

ВЕСТНИК

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

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

Научно-практический журнал

Том 8 • № 3 • 2016

Основан в феврале 2009 года

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



Санкт-Петербург
2016

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАН,
профессор, д-р мед. наук)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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

Редакционный совет

Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

Члены совета

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

**EDITORIAL BOARD
EDITOR-IN-CHIEF**

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

VICE-EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Simanenkoy (professor, doctor of medicine)

EDITORIAL BOARD

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

Editorial staff

Chairman

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

Editorial staff

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

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

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

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.

Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98 E-mail: vestnik@szgmu.ru

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

Компьютерная верстка: Ойкин В.Г.

Подписано в печать 16.06.2015 Формат 60x84/8. Объем 16,5 п.л.

Тираж 500 экз. Печать офсетная. Заказ №00000

Отпечатано в соответствии с представленным оригинал-макетом в типографии

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Солошенко

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ОЖОГОВЫХ РАНАХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КУЛЬТУРЫ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ..... 7

А.В. Бутова, И.Э. Ицкович, А.В. Силин, Т.М. Синицина, Э.Ю. Малецкий, М.А. Кахели

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ 13

В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, А.Н. Халмурзина, О.А. Крейс

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ 19

А.А. Фокин, М.В. Мудрякова

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С КОНТРАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ..... 24

Ф.Н. Нишанов, Б.К. Турсунов, М.Ф. Нишанов, А.А. Шерматов, Д.Ш. Хожиметов

РОЛЬ НАЗОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ЗОНДИРОВАНИЯ И АСПИРАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ 30

Г. Топурия, Э.Э. Топузов, М.А. Абдулаев, А.М. Авдеев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНОЙ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ И МЕТОДИКИ ЛИХТЕНШТЕЙНА..... 36

Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина, Л.И. Великанова, И.П. Серебрякова, Е.В. Малеваная, Р.К. Галахова

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ 42

Д.А. Мазикина, С.Г. Журавский, С.М. Котова, С.Н. Пчелина, Ворохобина Н.В.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ (НА ПРИМЕРЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА)..... 50

С.В. Лобзин, И.С. Луцкий, М.С. Кишеня

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE С ФОРМИРОВАНИЕМ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА 55

Э.Д. Сурдина, А.С. Симбирцев, И.В. Кручина-Богданов, А.В.Силин,

С.Л. Плавинский, М.Я. Малахова, А.И. Каспина

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА: КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ОТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКСИДАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ И НАРУШЕНИЯМИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КРОВИ БОЛЬНЫХ..... 62

Е.Н. Матвиевская, С.В. Колбасников

СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ГЛАЗНОГО ДНА, МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ..... 69

Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, А.Г. Усенко

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА И ВАРИАНТА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ..... 74

<i>А.В. Ильина, И.Л. Левковец, Н.Н. Богданов, И.А. Блощинский</i>	
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ У ОПЕРАТОРОВ ГЛУБОКОВОДНЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ.....	82
<i>О.В. Кремлева, Г.А. Маленьких</i>	
СЕКСУАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМАМИ МАТКИ: КОМОРБИДНОСТЬ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	88
<i>Э.И. Сайдашева, А. Даутова, Д.А. Борисов, И.Ю. Васильева</i>	
ОРТОКОРНЕАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	95
ЛЕКЦИЯ	
<i>О.А. Смирнов, О.Н. Смирнова</i>	
АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ОПУХОЛЯХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ.....	100
ОБЗОР	
<i>А.В. Карташев, Е.И. Якубович</i>	
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ.....	107
<i>А.Б. Сингаевский, А.М. Данилов, Б.В. Сигуа, К.Д. Ялда</i>	
РАНЕНИЯ ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.....	115
<i>Е.Б. Башнина, О.С. Берсенева</i>	
ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	124
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....	130

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

V. V. Soloshenko

MORPHOLOGICAL FEATURES OF WOUND PROCESS BURN WOUNDS
WHEN USING ALLOGENIC FIBROBLASTS 7

*A. V. Butova, I. E. Itskovich, A. V. Silin,
T. M. Sinitina, E. Yu. Maletskiy, M. A. Kakheli*

MRI POSSIBILITIES OF THE MASTICATORY MUSCLES ALTERATION DIAGNOSTICS
AT MUSCULOARTICULAR TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION..... 13

V.D. Kosachev, T.M. Alekseeva, S.V. Lobzin, A.N. Khalmurzina, O.A. Kreys

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF MYASTHENIA 19

A. A. Fokin, M. V. Mudriakova

COMPARATIVE RESULTS OF SURGICAL AND MEDICAL TREATMENT
IN PATIENTS WITH INTERNAL CAROTID ARTERY OCCLUSION OF THE CONTRALATERAL 24

F.N. Nishanov, B. K. Tursunov, M.F. Nishanov, A. A. Shermatov, D. Sh. Xodjimetov

ROLE NAZOGASTRODUODENAL SENSING AND ASPIRATION IN THE PREVENTION OF DISORDERS
OF HOMEOSTASIS OF DIGESTIVE ENZYMES IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER..... 30

G. Topuria, E.E. Topuzov, M.A. Abdulaev, A.M. Avdeev

COMPARATIVE ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INGUINAL HERNIA:
USE OF LAPAROSCOPIC HERNIOPLASTY AND LICHTENSTEIN TECHNIQUES..... 36

N. V. Vorokhobina, M. V. Tatarinova, L. I. Velikanova, I. P. Serebryakova, E. V. Malevanaya, R. K. Galahova

FEATHURES OF STEROID HORMONE METABOLISM IN FERTILE AGE FEMALES
WITH VARIOUS FORMS OF HYPERANDROGENISM..... 42

Mazikina D.A., Zhuravskii S. G., Kotova S.M., Pchelina S.N., Vorohobina N. V.

GENETIC MARKERS OF SENSITIVITY TO ANTIOXIDANT THERAPY (BY EXAMPLE OF CHRONIC
SENSORINEURAL HEARING LOSS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS) 50

S. V. Lobzin, I. S. Lutsky, M. S. Kishenia

THE ASSOCIATION OF POLYMORPHISM IN ACE GENE WITH THE FORMATION PATHOLOGY
OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CONDITION OF CHRONIC PSYCHO-EMOTIONAL STRESS 55

*E.D. Surdina, A. S. Simbirtsev, I. V. Kruchina-Bogdanov, A. V. Silin,
S.L. Plavinsky, M. Ya. Malakhov, A.I. Kaspina*

ORAL LICHEN PLANUS: CORRELATION BETWEEN OXIDATIVE CHANGES IN BUCCAL
MUCOSA AND ALTERATIONS IN FREE FATTY ACID COMPOSITION OF THE PATIENT'S BLOOD 62

Матвеевская Е.Н., Колбасников С.В.

STATE OF THE EYE-GROUND VESSELS, THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM
AND VASCULAR STIFFNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH HYPERURICEMIA..... 69

G.A. Usenko, D. V. Vasendin, A. G. Usenko

THE CONTENT OF MAGNESIUM IN THE BODY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
DEPENDING ON THE PSYCHOSOMATIC STATUS OF THE PATIENT AND ALTERNATIVE
ANTIHYPERTENSIVE THERAPY 74

A. V. Ilina, I.L. Levkovets, N.N. Bogdanov, I.A. Bloshinskii, S.A. Babaytsev

CHARACTERISTIC OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF CARDIOVASCULAR
AND BREATHING SYSTEMS AT THE PROFESSIONAL OPERATORS OF SUBMARINE TECHNICAL
MEANS IN CONDITION OF PSYCHO-EMOTIONAL STRESS..... 82

Kremleva O. V., Malenkikh G. A.

SEXUAL DYSFUNCTIONS IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMAS:
COMORBIDITY WITH MENTAL DISORDERS 88

E.I. Saidasheva, Z.A. Dautova, D. A. Borisov, I. Yu. Vasilieva

ORTHOCORNEAL THERAPY IN PEDIATRIC OPHTHALMOLOGICAL PRACTICE..... 95

LECTURES

O.A. Smirnov, O.N. Smirnova

ANEMIA IN CHRONIC DISEASES AND TUMORS: MODERN DATA ABOUT PATHOGENESIS AND PERSPECTIVES IN PATIENTS TREATMENT.....	100
--	-----

REVIEW

A. V. Kartashev, E. I. Yakubovich

GENETIC MARKERS OF MALIGNANT GLIOMAS	107
--	-----

A. B. Singaevskiy, K. D. Yalda

WOUNDS OF THE LUMBAR REGION: DIAGNOSTICS AND TREATMENT (REVIEW)	115
--	-----

E. Bashnina, O. Berseneva

DIFFICULTY DIAGNOSING GROWTH HORMONE DEFICIENCY	124
---	-----

INSTRUCTION TO AUTORS	130
------------------------------------	-----

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ОЖГОВЫХ РАНАХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КУЛЬТУРЫ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ

В.В. Солошенко

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе,
Санкт-Петербург, Россия
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

В работе представлено морфологическое исследование ожоговых ран у 14 обожженных шахтеров. В лечении пострадавших использовалась трансплантация культуры аллофибробластов для стимуляции репаративных процессов в ожоговой ране после иссечения некротического струпа. Пострадавшие в результате взрывов метано-угольной смеси находились на лечении в Донецком ожоговом центре в период с 2009 по 2012 год. Общая площадь поражения у данных пострадавших составляла $59,29 \pm 5,26\%$ поверхности тела, в том числе глубокого — $14,07 \pm 4,51\%$. Ожоговые раны характеризовались мозаичностью поражения, наблюдалось чередование участков поверхностных и глубоких дермальных ожогов. В биопсийном материале из ожоговых с помощью морфометрии определяли площадь участков с новообразованным эпителием на 7 и 14 сутки после трансплантации культуры аллофибробластов. Установлено, что на участках ожоговых ран, где использовалась культура аллофибробластов, средняя площадь пласта новообразованного эпителия составила $6,24 \pm 0,26 \text{ мм}^2$, в то время как на контрольных участках средняя площадь новообразованного пласта эпителия равна $3,66 \pm 0,17 \text{ мм}^2$. Различия между цифровыми значениями площади новообразованного эпителия достоверны при $p < 0,05$ (Mann-Whitney U Test). Применение культуры аллофибробластов в 1,7 раза ускорило процесс образования эпителиального пласта на участках кожи с сохранившимся регенераторным потенциалом в сравнении с контрольными участками ожоговых ран, где клеточные технологии не применялись.

Ключевые слова: ожог, аллофибробласты, хирургическое лечение, морфологическое исследование.

Введение

В современной комбустиологии все активнее используются клеточные технологии [1–4]. Традиционный хирургический подход к лечению обожженных с обширной площадью дермального ожога (более 30%), по мнению авторов, практически исчерпал резервы для своего дальнейшего развития. В связи с этим в поисках возможностей совершенствования методов лечения ран и повышения их клинической эффективности на первое место выходят методы, направленные на разработку биотехнологических раневых покрытий с использованием культуры аллофибробластов [5]. Наибольшее развитие трансплантация аллофибробластов нашла в лечении пограничных и глубоких ожогов [6]. Трансплантированные аллогенные фибробласты оказывают позитивное влияние на цитологическую кар-

тину ожоговой раны, что выражается в смене, воспалительного типа цитограммы на воспалительно-регенераторный [7].

При ожогах пламенем взрыва метано-угольной смеси в ограниченном шахтном пространстве практически всегда происходит обширное мозаичное термическое поражение кожи, с формированием первичного некротического струпа под которым чередуются участки поверхностного и глубокого ожога. Поэтому радикальные методы ранней некрэктомии нерационально применять из-за возможности удаления жизнеспособных участков кожи с сохранившимся регенераторным потенциалом эпителизации. Для разработки показаний по применению культуры аллофибробластов мы изучили морфологию ожоговой раны как при использовании клеточной культуры

так и при стандартных способах ведения ожоговых ран.

