупили 311 упаковок, розничные аптечные организации – 555 упаковок (соотношение 35% к 65%).

В 2013 году у предприятия оптовой торговли закупали три препарата: мексидол, мексикор, мексиприм. От поставщика в оптовое звено поступило соответственно 7119, 3110, 187 упаковок. Если рассчитать соотношение, то получим 68%, 30%, 2%. В итоге получаем, что препарат «мексидол» закуплен в наибольшем объеме. Несмотря на то что данный лекарственный препарат отпускается по наибольшей цене – 318,77 руб. медицинские и аптечные организации закупают его в наибольшем объеме. Мексикор же поставляется в розничное звено за 313,42 руб., а мексиприм – за 270,16 рубля. Самым выгодным, с точки зрения аптечных организаций, является мексиприм. Медицинские

организации закупили в наибольшем количестве мексикор (2717 уп.), на втором месте – мексидол (1649 уп.), и меньше всего мексиприма (40 уп.). По соотношению получается 61,6%, 37,4% и 1% соответственно. Сравнение количества отпущенных лекарственных препаратов рассматриваемого направления в аптечные организации имеет следующие позиции: мексидола закупали больше всего – 5410 упаковок (93,2%), мексикора – 321 упаковку (5,5%), мексиприма – 74 упаковки (1,3%). Цена, по которой оптовое звено реализовывало товар в розницу, у мексидола наивысшая – 347,46 руб., далее следует мексикор – 341,63 руб., и самый дешевый – 294,49 руб. – мексиприм.

В 2014 году количество, поставленное от поставщика на предприятие оптовой торговли, составило на три препарата: мексидол, мексикор, медомекси – 38 306 упаковок. Из них первого препарата – 32 022 упаковки (83,5%), второго – 4121 упаковка (10,7%), третьего – 2163 упаковки (5,8%). Наивысшая цена закупки для оптового звена была у мексидола – 320,81 руб., наименьшая у медомекси – 227,22 руб. и у мексикора – 268,62 рубля. И, соответственно, отпускная цена для розничного звена аптечных организаций также самая высокая у препарата «мексидол» – 343,26 руб., а самая низкая у медомекси – 249,94 рубля. Лекарственный препарат «мексикор» же реализовывали по 295,48 рубля.

Проведенный сравнительный анализ востребованности анализируемых лекарственных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината у медицинских организаций показал следующие результаты. Больше всего закуплено мексикора – 3189 упаковок (54,7%); меньше всего мексидола – 712 упаковок (12,2%). Препарата «медомекси» закуплено 1920 упаковок (33,1%). Анализируя движение через аптечную сеть, видим значительное преобладание мексидола – 31 266 упаковок (97,5%), затем идет мексикор – 767 упаковок (2,3%), а медомекси практически не закупался – всего 3 упаковки (0,2%).

В 2013 году от поставщика на предприятие оптовой торговли больше всего было поставлено препарата «мексидол» – 34 104 упаковки, всего препаратов антигипоксантаго действия было закуплено в объеме 40 106 упаковок, при этом процент мексидола составил 85%. Меньше всего было закуплено мексиприма – 1175 упаковок (2,9%). Мексикор закуплен в объеме 3039 упаковок (7,5%) и медомекси – 1788 упаковок (4,6%).

Проведен также анализ закупочных цен на препараты. Наивысшая закупочная цена оказалась у мексидола – 339,34 руб., а наименьшая у мексиприма – 252,08 рубля. У лекарственного препарата «мексикор» закупочная цена – 274,71 руб., у медомекси – 277,23 рубля. Отпускная цена, как и закупочная, наивысшая у мексидола – 342,74

руб., наименьшая у мексиприма – 269,73 рубля. Мексикор отпускался по 277,46 руб., а медомекси по 280 рублей.

Проанализируем количество лекарственных препаратов, отпущенных в медицинские организации. Всего медицинские организации закупили 2741 упаковку, из этого числа больше всего медомекси – 1747 упаковок (63,7%), меньше всего мексикора – 140 упаковок (5,1%). Мексидол – 484 упаковки (17,6%) и мексиприм – 370 упаковок (13,6%). Количество, отпущенное в аптечные организации, в этом году составило 37 170 упаковок. Из этого числа мексидола – 33 563 упаковки (90,3%), медомекси – 12 упаковок (0,3%), мексикора – 2869 упаковок (7,7%), мексиприма – 726 упаковок (1,7%).

В 2014 году от поставщика – завода-изготовителя на предприятие оптовой торговли поставлено анализируемых препаратов группы этилметилгидроксипиридина сукцината в количестве 27 085 упаковок. Мексидола поставили 23 670 упаковок (87,4%), мексикора – 1309 упаковок (4,8%), мексиприма – 1913 упаковок (7,1%), медомекси – 193 упаковки (0,7%). Наивысшая отпускная цена закупки для оптового поставщика была у лекарственного препарата «медомекси» – 370,98 руб., меньше всего стоит мексиприм – 237,56 рубля. Мексидол имел стоимость 244,38 руб., а мексикор – 256,78 рубля. Самая высокая отпускная цена в розничное звено у медомекси – 400,65 руб., самая низкая у мексиприма – 256,57 рубля. Мексидол отпускали по 263,93 руб., а мексикор по 282,46 рубля. В медицинские организации отпущено 3153 упаковки, из них мексидола – 2928 упаковок (92,8%), мексикора – 125 упаковок (3,9%), мексиприма – 40 упаковок (1,2%) и медомекси – 60 упаковок (2,1%). Проведенный анализ показал, что в медицинские организации больше всего поставлено мексидола и меньше всего мексиприма. Общее количество отпущенных в аптечные организации лекарственных препаратов составило 23 650 упаковок. Из этого числа мексидол отпущен в количестве 20 673 упаковки (87,4%), мексикор – 1113 упаковок (4,7%), мексиприм – 1813 упаковок (7,7%), медомекси – 51 упаковки (0,2%).

Ассортимент торговых наименований лекарственных препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат, на фармацевтическом рынке в (аптечных организациях) Краснодарского края на 01.01.2015 г.

Как отмечено в таблице, анализ ценообразования показал отклонения в ценах на лекарственные препараты инъекционных форм выпуска: от 0% до 28%, или, в рублях, от ± 0 до ± 64 . Отклонение в ценах на лекарственные препараты подтверждается свободным ценообразованием. Так как все лекарственные формы – отечественного производства, то цена не очень зависит от курсо-

Торговое наименование. Форма выпуска	Производитель	Показатели на 01.01.2015	
		Цена розничная (руб.)	Отклонения (руб.) $\pm$ / %
Мексидол, раствор для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10	ООО «Эллара» (Россия)/ ООО НПК «Фармасофт», г. Москва (Россия), ФГУП Армавирская биологическая фабрика, г. Армавир (Россия)	От 368,50 до 408,00	$\pm$ 39,5/9,7%
Мексикор, р-р для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10	ООО «ЭкоФармИнвест», г. Москва (Россия)	От 258,11 до 293,00	$\pm$ 34,89/11,9%
Мексиприм, р-р д/инъекций, 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10	ФГУП Московский эндокринный завод, г. Москва (Россия)	От 164,50 до 228,50	$\pm$ 64/28%
Медомекс, р-р для в/в и в/м введ., 50 мг/мл, амп. 2 мл, № 10	ФГУП Московский эндокринный завод, г. Москва (Россия)	416,60 (представлен только в одной аптечной организации в г. Краснодаре)	$\pm$ 0/0%

вой стоимости доллара или евро по отношению к рублю и условий поставок данных лекарственных препаратов в аптечные сети оптовыми фармацевтическими организациями.

Таким образом, наиболее востребованным по всем анализируемым показателям является отечественный препарат «мексидол», который выпускается в том числе на заводе-изготовителе ФГУП Армавирской биологической фабрики, г. Армавир (Россия), что важно и с производственной, и с коммерческой, и с медицинской точек зрения для Краснодарского края. В этой связи для эффективного применения лекарственных препаратов антиоксидантного и антигипоксанта действия необходимо использовать наиболее экономичные логистические пути обращения и интенсивное использование лекарственных препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината для антиоксидантной терапии, а также проведение обучающих тренингов среди сотрудников аптечных и медицинских организаций и просветительной работы среди пациентов с заболеваниями, сопровождающимися гипоксией и окислительным стрессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булахова Е. Ю. Использование препарата «мексидол» для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Приложение 1. – С. 101–103.
2. Государственный реестр лекарственных средств России – электронный ресурс. Электрон. дан. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
3. Ланкин В. З. Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, А. И. Каминный, Ю. Н. Беленков // Патогенез. – 2004. – № 1. – С. 71–86.
4. Павлюченко И. И. Анализ ассортимента антиоксидантных лекарственных препаратов с действующим веществом этилметилгидроксипиридина сукцинат / И. И. Павлюченко, Н. М. Бат // Актуальные проблемы фармацевтической науки и практики: Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции; Сев.-Осет. гос. ун-т им. К. Л. Хетагурова. – Владикавказ: изд-во СОГУ, 2014. – С. 95–100.
5. Павлюченко И. И. Анализ обращения лекарственных препаратов антиоксидантного действия на региональном уровне / И. И. Павлюченко, Н. М. Бат // Сборник материалов краевой научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. А. Нестерова (Краснодар, 19 марта 2014 г.). – С. 185–190.
6. Рыжкова М. В. Логистический менеджмент фармацевтических организаций / М. В. Рыжкова, С. Г. Сбоева. – М.: «Профессионал-Центр», 2003. – 218 с.
7. Amaro S. Uric acid administration in patients with acute stroke: a novel approach to neuroprotection / S. Amaro, A. Planas, A. Chamorro // Expert. rev. Neurother. – 2008. – № 8 (2). – P. 259–270.
8. Lapchak P. Baicalein. An antioxidant 12/15-lipoxygenase inhibitor improves clinical rating scores following multiple infarct embolic strokes / P. Lapchak Baicalein, P. Maher, D. Schubert, J. Zivin // Neuroscience. – 2007. – № 150 (3). – P. 585–591.
9. Tran T. L. Antioxidant supplements to prevent heart disease. Real hope or empty hype // Postgrad med. – 2001. – Vol. 109. – P. 109–114.
10. Xu Y., Liachenko S., Tang P., Chan P. Faster recovery of cerebral perfusion in SOD1-overexpressed rats after cardiac arrest and resuscitation // Stroke. – 2009. – № 40 (7). – P. 2512–2518.

Поступила 25.07.2015

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

*Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики
ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8-918-418-33-84. E-mail: kokovea@gmail.com*

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), как правило, сопровождается окислительным стрессом (ОС). ОС – это типовой патологический процесс, характеризующийся как сдвиг системы «про-/антиоксиданты» в сторону первого звена. Для комплексной оценки ОС у пациентов с ХОБЛ был использован интегральный показатель – КОМБ эритроцитов. Значительное повышение этого показателя при обострении ХОБЛ свидетельствует о резком дисбалансе в системе «про-/антиоксиданты». Также установлены разнонаправленные изменения активности антиоксидантных ферментов крови при резком угнетении неферментного звена системы АОЗ, что является дополнительным неблагоприятным фактором функционирования антиоксидантной системы организма в целом. Выявленные значительные окислительные сдвиги у пациентов с ХОБЛ дают основание к дополнительному назначению лекарственной терапии направленного действия с выраженными антигипоксическими и антиоксидантными эффектами.

Ключевые слова: антиоксиданты, окислительный стресс, обструктивная болезнь легких

Y. S. PANASENKOVA, I. I. PAVLYUCHENKO, E. A. KOKOV, O. S. OHREMENKO

INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF VARYING SEVERITY IN THE ACUTE STAGE

*Department of clinical immunology, allergy and laboratory diagnosis of FPC and PPP
Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, street Sedin, 4; tel. 8-918-418-33-84. E-mail: kokovea@gmail.com*

During the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its progression occurs oxidative stress (OS) is characterized as a shift of pro-/anti-oxidants in the direction of the first link. For a comprehensive evaluation of the operating system used was an integral indicator of prooxidant-/antioxidant systems – a combo of blood. A significant increase in this index during exacerbation of COPD show a sharp imbalance in the pro-/anti-oxidants. Installed opposite changes of indicators of activity of enzymes of the antioxidant protection (AOP) of red blood cells, with a sharp oppression of non-enzymatic link of AOP, which is an additional adverse factor in the functioning of the antioxidant system. Identified significant oxidative changes in patients with COPD give ground to the additional purpose of drug therapy, with strong directional antihypoxic and antioxidant effects.

Key words: antioxidants, oxidative stress, obstructive pulmonary disease.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) как причина смертности занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [2]. Социальная значимость ХОБЛ крайне велика, ожидается, что к 2020 г. эта патология будет основной причиной нетрудоспособности [10, 11]. Это заболевание, характеризующееся нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспа-

лительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов.

Несмотря на систематическое изучение ХОБЛ в нашей стране и за рубежом, многие аспекты патогенеза заболевания остаются недостаточно ясными. В основе прогрессирующей обструкции дыхательных путей лежит хронический воспалительный процесс в лёгких, когда в ответ на действие повреждающих факторов не разрешается баланс между активностью про-и антиоксидантных, протеолитических и антипротеолитических процессов [7, 8], про- и противовоспалительных факторов иммунной системы.

В процессе течения ХОБЛ и ее прогрессирования изменяются реологические характеристики крови, увеличивается агрегационная составляющая эритроцитов, что отягчает явление гипоксии и способствует развитию гипознергетических состояний. Гипоксия и нарушения функционирования системы антиоксидантной защиты (АОЗ) являются главным предиктором развития такого патологического состояния, как окислительный стресс (ОС). Наиболее характерным при ОС является сдвиг системы «про-/антиоксиданты» в сторону первого звена. Продукты избыточной перекисидации в основном имеют свободнорадикальную природу или относятся к активным молекулам, которые обладают выраженной цито- и мембранотоксичностью [4].

Значительное усиление оксидантной нагрузки отмечается во время обострения заболевания и, особенно, сразу же после курения. Это предполагает, что определение биомаркеров ОС можно использовать в качестве дополнительных методов при диагностике тяжести заболевания и мониторинговании состояния этих больных [1], а также для коррекции проводимого лечения.

Цель исследования – провести комплексную оценку уровня перекисного окисления липидов и состояния как отдельных факторов системы АОЗ в эритроцитах и плазме крови, так и антиоксидантной системы в организме в целом у больных ХОБЛ в период обострения заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 79 больных ХОБЛ в стадии обострения в возрасте от 60 до 80 лет (мужчины и женщины), находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ ККБ № 2 г. Краснодара. Диагноз заболевания и тяжесть течения ХОБЛ устанавливались согласно стандартам (протоколам) диагностики и лечения больных с ХОБЛ, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра и Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD Workshop Report, 2011) [2].

В период госпитализации всем больным проводились общеклинические исследования, спирометрия, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, определялись отдельные показатели ПОЛ и АОС и интегральный показатель общего дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе, коэффициент окислительной модификации биомолекул (КОМБ пл., ОЕА). Пациенты с ХОБЛ получали терапию согласно медико-экономическим стандартам.

Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными ХОБЛ по возрасту и полу.

Состояние АОС крови оценивали по активности каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы

(СОД) эритроцитов, по уровню восстановленных тиоловых групп эритроцитов и амперометрическому определению общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. Активность КАТ исследовали в гемолизате эритроцитов по методу R. Beers [14] в модификации И. И. Павлюченко [5], основанному на оценке скорости убыли субстрата фермента (перекиси водорода), которая выражалась в условных единицах активности (ед. акт.). Активность СОД определяли в гемолизате эритроцитов по методике В. А. Костюк и соавт. [3] в модификации И. И. Павлюченко и соавт. [5], которая основана на способности СОД ингибировать индуцированную реакцию аутоокисления кверцетина, и выражали в условных единицах активности (ед. акт.). Количество тиоловых групп в гемолизате эритроцитов определяли модифицированным методом с использованием реактива Элмана, выражали в ОЕ. Определение АОА плазмы крови проводилось модифицированным амперометрическим способом [13] на анализаторе «Яуза-01-AAA» и выражалось в наноамперах в секунду (нА·с) с переводом по принятому стандарту в единицы определенного антиоксидантного вещества, в данном случае аскорбиновой кислоты, АОА которого измеряют в одних и тех же условиях, что и опытный образец.

Состояние прооксидантной системы и выраженность ОС оценивали в плазме крови по исходному количеству продуктов окислительной модификации биомолекул, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК – активные продукты, характеризующиеся как тиобарбитуровое число – ТБЧ), выраженных в ОЕ [9]. Также в плазме крови оценивали максимум быстрой вспышки ХЛ (МВХЛ) с помощью люминотестера ЛТ-01 в составе системы для диагностики ОС [5], позволяющей регистрировать как амплитуду, так и площадь вспышки ХЛ (ПХЛ), и выражали в усл. ед.

Для комплексной оценки показателей уровня ОС в организме больных использовали интегральный показатель – коэффициент окислительной модификации биомолекул эритроцитов (КОМБэр) [6].

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей системы АОЗ эритроцитов у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения до начала комплексного стационарного лечения было выявлено, что активность каталазы (КАТ, ед. акт.) в среднем на 25% ниже (от $1,040 \pm 0,135$ до $1,408 \pm 0,352$ при среднем показателе контрольной группы $1,574 \pm 0,202$), супероксиддисмутазы (СОД, ед. акт.) выше на 10% (от $1,965 \pm 0,187$ до $2,904 \pm 0,257$ при контроле $2,376 \pm 0,237$), уровень SH-группа меньше на 44% (от $0,260 \pm 0,034$ до $0,293 \pm 0,11$ при контроле

0,490±0,021), разница средних показателей статистически значимая ($p < 0,05$).

Показатели общей антиоксидантной активности (АОА, мг/л) плазмы крови ниже у наблюдаемых пациентов в сравнении с контрольной группой в среднем на 61% (от 0,519 ± 0,044 до 0,841 ± 0,042 у пациентов при контроле 1,581 ± 0,124) ($p < 0,05$).

Показатели свободнорадикального окисления, определяемые хемилюминесцентным методом, оказались значительно завышены у пациентов с ХОБЛ. Так, МВХЛ выше в 7 раз (колебание в группе пациентов от 1,026 ± 0,088 до 2,147 ± 0,506 при контрольной 0,243 ± 0,019), а ПХЛ в 6 раз (от 2,598 ± 0,232 до 5,583 ± 0,996 в группе пациентов при контроле 0,756 ± 0,040). Уровень ТБК-активных веществ крови, рассчитываемый в виде ТБЧ плазмы, был в 3 раза выше по сравнению с группой контроля (от 0,313 ± 0,016 до 0,561 ± 0,055 в группе пациентов при контроле 0,148 ± 0,017). Все показатели имели статистически значимую разницу в группах пациентов относительно группы контроля ($p < 0,05$).

Отдельные показатели изменены, как видно выше, разнонаправленно у пациентов с ХОБЛ и имеют разную степень выраженности отличий от группы контроля, что затрудняет объективную оценку выраженности ОС и степени метаболических окислительных сдвигов у них. Для комплексной оценки ОС был использован интегральный показатель состояния прооксидантных/антиоксидантных систем – КОМБ крови. Проведенные исследования выявили, что КОМБ был значительно повышен во всех группах пациентов до лечения относительно группы контроля (колебания в группе пациентов от 6,209 ± 0,577 до 12,649 ± 1,891 при контроле 0,106 ± 0,301), что дает возможность характеризовать ОС в 6–12 баллов и свидетельствует о резком дисбалансе в системе про-/антиоксиданты.