Цель исследования: морфологически изучить влияние культуры аллофибробластов на течение раневого процесса в ожоговой ране у пострадавших при взрывах метано-угольной смеси.

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной задачи нами отобрано 14 больных, которые пострадали от взрывов метано-угольной смеси на шахтах Донбасса и имели обширные дермальные ожоги. Они находились на лечении в Донецком ожоговом центре в период с 2009 по 2012 год. Ожоговые раны характеризовались мозаичностью поражения, наблюдалось чередование ожогов пламенем IIIA и IIIB степени. В лечении данных пострадавших использовалась культура фетальных аллофибробластов на коллагеновом носителе, приготовленная к моменту оперативного вмешательства в лаборатории клеточного и тканевого культивирования Института неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака.

Общая площадь поражения у данных пострадавших составляла $59,29 \pm 5,26\%$ поверхности тела, в том числе глубокого — $14,07 \pm 4,51\%$. Трансплантацию клеточной культуры проводили в условиях операционной после выполнения тангенциальной некрэктомии на участках ожоговых ран с пограничными дермальными ожогами или так называемым «мозаичным поражением кожи».

От исследования мы ожидали два результата — ускорения эпителизации при поверхностных дермальных ожогах или более быстрого формирования грануляционной ткани для подготовки раны к последующей операции: аутопластике расщепленным аутодермотрансплантатом при глубоких ожогах. Эти два явления регенерации прослеживались на одной ожоговой ране из-за мозаичности поражения по глубине.

Первичное формирование ожогового струпа в ожоговых ранах предполагало выполнение некрэктомии. По клиническим признакам раневая поверхность при первично сформированном дермальном струпе в первые 2–3 суток после травмы не позволяла четко дифференцировать поверхностные от глубоких дермальных поражений. Поэтому первая некрэктомия выполнялась не ранее 7 суток после травмы,

на данных участках мозаичного поражения производилась тангенциально, толщина отсекаемого некротического струпа составляла менее 1 мм. Для выполнения некрэктомии на фиксированную глубину использовали дисковые дерматомы.

Состояние ожоговой раневой поверхности у 14 пострадавших мы исследовали морфологически трижды в процессе лечения. Для исследования мы брали два визуально одинаковых участка ожоговой раны, расположенных на контрлатеральных сегментах верхних конечностей, идентичность по глубине поражения подтверждена с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (один участок обозначался как контрольный). Все участки ран были расположены в средней трети по передне-латеральной поверхности плеча на контрлатеральных конечностях с целью унифицирования исследования.

Первое исследование было выполнено после выполнения тангенциальной некрэктомии на 7 сутки после ожога. На исследуемый участок выполнялась трансплантация культуры фетальных аллофибробластов после проведения гемостаза в ране. Для лечения контрольного участка ожоговой раны использовали водорастворимые мази и сетчатые гидрофобные покрытия или пленочные покрытия для предотвращения высыхания раневой поверхности после некрэктомии и для того чтобы создать влажную раневую среду, подобную исследуемому участку, где использовалась культура аллогенных фибробластов.

Второй раз через 7 суток (14 сутки после травмы) повторно выполняли биопсию из ожоговых ран во время выполнении дальнейших оперативных вмешательств у данных пациентов. Одновременно повторно выполнялась трансплантация культивированных аллофибробластов на раневую поверхность исследуемого участка.

Третий раз исследование ожоговых ран выполняли через 7 суток, то есть на 14 сутки от начала лечения с помощью клеточных технологий (21 сутки после травмы). Дата выполнения биопсии совпадала с выполнением оперативного вмешательства на других частях тела, связанных с удалением погибших тканей и восстановлением целостности кожного покрова. Для временного закрытия ран на других частях тела также использовалась куль-

тура фетальных аллофибробластов. Среднее количество трансплантаций у обожженных составило $2,71 \pm 0,67$ на одного больного.

Все биопсии были проведены после подписания информированного согласия пациентов. Морфологический материал брали во время оперативного вмешательства под общей анестезией. Площадь иссекаемых участков была незначительной и не влияла на состояние больного. После завершения исследования на эти участки выполнялась свободная аутодермотрансплантация во время проведения последующих оперативных вмешательств, направленных на ликвидацию ожоговых ран.

Для морфологического исследования иссекали во время некрэктомии участки раневой поверхности, размером 0,5 на 0,5 см. Препараты фиксировали в 10% растворе формалина с рН 7,6, затем образцы доставляли в лабораторию фундаментальных исследований Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, где биоптаты кожи заливали парафином по стандартной методике. В биоптате были представлены все слои раны. Из парафиновых блоков изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 5 ± 1 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Изучение препаратов проводили в проходящем свете на исследовательском микроскопе Olympus AX 70 Provis (Япония) с цифровой видеокамерой Olympus DP 50, соединенной с персональным компьютером. Микрофотографирование препаратов было выполнено с использованием лицензионной программы анализа изображения AnalySIS Pro 3.2 (Soft Imaging) (Германия). С помощью данной программы определяли морфометрически площадь формирующегося эпителиального пласта на контрольном и исследуемом участке. Сравнивалась площадь участков с новообразованным эпителием в мм^2 на 7 и 14 суток после применения культуры аллофибробластов. Для этого рассчитывали групповые показатели суммарной статистики — среднюю арифметическую величину и ошибку средней. Так как выборки были малыми — 14 пострадавших, для выявления различий между средними значениями площади новообразованного эпителия на контрольном и исследуемом участке, использовали U-критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Морфологическое исследование биоптатов, взятых из исследуемого и контрольного участка во время первой некрэктомии 7 сутки после травмы, подтвердило, что биоптаты из между собой морфологически не отличаются. Во всех образцах присутствовала жировая клетчатка, разделенная созревающей гранулирующей тканью, диффузная умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, распространенные очаги некроза на различных участках дермы, пропитанные фибрином с нейтрофильной инфильтрацией, фибриноидный некроз стенок сосудов, заполненных тромботическими массами.

При исследовании биоптатов из ожоговых ран, взятых через 7 суток после трансплантации культуры аллофибробластов на исследуемый участок (14 суток после травмы), в биопсийном материале обнаружены отличия. На исследуемом участке, появилась грануляционная ткань, покрытая небольшими островками тонкого эпидермиса, одновременно присутствовали небольшие очаги гнойного воспаления, как это изображено на рис. 1. На контрольных участках, где местное лечение проводилось с использованием водорастворимых мазей и гидрофобных сетчатых покрытий, морфологическая картина характеризовалась покрытой язвами (морфологический термин, для обозначения кратерообразного дефекта) дермой с гнойным воспалением, наиболее выраженным вокруг придатков кожи (рис. 2). Причем сохранившиеся придатки кожи в данной ситуации должны были быть источником восстановления эпидермиса в ране.

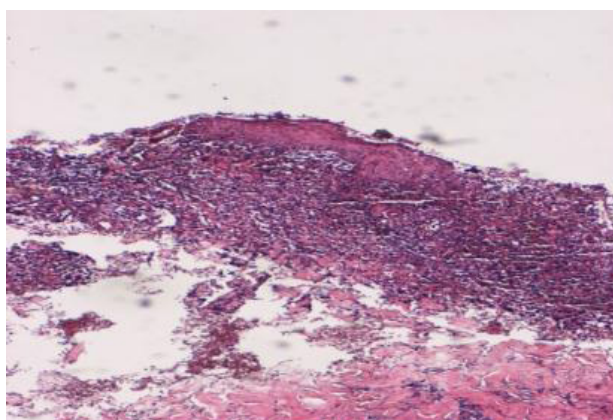


Рис. 1. Биоптат ожоговой раны. Исследуемый участок, 7 суток после некрэктомии. Грануляционная ткань, покрытая небольшими островками тонкого эпидермиса, небольшие очаги гнойного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 30.

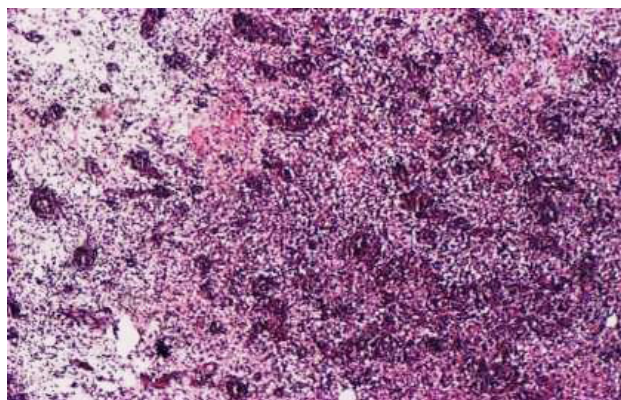


Рис. 2. Биоптат ожоговой раны. Контрольный участок 7 суток после некрэктомии. Дерма с гнойным воспалением, наиболее выраженным вокруг придатков кожи. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 75.

Наиболее выраженные отличия в морфологической картине обнаружены при исследовании биоптатов из контрольного и исследуемого участка ожоговых ран на 21-е сутки после травмы (14 суток лечения с использованием культуры аллофибробластов). В препарате, полученном из исследуемого участка ожоговой раны, отмечено обильное разрастание грануляционной ткани разной степени зрелости, много фибробластов, характеризующихся базофильной цитоплазмой, местами сохраняется инфильтрация нейтрофилами, много участков сформированного эпидермиса в виде толстого слоя, изображено на рис. 3.

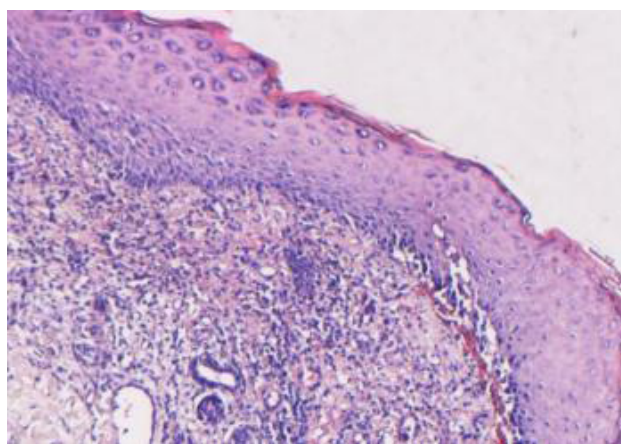


Рис. 3. Биоптат ожоговой раны. Исследуемый участок ожоговой раны на 21 сутки после травмы (13 сутки лечения с использованием культуры аллофибробластов). Участок сформированного эпидермиса в виде толстого слоя. Обильное разрастание грануляционной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 37,5.

В то же время на контрольных участках ожоговой раны инфильтрация нейтрофилами была более выражена, грануляционная ткань представлена тонким слоем, эпидермис присутствует в виде небольших отдельных островков, визуализирующихся в верхней части рис. 4. Данный факт более медленного формирования пласта эпителия на участках пограничного ожога позволил объективизировать исследование и получить цифровые характеристики отличий течения раневого процесса на исследуемом участке, куда была трансплантирована культура аллофибробластов и на контрольном, где применялись водорастворимые мази согласно фазе воспаления.

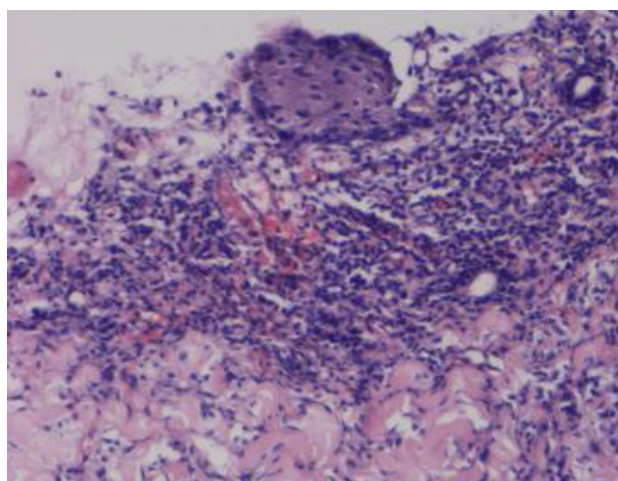


Рис. 4. Биоптат ожоговой раны. Контрольный участок ожоговой раны на 21 сутки после травмы (13 сутки после некрэктомии). Выраженная инфильтрация нейтрофилами, грануляционная ткань представлена тонким слоем, эпидермис присутствует в виде небольших отдельных островков. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 75.