Таким образом, установлено, что при обострении ХОБЛ показатели активности ферментов системы АОЗ эритроцитов изменяются разнонаправленно: активность КАТ снижается в основном у всех обследованных пациентов, однако отмечается увеличение активности СОД у всех пациентов, что говорит о разбалансированности в ферментном звене системы АОЗ эритроцитов. При этом наблюдается резкое угнетение неферментного звена системы АОЗ, что является дополнительным неблагоприятным фактором функционирования антиоксидантной системы организма при обострении ХОБЛ. Нарушение метаболических характеристик эритроцитов является основой для их морфологических изменений, а все в целом формирует порочный круг функционально-структурных изменений в клетках крови с вытекающими из этого последствиями.

Значительные окислительные сдвиги у пациентов с ХОБЛ, выявленные в ходе проведен-

ных исследований, дают основание к дополнительному назначению лекарственной терапии направленного действия с выраженными антигипоксическим и антиоксидантным эффектами. К данной группе препаратов относятся производные тиосодержащей аминокислоты – цистеина и ряд других антиоксидантных препаратов с прямыми и косвенными антиоксидантными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э. Х., Чучалин А. Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии обзор зарубежной литературы // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 57–64.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. Под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
3. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. И. Ковалева // Вопр. мед. хим. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
4. Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
5. Павлюченко И. И. Программа регистрации сигналов хемилюминотестера ЛТ-1 / И. И. Павлюченко, С. Р. Федосов, А. А. Басов. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2006611562. Заявл. № 2006610783 от 16.03.2006. – 1 с.
6. Павлюченко И. И. Способ диагностики окислительного стресса организма человека / И. И. Павлюченко, А. А. Басов, С. Р. Федосов. Патент на изобретение № 2236008, Российская Федерация, МПК G01N33/48. Заявл. 28.07.2003; опубл. 10.09.2004 – Б. № 25. – 10 с.
7. Соодаева С. К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях // В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. – Москва: изд-во БИНОМ, 2000. – С. 98–111.
8. Соодаева С. К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // Атмосфера. – 2002. – № 1. – С. 24–25.
9. Ушкалова В. Н. Контроль перекисного окисления липидов / В. Н. Ушкалова, Н. В. Иоанидис, Г. Д. Кадочникова, З. М. Деева. – Новосибирск: изд-во Новосиб. ун-та, 1993. – 182 с.
10. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. Федеральная программа. – Изд. 2-е, доп. – М., 2004. – 60 с.
11. Шмелев Е. И. Современная стратегия и тактика бронхолитической терапии для больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 5. – С. 28–32.
12. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. А. Г. Чучалина // Пульмонология: Национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 303–360.
13. Яшин А. Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках //

Поступила 20.07.2015

С. П. РУБНИКОВИЧ

ЛАЗЕРНО-ОПТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА

*Кафедра ортопедической стоматологии
Белорусской медицинской академии последипломного образования,
Республика Беларусь, 220072, г. Минск, ул. П. Бровки, 3;
тел. +375296372156. E-mail: rubnikovichs@mail.ru*

Разработано устройство для лазерно-оптической диагностики на основе цифровой спекл-фотографии (ЛОДцсф) в стоматологии. Доказана перспективность использования ЛОДцсф для функциональной оценки начальных изменений микроциркуляции десны при болезнях пародонта. Чувствительность и высокая информативность ЛОДцсф дали возможность дифференцированно оценить начальные доклинические стадии воспалительного процесса во всех топографических зонах десны, что определило своевременное назначение корригирующей терапии.

Ключевые слова: лазерно-оптическая диагностика (ЛОДцсф), микроциркуляция тканей пародонта, болезни пародонта.

S. P. RUBNIKOVICH

LASER-OPTICAL DIAGNOSTICS PRECLINICAL STAGE OF PERIODONTAL DISEASES

*Department of prosthodontics Belarusian medical academy of postgraduate education,
Belarus, 220072, Minsk, str. P. Brovki, 3;
tel. +375296372156. E-mail: rubnikovichs@mail.ru*

The device for laser-optical diagnostics (LODdsf) in dentistry. The use LODdsf for the functional estimation of periodontal diseases is proved. Sensitivity and high information LODdsf provided an opportunity to evaluate differentiated initial preclinical stage of the inflammatory process in all topographic zones of the gums, which determined the timely assignment of corrective therapy.

Key words: laser-optical diagnostics (LODdsf), microcirculation of periodontal tissues, periodontal diseases.

Диагностика, лечение и профилактика болезней пародонта являются одной из актуальных проблем в стоматологии. Большое значение придается особенностям механизма развития воспалительного процесса в тканях пародонта, в числе которых ведущее положение занимает нарушение микроциркуляции пародонта – основное звено в развитии патологического процесса [1, 2].

Состояние микроциркуляции является важным предклиническим информатором многих патологических процессов и различных заболеваний челюстно-лицевой области, которое проявляется в сосудистых и в опосредованных зонах, а также сочетается в различной степени проявлений [3, 4].

Изучение микроциркуляции в ранней диагностике патологических изменений на тканевом уровне дает возможность адекватно применить патогенетическую терапию и оценить ее эффективность, а также прогнозировать ухудшение состояния тканей пародонта в динамическом наблюдении пародонтологических пациентов. Следует отметить, что в патогенезе, клинических проявлениях и течении многих заболеваний, в том числе стоматологических, ведущим звеном являются нарушения на уровне микроциркуляции. Известно, что при прогрессировании заболевания важными патогенетическими факторами являются повышение посткапиллярного сопротивления, снижение числа функционирующих капилляров,

нарушение трофики пародонта и, как следствие, накопление в тканях вазоактивных веществ и биологически активных веществ, что усугубляет гемодинамические и реологические сдвиги [5, 6].

Болезни пародонта являются одной из наиболее важных проблем современной стоматологии. Это связано с высокой и практически повсеместной распространенностью этих заболеваний. По данным экспертов ВОЗ (1990), у лиц в возрасте от 35 до 44 лет уровень болезней пародонта составляет от 65% до 98%, а в возрасте 13–19 лет – от 55% до 95%. В Республике Беларусь болезни пародонта выявлены у 92,5% в возрасте 35–44 лет [3].

Болезни пародонта – это полиэтиологические заболевания со сложными патогенетическими механизмами, которые ведут к потере зубов. Проблема болезней пародонта является социальной и содержит много спорных и нерешенных вопросов. Результаты специальных исследований показали, что существует связь между характером локальной гемодинамики и активным воспалением. Чем больше выражены эти связи, тем интенсивнее деструктивный процесс в тканях пародонта. Сосудистые изменения включают изменения в сосудистой топографии, увеличение сосудистой проницаемости, повышение ломкости сосудов [2–7]. Следует заметить, что при развитии болезни пародонта воспалительного характера точкой приложения действия патогенных факторов является сосудистое русло, особенно его микроциркуляторная часть. Микрососуды являются наиболее чувствительным индикатором, реагирующим на патогенные факторы еще до появления клинических симптомов воспаления в тканях пародонта. Большое внимание при обследовании и составлении плана комплексного лечения пациентов с болезнями пародонта уделяется функциональным методам исследования микроциркуляторного русла тканей пародонта [2, 5, 6, 8].

В настоящее время в стоматологической практике широко используют современные методы функциональной диагностики, которые основаны на измерении различных физических свойств исследуемых тканей. Лазерное исследование биотканей является чрезвычайно важным и быстро развивающимся междисциплинарным направлением на стыке лазерной физики, оптики рассеивающих сред, биофизики и инженерной физики, включая современные методы диагностики и контроля, основанные на глубокой компьютерной обработке результатов измерений в режиме реального времени [1, 8, 9]. Стремительное развитие этого направления в последние два десятилетия отмечено успехами в лазерной и цифровой технологиях ввода когерентных изображений в ПЭВМ с использованием ПЗС-камер в сочетании с опытом накопления экспериментальной

информации и её статистического анализа. Эти исследования получили название «цифровая динамическая спекл-фотография». В результате рассеяния когерентного излучения в диффузном объекте и 3-мерной интерференции рассеянного излучения формируется спекл-поле, которое состоит из мельчайших гранул излучения – спеклов, имеющих характерные размеры порядка 1–2 мкм. Аналогичные спекл-поля создаются также при рассеянии лазерного излучения биотканями. Так, видимый свет, проникая на глубину 1–2 мм в кожу человека, рассеивается на эритроцитах крови, протекающей в мельчайших капиллярах ткани. В результате процессов многократного рассеяния формируется динамическое биоспекл-поле, изменяющееся в пространстве и во времени в результате движения эритроцитов [10].

Разработанная нами лазерно-оптическая диагностика (ЛОД) интенсивности кровотока микроциркуляторного русла является развитием таких функциональных методов исследования, как лазерная и ультразвуковая доплерография, позволяющая регистрировать кровотоки в мягких тканях ротовой полости (патент на изобретение РБ № 13188 от 30.04.2010 г.). Методика применения лазерно-оптического метода у пациентов утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь (№ 041-0410 от 06.05.2010 г.) и разрешена для практического использования.

ЛОДцсф имеет ряд преимуществ перед другими оптическими методами диагностики: проведение мониторинга состояния микроциркуляции тканей пародонта и НДС зубов и зубных протезов в режиме реального времени за счет ускоренной компьютерной обработки; применение бесконтактного способа лазерного зондирования предупреждает эффект сдавливания мягких тканей ротовой полости; проведение одномоментного исследования всех топографических зон десны и других участков ротовой полости (от 20×30 мм и более); возможность дифференцированного назначения превентивной терапии при микроциркуляторных нарушениях в пародонте; безболезненный для пациента и безопасный для врача метод, не требующий дополнительных средств защиты, доступный для широкого практического использования.

Целью исследования явилось использование лазерно-оптической диагностики на основе спекл-фотографического анализа для изучения интенсивности микроциркуляции на ранних стадиях воспаления у пародонтологических пациентов.

Материалы и методы исследования

Для исследования микроциркуляторного русла десны с использованием ЛОДцсф обследованы 60 пациентов в возрасте 20–24 лет, распределенных на две группы. Контрольную группу состави-

ли 30 пациентов, которые имели хорошую гигиену ротовой полости, и состояние тканей пародонта было в пределах нормы. В основную группу вошли 30 практически здоровых пациентов в период санации ротовой полости.

Пациентам второй группы применяли лазерно-оптическую диагностику десны в области зубов 3.3–4.3. Микроциркуляторное состояние исследуемых тканей пародонта определяли в области зубов нижней челюсти. Интенсивность микроциркуляции крови в десне высчитывали с помощью специальной компьютерной программы в условных единицах. Качественную и количественную оценки гемодинамики микрососудов осуществляли с помощью цифровой динамической спекл-фотографии.

Исследования проводились с применением установки для ЛОДцсф. В данной установке при исследованиях мягких тканей динамическое биоспекл-поле генерировалось непосредственно исследуемой тканью (ткани пародонта) при ее зондировании *in vivo* когерентным лазерным излучением путем процессов многократного рассеяния света на движущихся эритроцитах (рис. 1). Поскольку эритроциты находятся в движении, образующиеся в результате рассеяния на движущихся частицах оптические спеклы также будут находиться в движении. Анализ динамики движения лазерных спекл-полей и позволяет построить мгновенную карту скоростей движения эритроцитов в исследуемых тканях. Такой метод лазерной диагностики биотканей начал активно применяться в Европе и

Японии в конце прошлого столетия и в Белоруссии – в начале нового тысячелетия [8].

Устройство для лазерно-оптической диагностики и лечения тканей пародонта и слизистой оболочки ротовой полости состоит из лазера, создающего оптическое излучение, световода, направляющего это излучение на объект исследования (ткани пародонта, слизистая оболочка ротовой полости) и регистрирующей оптической системы (цифровой ПЗС-камеры). Камера неподвижно укрепляется к столу на металлическом рельсе сдвигающемся основанием посредством винтов. Запись получаемого изображения в цифровом виде осуществляется непосредственно в память ПЭВМ для последующей обработки по разработанной программе с целью получения количественных характеристик микроциркуляции тканей пародонта в режиме реального времени.

При клинических исследованиях пациента усаживали в кресло, голову фиксировали неподвижно в офтальмологическом уставе с помощью стабилизирующих лангет (рис. 2). Доступ к ротовой полости был осуществлен с помощью стоматологического ретрактора так, чтобы не было контакта со слизистой оболочкой, а расстояние между точкой фокусировки приемной оптической системы и десной составляло около 1 см. Фиксирование изображения проводили как на одиночных цифровых снимках, так и в записи на цифровые видеокамеры непрерывно на протяжении длительного времени. После цифровой записи изображение поступало в память ПЭВМ для последующей

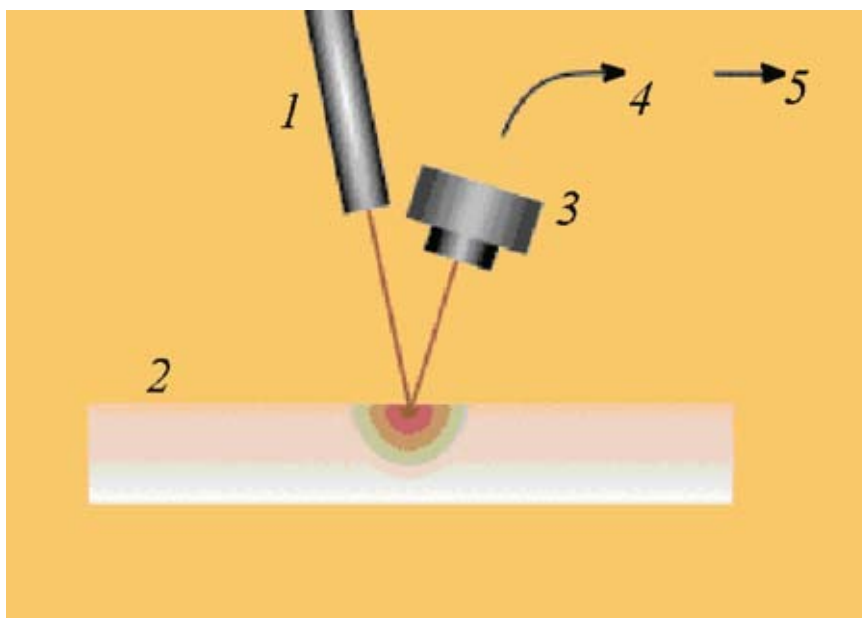


Рис. 1. Принципиальная схема ЛОДцсф и основные компоненты устройства для лазерной диагностики и лечения биотканей

Примечание: 1 – зондирующий лазер; 2 – исследуемая ткань; 3 – цифровая камера для регистрации спекл-полей; 4 – ПЭВМ; 5 – монитор, на который выводится обработанная информация.

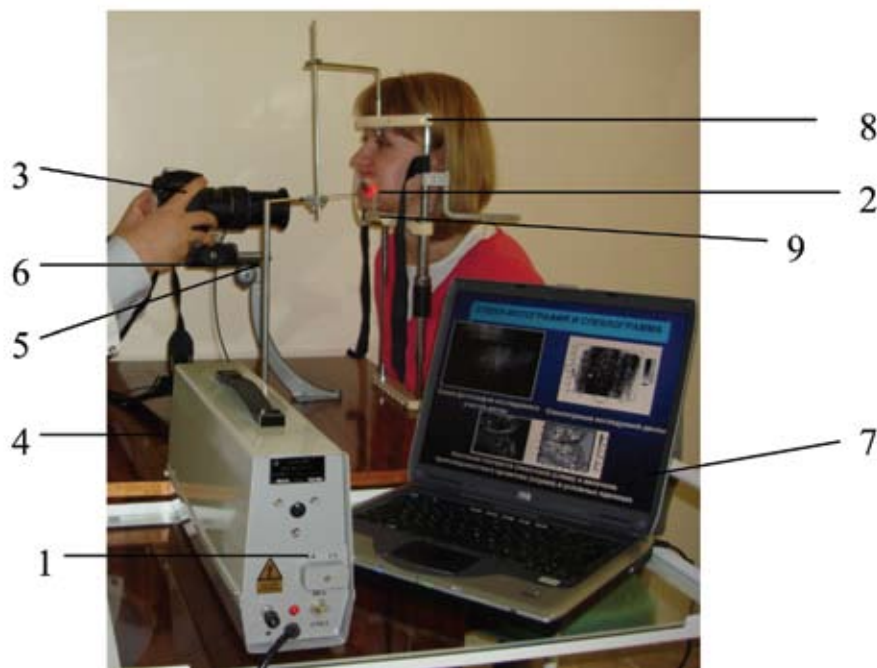


Рис. 2. Установка для лазерно-оптической диагностики

Примечание: 1 – зондирующий лазер; 2 – исследуемая биоткань пациента (ткани пародонта, слизистая оболочка ротовой полости); 3 – цифровая ПЗС-камера; 4 – стол; 5 – кронштейн для камеры; 6 – металлической рельс; 7 – ПЭВМ для обработки изображений в режиме реального времени; 8 – кронштейн для пациента; 9 – микровинты для юстировки камеры.

обработки по разработанному программному обеспечению с целью получения количественных параметров гемодинамики. Монитор компьютера одновременно выполнял функции телемонитора для визуального наблюдения кровотока, а компьютер – функцию устройства накопления видеоданных с целью их последующего воспроизведения и хранения.

При пародонтологическом осмотре оценивали состояние тканей пародонта, включая гигиенический индекс OHI-S (J. C. Green, J. R. Vermillion, 1960), индекс степени воспаления GI (H. Loe, J. Silness, 1963), индекс распространенности воспаления десны PMA (C. Parma, 1960). Оценку клинического состояния тканей пародонта проводили по определению цвета, плотности и контуру десневого края, кровоточивости при зондировании, образованию и измерению глубины пародонтальных карманов [4].

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении интенсивности кровотока в микроциркуляторном русле десны с применением лазерно-оптической диагностики определили интенсивность микроциркуляции крови у пациентов двух групп.

У пациентов контрольной группы наблюдали хорошее состояние гигиены ротовой полости и тканей пародонта (индексы: гигиенический –

$0,56 \pm 0,08$; десневой – $0,4 \pm 0,01$; папиллярно-маргинально-альвеолярный – $6,1 \pm 0,47\%$). Патологических изменений в области альвеолярного гребня при рентгенологических исследованиях не отмечено. Показатель интенсивности микроциркуляции десны, по данным ЛОДцсф, соответствовал норме и составлял $36,4 \pm 1,11$ усл. ед., а показатель симметричности микроциркуляции пародонта – $1,77 \pm 0,27$ усл. ед. (рис. 3).

Показатели микроциркуляции контрольной группы учитывали при сравнении всех изученных форм болезней пародонта. Клинические и функциональные исследования показали, что состояние тканей пародонта у пациентов контрольной группы было хорошим, без патологических изменений.

У пациентов основной группы отмечено клиническое состояние десны в норме, но гигиена ротовой полости была удовлетворительной (индексы: гигиенический – $0,91 \pm 0,05$; десневой – $0,6 \pm 0,14$; папиллярно-маргинально-альвеолярный – $7,3 \pm 0,51\%$). У десневого края выявлены отложения зубного налета, кровоточивость при зондировании не выявлена.

Показатель интенсивности микроциркуляции десны, по данным ЛОДцсф, составлял $26,93 \pm 0,96$ усл. ед. ($p < 0,001$), что соответствовало гингивиту легкой степени тяжести, а показатель симметричности нарушений микроциркуляции пародонта в

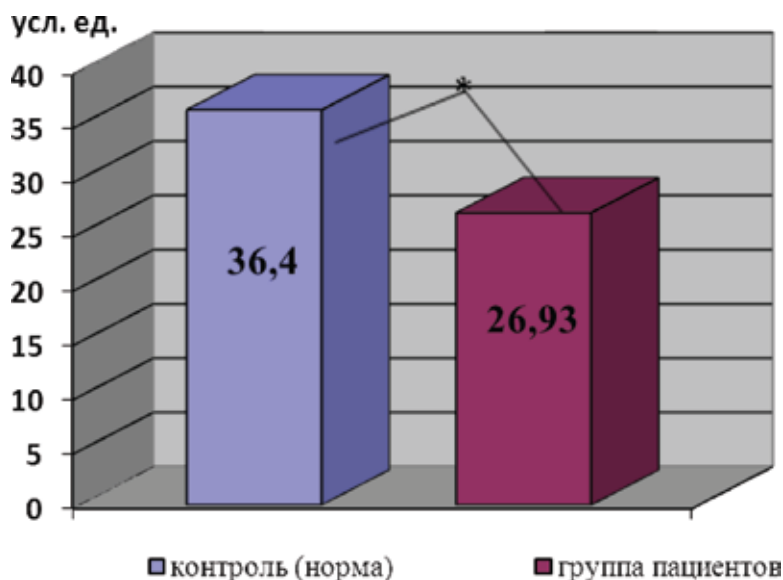


Рис. 3. Показатели интенсивности микроциркуляции десны

Примечание: * различия статистически значимы ($p < 0,001$).

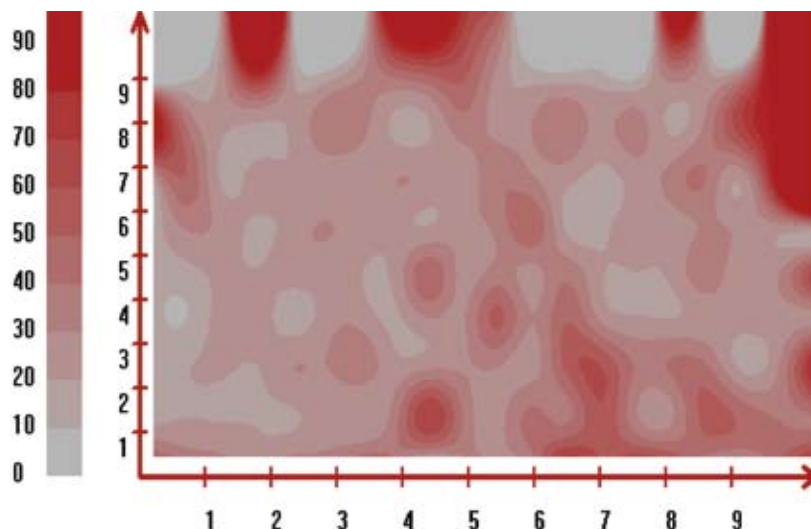


Рис. 4. Карта интенсивности микроциркуляции десны у пациентов основной группы

области фронтальной и жевательной групп зубов – $9,67 \pm 0,62$ усл. ед. ($p < 0,001$ по сравнению с контролем), что свидетельствует о выраженных очаговых изменениях микроциркуляции десны (рис. 4).

В результате сравнительного анализа установлено, что лазерно-оптическая диагностика на основе цифровой спекл-фотографии существенно отличается по эффективности оценки нарушений микроциркуляции в тканях пародонта от реопародонтографии. Так, возможный диапазон информативности реопародонтографии равен 25–45%, а ЛОДцсф – 95–100%, что позволяет рекомендовать лазерно-оптическую диагностику к применению в практической деятельности врачей-стоматологов.

Таким образом, доказана целесообразность применения разработанной лазерно-оптической

диагностики микроциркуляции на основе цифровой спекл-фотографии для определения интенсивности микроциркуляции пародонта в норме и при патологии. Метод чувствителен (95–100%) к изменениям интенсивности микроциркуляции тканей пародонта, что важно для ранней доклинической диагностики воспалительных болезней пародонта. В связи с этим ЛОДцсф позволяет получить более информативную оценку нарушений микроциркуляции в тканях пародонта по сравнению с общепринятыми методами диагностики.

Применение новой лазерно-оптической диагностики открывает новое направление в клинической стоматологии. Новый метод диагностики микроциркуляции является очень привлекательным для широкого применения вследствие высокой информативности,

доступности, неинвазивного, безболезненно-го и бесконтактного характера. В сочетании с компактностью и удобством в работе это позволит использовать его как направление лазерной диагностики и лечения в стоматологии и других областях медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базылев Н. Б. Лазерное зондирование биотканей методами динамической спекл-фотографии в квазиреальном времени / Н. Б., Базылев и др. // Докл. НАН Беларуси. – 2003. – Т. 47. № 4. – С. 46–50.
2. Грудянов А. И. Заболевания пародонта. – М., 2009. – 336 с.
3. Дедова Л. Н. Эпидемиологическая характеристика тканей пародонта и кариеса поверхности корня зуба у 35–54-летних жителей Республики Беларусь / Л. Н. Дедова и др. // Медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 43–46.
4. Диагностика болезней пародонта: Учеб.-метод. пособие / Л. Н. Дедова и др. – Минск: БГМУ, 2004. – 70 с.

5. Логинова Н. К., Кречина Е. К., Ермолаев С. Н. Функциональная диагностика в стоматологии. – М., 2007. – 120 с.
6. Орехова Л. Ю. Заболевания пародонта. – М.: Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.
7. Рубникович С. П. Применение лазерно-оптического метода выявления и коррекции нарушений микроциркуляции на основе спекл-фотографического анализа при лечении пациентов с хроническим периодонтитом / С. П. Рубникович, Л. Н. Дедова // Пародонтология. – 2011. – Т. 16. № 3. – С. 12–16.
8. Рубникович С. П. Лазерно-оптические методы диагностики и терапии в стоматологии / С. П. Рубникович, Н. А. Фомин. – Минск: ИТМО им. А. В. Лыкова НАН Беларуси, 2010. – 316 с.
9. Тучин В. В. Лазеры и волоконные световоды в биомедицинских исследованиях. – Саратов: изд-во Саратовского ун-та, 1998. – 383 с.
10. Fomin N., Fuentes C., Saulnier J.-B., Tuhaut J.-L. Tissue blood flux monitoring by laser speckle photography // Laser physics. – 2001. – Vol. 11. № 4. – P. 525–529.

Поступила 18.06.2015

О. Г. САРКИСЯН, З. И. МИКАШИНОВИЧ, Э. Г. КРИВОЛАПОВА

НАРУШЕНИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ВО ВЛАГАЛИЩНОЙ ТКАНИ КАК МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО КОЛЬПИТА

Кафедра общей и клинической биохимии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29; тел. 201-44-17. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru

Проведен анализ взаимоотношения различных метаболических путей в ткани влагалища, лежащих в основе формирования атрофического кольпита у женщин, находящихся в пострепродуктивном периоде. Результаты исследования показали, что в ткани влагалища при атрофическом процессе происходят перераспределение приоритета различных путей углеводного обмена в сторону активации пентозофосфатного пути, нарушение соотношения конечных продуктов распада гликогена. На этом фоне происходит угнетение тканевого дыхания. Меняется соотношение жирнокислотного состава ткани в сторону увеличения количества ненасыщенных жирных кислот. Полученные данные позволяют углубить представление о патогенезе формирования атрофии влагалищной ткани и показывают, что молекулярной основой атрофического процесса является изменение координации путей клеточного метаболизма, связанного с нарушением работы ферментных систем.

Ключевые слова: атрофия, кольпит, метаболизм.

O. G. SARKISJAN, Z. I. MIKASHINOWICH, E. G. KRIVOLAPOVA

VIOLATION OF THE RELATIONSHIP OF METABOLIC PATHWAYS INTERRELATIONS IN VAGINAL TISSUE AS MOLECULAR BASE OF ATROPHIC COLPITIS FORMATION

SBEI HPE «Rostov state medical university» Ministry of health protection of Russia, Russia, 344022, Rostov-on-Don, 29, Nakhichevansky str.; tel. 201-44-17. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru

It was done the analysis of interrelations between different metabolic pathways (which responsible for atrophic colpitis formation) in vagina tissue at women in post reproductive period. The results of our investigation have showed that

carbohydrates' metabolism in vagina tissue at atrophic process has changed into pentose phosphate pathway activation, disturbance in end glycolytic products formation. Tri carbonic acids synthesis' velocity was inhibited was depressed in this situation. The composition of fatty acids in vaginal tissue has changed into increasing of polyunsaturated fatty acids quantity. The results of investigation gave us the possibility to deep our imagination about pathogenesis of atrophic process formation in vaginal tissue and shows that the main cause of atrophic process based on changes in cell metabolism due to affection of different enzymatic systems' working.

Key wards: atrophy, colpitis, metabolism.

Введение

Атрофические изменения слизистой влагалища остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, что объясняется существенным снижением качества жизни профессионально и творчески активных женщин в перименопаузальном периоде.

Патогенез атрофического кольпита чаще всего связывают с эстрогенным дефицитом [13]. Эстрогенный дефицит в пострепродуктивном возрасте сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня ишемии различной степени, вследствие чего формируются процессы, которые могут быть предикторами атрофических изменений ткани влагалища. В то же время не у всех пациенток гормонотерапия дает полноценный результат.

Уточнение молекулярных механизмов формирования атрофического процесса позволит выбрать наиболее правильные пути решения улучшения качества жизни женщин данной возрастной группы.

Среди обменных процессов, протекающих во влагалищной ткани, углеводно-энергетический обмен находится под сложным нейрогуморальным контролем, а превращение гликогена в молочную кислоту зависит от состояния микрофлоры влагалища. Ткань влагалища имеет ферментную систему, регулирующую энергетические потребности гладкомышечной ткани и многослойного плоского эпителия, которые связаны с активацией аденозинмонофосфат-зависимых протеинкиназ и фосфорилированием гликогенфосфорилазы. Помимо этого на состояние работы клеточных транспортных и сигнальных систем оказывает немаловажное влияние липидное окружение, представленное жирными кислотами, фосфолипидами и холестерином.

В связи с этим целью данной работы явился анализ вклада параметров углеводно-энергетического обмена, состава жирных кислот и холестерина ткани влагалища женщин в патогенезе атрофического кольпита.

Методика исследования

Клиническую группу составили 35 пациенток (средний возраст $51 \pm 2,8$ года), страдающих урогенитальными расстройствами и имеющих объек-

тивные признаки умеренной атрофии слизистой влагалища.

Группа сравнения (контрольная группа) представлена 35 пациентками (средний возраст $48 \pm 3,6$ года) без патологической урогенитальной симптоматики и признаков атрофии, проходивших оперативное лечение в гинекологической клинике. Из обследования методом ультразвукового сканирования были исключены пациентки с органической патологией (эндометриоз, киста яичника и др.). Все исследования проводились у пациенток в пострепродуктивном периоде с их информационного согласия.

Перед операцией пациентки проходили общеклинические, лабораторные, специальные гинекологические исследования.

Основными методами диагностики вагинальной атрофии явились определение кариопикнитического индекса, pH вагинального содержимого (pH индикаторы «нео-пенотран форте» фирмы «Bayer Health Care») и гистологических срезов, окрашенных рутинным способом, и импрегнация серебром.

В гомогенате ткани влагалища определяли следующие показатели: активность ферментов – гликогенфосфорилазы (КФ 2.4.1.1) [8], фосфогексоизомеразы (ФГИ) (КФ 5.3.1.9) [6], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (КФ 1.1.1.49) [4], сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (КФ 1.9.3.1) [4], цитохромоксидазы (ЦХО) (КФ 1.9.3.1) [4]. В гомогенате также определяли содержание молочной [7] и пировиноградной [2] кислот.

При работе с липидами соблюдались следующие условия: растворители очищали высокоэффективной перегонкой, липиды хранили в виде хлороформенных растворов в запаянных ампулах в холодильнике при температуре не выше -10°C .

Экстракцию липидов проводили по методу, который обеспечивает максимальный выход липидов из тканей, не изменяя их структуры при разрушении липопротеидных и гликолипидных связей [14, 15]. Удаление растворителя из раствора липидов проводили с использованием роторного испарителя. Количество общих липидов определяли гравиметрически.

В экстракте липидов определяли содержание общего холестерина.

Исследование спектра жирных кислот липидов проводили на хроматографе «Цвет-800» [3].

Идентификацию жирных кислот осуществляли с использованием внутренних стандартов и меток-свидетелей. Полученные результаты выражали в процентном соотношении отдельных жирных кислот к их общему количеству [1].

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.1». Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0.05$ [11].

Результаты и их обсуждение

Известно, что основным метаболическим путем во влажной ткани являются синтез и распад гликогена.

Результаты исследования показали (табл. 1), что у женщин, больных атрофическим кольпитом, в ткани влажища достоверно уменьшается активность гликогенфосфорилазы на 52,25% по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении вовлечения гликогена в обменные процессы.

Наряду с этим активность фермента фосфогексоизомеразы, обеспечивающей превращение глюкозы по пути гликолиза, достоверно увеличивается на 160%.

Обращает на себя внимание активация начальных этапов пентозофосфатного пути (ПФ-пути), о чем свидетельствует достоверное увеличение фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы на 24,43%.

Следует принять во внимание, что в атрофичной ткани нарушается соотношение конечных продуктов гликолиза. Так, достоверно увеличивается на 53,1% содержание пировиноградной кислоты (ПВК), тогда как концентрация лактата снижается на 43,9% ($p < 0,001$). Избыток пирувата может вызывать на торможение процессов карбоксилирования, необходимых для образования продуктов, запускающих работу цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и окислительного фосфорилирования.

Дальнейший анализ ферментов дыхательной цепи показал, что на фоне повышенной концентрации ПВК активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) резко снижена на 49,85%. На этом фоне регистрируется снижение активности конечного фермента дыхательной цепи – цитохромоксидазы (ЦХО) на 37,1%. Эти результаты могут отражать угнетение тканевого дыхания и снижение энергопродукции, необходимой для процессов деградации гликогена. На основании изложенных данных следует сделать заключение о том, что при формировании атрофического процесса происходит изменение активности ферментов, регулирующих

соотношение основных энергетических циклов в сторону использования глюкозо-6-фосфата в ПФ-пути. Активация ПФ-пути может быть интерпретирована как явление суперкомпенсации, что особенно четко проявляется в условиях ингибирования СДГ участка дыхательной цепи. Известно, что чем выраженнее патологический процесс, тем больше вероятность ингибирования СДГ, и ПФ-путь берет на себя функции поставщика восстановленных эквивалентов.

Обсуждая полученные результаты, следует учитывать, что активность гликогенфосфорилазы регулируется не только концентрацией субстрата, т. е. уровнем гликогена, но и другими факторами, например, гормональными и функциональными потребностями (адреналином или мышечными сокращениями). При этом тип рецептора определяет эффекторную систему передачи гормонального сигнала в клетку. Это позволяет думать о том, что в атрофичной ткани могут происходить системные перераспределения, которые определяются сдвигами типа рецепторов, что может снижать активацию киназы и фосфорилазы гликогена и изменять функциональное состояние гладкомышечной ткани. Резкое повышение активности фермента гликолиза – фосфогексоизомеразы, ответственной за превращение глюкозо-6-фосфата во фруктозо-6-фосфат, свидетельствует о том, что в клетке образуется достаточное количество фруктозо-1-6-дифосфата, необходимого для активации гликолиза как основного источника аденозинтрифосфата (АТФ) в атрофичной ткани. На этом фоне параллельно усиливается функционирование фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Как уже отмечали выше, активация этого фермента свидетельствует об усилении скорости ПФ-пути как альтернативного окисления глюкозо-6-фосфата до 6-фосфоглюконолактона. Такой характер изменений в атрофичной ткани может отражать ход адаптивных реакций, направленных на генерацию высоких концентраций восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН2), который используется в частности, для восстановления окисленного глутатиона, поддержания функционально активных клеток, сохранения морфологической специфики ткани в условиях формирующейся атрофии. С другой стороны, накопление НАДФН2 характерно для формирования тканевого восстановительного потенциала клетки. В то же время увеличение НАДФН2 способствует активации липогенеза, что подтверждено увеличением количества полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и холестерина в ткани влажища женщин, больных атрофическим кольпитом. Результаты наших исследований показали, что в ткани влажища здоровых женщин зарегистрировано 18 высших жирных кислот (табл. 2): лауриновая

(12:0), миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пентадекаеновая (15:1), пальмитиновая (16:0), пальмитолеиновая (16:1), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1), стеариновая (18:0), олеиновая (18:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахидовая (20:0), эйкозаеновая (20:1), эйкозадиеновая (20:2), эйкозатриеновая (20:3), арахидоновая (20:4).

Обращает на себя внимание, что жирнокислотный состав ткани влагалища при атрофическом кольпите имеет достоверные отличия, касающиеся следующих жирных кислот: миристиновой (14:0), миристинолленовой (14:1), пентадекановой (15:0), пальмитиновой (16:0), гептадекановой (17:0), гептадекаеновой (17:1), линолевой (18:2), линоленовой (18:3), арахидовой (20:0). Установлено, что количество миристиновой (14:0), миристинолленовой (14:1), пентадекановой (15:0), пальмитиновой (16:0), гептадекановой (17:0), гептадекаеновой (17:1), линоленовой (18:3), арахидовой (20:0) кислот увеличивается соответственно на 43%, 22%, 239%, 27%, 456%, 203%, 486% и 131% в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом. При этом снижается количество пентадекаеновой (15:1) и линоленовой (18:2) жирных кислот соответственно на 47% и 30%. Такое изменение содержания жирных кислот в атрофичной ткани относительно группы сравнения (контрольной группы), с одной стороны, может рассматриваться как адаптация клеток в связи с нарушением их метаболических функций и свойств мембраны. С другой стороны, уменьшение линолевой кислоты свидетельствует об использовании ее на синтез γ -арахидоновой кислоты.

Известно, что жирные кислоты входят в состав фосфолипидов биологических мембран. Наличие большого количества ПНЖК может приводить к изменению структуры мембраны и даже формы клетки, а также служить субстратом для протекания перекисного окисления липидов (ПОЛ), что

согласуется с полученными нами ранее данными о повышенном содержании конечного продукта ПОЛ – шиффовых оснований и изменении состояния мембранных белково-липидных компонентов в ткани влагалища при атрофическом кольпите [12]. С другой стороны, изменение жирнокислотного состава и значительное увеличение уровня холестерина приводят к нарушению транспортной и сигнальной функций клеточных мембран. Известно, что механизм распознавания гормона клеткой-мишенью происходит при участии гормонсвязывающего гликопротеина крови – транскортин [7] и альбумина специализированными участками клеточной мембраны. Можно предположить, что в связи с изменением липидного состава клеток ткани влагалища нарушается распознавание комплекса альбумин-транскортин-стероидный гормон, содержащий оптимальное для клетки-мишени количество гормона. Очевидно, выявление изменения состава липидного компонента в структуре мембран приводит к нарушению отбора необходимых регуляторных молекул из крови, в частности эстрогенов. В такой ситуации атрофический процесс во влагалищной ткани может не зависеть от складывающегося гормонального фона, и метаболические сдвиги могут рассматриваться как предикторы формирования патологического процесса.