При морфометрическом исследовании биопсийного материала определена средняя площадь участков с новообразованным эпителием в на исследуемом и контрольном участке ожоговых ран. Получено, что на участках где использовалась культура аллофибробластов средняя площадь пласта новообразованного эпителия составила $6,24 \pm 0,26 \text{ мм}^2$, в то время как на контрольных участках средняя площадь новообразованного пласта была равна $3,66 \pm 0,17 \text{ мм}^2$. Различия между цифровыми значениями площади новообразованного эпителия достоверны при $p < 0,05$ (Mann-Whitney U Test). Данные цифры свидетельствуют о том, что на участках ожоговых ран, где применялась культу-

ра аллофибробластов, формирование эпителия происходит в среднем в 1,7 раза быстрее, чем при традиционных методах местного лечения пограничных дермальных ожогов мажевыми повязками.

Выводы

Культура фетальных аллофибробластов значительно ускоряет процессы формирования, созревания и структурирования грануляционной ткани, ускоряет формирование эпителиального пласта. Лечение ожоговой раны с помощью культуры аллофибробластов позволяет в 1,7 раза быстрее добиться полноценной эпителизации на участках поверхностного дермального ожога. При наличии участков глубокого ожога трансплантация культуры аллофибробластов позволяет подготовить ожоговую рану к аутодермотрансплантации за счет более быстрого перехода от фазы экссудации к полноценной пролиферации в сравнении с рутинными методами лечения ожоговой раны.

Литература

1. *Nedelec B.* Differential effect of burn injury on fibroblasts from wounds and normal skin/*B. Nedelec, A. De Oliveira, M. Saint-Cyr, D. Garrel* // *Plast Reconstr Surg.* — 2007. — Vol. 119. — No. 7. — P. 2101–2109.
2. *Böttcher-Haberzeth S.* Tissue engineering of skin/*S. Böttcher-Haberzeth, T. Biedermann, E. Reichmann* // *Burns.* — 2010. — Vol. 36. — No. 4. — P. 450–460.
3. *Paeura M.* Improved skin wound epithelialization by topical delivery of soluble factors from fibroblast aggregates/*M. Paeura, I. Kaartinen, S. Suomela* // *Burns* — 2012. — V. 38. — No. 4. — P. 541–550.
4. *Matouskova E.* Prevention of burn wound conversion by allogeneic keratinocytes cultured on acellular xenodermis/*E. Matouskova, L. Broz, E. Pokorna* // *Cell and Tissue Banking.* — 2002. — V. 3. — No. 1. — P. 29–35.
5. *Алексеев А.А.* Комплексное лечение глубоких ожогов на основе применения хирургической некрэктомии и современных биотехнологических методов и современных биотехнологических методов // *А.А. Алексеев, К.З. Салахиддинов, Б.К. Гаврилюк, Ю.И. Тюриков*/Анналы хирургии. — 2012. — № 2. — С. 41–45.
6. *Wong T.* The role of fibroblasts in tissue engineering and regeneration/*T. Wong, J. A. McGrath, H. Navsaria* // *Br.J. Dermatol.* — 2007. — Vol. 156. — P. 1149–1155.
7. *Расулов М.Ф.* Клеточная трансплантация подавляет воспалительную реакцию и стимулирует репаративные процессы в ожоговой ране/*М.Ф. Расулов, В.Т. Василенко, В.А. Зайденов* // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2006. — № 142. — Т.1. — С. 112–115.

В.В. Солошенко

Тел.: +7 (921) 308–79–85

E-mail: burncenter.us@gmail.com

Солошенко В.В. Морфологические особенности раневого процесса в ожоговых ранах при использовании культуры аллофибробластов // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* — 2016. — Том 8. — № 3. — С.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF WOUND PROCESS BURN WOUNDS WHEN USING ALLOGENIC FIBROBLASTS*V. V. Soloshenko*

Saint-Petersburg I. I. Dzhanlidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia
Institute Urgent and Recovery Surgery after V. K. Gusak, Donetsk, Ukraine

The article presents a morphological study of burn wounds in 14 burnt miners. Transplantation allogenic fibroblasts was used for stimulation of reparative processes in the burn wound after excision of necrotic eschar. Affected by explosions of methane-coal mixture were treated in the Donetsk burn center in the period from 2009 to 2012. The total area burned in victims was $59,29 \pm 5,26\%$ body surface, including deep — $14,07 \pm 4,51\%$. Burn wounds were characterized by a mosaic lesions observed alternation of areas of superficial and deep dermal burns. In biopsies of burn using morphometry determined area sections with the newly formed epithelium at 7 and 14 days after transplantation allogenic fibroblasts. It was found that the areas of burns, where culture is used allogenic fibroblasts, the average area of the formation of the newly formed epithelium was $6,24 \pm 0,26 \text{ mm}^2$, while in the control plots the average size of the newly formed layer of the epithelium is $3,66 \pm 0,17 \text{ mm}^2$. The differences between digital values of the newly formed epithelium square significant at $p < 0,05$ (Mann-Whitney U Test). Application allogenic fibroblasts 1,7 times accelerated the formation of the epithelial layer of the skin areas with preserved regenerative potential in comparison with control plots burn wounds where cellular technology is not applied.

Keywords: burn, allogenic fibroblasts, surgical treatment, a morphological study.

Author

V. V. Soloshenko

Phone: +7 (921) 308–79–85

E-mail: burncenter.vs@gmail.com

Soloshenko V. V. Morphological features of wound process burn wounds when using allogenic fibroblasts // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 616.724:616.742.7-07:615.849

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПРИ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ

*А. В. Бутова, И. Э. Ицкович, А. В. Силин,
Т. М. Синицина, Э. Ю. Малецкий, М. А. Кахели*

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

В патогенезе и развитии мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстных суставов жевательной мускулатуре придается большое значение. Однако особенности строения жевательных мышц и их влияние на развитие дисфункции изучены недостаточно. Медиальная и латеральная крыловидные мышцы в полном объеме могут быть обследованы только с помощью магнитно-резонансной томографии. У всех 78 пациентов с клиническими проявлениями мышечно-суставной дисфункции в структуре крыловидных и собственно жевательной мышц визуализируются участки с гипоинтенсивным на T1 взвешенном изображении и градиент-эхо импульсной последовательности сигналом. Изменения определяются с помощью ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии, зависят от выраженности и длительности клинических нарушений. В ходе исследования обнаружен III тип строения латеральной крыловидной мышцы, проведена морфометрия жевательных мышц, выявлены клиничко-морфологические корреляции. Таким образом, магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать жевательные мышцы, объективно оценить их размеры и интенсивность морфологических нарушений, что дополняет представления о патогенезе заболевания, помогает определить прогноз и тактику лечения пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, височно-нижнечелюстной сустав, мышечно-суставная дисфункция, латеральная крыловидная мышца, собственно жевательная мышца, морфометрия, морфологические изменения жевательных мышц.

Диагностика мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) является актуальным направлением современной стоматологии в связи с большой распространенностью и множеством клинических проявлений. Нарушение координации элементов жевательного аппарата: артикуляции зубных рядов, ВНЧС и жевательных мышц приводит к развитию сложного симптомокомплекса. В патогенезе и развитии заболевания жевательной мускулатуре придается большое значение. D. G. Simons и J. G. Travell в 1980 г. выдвинули теорию рефлекторного возникновения спазма жевательных мышц с появлением «триггерных» зон в результате психоэмоциональных нарушений. В последнее время зарубежными авторами представлен ряд исследований по изучению взаимосвязи строения латеральной крыловидной мышцы с развитием внутрисуставных нарушений, а также с патологией окклюзии [1–3]. Однако единое мнение о вариантах строения латеральной крыловидной мышцы и ее влия-

нии на развитие мышечно-суставной дисфункции ВНЧС в данных исследованиях отсутствует. В современной русскоязычной литературе данные о размерах жевательных мышц в норме при различных вариантах строения и при дисфункциональном состоянии не представлены. Медиальная и латеральная крыловидные мышцы труднодоступны для диагностики на амбулаторном приеме. Оценить их структуру, судить о функции, выявить патологические изменения возможно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель исследования: повысить эффективность диагностики изменений латеральной и медиальной крыловидных мышц, собственно жевательной мышцы при мышечно-суставной дисфункции ВНЧС с помощью МРТ.

Материалы и методы

Обследовано 192 ВНЧС у 96 пациентов. Основную группу составили 78 пациентов (10 мужчин и 68 женщин) в возрасте от 18

до 55 лет с клиническими признаками мышечно-суставной дисфункции ВНЧС. 18 пациентов без зубочелюстных аномалий и клинических нарушений вошли в контрольную группу. Разработан протокол, включающий в себя клинические методы исследования и анализ МР-томограмм. При клиническом обследовании проводили: осмотр, пальпацию жевательных мышц, аускультацию ВНЧС, измерение амплитуды и оценку траектории движения нижней челюсти. МРТ исследование выполняли при индукции поля 1,5Т (General Electric). Для получения изображения мышечных структур с высоким разрешением использовали специализированную поверхностную катушку с высоким сигнал-шум отношением и малым полем обзора. МР-томографию ВНЧС и жевательных мышц проводили с обеих сторон в кососагитальной и косокорональной плоскостях в два этапа: в положении закрытого и открытого рта с применением T1 взвешенных изображений (ВИ) и градиент-эхо импульсных последовательностей (GRE ИП). Трём пациентам проведена МРТ при индукции поля 3Т (General Electric), а также мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) жевательных мышц (64 срезовый томограф Toshiba Aquillon). 10 пациентам из основной и 10 пациентам из контрольной групп выполнено ультразвуковое (УЗ) сканирование собственно жевательных мышц с использованием линейных датчиков частотой 11–15 МГц (LOGIQ-9 и E9 (General Electric)) с последующим сопоставлением полученных УЗ результатов и МРТ данных. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica (Statsoft) for Windows v.10. При соответствии распределения показателей нормальному закону данные представлены средними арифметическими значениями и стандартными отклонениями ($M \pm \sigma$), для их сравнительного анализа использовали дисперсионный анализ по Фишеру и критерий Стьюдента; в противном случае — медианами, нижним и верхним квартилями ($Me [Q1; Q3]$), с применением рангового дисперсионного анализа и критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 . Для оценки взаимосвязи количественных данных проводили корреляционный анализ. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе МР-томограмм использовали классификацию, выделяющую два типа строения латеральной крыловидной мышцы, отличающих-

ся прикреплением верхней головки мышцы [4]. При I типе строения волокна верхней головки крепятся к суставному диску и шейке мышцелкового отростка; при II типе — изолированно к суставному диску. Волокна нижней головки при I и II типах строения прикрепляются к шейке мышцелкового отростка. В процессе исследования обнаружен III тип строения латеральной крыловидной мышцы, при котором верхняя головка состоит из двух пучков: верхний пучок прикрепляется к суставному диску, нижний пучок к суставному диску и шейке мышцелкового отростка; прикрепление нижней головки аналогичное, как при I и II типах строения (рис. 1).