Полученные данные углубляют имеющиеся представления о патогенезе атрофического кольпита и показывают, что основной причиной атрофии ткани влагалища не всегда является только гипозэстрогения. Как показали наши исследования, при атрофическом кольпите формируется патогенетическая цепь, связанная с нарушением работы ферментов углеводно-энергетического обмена, сдвигом соотношения высших жирных кислот в сторону значительного увеличения количества полиненасыщенных жирных кислот и количества холестерина, что, очевидно, лежит в

Таблица 1

Показатели углеводно-энергетического обмена в ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом, и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения, M $\pm$ m	Атрофия, M $\pm$ m	p
СДГ (нмоль/мг белка)	18,6 $\pm$ 0,24	9,35 $\pm$ 0,18	<0,001
ЦХО (нмоль/мг белка)	0,248 $\pm$ 0,0038	0,156 $\pm$ 0,0035	<0,001
Фосфогексоизомераза (мкмоль/мг белка)	0,267 $\pm$ 0,0062	0,696 $\pm$ 0,011	<0,001
Гликогенфосфорилаза (мкмоль/мг белка)	2,040 $\pm$ 0,032	0,973 $\pm$ 0,033	<0,001
Лактат (мкмоль/мг белка)	0,458 $\pm$ 0,016	0,257 $\pm$ 0,0090	<0,001
Общий белок (мг/мл)	8,04 $\pm$ 0,035	4,75 $\pm$ 0,045	<0,001
ПВК (мкмоль/мг белка)	0,079 $\pm$ 0,0021	0,116 $\pm$ 0,0017	<0,001
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (мкМ/мг белка)	1,27 $\pm$ 5,42 $\times$ 10 ⁻²	1,75 $\pm$ 7,54 $\times$ 10 ⁻²	<0,001

Примечание: p – значимость различий между группой женщин, больных атрофическим кольпитом, и группы сравнения.

Состав жирных кислот ткани влагалища при атрофическом кольпите и в группе сравнения (%)

Жирные кислоты	Группа сравнения, М±m	Атрофия, М±m	P (значимость различий)
Лауриновая (12:0)	0,228±0,037	0,331±0,078	p > 0,1
Миристиновая (14:1)	1,179±0,206	1,686±0,203	p < 0,05
Миристинолленовая (14:1)	0,694±0,414	2,278±1,216	p < 0,05
Пентадекановая (15:0)	0,503±0,081	1,707±0,799	p < 0,001
Пентадекаеновая (15:1)	1,537±1,297	0,821±0,210	p < 0,001
Пальмитиновая (16:0)	20,941±2,550	26,575±2,437	p < 0,05
Пальмитолеиновая (16:1)	3,531±0,300	5,250±1,296	p > 0,1
Гептадекановая (17:0)	0,494±0,064	2,747±0,768	p < 0,001
Гептадекаеновая (17:1)	0,469±0,081	1,429±0,590	p < 0,001
Стеариновая (18:0)	10,734±1,499	9,719±0,788	p > 0,1
Олеиновая (18:1)	29,455±2,510	25,304±1,684	p > 0,1
Линолевая (18:2)	22,488±1,598	15,672±1,393	p < 0,01
Общая линоленовая (18:3)	0,304±0,015	1,780±0,288	p < 0,001
Арахидиновая (20:0)	0,715±0,090	1,654±0,290	p < 0,001
Эйкозаеновая (20:1)	1,150±0,201	2,322±0,736	p > 0,1
Эйкозодиеновая (20:2)	1,020±0,202	2,980	p > 0,1
Эйкозатриеновая (20:3)	1,564±0,361	1,815±0,319	p > 0,1
Арахидоновая (20:4)	9,953±3,173	6,533±1,647	p > 0,1

Примечание: P<0,05 – статистически значимые различия; P<0,01 – статистически высокозначимые различия; P<0,001 – статистически высокозначимые различия; 0,05<P<0,1 – тенденция к различию показателей.

основе нарушения гормонально-рецепторной передачи различных сигнальных систем.

Заключение

Резюмируя представленные результаты, можно отметить, что причиной атрофии слизистой влагалища могут являться различные системные многопрофильные изменения на клеточном уровне, связанные не только с нарушением метаболизма эстрогенов, но и с изменением взаимоотношения метаболических путей, их приоритета, что подтверждается характерными сдвигами активности ферментов углеводно-энергетического обмена, ведущих к изменению соотношения конечных продуктов гликолиза, количества жирных кислот в сторону резкого увеличения количества ПНЖК, значительного роста уровня холестерина. Наблюдается системная перестройка обменных процессов, запускающая различные механизмы, приводящие к атрофии ткани влагалища, не зависящие от складывающегося гормонального фона. Эти нарушения влияют на различное состояние эстрогензависимых рецепторов тканей влагалища, что запускает порочный круг, приводящий, с одной стороны, к локальной ишемизации ткани влагалища, а с другой – к снижению пролиферации влагалищного эпителия, нарушению эластичности

влагалищной стенки и, как следствие, развитию атрофического процесса во влагалищной ткани. Анализ клинических проявлений в сочетании с исследованиями молекулярных механизмов развития атрофии позволит разработать альтернативные индивидуальные подходы к лечению атрофического процесса влагалищной ткани, учитывая, что гормонотерапия не у всех больных достаточно эффективна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Н. С. Лабораторный практикум по химии жиров / Н. С. Арутюнян, Е. П. Корнена, Е. В. Мартовщук [и др.]. / Под ред. проф. Н. С. Арутюняна, проф. Е. П. Корненой. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: ГИОРД, 2004. – 264 с.
2. Бабаскин М. П. Способ определения пировиноградной кислоты в крови. Психиатр. клинич. б-ца № 1. им. П. П. Кащенко. А. С. 877436. СССР. Заявл. 13.02.80. № 2877502/28-13. Опубл. 30.10.81. МКИ G01 №33/52.
3. Виздергауз М. С., Кирш С. И., Кабанов Н. Т. Хроматография в системе «газ – коллоид». – Нижний Новгород, 1991. – С. 126–130.
4. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохром-оксидазы в суспензии митохондрий // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 47–49.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэл В. Биохимия человека в 2-х томах. – М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009.

6. *Микашинович З. И.* Общие и частные закономерности изменений метаболизма в эндокринных органах и крови при разной тяжести травматического шока и острой кровопотери: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Ростов-на-Дону, 1989.
7. *Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотни-кая Р. П.* Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. *Попова И. А., Преснов В. Н., Лавринова Г. П.* Влияние биогенных аминов на деградацию гликогена в изолированных гепатоцитах крыс // *Вопр. мед. хим.* – 1992. – Т. 38. № 2.
9. *Прохорова М. И.* Методы биохимических исследова-ний (липидный и энергетический обмен): Учебн. пособие / Под ред. М. И. Прохоровой. – Л.: изд. Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
10. *Полосухина Т. Я.* Материалы по физиологии холесте-ринового обмена. – Алма-Ата, 1955. – № 2.
11. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицин-ских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М., 2002. – 312 с.
12. *Саркисян О. Г.* Состояние мембранных белково–липидных компонентов и жирнокислотного состава ткани влагалища при атрофическом кольпите / О. Г. Саркисян, З. И. Микашинович // *Материалы VII международной науч-но-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке.* – Москва, 2006. – С. 444–445.
13. *Сметник В. П.* Медицина климактерия. – Ярославль, 2006. – 846 с.
14. *Entenman C.* The preparation of tissue lipid extract // *J. amer. oil. chem. soc.* – 1961. – Vol. 38. № 10. – P. 534–538.
15. *Folch. Lees H., Sloane-Stenley A. H.* A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // *J. biol. chem.* – 1957. – Vol. 226. № 1. – P. 497–509.

Поступила 16.05.2015

**Д. С. ТАРАСОЧКИНА, Е. А. ПОЛУНИНА, И. В. СЕВОСТЬЯНОВА,
Л. П. ВОРОНИНА, Б. И. КАНТЕМИРОВА**

ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ФРАКТАЛКИНА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХОКАРДИОСКОПИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ И ИХ СОЧЕТАНИИ

*Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121;
тел. (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

Для выявления взаимосвязи между уровнем плазменного фракталкина и показателями доплерэхокардиографии (ЭХОКГ) всего было обследовано 135 больных с артериальной гипертензией (АГ), стенокардией напряжения (СТ) и их сочетанием (АГ+СТ). Установлено влияние системного воспаления и гиперфракталкинемии на структуру и функциональное состояние сердца у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. При изолированной АГ и СТ наблюдались взаимосвязи преимущественно слабой силы между уровнем фракталкина и некоторыми показателями ЭХОКГ. При сочетании АГ+СТ наблюдались сильные корреляционные взаимосвязи уровня фракталкина с целым рядом показателей ЭХОКГ, отражающих состояние как левых, так и правых отделов сердца, легочной гемодинамики. в том числе прослеживалась корреляционная взаимосвязь между уровнем фракталкина и функциональным классом сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, фракталин, эхокардиография.

**D. S. TARASOCHKINA, E. A. POLUNINA, I. V. SEVOSTYANOVA,
L. P. VORONINA, B. I. KANTEMIROVA**

INTERRELATIONS OF THE FRAKTALKIN LEVEL AND ECHOCARDIOSKOPIC INDICATORS AT
THE ARTERIAL HYPERTENSION, STENOCARDIA TENSION AND THEIR COMBINATION

*Department of internal diseases of pediatric faculty, state budget educational
institution of higher professional education «Astrakhan state medical university»,
Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121; tel. (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

To reveal the interrelation between the level of the fraktalkin plasma and indicators of the dopplerechocardiography (ECHO-CS) were examined 135 patients with the arterial hypertension (AH), stenocardia tension (ST) and their combination (AH+ST). It was established the influence of the system of inflammation and giperfraktalkinemiyа on the structure and a functional condition of the heart at the patients with the cardio-vascular pathology. During the isolated AH and ST there were observed interrelations of the weak force between the level of the fraktalkin and some indicators of ECHO-CS. During the combination of AH+ST there were observed the strong correlative interrelations of the level of fraktalkin with a number of the indicators of the ECHO-CS, which reflected with a condition of both the left, and the right heart sections and a condition of the pulmonary haemodynamic. So the correlative interrelation between the level of the fraktalkin and functional class of heart failure were observed.

Key words: coronary heart disease, arterial hypertension, stenocardia tension, fraktalkin, echocardiography.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия являются наиболее распространенными и социально значимыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы [5]. Большое значение в прогрессировании ИБС и артериальной гипертензии придается процессам ремоделирования миокарда, включающим в себя гипертрофию и дилатацию сердца и приводящим к изменению геометрии левого желудочка (ЛЖ), к нарушению систолической и диастолической функций [2].

В свете представлений о взаимодействии нейрогуморальной системы и системы цитокинов актуальным представляется вопрос изучения особенностей патогенеза и течения артериальной гипертензии и стенокардии напряжения у больных с активацией системы цитокинов. Позднее всех была открыта группа белков CX3C, в которых между двумя цистеиновыми группами присутствуют три аминокислоты. В настоящее время к этому семейству относят только один хемокин – CX3CL1, фракталкин [3, 8]. Важная патогенетическая роль фракталкина и его рецептора уже была продемонстрирована на примере многих заболеваний внутренних органов [1, 3, 6]. Однако мы не встретили работ, посвященных целенаправленному комплексному анализу взаимосвязи уровня плазменного фракталкина и кардиогемодинамического ремоделирования миокарда у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Цель работы – выявить взаимосвязь между уровнем плазменного фракталкина и показателями эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), стенокардией напряжения (СТ) и их сочетанием (АГ+СТ).

Материалы и методы исследования

Было обследовано 135 человек, из них 45 пациентов с артериальной гипертензией II стадии 3-й степени, 45 пациентов с ишемической болезнью: стенокардией напряжения III функционального класса, 45 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения III функционального класса + артериальная гипертензия III стадии».

Диагноз АГ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определялись согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ. Диагноз стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» [4].

Критериями исключения служили: недавно перенесенные инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или аортокоронарное шунтирование, ангиопластика (менее 6 месяцев назад); пороки сердца; постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий; нестабильное эндокринное заболевание; злокачественные новообразования; выраженная почечная недостаточность, печеночная недостаточность; системные заболевания; психические заболевания вне стадии ремиссии.

Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 65 ± 8 лет. Все пациенты прошли комплексное обследование, включавшее сбор жалоб, изучение анамнеза, физикальное обследование, лабораторные анализы, ЭКГ в 12 отведениях, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиоскопию с оценкой диастолической функции.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «ALOKA-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплерэхокардиографии. Обследование больных проводили по стандартной методике из парастернального (по длинной и короткой осям) и апикального доступов [7].

Были исследованы следующие параметры: переднезадний, медиально-латеральный и верхненижний размеры левого предсердия (ЛП П-З, ЛП М-Л, ЛП В-Н), конечный систолический размер левого желудочка (КСР), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), ударный объем, фракция выброса,

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Признак/группа	Больные артериальной гипертензией II стадии 3-й степени, n=45	Больные стенокардией напряжения III функционального класса, n=45	Пациенты с сочетанием: стенокардия напряжения + артериальная гипертензия, n=45
Возраст, лет	56,4 (42; 63)	59,1 (48; 65)	60 (30; 67)
Гендерные характеристики, Ж/М, чел. (%)	24 (53%) /21 (47%)	22 (48%) /23 (52%)	25 (56%) /20 (44%)
Длительность заболевания, лет	11,2 (3; 18)	13,4 (3; 19)	АГ 13,6 (3; 21) СТ 6,2 (2; 13)
Боли, чел. (%): стенокардитические атипичные	0 12 (27%)	45 (100%) 0	28 (62%) 12 (28%)
Одышка, чел. (%)	18 (40%)	27 (60%)	45 (100%)
Сердцебиение	6 (13%)	13 (29%)	28 (62%)
Курение, чел. (%)	10 (22%)	9 (20%)	7 (16%)
Индекс курящего человека	22 (5; 28)	24 (7; 26)	28 (8; 31)
Отягощенная наследственность, чел. (%)	26 (58%)	15 (33%)	42 (93%)
Индекс массы тела	28 (18; 36)	35 (25; 37)	34 (23; 36)

толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (ТМЖПс, ТМЖПд), толщина задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу (ТЗСс, ТЗСд), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракция укорочения волокон миокарда, относительная толщина стенок левого желудочка, скорость раннего диастолического наполнения левого и правого желудочков (Ve ЛЖ, Ve ПЖ), скорость позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков (Va ЛЖ, Va ПЖ), соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Ve/Va ЛЖ, Ve/Va ПЖ), время замедления раннего диастолического наполнения левого и правого желудочков (Dte ЛЖ, Dte ПЖ), продолжительность раннего диастолического наполнения левого желудочка (Eta), время выброса крови из левого предсердия в левый желудочек (ET ЛЖ), время выброса крови из правого предсердия в правый желудочек (ET ПЖ), время изоволюмического расслабления левого желудочка и левого предсердия (IVRT), время изоволюмического сокращения левого желудочка и левого предсердия (IVCT), продольный и поперечный размеры правого предсердия (ПП продольн., ПП попереч.), толщина стенки правого желудочка (ПЖ толщ. ст.), размер полости правого желудочка в диастолу (ПЖ попер. размер диаст.), продольный размер правого желудочка в систолу и диастолу (ПЖ дл. диаст, ПЖ дл. сист.), средняя скорость кровотока, время ускорения потока на аорте и в легочной артерии (АТ Ао, АТ ЛА), время изгнания крови из аорты, из легочной артерии (ЕТ Ао, ЕТ ЛА), среднее давление в легочной артерии, гра-

диент давления в аорте, скорость аортального потока, диаметр аорты, диаметр легочной артерии, индекс Tei.

Определение уровней фракталкина в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio® Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc.», США.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы «STATISTICA 12.0, Stat Soft, Inc». Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости принимали за 5% (p=0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении показателей ЭХОКГ было установлено, что как у пациентов с монозаболеванием (АГ, СТ), так и при сочетании СТ+АГ имеет место ремоделирование левого предсердия. Причем более выраженное увеличение размеров ЛП отмечалось в группах пациентов со СТ и сочетанием СТ+АГ. Процессы дилатации ЛЖ с увеличением конечного систолического и диастолического размеров характерны главным образом для пациентов со СТ и при сочетании СТ+АГ и значимо менее выражены при изолированной АГ. Это отражает нарушение систолической функции ишемизированного миокарда у пациентов со СТ, сопровождающееся неполным опорожнением ЛЖ, что и приводит к увеличению его КСР и КДР. У пациентов с АГ сократительная способность

миокарда сохранена: КСР и КДР сопоставимы с данным показателем в группе соматически здоровых лиц.

Кроме того, у больных АГ как при мононозологии, так и в сочетании со СТ имело место увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка как в систолу, так и в диастолу. Это вполне закономерно, учитывая перегрузку сопротивлением, которую испытывает миокард левого желудочка при артериальной гипертензии.

Установлено, что у больных АГ как при мононозологии, так и в сочетании со СТ имеет место гипертрофия левого желудочка, на что указывало увеличение массы миокарда левого желудочка и индекса массы миокарда левого желудочка. У больных СТ также имелось статистически значимое увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ по сравнению с группой соматически здоровых лиц, не достигающее, однако, степени гипертрофии. Вопрос о механизмах утолщения миокарда у данной категории пациентов остается открытым.

Уменьшение относительной толщины стенок ЛЖ у пациентов исследуемых групп по сравнению с группой соматически здоровых лиц указывает на увеличение числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Причем в группе пациентов с АГ у части пациентов наблюдалось адаптивное ремоделирование миокарда (ОТС ОЖ 0,45–0,3), а в группе пациентов со СТ и сочетанием АГ+СТ у части пациентов имело место не только адаптивное, но и дезадаптивное ремоделирование миокарда (ОТС ЛЖ < 0,3), доказывающее реструктуризирующее влияние хронической ишемии на миокард.

При исследовании показателей трансмитрального кровотока у больных с АГ, СТ и сочетанием АГ+СТ были выявлены признаки диастолической дисфункции в группе больных АГ (уменьшение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ), группе больных СТ (уменьшение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ), группе больных с АГ+СТ (уменьшение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ).

Кроме того, при исследовании диастолической функции левого желудочка нами было выявлено, что у больных с сочетанием АГ+СТ отмечалось статистически значимое увеличение времени замедления раннего диастолического наполнения, свидетельствующее о наличии диастолической дисфункции у пациентов данной группы. Также о наличии диастолической дисфункции ЛЖ у больных с сочетанием АГ+СТ свидетельствует увеличение времени ускорения и замедления потока в выходном тракте ЛЖ, что, на наш взгляд, связано с замедлением сокращения и расслабления миокарда при его гипертрофии и увеличении ригидности, возникающих при сочетании гипер-

трофического и ишемического ремоделирования миокарда.

Также у пациентов исследуемых групп были выявлены признаки ремоделирования правых отделов сердца: увеличение продольных и поперечных размеров правого предсердия, толщины стенки правого желудочка, выраженное в большей степени у пациентов с сочетанием АГ+СТ. Также в группе пациентов с АГ+СТ наблюдалось увеличение толщины стенки правого желудочка (статистически значимое по сравнению с группой больных АГ, группой контроля), поперечного (диаметра) и продольного (длинника) размеров ПЖ в систолу (статистически значимое по сравнению со всеми исследуемыми группами); были выявлены признаки диастолической дисфункции ПЖ: увеличение скорости позднего диастолического наполнения, уменьшение отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, увеличение времени замедления раннего диастолического наполнения. Также в группе больных с сочетанием АГ+СТ выявлено увеличение давления в легочной артерии не только по сравнению с группой контроля, но и по сравнению с группами больных с изолированной АГ или СТ.

Результаты проведенного исследования указывают на то, что при АГ и СТ в процесс ремоделирования вовлекаются не только левые, но и правые отделы сердца, даже при отсутствии значимой легочной гипертензии. В то же время при сочетании АГ+СТ и увеличении давления в легочной артерии процесс ремоделирования выражен в большей степени, чем при мононозологии.

Для исследования взаимосвязи системного воспаления с процессами ремоделирования миокарда у пациентов с АГ, СТ и АГ+СТ был проведен корреляционный анализ зависимости показателей ЭХОКГ от уровня плазменного факталкина.

Так, в группе пациентов с АГ была выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем плазменного факталкина и верхненижним размером левого предсердия ($r=0,74$; $p<0,001$), указывающая на определенный вклад системного воспаления в ремоделирование левого предсердия. У пациентов с АГ были выявлены слабые, однако статистически значимые взаимосвязи между уровнем плазменного факталкина и показателями, отражающими диастолическую функцию левого желудочка: Va ЛЖ ($r=0,24$; $p=0,032$), Dte ЛЖ ($r=0,38$; $p=0,012$), Eta ЛЖ ($r=0,38$; $p=0,011$), ET ЛЖ ($r=0,46$; $p=0,002$); между уровнем факталкина и размерами правого предсердия и правого желудочка: $ПП$ попереч. ($r=0,26$; $p=0,029$), $ПЖ$ толщ. ст. ($r=0,23$; $p=0,043$), $ПЖ$ дл. сист. ($r=0,28$; $p=0,015$); показателями, отражающими диастолическую функцию правого желудочка: Va ПЖ ($r=0,22$; $p=0,045$), $АТ$ ЛА ($r=0,36$; $p=0,018$), давлением в легочной артерии

($r=0,25$; $p=0,034$), а также градиентом давления в аорте ($r=0,24$; $p=0,039$), скоростью аортального потока ($r=0,23$; $p=0,042$) и диаметром аорты ($r=0,34$; $p=0,022$). Данные взаимосвязи доказывают слабое, но значимое влияние системного воспаления (в том числе гиперфракталкинемии) на ряд структурных и гемодинамических характеристик сердца у больных артериальной гипертензией.

У пациентов со стенокардией, также как и при АГ, наблюдалась корреляционная взаимосвязь (статистически значимая, но слабой силы) между уровнем плазменного фракталкина и верхненижним размером левого предсердия, отражающая слабый вклад системного воспаления в ремоделирование левого предсердия. В то же время у пациентов со СТ наблюдались значимые взаимосвязи уровня фракталкина с размерами левого желудочка: КСР ($r=0,21$; $p=0,021$), ТМЖПс ($r=0,32$; $p=0,012$), ТЗСс ($r=0,29$; $p=0,039$), некоторыми показателями, отражающими диастолическую и систолическую функции левого желудочка: Eta ($r=0,38$; $p=0,009$), ET ЛЖ ($r=0,33$; $p=0,042$), IVCT ($r=0,32$; $p=0,016$), IVRT ($r=0,29$; $p=0,043$). Таким образом, при стенокардии системное воспаление (и гиперфракталкинемия) оказывает влияние на ремоделирование левых отделов сердца (как предсердия, так и желудочка).

Кроме того, у больных СТ, также как и в группе больных АГ, были выявлены взаимосвязи между уровнем плазменного фракталкина и некоторыми показателями структуры и функции правого желудочка и легочного кровотока: ПЖ толщ. ст. ($r=0,31$; $p=0,019$), ПЖ дл. диаст. ($r=0,48$; $p=0,014$), Va ПЖ ($r=0,33$; $p=0,021$), Ve/Va ПЖ ($r=-0,24$; $p=0,0432$), давлением в легочной артерии ($r=0,24$; $p=0,031$). Данные взаимосвязи, по нашему мнению, отражают вклад системного воспаления в развитие легочной гипертензии и ремоделирования правых отделов сердца у больных стенокардией.

У пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и стенокардии наблюдались взаимосвязи между уровнем плазменного фракталкина и целым рядом структурно-функциональных эхокардиографических параметров.

Так, прослеживалось влияние системного воспаления на развитие гипертрофии миокарда у пациентов с сочетанием АГ+СТ, на что указывали взаимосвязи уровня фракталкина и ММЛЖ ($r=0,78$; $p=0,001$), ИММЛЖ ($r=0,41$; $p=0,012$), ТМЖПс ($r=0,94$; $p<0,001$), а также вклад системного воспаления в развитие диастолической дисфункции ЛЖ – взаимосвязи с Va ЛЖ ($r=0,62$; $p=0,025$), с Ve/Va ЛЖ ($r=-0,56$; $p=0,038$), с Eta ($r=0,66$; $p=0,014$), с IVRT ($r=0,88$; $p<0,001$). Причем данное влияние у пациентов с АГ+СТ реализовывалось не через степень артериальной гипертензии (взаимосвязи

уровня фракталкина со скоростью аортального потока и градиентом давления на аорте были отрицательными), а, по всей видимости, в результате прямого воздействия факторов воспаления на кардиомиоциты и запуска процессов «повреждение – восстановление», приводящих к ремоделированию миокарда.

Кроме того, гиперфракталкинемия и системное воспаление оказывают влияние на сократительную функцию миокарда и процессы дилатации левых отделов сердца, что доказывают взаимосвязи уровня фракталкина и индекса Tei ($r=0,78$; $p<0,001$), ударного объема ($r=-0,66$; $p=0,014$), ET ЛЖ ($r=0,78$; $p=0,001$), IVCT ($r=0,86$; $p<0,001$), ЛП П-3 размера ($r=0,65$; $p<0,001$), ЛП-ВН размера ($r=0,78$; $p=0,002$).

Обращает на себя внимание высокая сила корреляционных взаимосвязей уровня фракталкина с давлением в легочной артерии ($r=0,94$; $p<0,001$), а также диаметром легочной артерии ($r=0,94$; $p<0,001$), указывающая на важную роль гиперфракталкинемии и системного воспаления в развитии легочной гипертензии у пациентов с сочетанием АГ+СТ, а также в ремоделировании правых отделов сердца – корреляционные взаимосвязи уровня фракталкина и размеров правого предсердия: ПП продольн. ($r=0,66$; $p<0,001$), ПП поперечн. ($r=0,68$; $p<0,001$); уровня фракталкина и толщины стенки и размеров полости правого желудочка: ПЖ толщ. ст. ($r=0,59$; $p=0,032$), ПЖ попер. размер диаст. ($r=0,78$; $p=0,002$), ПЖ дл. диаст. ($r=0,98$; $p<0,001$). Гиперфракталкинемия оказывает влияние также на диастолическую функцию правого желудочка, о чем свидетельствуют взаимосвязи между уровнем фракталкина и Va ПЖ ($r=0,78$; $p=0,002$), Dte ПЖ ($r=0,61$; $p=0,028$).

В кардиологии различные иммунологические параметры активно используются в качестве маркеров активности иммунного ответа (в первую очередь воспалительного), в том числе при воспалительных кардиомиопатиях [12], васкулитах [14], мерцательной аритмии, обусловленной иммунологическими механизмами [10], активно исследуется проблема воспалительного генеза атеросклероза [13].

Получены данные, указывающие на роль системного воспаления, а именно фракталкина, в развитии миокардита у животных, однако роль ФКН в развитии поражений миокарда у человека еще предстоит определить [15]. Имеются эпидемиологические доказательства, что фракталкин вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний человека [4]. Многие исследователи изучают роль этого хемокина в развитии легочной гипертонии [9, 11].

В нашей работе установлено влияние системного воспаления и гиперфракталкинемии на

структуру и функциональное состояние сердца у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Однако если при изолированной АГ и СТ наблюдались взаимосвязи преимущественно слабой силы, то при сочетании АГ+СТ наблюдались сильные корреляционные взаимосвязи с целым рядом показателей эхокардиографии, отражающих состояние как левых, так и правых отделов сердца, а также легочной гемодинамики. Кроме того, только в группе пациентов с АГ+СТ прослеживалась корреляционная взаимосвязь между уровнем фракталкина и функциональным классом сердечной недостаточности ($r=0,72$; $p<0,001$), безусловно, отражающая влияние системного воспаления и кардиогемодинамического ремоделирования на клиническое состояние пациента и переносимость им физических нагрузок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахминеева А. Х., Полунина О. С., Севостьянова И. В., Воронина Л. П. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (142). – С. 31–33.
2. Беленков Ю. Н., Агманова Э. Т. Сравнительная характеристика возможностей тканевой и традиционной доплер-эхокардиографии для диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 4–9.
3. Кетлинский С. А. Иммунология для врача. – СПб: изд-во «Гиппократ», 1998. – 176 с.
4. Масенко В. П., Чазова И. Е., Зыков К. А., Наконечников С. Н. Фракталкин – новый маркер сердечно-сосудистой патологии // Кардиологический вестник. – 2008. – № 2. – С. 58–61.
5. Оганов Р. Г., Мамедов М. Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года. – М.: МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
6. Павлова М. М., Полунина О. С., Воронина Л. П., Нуржанова И. В. Фракталкин – прогностический маркер длительности приступного периода бронхиальной астмы // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 111–112.
7. Рыбакова М. К., Алехин М. Н., Митков В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. – М.: издательский дом «Видар-М», 2008. – 512 с.
8. Тотолян А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 7–15.
9. Dorfmueller P. Inflammation in pulmonary arterial hypertension // Eur. respir. j. – 2003. – № 22. – P. 358–363.
10. Issac T. T., Dokainish H., Lakkis N. M. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data // J. am. col. cardiol. – 2007. – № 50 (21). – P. 2021–2028.
11. Perros F., Dorfmueller P. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension // Eur. respir. j. – 2007. – Vol. 29. – P. 937–943.
12. Schultheiss H. State of diagnostics and therapy of inflammatory cardiomyopathy // Internist (Berlin). – 2008. – № 49 (1). – P. 7–16.
13. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime // Nat. med. – 2002. – № 8. – P. 1211–1217.
14. Tervaert J. Vasculitis and the intensive care // Acta. clin. belg. (suppl.). – 2007. – № 2. – P. 417–421.
15. Yoshida T., Hanawa H., Toba K. Expression of immunological molecules by cardiomyocytes and inflammatory and interstitial cells in rat autoimmune myocarditis // Cardiovasc res. – 2005. – № 68 (2). – P. 278–288.

Поступила 19.05.2015

Е. Д. ТЕПЛЯКОВА^{1,2}, С. М. ЩЕРБАКОВ³

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФОСМОТРОВ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ НА ОСНОВЕ ИМИТАЦИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

¹МБУЗ Детская городская поликлиника № 4 г. Ростова-на-Дону, Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, Днепропетровский пер., 122/1. E-mail: elenatopl@rambler.ru;

²кафедра поликлинической педиатрии

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,

Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29;

³ГБОУ ВПО «Ростовский государственный университет» (РИНХ),

Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 69. E-mail: sergwood@mail.ru

Внедрение информационных технологий в работу медицинских организаций разного уровня является одной из актуальных задач модернизации. Построены визуальные и имитационные модели процессов проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров в медицинской организации. Результаты моделирования позволяют оценивать затраты труда врачей, среднего медицинского и вспомогательного персонала; выделять наиболее

лее трудоемкие процессы и операции; делать прогноз трудозатрат в зависимости от ожидаемого числа взрослых и несовершеннолетних пациентов; находить пути повышения эффективности работы медицинской организации.

Ключевые слова: профосмотр, диспансеризация, медицинская организация, имитационное моделирование, СИМ-UML.

E. D. TEPLUAKOVA^{1,2}, S. M. SHCHERBAKOV³

IMPROVEMENT OF PREVENTIVE INSPECTION AND CLINICAL EXAMINATION IN OUTPATIENT CONDITIONS BASED ON SIMULATION

¹*Municipal children's polyclinic №4 city of Rostov-on-Don,
Russia, 344000, Rostov-on-Don, Dneprovskij lane, 122/1. E-mail: elenatepl@rambler.ru;*

²*chair of polyclinic pediatrics Rostov State Medical University,
Russia, 344000, Rostov-on-Don, Nakhichevan Lane, 29;*

³*Rostov State University of Economics (RINH),
Russia, 344002, Rostov-on-Don, streed Bol'shaya Sadovaya, 69. E-mail: sergwood@mail.ru*

The introduction of information technology in the work of the medical organizations of various levels is one of the urgent tasks of modernization. Constructed visuals and simulations of processes of medical examination and preventive inspections in the medical organization. The simulation results allow to estimate the costs of doctors, nurses and support staff; select the most labor-intensive processes and operations; to forecast labor in depending on expected number of adult and juvenile patients; find ways to improve the efficiency of the medical organization.

Key words: baseline medical examination, medical examination, medical organization, computer-aided accounting, simulation, UML.

Диспансеризация и профилактические осмотры сегодня являются одним из приоритетных направлений деятельности медицинской организации (МО). Министерство здравоохранения Российской Федерации регулирует эту деятельность приказами [2], направленными на реализацию государственной программы [1]. Диспансеризация способствует раннему выявлению заболеваний, обнаружению факторов риска для здоровья пациентов, в целом обеспечивает повышение уровня здоровья населения. С другой стороны, диспансеризация требует привлечения значительных ресурсов медицинской организации. Поэтому представляется актуальным создание комплекса визуальных и имитационных моделей, позволяющих оценивать затраты труда на обеспечение проведения диспансеризации и профосмотров, находить пути повышения производительности труда.

В зарубежной [9–15] и (в меньшей степени) отечественной [3, 5–9] научной литературе широко освещаются проблемы моделирования (simulation) в сфере здравоохранения. При этом строятся и исследуются модели на разных уровнях и направлениях: «операционная» [9], «скорая помощь» [12, 15], «менеджмент медицинской организации» [14], «система здравоохранения страны/региона». Цель таких работ – оценка использования ресурсов (прежде всего трудовых) и повышение их доступности, с одной стороны, и

эффективности их использования – с другой. Модель помогает, например, оценить, справится ли медицинское учреждение с той или иной ситуацией [10], какова будет нагрузка на персонал.

Среди многочисленных работ по моделированию в сфере здравоохранения можно отметить, например, [4], где имитационное моделирование (прежде всего агентное), а также его комбинации с другими методами рассматриваются как один из перспективных способов прогнозирования распространения заболеваний. Часто строятся модели отдельных заболеваний и оценка стратегий лечения.

Среди различных моделей можем выделить модели отделений скорой медицинской помощи [15], где доступность необходимых ресурсов, а также скорость оказания помощи пациентам играют ключевую роль. Отдельно следует отметить модели оказания медицинской помощи при катастрофах и иных чрезвычайных ситуациях [12]. Такие модели позволяют оценить готовность организации к подобной ситуации и принять меры по наилучшей организации медицинской помощи. Широко распространены модели для повышения эффективности прохождения пациентов через медицинское учреждение (повышение пропускной способности, сокращение времени ожидания и т. д.). Это позволяет оценить преимущества для пациента предложенного изменения, изучить проблемы и потенциальные плюсы таких изменений.

С точки зрения руководителей медицинского учреждения, имитационное моделирование может показать необходимые затраты ресурсов. Имитационное моделирование может оценить и сравнить эффективность той или иной стратегии предоставления доступа пациентов к ресурсам медицинского учреждения [14]. Имитационные модели позволяют преодолеть ограничения аналитических методов для моделирования экономических аспектов в здравоохранении. Значительная часть управленческих проблем в здравоохранении включает ряд выделенных факторов, способствующих выбору имитационной модели в качестве метода исследования: наличие достаточно сложной системы (события и связи, заинтересованные лица [«stakeholders»]), сложный характер взаимодействия элементов системы, многоуровневый характер системы, важность времени [13].

В целом факторы, способствующие эффективному применению моделирования, заключаются в специфике отрасли здравоохранения: важность наличия ресурсов (люди/медицинское оборудование/помещения); ценность времени и скорости выполнения процессов; значительная роль случайности. В сфере здравоохранения велика цена ошибки, что требует многочисленных предварительных экспериментов перед принятием решений («семь раз отрежь – один отмерь»). При этом ключевую роль в работе медицинской организации играет человек – врач или медсестра. От их квалификации, состояния здоровья, физического и эмоционального состояния, а также наличия времени зависят эффективность работы организации и в конечном счете здоровье пациентов. Невозможно принимать решения о проведении тех или иных мероприятий без анализа того, как они повлияют на затраты труда врачей и иных медработников.

Таким образом, имитационное моделирование представляется эффективным выбором для решения задач анализа процессов проведения диспансеризации/профосмотров в медицинском учреждении. Отметим также, что моделирование позволяет оценить эффективность привлечения информационных технологий для решения задач учета диспансеризации и профосмотров.

Цель работы – оценить возможность применения метода имитационного моделирования для организации проведения диспансеризации и профосмотров в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Визуальное моделирование процессов диспансеризации и профосмотров осуществляли средствами унифицированного языка UML. Выбор языка определялся наличием средств моделирования структуры предметной области и динами-

ки бизнес-процессов [7], а также инструментария автоматизированного синтеза имитационной модели на основе построенных UML-диаграмм [8]. Учитывая сложность рассмотренных процессов, целесообразно использовать для их дальнейшего исследования формальные методы визуального представления и моделирования в стандартной графической нотации.

Результаты и их обсуждение

Диаграмма прецедентов (Use Case Diagram) является исходным концептуальным представлением или концептуальной моделью изучаемой системы [7]. На рисунке 1 представлена диаграмма прецедентов, описывающая исследуемое подмножество процессов проведения диспансеризации и профосмотров в медицинской организации. Представленная схема позволила: описать совокупность процессов на самом высоком уровне абстракции; определить границы исследуемой системы; выделить актеров и показать их связи с процессами.

Диаграмма может служить основой для автоматизированного построения имитационной модели.

Актеры диаграммы прецедентов инициируют обращения к процессам. Актерами являются: пациент-ребенок, который будет проходить различные виды медосмотров; ребенок-сирота или ребенок, находящийся в трудной жизненной ситуации. Это частный случай актера «пациент-ребенок», он наследует все его прецеденты, но также связан с прецедентом «диспансеризация детей-сирот...»; взрослый пациент, который при достижении определенного возраста проходит диспансеризацию, а также проходит профосмотры. Если первый этап диспансеризации выявил необходимость более глубокого обследования, то пациент направляется на второй этап диспансеризации. Соответствующие прецеденты связаны отношением «extend»; системный администратор регулярно проводит настройку системы (например, изменился состав врачей, произошло изменение в прайс-листе и т. д.); руководитель медицинской организации требует предоставить ему отчетность как стандартную (включая несколько утвержденных форм), так и аналитику (в разрезе врачей, услуг, диагнозов и т. д.).

В рамках существующего подхода диаграмма прецедентов позволяет задать структурные и количественные аспекты загрузки модели от внешних воздействий. Каждый прецедент связан с некоторым деловым процессом и при обращении со стороны актера осуществляет запуск этого процесса на исполнение [7].