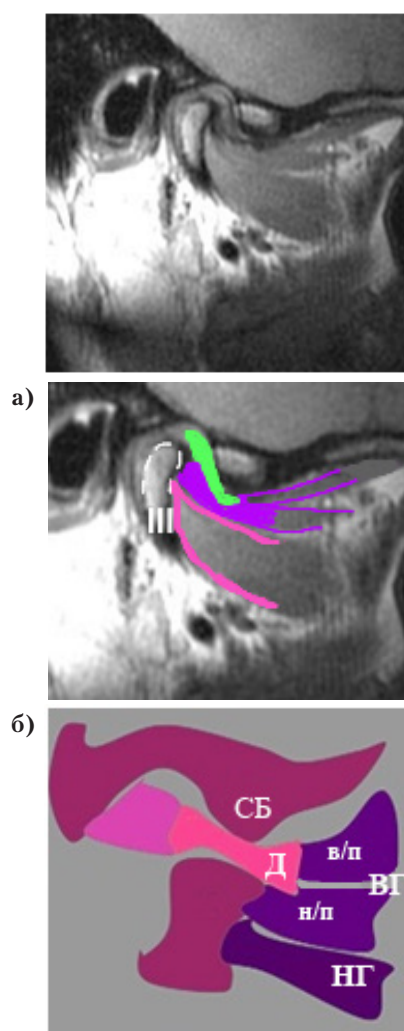


Рис. 1. а)б) — МР-томограммы ВНЧС, III тип строения латеральной крыловидной мышцы.

в) — Схема прикрепления латеральной крыловидной мышцы:

СБ — суставной бугорок, Д — диск, ВГ — верхняя головка латеральной крыловидной мышцы (в /п — верхний пучок; н/п — нижний пучок), НГ — нижняя головка латеральной крыловидной мышцы

В данном исследовании среди пациентов основной группы к I типу строения латеральной крыловидной мышцы отнесено 102 мышцы (65,4%), ко II типу — 33 мышцы (21,1%), и 21 мышца (13,5%) соответствуют III типу. I тип строения с обеих сторон наблюдали в 50 (64%) случаях, II тип — в 12 (15,4%) случаях, III тип — в двух (2,6%) случаях. Комбинацию различных типов строения отмечали в остальных 14 (18%) случаях. Среди пациентов контрольной группы к I типу строения латеральной крыловидной мышцы отнесено 19 мышц (52,8%), ко II типу — 11 мышц (30,6%), и 6 мышц (16,6%) — к III

типу. Прикрепление верхней и нижней головок к комплексу диск-мышцелок в большинстве случаев визуализировали более отчетливо в положении открытого рта.

Морфометрию верхней и нижней головок латеральной крыловидной мышцы, медиальной крыловидной и собственно жевательной мышц проводили по срединному корональному сечению мышц. Средние значения размеров верхней и нижней головок латеральной крыловидной мышцы в зависимости от типа строения у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Размеры верхней и нижней головок латеральной крыловидной мышцы при I, II и III типах строения (n=192)

Показатель	Тип строения ЛКМ					
	Основная группа			Контрольная группа		
	I	II	III	I	II	III
Вертикальный размер верхней головки						
справа	4,9±0,7	3,5±0,6	6,7±0,7	4,8±1,0	3,2±0,4	7,8±0,5
слева (мм)	5,4±0,6	3,7±0,5	5,8±0,8	5,1±1,1	3,2±0,5	7,5±0,7
Вертикальный размер нижней головки						
справа	16,2±1,9	16,8±1,1	15,0±1,3	16,0±1,7	18,2±2,0	16,0±2,0
слева (мм)	16,2±2,0	17,2±0,9	16,4±1,1	16,5±2,1	18,0±1,9	15,0±0
Поперечный размер нижней головки						
справа	14,0±1,3	14,4±1,1	14,0±0,9	13,8±1,5	14,5±1,6	14,3±0,5
слева (мм)	14,2±1,1	14,1±1,3	13,8±1,3	13,9±1,1	14,2±1,1	13,5±2,1

У пациентов контрольной группы средние значения поперечного размера медиальных крыловидных мышц составили: справа — 16,2±2,4 мм, слева — 15,9±2,6 мм; собственно жевательных мышц: справа — 14,1±3,0 мм, слева — 14,7±2,4 мм. У пациентов основной группы данные параметры не отличались более чем на 0,2 мм.

На МР-томограммах пациентов контрольной группы мышечная ткань характеризовалась однородным слабогипоинтенсивным сигналом на T1 ВИ, изоинтенсивным сигналом на GRE ИП, компактным расположением мышечных волокон с наличием тонких гипо- и гиперинтенсивных на T1 ВИ и GRE ИП участков линейной формы — соединительнотканых и жировых прослоек, соответственно. У всех 78 пациентов основной группы по ходу волокон исследуемых мышц обнаружены участки с гипоинтенсивным МР сигналом на T1 ВИ и GRE ИП линейной формы в середине мышечного

брюшка и /или в области сухожильно-мышечного перехода, толщиной 0,5–2,5 мм, длиной 0,5–18 мм, единичного (до трех) или множественного (4 и более) характера (рис. 2).

Изменения подтверждены и отчетливо визуализированы на томографе мощностью 3Т с применением аналогичных импульсных последовательностей и плоскостей сканирования (T1 ВИ: TR — 1200, TE — 12,8; GRE ИП: TR — 320,0, TE — 15,0; T1 ВИ и GRE ИП: FOV — 14,0x14,0 см, Freq — 256x192; slice thickness — 2 мм; spicing — 0 мм), а также при проведении МСКТ с построением мультипланарных реконструкций. Более отчетливо изменения плотности дифференцировали по ходу волокон более крупной собственно жевательной мышцы, которые составляли 80–90 единиц Хаунсфилда (HU), при том, что плотность неизменной мышечной ткани не превышала 60–65 HU.

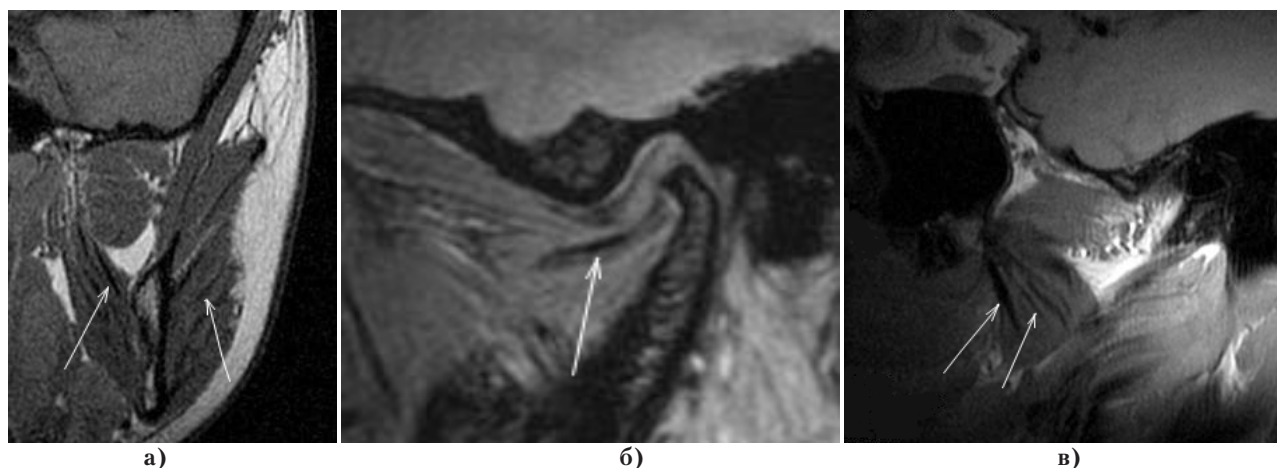


Рис. 2. МР-томограммы жевательных мышц: а – Cor T1 ВИ; б – Sag GRE ИП; в – Sag T1 ВИ. Участки с гипоинтенсивным МР-сигналом обозначены стрелками

При проведении УЗИ в структуре собственно жевательных мышц пациентов основной группы выявили гиперэхогенные тяжи различных размеров, которые соответствовали количеству и толщине линейных уплотнений по данным МРТ. Применение УЗ-эластографии позволило различать тонкие соединительнотканые прослойки, характерные для мышечной ткани в норме от патологических уплотнений на основании сопоставления эластичности уплотненной и неизменной

мышечной ткани. Учитывая плотность выявленных участков, можно предположить, что при продолжительном дисфункциональном состоянии мышцы они могут приводить к необратимой фиброзной дегенерации, усугубляя течение мышечно-суставной дисфункции ВНЧС. Соотношение клинических проявлений мышечно-суставной дисфункции ВНЧС у пациентов с морфологическими изменениями латеральной крыловидной мышцы представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распространенность клинических и МР-признаков мышечно-суставной дисфункции ВНЧС при наличии изменений морфоструктуры латеральной крыловидной мышцы (n=78)

Клинические и МР-признаки мышечно-суставной дисфункции	Распространенность клинических проявлений	
	количество случаев	%
Болезненность при пальпации ЛКМ	40	51,3%
Ограничение открывания рта	38	48,7%
Щелчки в ВНЧС	45	57,7%
Девиация нижней челюсти	67	85,9%
Дислокация суставного диска	70	89,7%

У пациентов основной группы определили достоверные различия в вертикальном размере верхних головок латеральных крыловидных мышц в зависимости от типа строения (I тип: 5 [4; 5]; II тип: 3 [3; 4]; III тип 7 [6; 8], $p < 0,001$), аналогичную тенденцию отметили среди пациентов контрольной группы. Значимых различий размеров медиальной крыловидной и собственно жевательной мышц не выявили. У пациентов основной и кон-

трольной групп достоверно различия имеют: количество линейных уплотнений в латеральных крыловидных мышцах (8 [6; 10] и 2 [1; 4], $p < 0,001$), медиальных крыловидных мышцах (4 [2; 6] и 3 [1; 4], $p < 0,05$) и собственно жевательных мышцах (1 [1; 2] и 0 [0; 2], $p < 0,05$). В латеральных крыловидных мышцах выявили высокосignificant различия в длине уплотнений ($1,13 \pm 0,28$ и $0,81 \pm 0,18$, $p < 0,001$); их толщине (в основной группе преобладали

мышцы с толщиной уплотнений более 1 мм, в контрольной группе — менее 1 мм, $p < 0,05$) и локализации (область прикрепления мышцы с распространением на среднюю треть — преимущественная локализация уплотнений в основной группе, сухожильно-мышечный переход — в контрольной группе, $\chi^2 = 40,12$, $p < 0,001$). Выявили значимую корреляционную связь между длительностью заболевания и числом линейных уплотнений в крыловидных мышцах ($r = 0,47$; $p < 0,001$) и в собственно жевательных мышцах ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Определили сопряженность между толщиной уплотнений в латеральных крыловидных мышцах и клиническим индексом дисфункции (Ди1, Ди2, Ди3) ($\chi^2 = 5,21$; $p < 0,05$). Полученные данные позволили скорректировать план лечения, назначить миорелаксанты центрального и местного действия, что повысило эффективность лечения ряда пациентов с мышечно-суставной дисфункцией ВНЧС.

Заключение

В результате исследования по данным магнитно-резонансной томографии выявлен и описан еще один тип строения латеральной крыловидной мышцы, отличающийся архитектурой верхней головки. Проведена морфометрия и сравнительный анализ жевательных мышц у пациентов с наличием клинических нарушений и при их отсутствии. Значимые различия получены в размерах верхних головок латеральных крыловидных мышц в зависимости от типа строения. Незначительные различия выявлены в размерах латеральных крыловидных мышц у пациентов основной и контрольной групп. Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать жевательные мышцы на всем протяжении с определением локализации, количества, размеров и интенсивности морфологических изменений, отражающих степень вовлеченности мышцы в патологический процесс. У всех пациентов основной группы выявлены морфологические изменения крыло-

видных и собственно жевательной мышц в виде гипоинтенсивных на T1 ВИ и GRE ИП участков линейной формы по ходу волокон различной степени выраженности. Они визуализированы с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и ультразвукового исследования, сочетаются с клиническими и магнитно-резонансными проявлениями мышечно-суставной дисфункции, зависят от выраженности и длительности клинических нарушений. Таким образом, клиническая симптоматика у пациентов с мышечно-суставной дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов в значительной степени обусловлена функциональными и морфологическими изменениями жевательных мышц, что необходимо учитывать при определении плана лечения и его прогноза.