Для актеров и ассоциативных связей указываются количественные параметры в виде перемен-

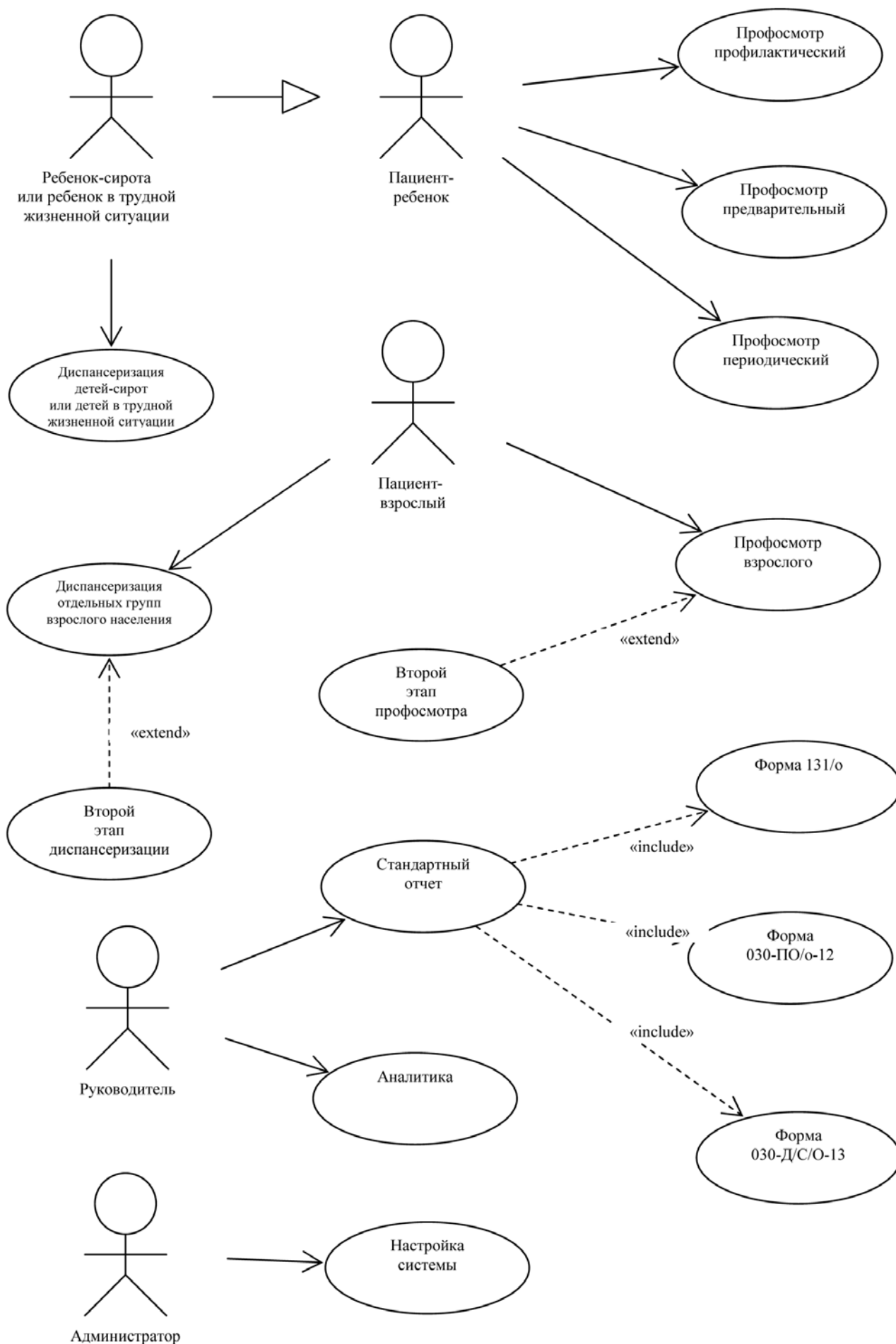


Рис. 1. Диаграмма прецедентов совокупности процессов проведения диспансеризации/профосмотров

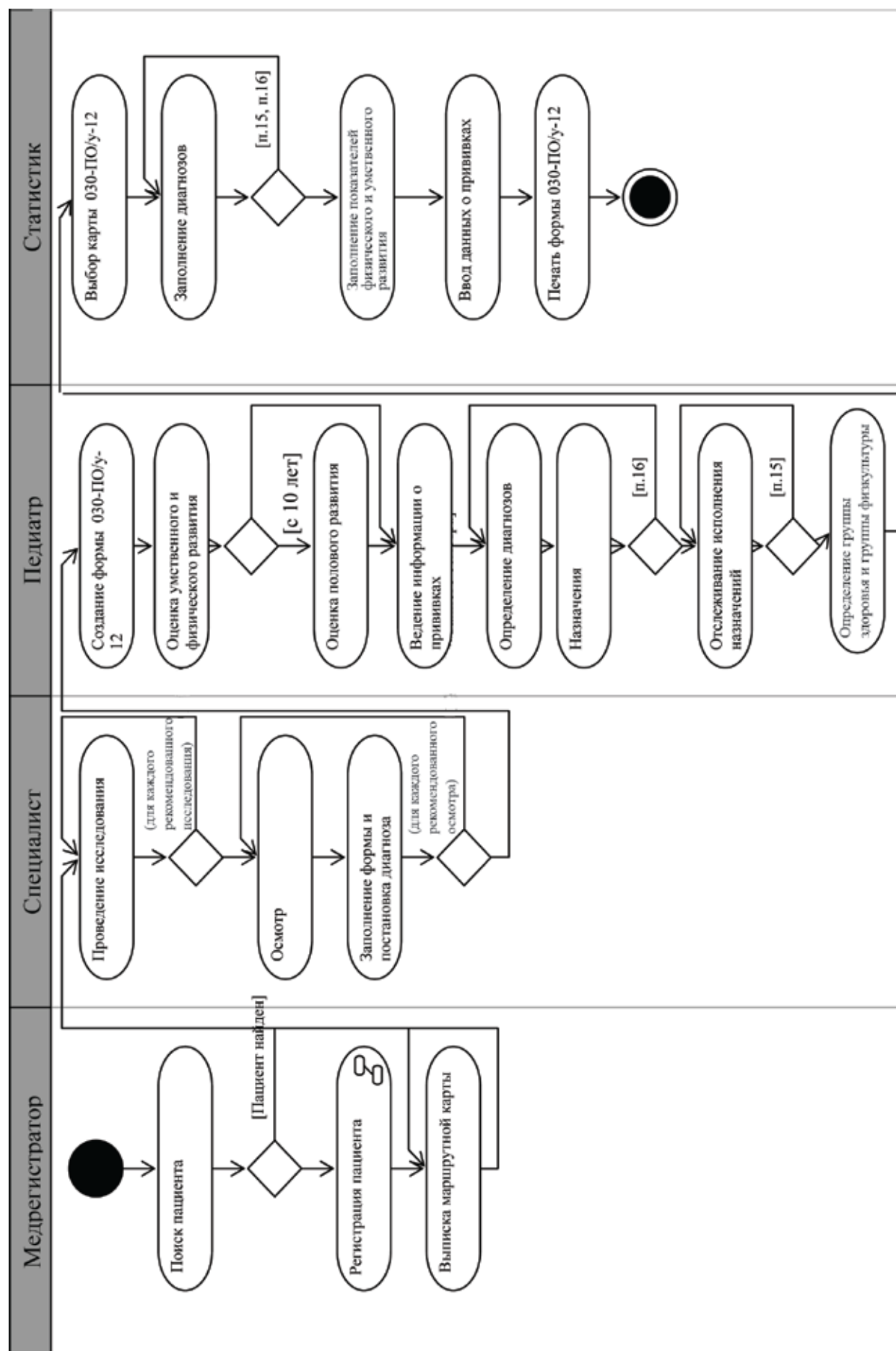


Рис. 2. Диаграмма деятельности процесса «медосмотр/диспансеризация несовершеннолетнего»

ных системы. Переменные могут соответствовать детерминированным или случайным величинам.

Для представления каждого из рассматриваемых процессов используется диаграмма деятельности языка UML (Activity Diagram). Диаграмма деятельности языка UML задает операции процесса, их последовательность, исполнителей, возможные варианты исполнения процесса [7].

Диаграмма деятельности для процесса проведения медосмотра (диспансеризации) несовершеннолетнего приведена на рисунке 2.

Исполнители заданы с помощью механизма «плавательных дорожек». Начинает процесс медрегистратор, который находит пациента в базе данных либо запускает подпроцесс его регистрации. Далее регистратор печатает маршрутную карту пациента для обхода специалистов.

Врачи-специалисты и сотрудники клинично-диагностической лаборатории выполняют все необходимые исследования и осмотры (их перечень определяется видом осмотра, возрастом и полом

пациента, видом учебного заведения). При этом по результатам осмотра могут быть поставлены диагнозы.

Далее педиатр формирует карту профосмотра. Заполняются данные развития ребенка и другие параметры. Собираются воедино все диагнозы специалистов. Поднимаются, переносятся в новую карту и отслеживаются диагнозы и назначения, сделанные в ходе предыдущих осмотров. Учитываются прививки и список недостающих прививок. Наконец определяются группа здоровью и медицинская группа для занятий физической культурой.

Далее карта передается медстатистике, который вводит ее в систему «Карта здоровья».

Отметим значительное дублирование операций, выполняемых врачом и медстатистиком.

Имитационное моделирование процессов диспансеризации и профосмотров выполнялось в рамках концепции автоматизированного синтеза имитационных моделей с помощью инструментария

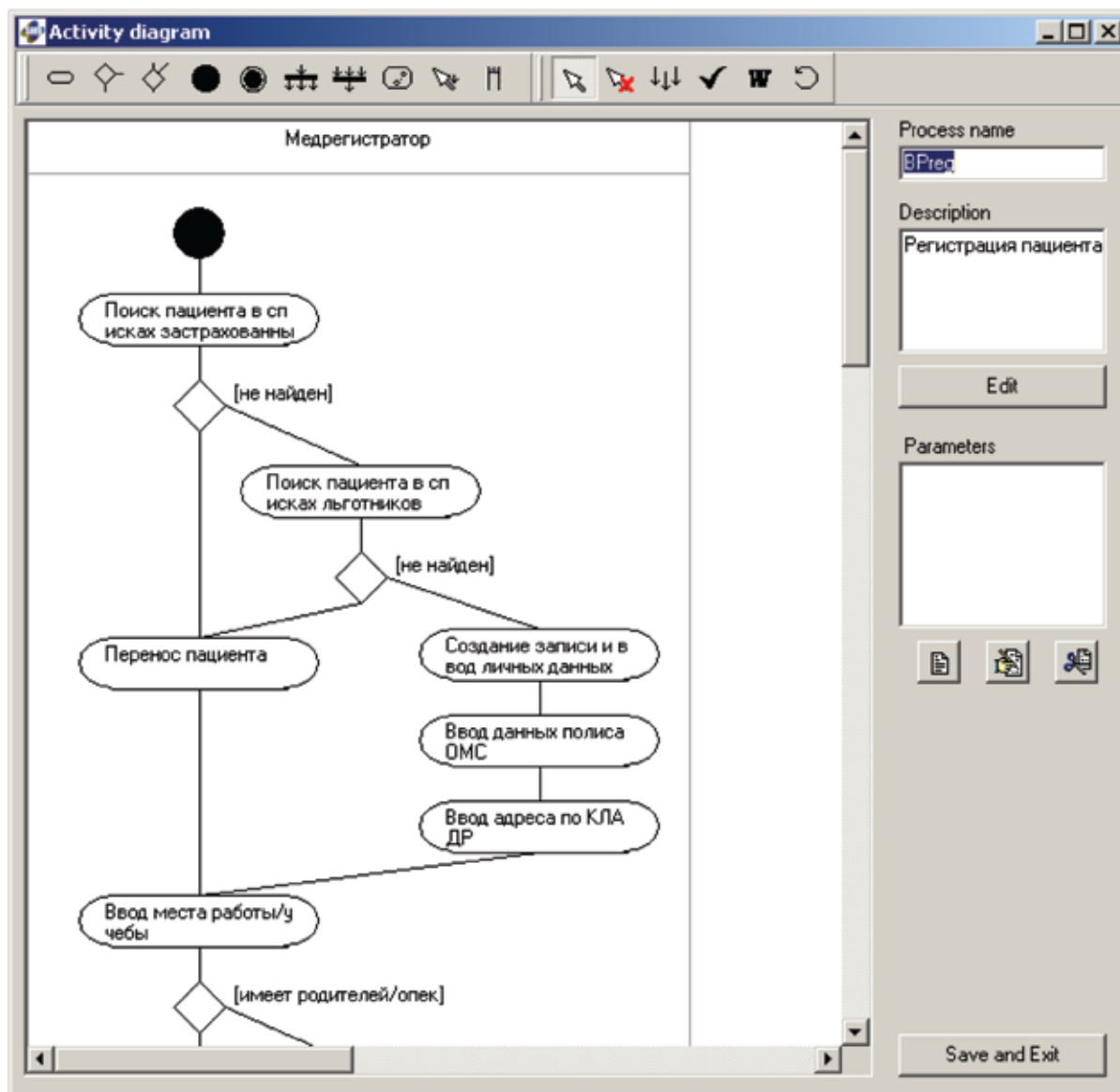


Рис. 3. Моделирование подпроцесса «Регистрация пациента» в СИМ-UML

СИМ-UML [8]. Разработанная визуальная UML-модель бизнес-процессов служит основой для построения имитационной модели путем ее автоматизированного синтеза [7] на основе представленных UML-диаграмм.

Были проведены сбор и анализ исходных данных о частоте обращения к процессам и временных затратах на исполнение операций. Использовались анализ архива медицинского учреждения, а также экспертный опрос сотрудников, обладающих достаточным опытом работы (называлось наиболее вероятное, минимальное и максимальное время исполнения операции) [7].

Результаты статистической обработки собранных данных использовались для определения переменных имитационной модели в системе СИМ-UML. Вместе с диаграммами языка UML переменные используются для автоматизированного синтеза имитационной модели.

Прогон имитационной модели позволяет получить информацию о затратах труда на исполнение совокупности процессов за год (рис. 4).

В таблице показаны результаты имитационного моделирования трудозатрат в разрезе отдельных исполнителей в человеко-часах за год в разных вариантах реализации. Из таблицы видно, что наибольшие затраты труда несут педиатр (или терапевт – для взрослых медицинских учреждений) и медстатистик.

По результатам моделирования можно сделать некоторые выводы:

- требуются значительные затраты труда на осуществление диспансеризации и профосмотров в медицинской организации;
- требуется интеграция с системой «Электронная медицинская карта», которая позволит сократить наиболее трудоемкие операции;
- построенная модель позволяет оценивать необходимые затраты труда при заданных пара-

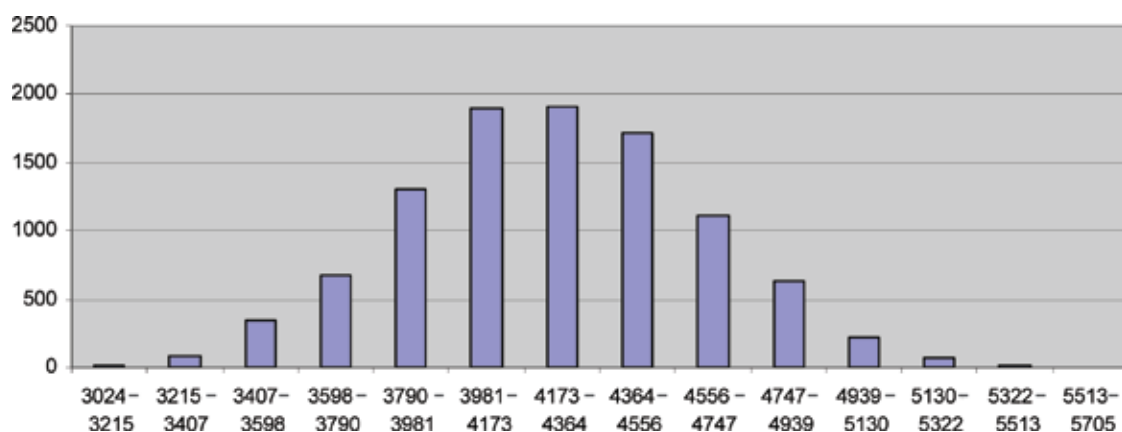


Рис. 4. Результаты моделирования затрат труда на проведение диспансеризации/профосмотров

Затраты труда сотрудников медицинской организации (в часах за год) при разных вариантах автоматизации

Исполнитель	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4	Вариант 5
Медрегистратор	245,65	245,42	244,97	245,28	245,18
Врач-специалист	1107,33	1106,63	1128,97	1129,85	1105,73
Педиатр	1971,35	1752,65	1571,25	1504,75	1492,75
Статистик	912,77	830,70	228,95	221,35	218,17
Руководитель	5,49	5,52	5,50	5,52	5,50
Администратор	8,67	8,68	8,67	8,65	8,63
Диспансеризация и профосмотры (всего)	4251,27	3949,60	3188,30	3115,42	3075,95
Варианты реализации процессов					
Вариант 1	Автоматизация с помощью системы «Карта здоровья»				
Вариант 2	Вариант 1 + подключенная система «Вакцина»				
Вариант 3	Вариант 1 + интеграция с электронной медицинской картой				
Вариант 4	Вариант 3 + подключенная система «Вакцина» + подключенная система «Лаборатория»				
Вариант 5	Вариант 4 + мобильный информационный комплекс проведения диспансеризации				

метрах МО (число пациентов различных категорий);

– построенная модель позволяет анализировать изменения в организации исполнения процессов диспансеризации/профосмотров путем проведения имитационных экспериментов.

В дальнейшем потребуются расширение модели за счет рассмотрения выездных проверок, проводимых с помощью мобильного комплекса врача. Также по мере накопления данных о диспансеризации повысится роль различных аналитических процедур, что тоже должно быть отражено в модели.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них».
3. Ермакова С. Э. Управление бизнес-процессами в медицинской организации. – М.: МАКС Пресс, 2009. – 150 с.
4. Кондратьев М. А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний // Компьютерные исследования и моделирование. – 2013. – Т. 5. № 5. – С. 863–882.
5. Теплякова Е. Д., Щербаков С. М. Профосмотры и диспансеризация: автоматизация учета и отчетности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – Публикация. 7–14. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5026.pdf> (дата обращения: 19.12.2014).
6. Тогунов И. А. Имитационное моделирование как информационная технология эффективного управления отношений субъектов системы здравоохранения // Информационные технологии в здравоохранении. – 2001. – № 2–3. – С. 28–29.

7. Хубаев Г. Н., Щербаков С. М. Конструирование имитационных моделей в экономике и управлении: Монография. – Ростов-на-Дону: РГЭУ «РИНХ», 2009. – 176 с.

8. Хубаев Г. Н., Щербаков С. М., Рванцов Ю. А. Система автоматизированного синтеза имитационных моделей на основе языка UML «СИМ-UML». Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ. № 2009610414. – М.: РОСПАТЕНТ, 2009.

9. Barjis J. Healthcare simulation and its potential areas and future trends // SCS M&S Magazine. – 2011. – № 2 (5). – P. 1–6.

10. Chonde S., Parra C., Chang C. J. Minimizing flow-time and time-to-first-treatment in an emergency department through simulation / Proceedings of the 2013 winter simulation conference. – New Jersey: Institute of electrical and electronics engineers, Inc., 2013. – P. 2374–2385.

11. Kuljis J., Paul R. J., Stergioulas L. K. Can health care benefit from modeling and simulation methods in the same way as business and manufacturing has? // Proceedings of the 2007 winter simulation conference. – IEEE, Piscataway, NJ, 2007. – P. 1449–1453.

12. Longo F. Emergency simulation: state of the art and future research guidelines // SCS M&S Mag. – 2010. – № 4. – P. 1–8.

13. Marshall D. A., Burgos-Liz L., Jzerman M. J. Applying dynamic simulation modeling methods in health care delivery research-the SIMULATE checklist: Report of the ISPOR simulation modeling emerging good practices task force // Value in health. – 2015. – V. 18. Issue 1. – P. 5–16.

14. White D. L., Froehle C. M., Klassen K. J. The effect of integrated scheduling and capacity policies on clinical efficiency // Prod. oper. manag. – 2011. – № 20 (3). – P. 442–455.

15. Zeltyn S., Marmor Y. N., Mandelbaum avishai and others simulation-based models of emergency departments. Operational, tactical, and strategic staffing // ACM trans. model. comput. simul. – 2011. – № 4. – P. 25.

Поступила 20.05.2015

С. Ю. ТЫТЮК¹, М. Е. МАЛЫШЕВ², А. К. ИОРДАНИШВИЛИ¹,
А. В. ВАСИЛЬЕВ³, Ф. А. КАРЕВ⁴

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА ЛИЦ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

¹кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение
высшего профессионального образования Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
Министерства обороны Российской Федерации,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;
тел. (812) 329-71-36. Email: fbvmeda@rambler.ru,
²ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Россия, 192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 2, лит. А;
тел. (812) 774-93-67. Email: sekr@emergency.spb.ru;
³кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова,
Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; тел. (812) 303-50-21. Email: goszakupki@spbmapo.ru,
⁴центральная больница г. Тосно, Ленобласть,
Россия, 187000, Ленинградская область, г. Тосно, шоссе Барыбина, 29;
тел. (813) 612-68-47. Email: crb-tosno@mail.ru

На материалах обследования 37 больных, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, установлена высокая частота стоматологической патологии, представленной катаральным и рецидивирующим афтозным стоматитом, воспалительными заболеваниями пародонта и некоторыми другими видами. Отмечены гемодинамические расстройства органов и тканей ротовой полости. Установлен дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов ротовой жидкости. Выявлена высокая частота вирусной инфекции Эпштейна-Барр в слизистой полости рта.

Ключевые слова: болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, местный иммунитет полости рта, интерлейкины ротовой жидкости, гемодинамика пародонта и слизистой рта.

S. Yu. TYTYUK¹, M. E. MALYSHEV², A. K. IORDANISHVILI¹, A. V. VASILIEV³, F. A. KAREV⁴

THE LOCAL IMMUNITY OF THE MOUTH OF PERSONS WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

¹Department of maxillofacial surgery and dentistry S. M. Kirov Military medical academy,
Russia, 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev street 6;
tel. 8 (812) 3297136. E-mail: fbvmeda@rambler.ru;

²Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine,
Russia, 192242, Saint-Petersburg, Budapeshstskaya street, 3;
tel. (812)303-50-21. Email: goszakupki@spbmapo.ru;

³department of maxillofacial surgery and dentistry North-Western state medical
university named after I. I. Mechnikov,
Russia, 19101, Saint-Petersburg, Kirichnaya street 41; tel. (812)303-50-21. Email: goszakupki@spbmapo.ru

⁴central hospital c. Tosno, Leningrad oblast,
18700, Russia, Leningrad oblast, Tosno, Baribina highway 29; tel. (813)612-68-47. Email: crb-tosno@mail.ru.

In the survey data, 37 patients suffering from inflammatory bowel disease, set a high frequency of dental pathology presented catarrhal and recurrent aphthous stomatitis, inflammatory periodontal diseases and some others. Views. Marked hemodynamic disorders of organs and tissues of the oral cavity. Established imbalance in the content of pro- and anti-inflammatory cytokines oral fluid. The high incidence of viral infections, Epstein-Barr virus in the oral mucosa.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, the local immunity of the mouth, interleukins oral fluid, periodontal hemodynamics and oral mucosa.

Введение

Хотя в структуре заболеваемости органов пищеварительной системы доля хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) невелика, по тяжести течения и опасным, несущим угрозу жизни осложнениям они выдвигаются на первый план. В последнее время отмечается рост численности ВЗК, к которым относят болезнь Крона (БК) и неспецифический язвенный колит (ЯК). Несмотря на многолетнюю историю изучения БК и ЯК, их этиология и патогенез до конца не выяснены [1, 9]. Отмечаются системный характер поражения организма, нарушения основных звеньев гемостаза и расстройства иммунной системы [8, 11, 12, 16, 17]. Авторы подавляющего большинс-

тва публикаций указывают на сопровождающую ВЗК стоматологическую патологию [3, 5, 7], наиболее часто представленную катаральным и рецидивирующим афтозным стоматитом, хейлитом, воспалительными заболеваниями пародонта и др., проявляющуюся во многих случаях задолго до дебюта кишечной симптоматики. Кроме этого отмечают поражения глаз, суставов, кожи, которые наряду со стоматологическими заболеваниями, сопутствующими ВЗК, расценивают как внекишечные поражения. Изучается взаимосвязь внекишечных поражений с характером нарушений в организме на фоне основного заболевания. Рассматривается степень вовлеченности в патологический процесс верхнего отдела пищевари-

тельного тракта при БК и ЯК. В этой связи привлекает внимание изучение состояния факторов местного иммунитета полости рта, что и послужило целью настоящего исследования.

Цель исследования – определение иммунологических параметров местного иммунитета полости рта у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

Материалы и методы исследования

37 пациентам с верифицированным ВЗК в возрасте 35–55 лет, 19 из которых с болезнью Крона и 18 – с неспецифическим язвенным колитом, проведены клиническое стоматологическое обследование и ортопантомография, выполнен также комплекс функциональных и лабораторных исследований. Контрольные группы составили 17 человек без ВЗК и заболеваний слизистой полости рта и пародонта, а также 15 больных без ВЗК с пародонтизом различной степени тяжести.

В рамках функциональных исследований произведены реография тканей пародонта по тетраполярной методике с использованием реографа «Диамант», биоимпедансная спектрометрия тканей щеки со стороны слизистой оболочки рта и пародонта с использованием анализатора водных секторов «ABC-01 Медасс» и биомикроскопия слизистой оболочки щеки с применением микроскопа МЛК-1.

При лабораторном исследовании мазков со слизистой полости рта и пародонта с помощью полимеразной цепной реакции производили выявление антигенов вирусов семейства герпеса: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ1/2), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловируса (ЦМВ) (наборы «Амплисенс» ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ). Для изучения цитокинового профиля ротовой жидкости у пациентов с ВЗК методом проточной цитофлуориметрии определяли концентрацию следующих цитокинов: интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и интерлейкина-10 (IL-10). Исследование проводили с помощью реактивов «Human IL-6 FlexSet», «Human IL-8 FlexSet», «Human IL-10 FlexSet» («BD Bioscience», США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона. Анализ зависимости между показателями проводили с помощью *rs*-критерия Спирмена.

Результаты исследования

У больных воспалительными заболеваниями кишечника выявлена высокая частота стоматологической патологии. Хронический катаральный стоматит диагностирован у 65,0% пациентов с БК

и у 73,0% – с ЯК ($p > 0,05$). Хронический рецидивирующий афтозный стоматит выявлен в 52,5% случаев при БК и в 35,0% – при ЯК ($p > 0,05$). Воспалительные заболевания пародонта отмечены в 100% наблюдений у лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Отмечена обратная корреляция частоты хронического катарального стоматита и тяжести основного заболевания при БК ($p < 0,001$), при ЯК – возрастание частоты хронического катарального стоматита с утяжелением ЯК ($p = 0,037$). Частота хронического рецидивирующего афтозного стоматита несколько уменьшается с утяжелением БК ($p = 0,053$) и положительно коррелирует с тяжестью ЯК ($p < 0,001$).

При БК интенсивность поражения тканей пародонта воспалительным процессом выше, чем при ЯК ($p < 0,01$), чаще встречаются генерализованные формы пародонтита ($p = 0,009$). По данным реопародонтографии, изменения показателей гемодинамики свидетельствуют о нарушении кровоснабжения тканей пародонта при обеих формах ВЗК, зависят от тяжести основного заболевания и по сравнению с контролем имеют большую степень выраженности при БК.

По данным контактной компьютерной биомикроскопии, при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите отмечены расстройства микроциркуляторного русла слизистой полости рта, имеющие большую выраженность у пациентов с БК. Диаметр артериолярной части капилляра при БК составил в среднем $10,02 \pm 0,27$ мкм, а веноулярной – $14,99 \pm 0,23$ мкм, что достоверно превышает данные параметры у лиц, страдающих неспецифическим язвенным колитом, у которых диаметр артериолярной части капилляра составлял в среднем $8,01 \pm 0,09$ мкм ($p < 0,001$), а веноулярной – $11,18 \pm 0,22$ мкм ($p < 0,001$). Приведенные морфометрические показатели микрососудов у больных с ВЗК достоверно увеличены по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

По данным метода биоимпедансной спектрометрии, у пациентов с БК по сравнению с группой контроля выявлена повышенная гидратация внеклеточного пространства (отек) тканей щеки ($p < 0,001$).

По данным литературы [2, 6, 18, 20], выявление в слизистой инфекции, вызванной вирусами герпес-группы, возможно лишь у лиц с нарушениями в иммунной системе, когда в условиях сниженной иммунологической резистентности организма вирус колонизирует различные органы и ткани, где и удастся его обнаружить. У здоровых носителей вируса Эпштейна-Барр последний может латентно персистировать на протяжении всей жизни в В-лимфоцитах, в лимфатических узлах, не давая о себе знать, и произвести его обнаружение в слизистой件 невозможно. При анализе результатов ПЦР-диагностики мазков из ротовой полости

Таблица 1

Содержание цитокинов в ротовой жидкости пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, пг/мл

Цитокины, пг/мл	БК (n=19)	ЯК (n=18)	t	p
ИЛ-6	5,2±0,6	5,1±0,1	0,16	>0,05
ИЛ-8	2552±522	4339±40	3,32	<0,01
ИЛ-10	6,4±0,7	6,3±0,1	0,14	>0,05

Таблица 2

Содержание цитокинов в ротовой жидкости пациентов с болезнью Крона и группы сравнения, пг/мл

Цитокины, пг/мл	БК (n=19)	Группа сравнения (n=15)	t	p
ИЛ-6	5,2±0,6	3,8±0,2	2,00	=0,054
ИЛ-8	2552±522	516±88	3,42	<0,01
ИЛ-10	6,4±0,7	2,2±0,4	4,85	<0,01

удалось выявить высокую частоту вирусной инфекции Эпштейна-Барр у больных, страдающих ВЗК. При БК она составила 36,9%, при ЯК – 45,0% ($p>0,05$). В одном случае у больного с ЯК обнаружена цитомегаловирусная инфекция, и также у одного больного с ЯК установлено сочетание вирусной инфекции Эпштейна-Барр и простого герпеса. По результатам исследования не установлено корреляции между наличием вирусной инфекции и тяжестью течения основного заболевания в группе с БК ($rs=0,31$; $p>0,05$), но отмечена отрицательная зависимость по этому признаку с тяжестью ЯК ($rs= -0,95$; $p<0,001$).

Обращает внимание высокая частота вирусной инфекции Эпштейна-Барр при ЯК и у пациентов с поражением толстого кишечника при БК ($rs=0,48$; $p=0,038$). В обеих группах пациентов выявлена обратная корреляция между наличием вирусной инфекции и поражением слизистой рта хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (при БК $rs= -0,82$; $p<0,001$; при ЯК $rs= -0,88$; $p<0,001$).

С помощью метода проточной цитофлуориметрии определены концентрации основных цитокинов в ротовой жидкости пациентов с ВЗК (табл. 1).

Как следует из представленных в таблице 1 данных, имеются отличия по уровню ИЛ-8. Учитывая 100%-ную стоматологическую заболеваемость, произведено сопоставление данных больных с ВЗК и лиц группы сравнения с пародонтитом различной степени тяжести с неотягощенным соматическим статусом (табл. 2 и 3).

Из приведенных в таблице 2 данных следует, что имеются отличия в уровнях провоспалительного ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10 ротовой жидкости пациентов с БК и группы сравнения. Кроме этого отмечается тенденция роста уровня ИЛ-6 в группе с БК ($p=0,054$).

Из представленных в таблице 3 данных следует, что имеются достоверные отличия в уровнях ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 ротовой жидкости пациентов с ЯК и лиц из группы сравнения.

Обсуждение

Таким образом, на материалах обследования 37 больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и 32 человек из групп контроля и сравнения установлены гемодинамические и микроциркуляторные нарушения слизистой полости рта и пародонта, которые лежат в основе высокой частоты стоматологической патологии у лиц, страдающих болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. По мнению М. Ю. Игнатова и соавт. (2010) [4], резистентность ротовой полости определяется состоянием микроциркуляции. Отличием в проявлениях разных видов заболеваний слизистой полости рта и пародонта при БК и ЯК является характер их ассоциированности с тяжестью соматической патологии, что может указывать на разный патогенез изучаемых типов ВЗК.

Высокая частота выявления оппортунистической вирусной инфекции Эпштейна-Барр свидетельствует о нарушении местных факторов иммунитета полости рта и ослаблении надзорной функции иммунной системы, при которой вирус активируется и выходит из мест обычной персистенции, расселяясь в различных биотопах организма, включая слизистую полости рта.

Нарушение факторов местного иммунитета подтверждается исследованием концентрации цитокинов. Отмечен дисбаланс в содержании про- и противовоспалительных цитокинов ротовой жидкости: чрезмерно высокий уровень ИЛ-8 по сравнению с ИЛ-10 у пациентов с БК и ЯК. Более высокая сек-

**Содержание цитокинов в ротовой жидкости пациентов
с язвенным колитом и лиц из группы сравнения, пг/мл**

Цитокины, пг/мл	ЯК (n=18)	Группа сравнения (n=15)	t	p
ИЛ-6	5,1±0,1	3,8±0,2	6,12	<0,001
ИЛ-8	4339±40	516±88	41,86	<0,001
ИЛ-10	6,3±0,1	2,2±0,4	10,25	<0,001

реция всех изученных интерлейкинов ротовой жидкости, чем у лиц со стоматологической патологией с неотягощенным соматическим статусом, может указывать на влияние тяжелой системной патологии (ВЗК) на цитокиновый профиль ротовой жидкости и наряду с гемодинамическими расстройствами органов полости рта являться причиной высокой частоты их заболеваемости. Достоверные отличия между группами с БК и ЯК в секрети ИЛ-8 могут также подтверждать влияние соматической патологии на уровни некоторых ИЛ ротовой жидкости. По данным различных авторов, при поражении кишечника ЯК в воспалительном очаге обнаруживаются в преобладающем количестве нейтрофилы, привлекаемые ИЛ-8, являющимся хемокином. При БК развивается гранулематозное поражение с преимущественным участием других медиаторов воспаления. Роль ИЛ-8 при этом выражена несколько меньше, чем при ЯК [13, 14, 15]. Повышенный при ВЗК уровень ИЛ-6 в ротовой жидкости может служить подтверждением его роли в опосредовании воспалительных сосудистых эффектов [19, 21], учитывая высокую частоту катарального и рецидивирующего афтозного стоматита в обеих основных группах. Т. М. Царегородцева (2009) [10] отмечает также регулируемую роль этого ЦК (ИЛ-6) в образовании гранулем и повышение его уровня при БК и ЯК (что также может являться подтверждением зависимости цитокинового профиля ротовой жидкости от соматического статуса). Таким образом, на фоне тяжелой соматической патологии (сопряженной со 100%-ной заболеваемостью органов полости рта) роль воспалительного процесса в СОПР и тканях пародонта во влиянии на секрецию изученных ЦК у лиц с неотягощенным соматическим статусом представляется менее существенной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М., 1998. – 496 с.
2. Волинец Г. В., Хавкин А. И., Жихарева Н. С. и др. Роль Эпштейн-Барр вирусной инфекции в формировании хронического гастрита у детей // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. № 3. – С. 103–104.
3. Златкина А. Р. Внекишечные проявления болезни Крона // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 6. – С. 33–38.
4. Игнатов М. Ю. Уровень цитокинов, эндотелина-1 и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и десневой жидкостях у здоровых людей (военнослужащих) // Забайкальский мед. вестн. – 2010. – № 1. – С. 38–39.
5. Лебеденко И. Ю. Проявление неспецифического язвенного колита и болезни Крона в полости рта // Рос. стоматол. журн. – 2002. – № 6. – С. 42–45.
6. Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Говорун В. М. и др. Роль вируса Эпштейна-Барр в развитии синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции // Int. j. immunorehabil. – 2000. – № 1. – Р. 102–111.
7. Робакидзе Н. С. Гистологические и иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки полости рта у больных с болезнью Крона и язвенным колитом // Современные проблемы стоматологии, пути решения: Юбилейный сборник трудов, посвященный 25-летию кафедры ортопедической стоматологии ГОУ ДПО СПБМАПО. – СПб, 2008. – С. 165–168.
8. Симоненко В. Б. Болезнь Крона с внекишечным дебютом – васкулитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1993. – Т. 2. № 3. – С. 108–110.
9. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. – М., 2004. – 88 с.
10. Царегородцева Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии. – М., 2003. – 96 с.
11. Danese S., Papa A., Scaldaferrì F. et al. A novel pathogenic role for microvasculature in inflammatory bowel disease // Eur. rev. med. pharmacol. sci. – 2006. – Vol. 10. № 1. – Р. 325.
12. Danese S., Sans M., de la Motte C. et al. Angiogenesis as a novel component of inflammatory bowel disease pathogenesis // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. № 7. – Р. 2060–2073.
13. D'Inca R., Dal Pont E., Di Leo V. et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? // Am. j. gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. № 8. – Р. 2007–2014.
14. Ishiguro Y. Mucosal proinflammatory cytokine production correlates with endoscopic activity of ulcerative colitis // J. gastroenterol. – 1999. – Vol. 34. № 1. – Р. 66–74.
15. Keshavarzian A., Fusunyan R. D., Jacyno M. et al. Increased interleukin-8 (IL-8) in rectal dialysate from patients with ulcerative colitis: evidence for a biological role for IL-8 in inflammation of the colon // Am. j. gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. № 3. – Р. 704–712.
16. Kocaman O., Sahin T., Aygun C. et al. Endothelial dysfunction in patients with ulcerative colitis // Inflamm. bowel dis. – 2006. – Vol. 12. № 3. – Р. 166–171.

17. Quinton J. F., Sendid B., Reumaux D. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role // Gut. – 1998. – Vol. 42. № 6. – P. 788–791.

18. Schooley R. T. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis) // Principles and practice of infectious diseases. – London: Churchill livingstone, Inc., 2000. – P. 1599–1613.

19. Sosroseno W., Herminajeng E., Goeno S. The interleukin network in the immunopathogenesis of oral diseases // Asian pac. allergy immunol. – 1994. – Vol. 12. № 2. – P. 161–168.

20. Wakefield A. J., Fox J. D., Sawyerr A. M. et al. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction // J. med. virol. – 1992. – Vol. 38. № 3. – P. 183–190.

21. Walch L. J., Davis M. F., Xu L. J. et al. Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity // J. oral pathol. med. – 1995. – Vol. 24. № 6. – P. 266–272.

Поступила 13.06.2015

С. В. ЧАУСОВА¹, К. Г. ГУРЕВИЧ², Г. П. БОНДАРЕВА³, Е. Э. АРУТЮНОВА¹, И. Ю. МАЛЫШЕВ⁴

КИСЛОРОДОЗАВИСИМЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПОЛИМОРФНО-ЯДЕРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹Кафедра общей патологии медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; тел. 8 (495) 434-86-37. E-mail: svetlana_chau@mail.ru;

²кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни — залог успешного развития» лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,

Россия, 103473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: kgurevich@mail.ru;

³отделение бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Россия, 115408, г. Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2; тел. (499) 618-25-26. E-mail: bondarev-galina@yandex.ru;

⁴кафедра патологической физиологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Россия, 103473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. E-mail: Iymalyshev1@mail

В работе исследовали кислородозависимый метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ) периферической крови пациентов с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с различными клиническими проявлениями методами стимулированной сульфатом бария люминол- и люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Выявлено нарушение окислительного метаболизма ПМЛ крови у пациентов с астматической триадой, что проявляется в снижении суммарной продукции активных форм кислорода (АФК), продукции супероксидного анион-радикала ПМЛ по сравнению со здоровыми донорами. У пациентов с хронической крапивницей, обостряющейся после приема НПВП, существенных изменений продукции АФК относительно таковой здоровых доноров не было выявлено.

Ключевые слова: полиморфно-ядерные лейкоциты, хемилюминесценция, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов.