Литература

1. *Dergin G.* Evaluating the correlation between the lateral pterygoid muscle attachment type and internal derangement of the temporomandibular joint with an emphasis on MR imaging findings/*G. Dergin, C. Kilic, R. Gozneli, D. Yildirim* // *The Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.* — 2012. — Vol. 40. — P. 459–463.
2. *Liu Y.H.* Magnetic resonance imaging assessment of the lateral pterygoid muscle in Class III malocclusion subjects/*Y.H. Liu, X.J. Yang, X.H. Gao* // *Department of Oral and Maxillofacial Surgery.* — 2012. — Vol. 47. — No. 1. — P. 6–9.
3. *Omami G.* Magnetic resonance imaging evaluation of discal attachment of superior head of lateral pterygoid muscle in individuals with symptomatic temporomandibular joint/*G. Omami, A. Lurie* // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology.* — 2012. — Vol. 114. — No. 5. — P. 650–657.
4. *Ярнова Е.А.* Возможности методов лучевой диагностики в визуализации височно-нижнечелюстных суставов при зубочелюстных аномалиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2007. — С. 40–41.

А.В. Бутова

Тел.: +7 (921) 184–67–50

E-mail: anel-b05@yandex.ru

Бутова А. В., Ицкович И. Э., Силин А. В., Сеницина Т. М., Малецкий Э. Ю., Кахели М. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике патологии жевательных мышц при мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстных суставов // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

MRI POSSIBILITIES OF THE MASTICATORY MUSCLES ALTERATION DIAGNOSTICS AT MUSCULOARTICULAR TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

*A. V. Butova, I. E. Itskovich, A. V. Silin,
T. M. Sinitsina, E. Yu. Maletskiy, M. A. Kakheli*

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

The masticatory muscles have an important value of the musculoarticular temporomandibular joint dysfunction pathogenesis and progress. However the structural features of masticatory muscles and its influence at dysfunction progress has been insufficiently explored. Medial and lateral pterygoid muscles examination is available by using magnetic resonance imaging. All 78 patients with musculoarticular dysfunction had the hypointense regions in pterygoid and masseter muscles with usage of gradient-echo T2-weighted and T1-weighted MR images. The alteration visualized by using ultrasound and multislice computer tomography, correlated with some manifestation and duration of the clinical disorders. III type of lateral pterygoid muscle was found during the study. It was conducted morphometry of the masticatory muscles, clinical and morphological correlations were identified. So the masticatory muscles visualization, objective assessment of its sizes and morphological alteration could complement the representation of pathogenesis, support to determine of prognosis and treatment of patients with musculoarticular temporomandibular dysfunction.

Key words: magnetic resonance imaging, temporomandibular joint, musculoarticular dysfunction, lateral pterygoid muscle, masseter, morphometry, masticatory muscles alteration.

Author

A. V. Butova

Phone: +7 (921) 184-67-50

E-mail: anel-b05@yandex.ru

Butova A. V., Itskovich I. E., Silin A. V., Sinitsina T. M., Maletskiy E. Yu., Kakheli M. A. MRI possibilities of the masticatory muscles alteration diagnostics at musculoarticular temporomandibular joint dysfunction // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 617.51-001.3-07:616.857

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МИАСТЕНИИ*В.Д. Косачев, Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, С.Л. Бечик, А.Н. Халмурзина, О.А. Крейс*Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Вилочковая железа (тимус) является центральным звеном в патогенезе миастении. Эффективность тимэктомии составляет до 80%, тогда как медикаментозная терапия приводит к клинической ремиссии лишь в 15%. Определяющим фактором благоприятного исхода является время от начала заболевания до проведения хирургического лечения. Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов оперативного лечения у 2-х групп пациентов: 83 больных миастенией, оперированных в течение первых двух лет и 68 пациентов, оперированных через 3–5 лет от начала заболевания. У больных первой группы степень компенсации миастенических симптомов через год превышала на 9,1%, через три – на 16,2%, а через пять лет – на 22,3% таковую у пациентов второй группы. Следовательно, отдаленные результаты хирургического лечения больных миастенией являются более благоприятными при проведении тимэктомии на ранних этапах развития заболевания.

Ключевые слова: миастения, тимэктомия, отдаленные результаты.

Введение

Миастения (*myasthenia gravis*) – тяжелое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, развитие которого обусловлено образованием патологических аутоантител к различным антигенным мишеням нейромоторного аппарата. Главным клиническим проявлением миастении является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1-4].

Центральным звеном в патогенезе миастении является тимус, патология которого обнаруживается более чем у 80% больных миастенией [5]. Нормально функционирующий тимус осуществляет центральный механизм ауто-толерантности – элиминацию аутоспецифических клонов [6]. Закономерно, что его патология вызывает количественные и функциональные изменения иммунокомпетентных клеток, что приводит к дисбалансу иммунной системы [7], вызывая аутоиммунную патологию.

Определяющим направлением в лечении миастении является снижение или предотвращение иммунной атаки на холинорецепторы [8-10]. Медикаментозное лечение миастении гравис (МГ), включает в себя использование антихолинэстеразных препаратов, иммунодепрессантов, плазмаферез и гамма-глобулина. Тем не менее, эти средства приводят к полной клинической ремиссии лишь у 15% [11]. В на-

стоящее время широко используется хирургический метод лечения МГ – удаление вилочковой железы, приводящий к улучшению в 80% случаев [12].

Патогенетическое обоснование тимэктомии (ТЭ) представлено в современной отечественной и зарубежной литературе. Возможные механизмы благоприятного влияния ТЭ связаны с удалением миоидных клеток вилочковой железы, антитела к которым, перекрестно реагируют с ацетилхолиновыми рецепторами мышечной ткани; а также с удалением источника лимфоцитов, вырабатывающих специфические антитела [4, 13-15].

Неоднозначным остается вопрос о сроках выполнения оперативного лечения. Благоприятное влияние на отдаленный исход ТЭ оказывает раннее хирургическое вмешательство. Masaoka A. и соавт. (1996) сделали вывод, что для больных МГ, ассоциированной с тимомой, этот срок составляет до 6 месяцев с момента начала заболевания, а для пациентов, без нее – до 23 месяцев [16]. Nieto I.P. и соавторы (1999) анализировали данные 61 пациента, подвергнутых ТЭ, и выявили существенно лучшее состояние тех, кому оперативное лечение было проведено в сроке до 8 месяцев с момента начала заболевания [11]. Venuta F. и соавт. (1999) установили эту границу в сроке до 18 месяцев [17], а Huang C.S. и соавт. (2005), до 24 месяцев с момента начала

заболевания [18]. По данным других авторов результаты хирургического лечения МГ являются более благоприятными при проведении ТЭ в сроки до трех лет от начала заболевания [19, 20]. Однако, Kattach Н. и соавт. (2006) подобного влияния на ремиссию или клиническое улучшение выявить не смогли, заключив, что ТЭ, проведенная в любые сроки от начала заболевания, улучшает прогноз и течение МГ [12].

Как показывает длительное наблюдение за 71 пациентом после операции, опубликованное Т.В. Романовой (2009), большинство ремиссий заканчиваются через 6-20 лет, и наступает некоторое ухудшение состояния. Тем не менее, это не умаляет эффективности ТЭ при миастении, так как период ремиссии существенно удлиняет жизнь пациентов и значительно повышает качество жизни [21].

Цель работы – оценить отдаленные результаты хирургического лечения больных миастенией в зависимости от длительности заболевания до ТЭ.

Материалы и методы

Проведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения у 83 больных миастенией, оперированных в первые два года (I группа) и у 68 пациентов – через 3-5 лет от начала заболевания (II группа). У всех больных диагностирована генерализованная форма миастении. Больные первой группы находились в возрасте от 18 до 45 лет: 29 (34,9%) мужчин и 54 (65,1%) женщин. Средний возраст пациентов составил 31,2 года. Тяжелая форма миастении наблюдалась у 57 (68,6%) пациентов, средняя степень тяжести – у 26 (31,4%).

Больным второй группы ТЭ была проведена в возрасте от 19 до 47 лет: 22 (32,3%) мужчин и 46 (67,7%) женщин. Средний возраст пациентов данной группы составил 32,7 года. Тяжелая форма миастении выявлена у 45 (66,2%) пациентов, средняя – у 23 (33,8%). Следует отметить, что по тяжести течения заболевания и возрастным показателям в двух группах больных достоверных различий выявлено не было.

Всем больным в условиях неврологического отделения проводилась предоперационная подготовка, которая была направлена на достижение максимальной компенсации

миастенических расстройств с помощью антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), глюкокортикостероидной терапии, плазмафереза и общеукрепляющей терапии.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных миастенией оценивались по степени регресса миастенических симптомов и снижения стандартных доз АХЭП с использованием классификации Н. Viets, R. Schwab (1960).

1. Группа «А» – полный регресс миастенических симптомов. АХЭП не используются.

Группа «В» – частичный регресс миастенических симптомов, улучшение состояния, прием АХЭП в меньшей дозе, чем до лечения.

Группа «С» – незначительный регресс некоторых миастенических симптомов, отмечается преимущественно субъективное улучшение, снижение АХЭП незначительное.

Группа «D» – улучшение отсутствует.

Группа «Е» – летальный исход после тирэктомии в течение 3-х недель.

Кроме того, для оценки отдаленных результатов ТЭ у больных миастенией мы использовали ЭНМГ исследование. Проводили ритмическую стимуляцию локтевого нерва супрамаксимальными стимулами (в точке проекции его на уровне локтевого сустава) для определения степени изменения М-ответа с мышц гипотенара (hypothenar). Стимуляцию нерва осуществляли в течение 2–3 секунд и определяли глубину декремента – степень снижения амплитуды пятого М-ответа по отношению к первому, которая выражалась в процентах. Декремент амплитуды, превышающий 10%, рассматривали как нарушение нервно-мышечной передачи и наличие патологической мышечной утомляемости. Увеличение глубины декремента указывает на нарастание миастенических симптомов, а уменьшение его количественных значений – на регресс симптомов. Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 12.0» (StatSoft, США).

Результаты и их обсуждение

В результате катамнестического наблюдения проведена сравнительная оценка отдаленных результатов хирургического лечения миастении в двух группах больных через один год, три и пять лет после ТЭ (табл. 1).

Таблица 1

Оценка эффективности хирургического лечения в I и II группах больных в зависимости от длительности заболевания до тимэктомии

Степень компенсации	Через 1 год		Через 3 года		Через 5 лет	
	ГрI, n=80 Абс (%)	ГрII, n=66 Абс (%)	ГрI, n=74 Абс (%)	ГрII, n=62 Абс (%)	ГрI, n=71 Абс (%)	ГрII, n=57 Абс (%)
A	11 (13,7)	8 (12,1)	15 (20,3)	9 (14,5)	16 (22,5)	8 (14,0)
B	29 (36,3)	19 (28,8)	40 (54,0)	27 (43,6)	41 (57,7)	25 (43,9)
C	33 (41,2)	28 (42,4)	14 (18,9)	17 (27,4)	10 (14,1)	15 (26,4)
D	7 (8,8)	11 (16,7)	5 (6,8)	9 (14,5)	4 (5,7)	9 (15,7)
E	–	–	–	–	–	–

Анализ данных табл. 1 показал, что у больных первой группы через год после ТЭ полный и частичный регресс (A+B) миастенических симптомов зарегистрирован у 40 (50,0%) больных, через три года – у 55 (74,3%), а через пять лет – у 57 (80,2%) пациентов. Полный и частичный регресс миастенического процесса у больных второй группы выявлен у 27 (40,9%), 36 (58,1%) и 33 (57,9%) пациентов соответственно.