S. V. CHAUSOVA¹, K. G. GUREVICH², G. P. BONDAREVA³, E. E. ARUTYUNOVA¹, I. Yu. MALYSHEV⁴

OXYGEN-DEPENDENT METABOLISM OF POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTES IN THE PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH INTOLERANCE TO NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

¹Chair of the general pathology of medical and biologic faculty Russian national research medical university, Russia, 117997, Moscow, str. Ostrovityanova, 1; tel. 8 (495) 434-86-37. E-mail: svetlana_chau@mail.ru;

²chair UNESCO «Healthy way of life – pledge successful razvitiyu»

We investigated the oxygen-dependent metabolism of polymorphonuclear leukocytes (PML) in peripheral blood of patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with different clinical manifestations with methods stimulated barium sulfate luminol- and lucigenin-dependent chemiluminescence. Revealed the violations of oxidative metabolism PML the blood in patients with asthmatic triad, resulting in a decrease in the total production of reactive oxygen species (ROS) and production of superoxide anion radical PML compared with healthy donors. In patients with chronic urticaria, worsening after administration of NSAIDs, significant changes in ROS production relative to such a healthy donors were not identified.

Key words: polymorphonuclear leukocyte, chemiluminescence, non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance.

Введение

В последние годы стремительно растет количество больных, страдающих непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Наиболее часто непереносимость НПВП проявляется реакциями со стороны органов дыхания (аспириновая астма, ринит) или со стороны кожных покровов (крапивница/отек Квинке) [7].

Большую клиническую группу больных с непереносимостью НПВП составляют пациенты с астматической триадой (АТ). АТ характеризуется тремя основными клиническими проявлениями: бронхиальной астмой (БА), полипозным риносинуситом (ПРС) и непереносимостью НПВП. Клиническое течение АТ отличают тяжелое течение БА, малая эффективность традиционного лечения, необходимость глюкокортикостероидной терапии, эпизоды крайне тяжелых приступов удушья и случаи летального исхода [6]. Считается, что фоном для индукции непереносимости НПВП служит хроническое воспаление слизистой оболочки верхних и/или нижних дыхательных путей, в механизме которого важнейшее значение имеют эозинофилы [10]. Г. П. Бондаревой [2] выявлено разнообразие штаммов возбудителей острой и хронической инфекции дыхательных путей у всех больных АТ и доказано, что бактериальная, хламидийная, микоплазменная, вирусная и грибковая флора может быть причиной обострения не только воспаления дыхательных путей, но и основных проявлений АТ – БА и ПРС. У большинства больных АТ чаще отмечаются обострения инфекционного процесса как местной, так и системной локализации, обострения очагов хронической инфекции и наличие признаков вторичного иммунодефицитного состояния [2]. При изучении показателей иммунограммы больных с АТ существенных изменений не выявлено. Однако описаны дефицит секреторного IgA в назальном секрете, а также

наличие высоких уровней специфических иммуноглобулинов к возбудителям хронической внутриклеточной инфекции [3].

Вместе с тем, по нашему мнению, частые инфекционные осложнения у пациентов с АТ могут свидетельствовать о нарушении функциональной активности ПМЛ, в частности, способности последних к адекватному осуществлению реакций «дыхательного взрыва» при их взаимодействии с внешними факторами (например, микроорганизмами и др.). Известно, что «дыхательный взрыв» сопровождается вспышкой хемилюминесценции (ХЛ). В связи с этим ХЛ в настоящее время широко используют для оценки функционального состояния ПМЛ [4].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось определение суммарной продукции АФК, продукции супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$) ПМЛ периферической крови больных с непереносимостью НПВП с разными клиническими проявлениями непереносимости.

Материалы и методы

Объектом исследования были 37 пациентов (22 женщины и 15 мужчин) в возрасте от 19 до 70 лет: 21 пациент с АТ со смешанной (неинфекционно- и инфекционно-зависимой) и инфекционно-зависимой формами бронхиальной астмы (группа 1) и 16 пациентов с хронической псевдоаллергической крапивницей/отеком Квинке, обостряющейся после приема НПВП (группа 2). Все пациенты находились в фазе ремиссии основного заболевания. Критерии включения пациентов в исследование: приступы экспираторного диспноэ, ринит, крапивница, отек Квинке при приеме НПВП в любой лекарственной форме (инъекции, таблетки, драже). Критерии исключения: проявления острой или обострение хронической инфекции, прием системных глюкокортикостероидов, антибиотиков за 2 недели и менее до исследования.

Контрольная группа практически здоровых людей состояла из 24 человек (17 женщин и 7 мужчин) в том же возрастном диапазоне.

Все включенные в исследование лица дали добровольное письменное информированное согласие. Клиническое исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике, протокол № 05-12 от 17.05.2012 г.

Для исследования использовали гепаринизированную венозную кровь объемом 1,0 мл (50 ЕД/мл), а также суспензию ПМЛ, выделенных из гепаринизированной венозной крови объемом 5,0 мл (50 ЕД/мл). Выделение ПМЛ из периферической крови производили на градиенте двойной плотности фиколл-урограф (1,093:1,077). Непосредственно перед проведением исследования производили подсчет лейкоцитарной формулы с определением количества и жизнеспособности ПМЛ. Из образцов крови или суспензии ПМЛ отбирали объемы, содержащие 1×10^6 лейкоцитов, и доводили их до 0,7 мл средой Хенкса. Каждую пробу инкубировали в течение 45 мин. при 37°C при постоянном перемешивании. Жизнеспособность ПМЛ, определяемая окрашиванием трипановым синим, за время инкубации существенно не изменялась. После инкубации проводили измерение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) проб на 36-кюветном биохемилюминесцентном анализаторе БЛМ 3606–01 (г. Красноярск), сигнал от которого поступал на персональный компьютер и анализировался с помощью программы «BLM- Ograb». В качестве активатора свечения использовали люминол (регистрирует суммарную продукцию АФК ПМЛ) и люцигенин (отражает количество $\text{O}_2^{\cdot-}$, продукт активности НАДФН-оксидазы ПМЛ) [4]. В кювету хемилюминометра вносили 0,7 мл пробы после инкубации и 0,15 мл активатора (2 мМ). Далее измеряли уровень спонтанной ХЛ. После регистрации спонтанной ХЛ добавляли 0,15 мл стимулятора свечения – сульфата бария (2 мг/мл) и регистрировали уровень стимулированной ХЛ. Измерение ХЛ крови проводили в режиме постоянного перемешивания при температуре 37°C . Конечный объем проб состав-

лял 1 мл. С помощью компьютерной программы «BLM-Ograb» определяли площадь под кривой ХЛ (S_{хл}), отражающую светосумму ХЛ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программ «STATISTICA», версия 7.0, и «Excel 2007». Все результаты в данной работе представляли в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое для анализируемой группы показателей, m – ошибка среднего). Соответствие закона распределения нормальному устанавливали с помощью λ -критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую достоверность отличия измеряемых величин определяли, используя критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверно значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В первой серии опытов определяли суммарную продукцию АФК (общую фагоцитарную активность) ПМЛ цельной крови и суспензии выделенных ПМЛ методом стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) у здоровых доноров и пациентов с непереносимостью НПВП с разными клиническими проявлениями. Для оценки суммарной продукции АФК ПМЛ регистрировали площадь под кривой СЛХЛ, отражающую светосумму свечения и прямо пропорциональную общей фагоцитарной активности ПМЛ. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из результатов, представленных в таблице 1, у больных 1-й группы (пациенты с АТ) показатели светосуммы СЛХЛ достоверно ниже таковых у здоровых доноров как в цельной крови (ниже на 33,4%), так и в суспензии ПМЛ (ниже на 17,5%). У больных 2-й группы (пациенты с хронической крапивницей/отеком Квинке) не было выявлено существенных изменений исследуемых показателей относительно таковых у здоровых доноров.

Полученные результаты показывают, что в группе пациентов с АТ снижена суммарная продукция АФК ПМЛ крови, что может свидетельствовать о нарушении окислительного метаболизма

Таблица 1

Светосумма СЛХЛ ПМЛ периферической крови доноров и больных с непереносимостью НПВП ($M \pm m$)

Исследуемые группы лиц	Светосумма СЛХЛ ПМЛ	
	ПМЛ цельной крови	Выделенные ПМЛ
Доноры	232750,9 $\pm$ 23283,1	20005759,1 $\pm$ 1200345,5
Группа 1	155020,6 $\pm$ 22307,5*	16507651 $\pm$ 990459,1*
Группа 2	251055,1 $\pm$ 18025,4	19917131,3 $\pm$ 2600718,2

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно аналогичного показателя у здоровых доноров.

и, следовательно, функциональной активности ПМЛ. Пациенты с хронической крапивницей/отеком Квинке, обостряющейся после приема НПВП, не имеют существенных изменений суммарной продукции АФК ПМЛ по сравнению со здоровыми донорами. Более выраженное снижение суммарной продукции АФК ПМЛ цельной крови по сравнению с таковой выделенными ПМЛ у пациентов 1-й группы, вероятно, связано с супрессирующим влиянием на люминолзависимую ХЛ ПМЛ нахо-

симптомов которого является непереносимость НПВП. У пациентов с АТ выявляется снижение как суммарной продукции АФК, так и продукции O_2^- ПМЛ по сравнению со здоровыми донорами. Снижение продукции O_2^- ПМЛ косвенно свидетельствует об угнетении активности НАДФН-оксидазы ПМЛ у этих больных. У пациентов с хронической псевдоаллергической крапивницей/отеком Квинке, обостряющейся после приема НПВП, не обнаруживается существенных из-

Таблица 2

Светосумма СЛЦХЛ ПМЛ периферической крови доноров и больных с непереносимостью НПВП ($M \pm m$)

Исследуемые группы лиц	Светосумма СЛЦХЛ ПМЛ	
	ПМЛ цельной крови	Выделенные ПМЛ
Доноры	96803,1 $\pm$ 8586,6	874586 $\pm$ 92247
Группа 1	74151,2 $\pm$ 5343,4*	637095 $\pm$ 58963*
Группа 2	105469 $\pm$ 8601,5	850228 $\pm$ 82528

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно аналогичного показателя у здоровых доноров.

дящихся в крови больных биологически активных веществ (медиаторов). В частности, установлено повышение в плазме крови пациентов с АТ базальных уровней медиаторов тучных клеток [9], включая биогенные амины (гистамин, серотонин), способных оказывать ингибирующее влияние на окислительный метаболизм фагоцитов [1, 5].

Во второй серии опытов измеряли продукцию O_2^- ПМЛ у больных с непереносимостью НПВП разных клинических групп методом стимулированной сульфатом бария люцигенинзависимой ХЛ (СЛЦХЛ). Определяли площадь под кривой СЛЦХЛ, отражающую светосумму свечения и прямо пропорциональную активности НАДФН-оксидазы ПМЛ при действии стимула (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, у пациентов 1-й группы наблюдается снижение светосуммы СЛЦХЛ выделенных ПМЛ (на 27%) и ПМЛ цельной крови (на 23%) по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы существенных изменений СЛЦХЛ ПМЛ не было выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении продукции O_2^- ПМЛ у пациентов 1-й группы, что косвенно свидетельствует об угнетении активности НАДФН-оксидазы ПМЛ в данной группе пациентов. У пациентов 2-й группы существенных изменений продукции O_2^- ПМЛ не обнаружено.

Таким образом, у исследуемых нами пациентов суммарная продукция АФК, в том числе продукция O_2^- ПМЛ периферической крови, зависит от основного заболевания, одним из

менений продукции АФК ПМЛ по сравнению со здоровыми донорами.

Эти результаты подтверждают ранее полученные нами данные [8], согласно которым у пациентов с АТ наблюдалось снижение способности ПМЛ крови к праймингу при воздействии комплексным антигеном (АГ) *Staphylococcus aureus*, что свидетельствует о снижении функциональной активности (оксидантных функций) ПМЛ у этих пациентов. Также нами было установлено, что одним из механизмов подавления эффекта прайминга у данных пациентов является снижение активности НАДФН-оксидазы ПМЛ, возможно, связанное с нарушением сборки данного фермента в процессе предстимуляции АГ *Staphylococcus aureus* [8]. Мы склонны полагать, что нарушения оксидантных функций ПМЛ крови больных с АТ может быть связано с дефектами в работе НАДФН-оксидазы ПМЛ и, возможно, других кислородозависимых ферментных систем. Нарушения механизмов «дыхательного» взрыва в ПМЛ крови могут являться причиной частых инфекционных осложнений у больных с АТ.

Заключение

Таким образом, в результате проведенных нами исследований доказано, что при непереносимости НПВП суммарная продукция АФК ПМЛ периферической крови зависит от клинических проявлений непереносимости. У пациентов с астматической триадой выявляется снижение суммарной продукции АФК ПМЛ, в том чис-

ле продукции $O_2^{\cdot-}$, по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,05$). У пациентов с хронической псевдоаллергической крапивницей/отеком Квинке, обостряющейся после приема НПВП, не обнаруживается существенных изменений продукции АФК ПМЛ по сравнению со здоровыми донорами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бизунок Н. А. Биогенные амины – эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 34–36.
2. Бондарева Г. П. Аспириновая бронхиальная астма. Клинико-патогенетические аспекты // Физиология и патология иммунной системы. – 2005. – Т. 9. № 3. – С. 5–11.
3. Бондарева Г. П. Астматическая триада // Доктор. ру. – 2010. – № 2. – С. 19–24.
4. Владимиров Ю. А., Проскурина Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.
5. Искусных А. Ю., Башарина О. В., Артюхов В. Г., Алабовский В. В. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность процесса пероксидного окисления нейтрофилов в крови доноров // Журнал «Вестник ВГУ». Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2008. – № 1. – С. 93–96.
6. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. акад. РАМН, проф. Р. М. Хаитова – М.: МЕД-пресс-информ, 2002. – 624 с.
7. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: издательство «Триада-Х», 1999. – 470 с.
8. Чаусова С. В., Бондарева Г. П., Усанова Е. А., Синельникова А. Н., Дмитриева Е. А., Малышев И. Ю., Гуревич К. Г. Изменение функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови у больных с астматической триадой // Медицина критических состояний. – 2014. – № 2. – С. 30–35.
9. Bochenek G., Nizankowska E., Gielicz A., Swierczynska M., Szczeklik A. Plasma 9alpha,11beta-PGF2, a PGD2 metabolite, as a sensitive marker of mast cell activation by allergen in bronchial asthma // Thorax. – 2004. – № 59. – P. 459–464.
10. Kowalski M. L., Makowska J. S. Аспиринзависимые заболевания органов дыхания. Современные подходы к диагностике и лечению // Allergy clin. immunol. int. J. World allergy org. russ. ed. – 2007. – V. 2. № 1. – P. 12–22.

Поступила 07.05.2015

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЛЛЫ ЕВГЕНЬЕВНЫ ДОРОШЕНКОВОЙ (25.08.1935 г. – 16.07.2015 г.)



16 июля 2015 г. после тяжелой, продолжительной болезни ушла из жизни Дорошенкова Алла Евгеньевна – известный в России специалист в области лечения больных туберкулезом, одна из немногих в стране женщина – торакальный хирург.

Более чем за 50 лет профессиональной деятельности она внесла крупный вклад в развитие фтизиатрической науки на Кубани, оказала высококвалифицированную лечебную помощь многим тысячам больных туберкулезом.

Родилась она в 1935 г. в городе Шахты Ростовской области. После неудачной попытки получить популярную в родном шахтерском городке профессию маркшейдера Алла по настоянию родителей подала документы в Кубанский медицинский институт имени Красно Армии, который успешно окончила в 1958 году. Приехав работать по распределению в город Ревда Свердловской области, молодой доктор работала акушером-гинекологом, абдоминальным хирургом, терапев-

том. Параллельно с упорством в практической медицине развивалось и научное мышление. Уже на Урале Алла Евгеньевна написала две статьи, которые были опубликованы в известном журнале «Хирургия». В 1962 г. Алла Евгеньевна возвращается в Краснодар и начинает работать в хирургическом туберкулезном отделении краевого противотуберкулезного диспансера. На окончательный выбор специальности хирурга в значительной степени повлияла сложившаяся в те годы в Центральном институте усовершенствования врачей блестящая хирургическая школа, и через четыре года практической работы ординатором легочно-хирургического отделения при конкурсе восемь человек на место будущий профессор поступила в аспирантуру к академику Льву Константиновичу Богушу. Под руководством этого величайшего легочного хирурга современности и большого гуманиста Алла Евгеньевна с большой творческой отдачей выполнила две диссертации: кандидатскую в 1971 г. и докторскую в 1983 г. на тему «Хирургическое лечение впервые выявленного туберкулеза легких».

С 1967 г. научно-педагогическая работа Аллы Евгеньевны неразрывно связана с Кубанским государственным медицинским университетом, куда она пришла ассистентом кафедры фтизиопульмонологии, а в 1983 г. возглавила эту кафедру и руководила ею почти 30 лет. Она обладала блестящим педагогическим талантом, ее лекции и практические занятия всегда вызывали живой интерес у студентов. За долгие годы потери престижа фтизиатрии несколько поколений студентов выбрали эту профессию исключительно благодаря профессору Дорошенковой. Она автор более 250 публикаций, нескольких патентов. За время своей научно-педагогической деятельности подготовила 10 кандидатов и 4 докторов медицинских наук. С учениками и коллегами Аллу Евгеньевну связывало не только общее дело, но и теплые человеческие, дружеские отношения. Многие фтизиатры страны были частыми гостями в ее доме, где радушная и хлебосольная хозяйка умела создать такую атмосферу уюта и добра, что хотелось вновь и вновь бывать здесь, спорить, обсуждать волнующие проблемы, в том

числе житейские. Такие душевные качества в сложные 90-е помогли ей в деятельности проректора по лечебной работе родного университета и руководителя департамента здравоохранения Краснодарского края. Своему любимому делу – активной хирургической деятельности Алла Евгеньевна посвятила 30 лет жизни, а после окончания хирургического этапа работы доктор Дорошенкова увлеченно и ответственно занялась проблемами легочной патологии как во фтизиатрии, так и в пульмонологии. За эти годы работы излечены и возвращены к трудовой и социально адаптированной жизни тысячи жителей России и Кубани.

Торакальный хирург – талантливая ученица выдающегося учителя, врач-фтизиатр, пульмонолог, отличник здравоохранения РФ, «заслуженный работник здравоохранения Кубани, заслуженный

деятель науки Кубани и просто Женщина, у которой искусство быть Женщиной доведено было до совершенства.

В памяти многочисленных коллег и сотрудников Алла Евгеньевна навсегда останется как яркий и серьезный исследователь, одаренный лектор, прирожденный педагог и искренний, доброжелательный коллега. Ее по праву можно назвать одним из лучших профессоров-фтизиатров Кубани, человеком большой внутренней культуры, интеллигентности и доброты. Память о профессоре Дорошенковой как о добром, отзывчивом человеке, умеющем ободрить, зарядить своей энергией, навсегда сохранится в наших сердцах. Светлая память, вечная память....

*Наталья Васильевна Ставицкая,
доктор медицинских наук*

Журнал
«Кубанский научный медицинский вестник»
№ 4 (153) 2015

Рег. № РО382

Адрес редакции:

350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
Тел. (861) 268-55-02. <http://pokrovskii.kuban.ru/pravila.html>
E-mail address: kubmedvestnik@gmail.com

Editorial office:

350063, Krasnodar, Sedin' street, 4.
Ph. (861) 268-55-02. <http://pokrovskii.kuban.ru/pravila.html>
E-mail: kubmedvestnik@gmail.com

Гл. редактор	В. Покровский
Технический редактор	Л. Демская
Корректор	М. Скорик
Компьютерная верстка	С. Мещерякова

Подписано в печать 30.08.2015.
Формат 60х90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 18,0 усл. печ. л. Тираж 500. Заказ .

Отпечатано с оригинал-макета в ИП Маслихова Светлана Алексеевна:
350020, г. Краснодар, ул. Морская, 4, кв. 43.