Следовательно, в первой группе больных (оперированных в первые два года) полная и частичная компенсация миастенических симптомов через год превышала на 9,1%, через три – на 16,2%, а через 5 лет – на 22,3% по сравнению с больными второй группы.

Из табл. 1 также следует, что у больных двух групп положительный терапевтический эффект (компенсация миастенических симптомов – (A+B) наиболее интенсивно нарастал в первые три года после ТЭ (74,3% случаев в I группе и 58,1% – во II). К завершению пятого года в первой группе больных регресс миасте-

нических симптомов продолжал нарастать, однако темп его существенно снизился, а у пациентов второй группы наступила стабилизация положительного терапевтического эффекта и начала намечаться тенденция снижения компенсаторных возможностей миастенического процесса. Кроме того, через три года после ТЭ у больных первой группы положительный терапевтический эффект отсутствовал в 6,8% случаев, во второй группе – в 14,5% случаев.

Для более объективной сравнительной оценки эффективности хирургического лечения в двух группах больных миастенией в зависимости от длительности заболевания до ТЭ использовали электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование: определяли глубину декремента, результаты которого указывают на степень выраженности нервно-мышечной передачи, а следовательно, на декомпенсацию или компенсацию миастенических симптомов. Нами были обследованы больные двух групп через год, три и пять лет после ТЭ (табл. 2).

Таблица 2

Электронейромиографические показатели в I и II группе больных в зависимости от длительности заболевания до тимэктомии (M±m)

Глубина декремента через 1 год, %			Глубина декремента через 3 года, %			Глубина декремента через 5 лет, %		
Гр. I n=56	Гр. II n=51	P	Гр. I n=48	Гр. II n=42	P	Гр. I n=40	Гр. II n=36	P
26,3±1,1	30,9±1,0	<0,05	19,4±1,3	24,8±1,2	<0,05	17,2±1,3	25,0±1,1	<0,01

Из табл. 2 следует, что у больных первой группы через год после ТЭ показатели глубины декремента составили $26,3 \pm 1,1\%$, через три года – $19,4 \pm 1,3\%$, а через пять лет $17,2 \pm 1,3\%$. У больных второй группы показатели глубины декремента были $30,9 \pm 1,0\%$, $24,8 \pm 1,2\%$ и $25,0 \pm 1,1\%$ соответственно. Анализ данных ЭНМГ исследования показал, что у пациентов обеих групп после ТЭ в течение трех лет отмечалось отчетливое снижение показателей глубины декремента, что указывало на улучшение нервно-мышечной проводимости и нарастание компенсации миастенических симптомов. Однако следует отметить, что у больных первой группы (оперированных в первые два года от начала заболевания) показатели глубины декремента продолжали снижаться и к завершению пятого года, в то время как у больных второй группы через пять лет они стабилизировались и начали медленно нарастать (табл. 2). Была выявлена отчетливая корреляция между увеличением показателей глубины декремента и степенью нарастания декомпенсации миастенических симптомов у больных второй группы к завершению пятого года наблюдения.

Кроме того, анализ табл. 2 показал, что на всех этапах катамнестического наблюдения за больными после ТЭ показатели амплитуды декремента у больных первой группы были достоверно ниже ($p < 0,05$, $p < 0,01$) по сравнению с таковыми у пациентов второй группы, которые оперированы через 3–5 лет после заболевания.

Заключение

Таким образом, полученные данные клинико-неврологического и ЭНМГ исследования показали, что результаты хирургического лечения больных миастенией на всех этапах катамнестического наблюдения являются более благоприятными при проведении тимэктомии в течение первых двух лет по сравнению с результатами оперированных больных через 3–5 лет от начала заболевания – как по степени компенсации миастенического процесса, так и по длительности положительного терапевтического эффекта.

Литература

1. Агафонов Б.В. Миастения и врожденные миастенические синдромы/Б.В. Агафонов, С.В. Котов, О.П. Сидорова. М. – Медицинское информационное агентство. – 2013. – 224 с.
2. Сепп Е.К. Миастения./Е.К. Сепп, В.Б. Ланцова. – М. – Невромед. – 2008. – 112 с.
3. Лобзин С.В. Миастения: диагностика и лечение/под ред. С.В. Лобзина // СПб. – СпецЛит. – 2015. – 160 с.
4. Санадзе А.Г. Миастения и миастенические синдромы // Руководство для врачей. – М. – Литера. – 2012. – 256 с.
5. Cavalcante P. The thymus in myasthenia gravis: Site of «innate autoimmunity»?/P. Cavalcante, R. Le Panse, S. Berrih-Aknin [et al.] // Muscle Nerve. – 2011. – Vol. 44. – No. 4. – P. 467–484.
6. Ярлин А.А. Иммунология/Учебник. – М. – ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 569–588/
7. Pan T. Study on the clinical effectiveness of thymectomy for Myasthenia Gravis/T. Pan, H. Yan, N. Zhang [et al.] // The Chinese – German Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 1. – No. 1. – P. 36–37.
8. Алексеева Т.М. Социально значимые заболевания в неврологии: состояние проблемы/Т.М. Алексеева, А.А. Скоромец, Л.А. Сайкова и др. // Ветник Санкт – Петербургского университета. – Серия 11. – Вып. 4. – 2011. – С. 48–62.
9. Баранов В.В. Оптимизация диагностики и лечения миастении (клинико – иммунол. исслед.): Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПб. – 2003. – 24 с.
10. Гехт Б.М. Роль аутоантител к АХР в патогенезе миастении/Б.М. Гехт, В.Б. Ланцова, Е.К. Сепп // Неврологический журнал. – 2003. – Т.8, Приложение № 1. – С. 35–37.
11. Nieto I.P. Prognostic Factors for Myasthenia Gravis Treated by Thymectomy: Review of 61 Cases/I.P. Nieto, J.P. P. Robledo, M. C. Pajuelo [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1999. – Vol. 67. – P. 1568–1571/
12. Kattach H. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Surgical Outcome/H. Kattach, K. Anastasiadis, J. Cleuziou [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – P. 305–308/
13. Кузин М.И. Миастения/М.И. Кузин, Б.М. Гехт // М. – Медицина – 1996. – 224 с.
14. Миастения (диагностика и лечение): учебное пособие/под ред. Н.М. Жулева/В.Д. Косачев, Н.А. Беляков, Н.М. Жулев и др. – СПб. – МАПО. – 2006. – 84 с.
15. Пономарева Е.Н. Миастения. – Минск. – Met. – 2002. – 176 с.
16. Masaoka A. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year

- review/A. Masaoka, Y. Yamakawa, H. Niwa [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 62. — P. 853–859.
17. *Venuta F.* Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience/F. Venuta, E. A. Rendina, T. De Giacomo [et al.] // *European Journal of Cardiothoracic Surgery.* — 1999. — Vol. 15. — P. 621–625/
18. *Huang C.S.* Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis/C.S. Huang, H.S. Hsu, B.S. Huang [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 2005. — Vol. 112. — P. 108–114.
19. *Лобзин В.С.* Прогнозирование результатов лечения и реабилитации больных миастенией/В.С. Лобзин, Л.А. Сайкова, Л.А. Полякова и др. // Реабилитация больных заболеваниями нервной системы. — Новокузнецк. — 1984. — С. 25–27.
20. *Evoli A.* Ocular myasthenia: Diagnostic and therapeutic problems/Evoli A., Tonali P., Bartoccioni E. [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 1988. — Vol. 77. No. 1. — P. 31–35.
21. *Романова Т.В.* Оценка эффективности тимэктомии у пациентов с миастенией/Т.В. Романова, М.Ю. Белякова, С.Ю. Пушкин, А.П. Решетов // Саратовский научно — медицинский журнал. — 2009. — Т. 5. — № 2. — С. 234–237.

С.В. Лобзин
Тел.: +7 (812) 303-50-00
E-mail: Sergey.Lobzin@szgmu.ru

Бечик С.Л., Косачев В.Д., Алексеева Т.М., Лобзин С.В., Халмурзина А.Н., Крейс О.А. Отдаленные результаты хирургического лечения миастении // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* — 2016. — Том 8. — №3. — С.

LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF MYASTHENIA

V.D. Kosachev, T.M. Alekseeva, S.V. Lobzin, A.N. Khalmurzina, O.A. Kreys

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

The thymus gland (thymus) is central in the pathogenesis of myasthenia gravis. Efficacy thymectomy is up to 80%, while drug therapy leads to clinical remission in only 15%. The determining factor is the favorable outcome from time to onset of the disease before the surgery. A comparative analysis of long-term results of surgical treatment was made in 2 groups of patients: 83 myasthenic patients who underwent thymectomy during the first 2 years and 68 myasthenic patients who underwent thymectomy after 3-5 years from onset of the disease. Patients of the first group the rate of compensation myasthenic symptoms in a year exceed 9,1%, three — by 16,2%, and after five years — by 22,3% that of the second group of patients. Therefore, long-term results of surgical treatment of patients with myasthenia are more favorable during the early stages of disease development.

Key word: myasthenia; thymectomy; long-term result.

S.V. Lobzin
Phone: +7 (812) 303-50-00
E-mail: Sergey.Lobzin@szgmu.ru

Kosachev V.D., Alekseeva T.M., Lobzin S.V., Khalmurzina A.N., Kreys O.A. Long-term results of surgical treatment of myasthenia // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 616.133.3-007.272-089

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С КОНТРАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

А.А. Фокин, М.В. Мудрякова

Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск, Россия

Окклюзия ВСА приводит к развитию инсульта с частотой до 40% в течение 1-го года после окклюзии, а затем с частотой около 7% в год. Окклюзия внутренней сонной артерии в области шеи наблюдается в 90% случаев, в остальных случаях окклюзия подвергается кавернозный или терминальный отдел внутренней сонной артерии. Цель — улучшение результатов лечения с учетом полученной информации в профилактике ишемического инсульта у пациентов с окклюзией ВСА в отдаленном периоде наблюдения.

За период с 2007 по 2015 г. в отделении сосудистой хирургии ОКБ№ 3 было пролечено 530 больных с поражением брахиоцефальных артерий. Число пациентов с окклюзией ВСА на одной стороне и стенозом на другой составило 93 (17,5%).

В группе пациентов, лечившихся только консервативно, сохранялась высокая частота ТИА, причем в течение первого года наблюдений она составила 20,5%. В течение 8 лет у 26,6% развился инсульт в ипсилатеральном бассейне, из этого числа отмечено развитие двух летальных исходов вследствие инфаркта миокарда, у 8 — вследствие ишемического инсульта; у двоих пациентов отмечается летальный исход вследствие сопутствующих онкологических заболеваний.

Результаты наблюдений сроком до 8 лет за оперированными и неоперированными больными показывают, что у оперированных в большинстве случаев не отмечалось развития признаков нарушения мозгового кровообращения в ипсилатеральном полушарии. Результаты наблюдения за группой неоперированных больных совпадают со среднестатистическими данными, согласно которым, больные, перенесшие ишемический инсульт, имеют риск развития последующего инсульта на уровне 5–9% в год, и до 40% из них переносят повторный инсульт в течение 5 лет после первого нарушения мозгового кровообращения. Наибольший клинический эффект имела каротидная эндартерэктомия, выполненная у пациентов с транзиторными ишемическими атаками. Анализ результатов исследования свидетельствует о стабильном и долговременном эффекте операции.

Ключевые слова: окклюзия внутренней сонной артерии, стеноз внутренней сонной артерии, каротидная эндартерэктомия, профилактика ишемического инсульта.

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем в большинстве экономически развитых стран, что обусловлено длительной утратой трудоспособности, высоким уровнем смертности и инвалидизации [1–3]. Эпидемиологические исследования последних лет указывают на доминирующую роль инсульта головного мозга. По данным ВОЗ, заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) за последних десять лет возросла от 1,5 до 5,1 на 1000 населения. Смертность от инсульта уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12%. [3]. Показатели смертности от цереброваскулярных заболеваний в России — одни из самых высоких в мире, и, в от-

личие от большинства экономически развитых стран, они не только не снижаются, но и имеют тенденцию к увеличению. Ежегодно в нашей стране регистрируется около 400 тыс. новых случаев инсультов, причем до 90% из них приводят к инвалидизации со стойкими клиническими проявлениями [2, 3].

Одной из причин ишемических инсультов является атеросклеротическое поражение магистральных артерий головного мозга [4]. Риск ОНМК у пациентов с окклюзированной внутренней сонной артерией (ВСА) составляет 5–9% в год [4, 5]. При сниженном цереброваскулярном резерве риск инсульта достигает 30%, несмотря на медикаментозную терапию. По данным различных авторов до 50% ишемических инсультов обусловлены тромбооблитерирующими поражениями экстра- и интракраниальной локализации, составляя

12–18% всех причин смерти. Окклюзия ВСА приводит к развитию инсульта с частотой до 40% в течение 1-го года после окклюзии, а затем с частотой около 7% в год [5–8]. Окклюзия внутренней сонной артерии в области шеи наблюдается в 90% случаев, в остальных случаях окклюзии подвергается кавернозный или терминальный отдел внутренней сонной артерии. Окклюзия внутренней сонной артерии выявляется у мужчин и женщин (10,5 и 5,5% соответственно) в возрасте 60–79 лет. Результаты исследований, по данным ангиографии, показали, что от 1,7 до 10% всех окклюзий располагаются во внутренней сонной артерии. Окклюзию позвоночной артерии обнаруживали с частотой от 1,5 до 8,6%, общей сонной — менее чем в 1% случаев, окклюзия внутричерепных отделов артерий встречалась в 5%. В каротидных бассейнах часто встречаются многоуровневые (эшелонированные или тандемные) поражения одного сосудистого бассейна [8, 9].

Современная диагностика атеросклеротических поражений брахиоцефальных артерий приобретает решающее значение для раннего выявления окклюдированных заболеваний и профилактики необратимых нарушений мозгового кровообращения, в том числе превентивных хирургических действий. У бессимптомных больных с подозрением на наличие стеноза сонных артерий по общим факторам или с систолическим шумом, выслушиваемым над сонными артериями, рекомендуется выполнение ультразвукового дуплексного сканирования в качестве начального диагностического теста для выявления гемодинамически значимого стеноза сонных артерий (уровень доказательности С). Больным, у которых развиваются очаговые неврологические симптомы, соответствующие территории, кровоснабжаемой левой или правой внутренней сонной артерией, рекомендуется выполнять дуплексное сканирование, магнитно-резонансную ангиографию (МРА), компьютерную ангиографию (КТА) или селективную церебральную ангиографию для выявления стенозов сонных артерий в случаях, когда сонография либо невыполнима, либо дает противоречивые или по какой-то иной причине недостоверные диагностические результаты (уровень доказательности С). Для асимптомных больных с «исключительно» высоким риском (несколь-

ко сопутствующих заболеваний одновременно) медикаментозная терапия может быть оптимальным выбором вместо инвазивных процедур (уровень доказательности С). Однако при выраженных стенотических изменениях брахиоцефальных артерий современные медикаментозные средства могут лишь уменьшить риск инсульта, но полностью предотвратить развитие ОНМК они не в состоянии. Поэтому медикаментозная терапия не может рассматриваться как альтернатива хирургической профилактике ишемического инсульта.

В настоящее время доказана эффективность антиагрегантов и статинов в профилактике ишемического инсульта, однако ни один из лекарственных препаратов не способен вызвать регресс уже сформированного атеросклеротического стеноза и окклюзии сонной артерии.

Цель исследования — улучшение результатов лечения больных с контрлатеральной окклюзией ВСА в отдаленном периоде наблюдения.

Материалы и методы

За период с 2007 по 2015 г. в отделении сосудистой хирургии ОКБ №3 города Челябинска было пролечено 530 больных с поражением брахиоцефальных артерий. Число пациентов с окклюзией ВСА на одной стороне и стенозом на другой — 93 (17,5%). Больные разделены на 2 группы. Первая группа — перенесшие КЭЭ — 60 пациентов (11,3%), вторая (контрольная) — получавшие только консервативную терапию — 33 (6,2%). Средний возраст больных 68 ± 7 лет.

Критерии включения в исследование: симптомные и асимптомные больные с окклюзией ВСА на одной стороне и гемодинамически значимыми стенозами на противоположной, а также показания и противопоказания к хирургическому лечению. Критерии исключения: острая стадия ишемического инсульта (до двух месяцев), окклюзия ВСА в интракраниальном отделе, наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний.

Были проанализированы частота и причины неврологических осложнений в различные сроки после КЭЭ. Оценивали динамику показателей качества жизни с помощью опросника SF-36 (Short Form-36) [10].

Все пациенты в стационаре или на догоспитальном этапе проходили обследование: сбор

анамнеза, объективный осмотр, общеклинические исследования, неврологический статус, кардиальный статус, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) головного мозга, дополнительные инструментальные и лабораторные методы диагностики сопутствующей патологии.

При обследовании головного мозга ишемические очаги, в большинстве случаев, были выявлены в бассейне окклюзированной ВСА, что составляет 67%, а в контралатеральном бассейне до 21%, и только 12% случаев ишемических очагов не выявлено ни в одном бассейне.

Под общей анестезией проводились 17 операций (28,3%), под анестезией шейного сплече-

ния — 43 (71,6%). Интраоперационно неврологического дефицита у больных не отмечалось.

Оценка неврологических расстройств проводилась по шкале степени тяжести инсульта NIHSS (Американского института неврологических расстройств и инсульта). У всех больных после приступа имелись постинсультные пирамидные двигательные расстройства в виде гемипарезов различной степени выраженности, нарушения чувствительности, дизартрия или афазия. По выраженности неврологических симптомов пациенты двух групп статистически не различались ($p > 0,05$). Для оценки степени инвалидизации применялась модифицированная шкала Рэнкина (табл. 1).

Таблица 1

Шкала Рэнкина

Баллы	Симптомы
0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; способен выполнять все повседневные обычные обязанности
2	Легкое нарушение жизнедеятельности; не способен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное нарушение жизнедеятельности; потребность в некоторой помощи, но ходит без посторонней помощи
4	Выраженное нарушение жизнедеятельности; не способен ходить без посторонней помощи, не способен справляться со своими телесными (физическими) потребностями без посторонней помощи
5	Грубое нарушение жизнедеятельности; прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи медицинского персонала

С учетом клинических проявлений заболевания пациенты были разделены в зависимости от исходной степени сосудисто-мозговой недостаточности (СМН) по классификации А. В. Покровского: I степень — 24 (30,3%), II степень — 10 (12,6%), III степень — 8 (10,2%), IV степень — 37 (46,8%).

При анализе факторов риска обращает на себя внимание высокая распространенность гипертонической болезни (ГБ) в 80% случаев, причем у четверти пациентов она была контролируемой (средний уровень артериального давления (АД) ниже 140/90 мм

рт. ст.). Неслучайны также частая встречаемость ишемической болезни сердца у 31%, стенокардия в различных проявлениях у 22,9%, сахарный диабет второго типа у 16,4%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), которая была зафиксирована в 11,1% случаев. У 11,7% пациентов отмечался инфаркт миокарда в анамнезе, более чем за 6 месяцев до операции (рис. 1). Статистически значимых различий между группами по сопутствующим заболеваниям и в методах лекарственного лечения не выявлено ($p > 0,05$).

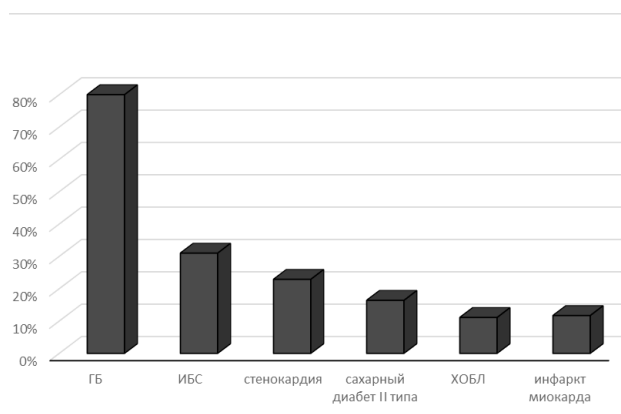


Рис. 1. Частота встречаемости сопутствующих хронических заболеваний среди пациентов, перенесших КЭЭ

У 29 больных (31,1%) выявлены гемодинамически и клинически значимые поражения других артериальных бассейнов и часть больных, в основном больные с 1 и 3 степенью СМН, обращались в клинику по поводу ишемии нижних конечностей. Распространены были также варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническое обструктивное заболевание легких, хронический гастрит.

Результаты и обсуждение

Статистическая обработка проводилась с использованием лицензионной программы SPSS Statistics 19.0. Для описания числовых значений выборочных данных при нормальном распределении использовались выборочное среднее и выборочное стандартное отклоне-

ния. Количественные признаки с асимметричным распределением описывались с помощью медианы и процентилей. Для сравнения групп по количественным признакам (возрасту, полу, факторам риска) использовались методы параметрической статистики, поскольку распределение признака в группах больных было нормальным, что было установлено с помощью теста Колмогорова-Смирнова ($p < 0,05$).

В группе пациентов, лечившихся только консервативно, сохранялась высокая частота ТИА, причем в течение первого года наблюдений она составила 20,5%. В течение 8 лет у 26,6% развился инсульт в ипсилатеральном бассейне, из этого числа отмечается 2 летальных исхода вследствие инфаркта миокарда, у 8 — вследствие ишемического инсульта; у двоих пациентов отмечался летальный исход вследствие сопутствующих онкологических заболеваний.

В группе оперированных пациентов: 3 больных перенесли нелетальный инфаркт миокарда; летальный исход вследствие инфаркта миокарда у 3-х пациентов; нелетальный ишемический инсульт — у двух пациентов. У всех оперированных больных степень рестенозов не превышала 20% от общего просвета артерии в зоне операции.

У 78 пациентов была проведена оценка качества жизни (57 из первой группы и 21 из второй группы). Для наглядности исследовали динамику показателей качества жизни через 1 год (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ исследуемых групп в отдаленном периоде по показателям качества жизни

Показатели качества жизни	Группа 1 (n=57)	Группа 2 (n=21)	Коэффициент χ^2	Значимость различий, p
Социальное функционирование	56 (98,2%)	14 (42,4%)	0,482	0,000
Эмоциональное благополучие	53 (92,9%)	10 (47,6%)	0,270	0,010
Физическое функционирование	48 (84,2%)	15 (71,4%)	0,286	0,006
Общее здоровье	18 (31,5%)	11 (52,3%)	0,542	0,000
Жизнеспособность	19 (33,3%)	10 (47,6%)	0,175	0,144
Социальная активность	10 (17,5%)	8 (38,0%)	0,290	0,005
Психическое здоровье	11 (19,2%)	13 (61,9%)	0,414	0,000
Физическая боль	15 (26,3%)	9 (42,8%)	0,137	0,304

Таким образом, хирургическое лечение не оказывает отрицательного влияния на повседневную активность, ходьбу и уход за собой. Результаты по показателям качества жизни в отдаленном периоде наблюдения показывают достоверное увеличение общей оценки качества жизни у оперированных больных. Улучшение качества жизни у этой группы пациентов достоверно проявилось в виде уменьшения тревожности и депрессии, а также боли и дискомфорта. Оперированные больные отмечали увеличение активности, существенное уменьшение головных болей и головокружений. Больные чувствуют себя лучше, возвращаются к прежней работе, не испытывают проблем во взаимоотношениях с близкими людьми. Реже улучшались когнитивные функции (внимание и память). Прогрессирование неврологического дефицита не было отмечено ни в одном случае в первой группе.

В группах неоперированных больных на фоне медикаментозной терапии достоверное улучшение качества жизни, а также достоверное уменьшение уровня боли, дискомфорта и тревоги отмечено 6 месяцев, однако через год показатели качества жизни возвращались к исходным значениям. Достоверно чаще отрицательная динамика неврологических расстройств на фоне медикаментозного лечения регистрировалась среди больных с ОНМК и ТИА, что выражалось в развитии повторных нарушений мозгового кровообращения. У неоперированных больных, которым показано хирургическое лечение сохраняется выраженный болевой синдром, очаговая неврологическая симптоматика, больные не способны вернуться к труду.

Заключение

Хирургическое лечение окклюзирующих поражений ВСА, по сравнению с медикаментозным, позволяет в значительной мере уменьшить риск возникновения повторных ОНМК, улучшить перфузию головного мозга на фоне уже имеющихся ишемических расстройств, восстановить механизмы ауторегуляции мозгового кровотока, способствует уменьшению гемодинамической нагрузки, что особенно ценно в социальном плане для больных трудоспособного возраста.

Результаты по показателям качества жизни в отдаленном периоде наблюдения показывают достоверное увеличение общей оценки качества жизни у оперированных больных.

Таким образом, хирургическое лечение характеризуется стабильным положительным влиянием на большинство показателей качества жизни больных, по сравнению с медикаментозным.

Литература

1. *Бокерия Л.А.* Сердечно-сосудистая хирургия — 2012: болезни и врожденные аномалии системы кровообращения/Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. — Москва: НИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. — С. 210.
2. *Национальные рекомендации* по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий: Российский согласительный документ [Электронный ресурс]/российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. — Москва, 2013. — Режим доступа: http://angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf
3. *Покровский А.В.* Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность (окклюзионное поражение ветвей дуги аорты)/А.В. Покровский, Д.Ф. Белоярцев // Клиническая ангиология. — 2004. — Т. 1. — С. 734–804.
4. *Фокин А.А.* Роль хирургической профилактики ишемического инсульта в сохранении трудоспособного населения страны/А.А. Фокин, И.Н. Габсалимов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. — 2012. — № 21 (280). — С. 105–108.
5. *Шатравка А.В.* Оценка эффективности операций на наружной сонной артерии/А.В. Шатравка, Г.Ю. Сокурченко, О.Д. Акифьева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2015. — № 2. — Т. 21. — С. 115–123.
6. *Dalainas I.* The critical role of the external carotid artery in cerebral perfusion of patients with total occlusion of the internal carotid artery/I. Dalainas, E.D. Avgerinos, M. E. Daskalopoulos [et al.]//J. Int. Angiol. — 2012. — Vol. 31. — No. 1. — P. 16–21.
7. *European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group,* randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // Lancet. — 1998. — V. 351. — P. 1379–1387.

8. *Lee J.I.* Stroke in patients with occlusion of the internal carotid artery: options for treatment // *J. I. Lee, S. Jander, A. Oberhuber, H. Schelzig [et al.] // Expert Rev. Neurother.* — 2014. Vol. 14. — No. 10. — P. 1153–1167.
9. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators.* Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — V. 325. — P. 445–452.
10. *Белова А.Н.* Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии // *Руководство для практикующих врачей и научных работников.* — М. — 2004. — 432 с.

А.А. Фокин

Тел.: +7 (351) 900–91–69

E-mail: marinesku_rodovicha_1@mail.ru

Фокин А.А., Мудрякова М.В. Сравнительные результаты хирургического и медикаментозного лечения у больных с контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* — 2016. — Том 8. — № 3. — С.

COMPARATIVE RESULTS OF SURGICAL AND MEDICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH INTERNAL CAROTID ARTERY OCCLUSION OF THE CONTRALATERAL

A. A. Fokin, M. V. Mudriakova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ICA occlusion leads to a stroke at a frequency of up to 40% during the first year after the occlusion, and then a rate of about 7% per year. The occlusion of the internal carotid artery in the neck is observed in 90% of cases, in other cases, occlusion or subjected to cavernous terminal part of the internal carotid artery. Goal is to improve the treatment results with taking into account the information obtained in the prevention of ischemic stroke in patients with occlusion of the internal carotid artery in the remote period of observation.

For the period from 2007 to 2015 year. In the division of vascular surgery have been treated 530 patients with the defeat of the brachycephalous arteries. The number of patients with occlusion of the internal carotid artery on one side and stenosis in different compiled 93 (17,5%).

In the group of patients are conservative and only maintained high frequency of TIA, and in the early years, it amounted to 20,5%. Over 8 years at 26,6% developed stroke ipsilateral swimming pool, out of this number, noted two deaths due to myocardial infarction, 8-due to an ischemic stroke; two patients noted death due to cancer related.

Results observation for up to 8 years for patients has been operated and has been not operated show that operated in most cases there was no development of signs of cerebral circulation in ipsilateral hemisphere. The results of observation over group of patients who, were not operated coincide with the average data according to which the patients, who have suffered an ischemic stroke, have the risk development of the subsequent stroke at a level of 5–9% in a year, and approximately 40% of them have a repeated stroke during 5 years period after the first stroke. The best clinical effect had carotid endarterectomy, performed in patients with transitional ischemic attacks. The analysis of the results of the research testifies to the stable and long-term effect of operation.

Key words: occlusion of internal carotid artery, stenosis of internal carotid artery, carotid endarterectomy, ischemic stroke.

Author

A. A. Fokin

Phone: +7 (351) 900–91–69

E-mail: marinesku_rodovicha_1@mail.ru

Fokin A. A., Mudriakova M. V. Comparative results of surgical and medical treatment in patients with internal carotid artery occlusion of the contralateral // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov.* — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 616.33–002:612.4

РОЛЬ НАЗОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО ЗОНДИРОВАНИЯ И АСПИРАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Ф. Н. Нишанов, Б. К. Турсунов, М. Ф. Нишанов, А. А. Шерматов, Д. Ш. Хожиметов
Андижанский Государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Применение назогастроуденального дренирования и аспирации в послеоперационном периоде приводит более быстрому восстановлению гомеостаза пищеварительных ферментов.

Оптимальным сроком в раннем послеоперационном периоде является 6 суточная аспирация и может использоваться, как один из наиболее обоснованных способов коррекции нарушений ферментного гомеостаза.

Ключевые слова: язвенная болезнь, фермент, гомеостаз, аспирация.

Актуальность

Изменение гомеостаза пищеварительных ферментов и методы его коррекции представляют интерес при хирургическом лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в послеоперационном периоде после различных методов вмешательств на желудке [1, 2, 4]. Особый интерес при этом представляют факторы, влияющие на изменение гомеостаза пищеварительных ферментов крови [1, 4]. Также во время операции травмируются слизистая желудка, двенадцатиперстной кишки и ткани поджелудочной железы, что способствуют увеличению отека тканей этих органов, затруднению экзосекреции и увеличению инкреции, проявляющейся в повышении содержания пищеварительных ферментов в крови и моче [2, 3, 6]. Еще одним фактором является нарушение моторно-эвакуаторной деятельности желудка и тонкого кишечника [3, 5, 7]. Нарушение кровообращения и поступления питательных веществ приводит к изменению метаболических процессов, а также общего гомеостаза организма и ферментного гомеостаза в частности [1, 2, 5]. Все эти факторы приводят к изменению ферментного гомеостаза крови, проявляющегося в форме гиперферментемии, которая, как мы отмечали выше, не безразлична для организма, так как приводят к нарушению регуляторных механизмов различных систем и, в частности, стимуляции пищеварительных желез, что нежелательно в раннем послеоперационном периоде [2, 4–6].

Назогастроуденальное зондирование и аспирация желудочного и дуоденального содержимого является наиболее физиологично

обоснованным способом коррекции нарушений гомеостатических показателей и в частности ферментного гомеостаза крови в раннем послеоперационном периоде. Это также способствует восстановлению секреторной функции пищеварительных желез и усилению экзосекреции, уменьшению инкреции и снижению содержания пищеварительных ферментов в крови и моче, а также восстановлению ферментного гомеостаза в крови [1, 3, 6].

В имеющейся к настоящему времени литературе нет достаточно данных, показывающих влияние различных сроков желудочно-кишечной аспирации в послеоперационном периоде при различных видах резекции желудка на изменение гомеостаза пищеварительных ферментов крови. Поэтому является актуальным изучить изменение гомеостаза пищеварительных гидролаз при различных сроках аспирации желудочно-дуоденального содержимого.

Целью настоящего исследования является изучение возможных механизмов нарушения ферментного гомеостаза и разработка оптимальных режимов послеоперационной гастродуоденальной аспирации в зависимости от методов операции при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Материал и методы исследования

Обследованы 84 больных, которые находились на стационарном лечении в 3-м хирургическом отделении клиник АндГосМИ. У 68 больных была проведена резекция желудка, и они составили основную группу. Из них у 44 больных проведена резекция же-

лудка по методу Бильрот I, а у 24 — резекция желудка по Бильрот II. В качестве сравнительной группы были обследованы 10 здоровых людей, принявших участие в исследовании добровольно. В качестве контрольной группы были обследованы 16 больных с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ), которым была проведена холецистэктомия. Каждая группа оперированных была разделена на две равные подгруппы по срокам послеоперационной аспирации: 3 суточная аспирация — подгруппа А, и 6 суточная аспирация — подгруппа Б. В основной и контрольной группах изучалось влияние различных сроков желудочно-кишечной аспирации на изменение гомеостаза пищеварительных ферментов в послеоперационном периоде.

Зондирование осуществлялось приспособленным зондом, приготовленным системой для переливания крови, который устанавливался во время операции, в момент наложения гастроюнального или гастродуоденального анастомоза до ушивания передней стенки анастомоза. Определение плазмопепсиногена производилось модифицированным тирозиновым методом Hirschowitz.

Обсуждение полученных результатов

Результаты проведенных показали, что у здоровых людей, среднее содержание пепсиногена в крови составляло $56,6 \pm 2,6$ тир. ед./мл, а у больных контрольной группы среднее содержание пепсиногена в крови натощак до операции составляло $64,4 \pm 2,9$ тир. ед./мл. В подгруппах А и Б контрольной группы в первые сутки после холецистэктомии, по сравнению с показателями до операции, отмечалось повышение содержания плазмопепсиногена, которое постепенно снижалось к 6 суткам почти до уровня показателей до операции в подгруппе Б и повышенному ($72,5 \pm 2,8$ тир. ед./мл) в подгруппе А (табл. 1).

В подгруппе А отмечалось достоверное повышение плазмопепсиногена крови по сравнению с показателями пепсиногена до операции в 1 и 2 сутки после операции. После удаления зонда на 4–5 сутки отмечено некоторое повышение плазмопепсиногена, к 6-м суткам отмечалось его снижение.

В основной группе, которым проводилась резекция желудка по Бильрот I, содержание пепсиногена в крови натощак до операции было достоверно выше ($75,8 \pm 3,2$ тир. ед./мл), чем у здоровых людей (табл. 1).

Таблица 1

Изменение показателей пепсиногена (тир. ед./мл) крови натощак у больных с ХКХ и ЯБДПК после операции при 3 и 6 суточной аспирации

Сроки исследования	Здоровые (n=15)	ХКХ холецистэктомия		ЯБДПК			
		3 суточная аспирация (n=8)	6 суточная аспирация (n=8)	РЖ по Бильрот 1		РЖ по Бильрот 2	
				3суточная аспирация (n=22)	6 суточная аспирация (n=22)	3 суточная аспирация (n=12)	6суточная аспирация (n=12)
До операции	$56,6 \pm 2,6$	$64,4 \pm 2,9$		$75,8 \pm 3,2^{**}$		$79,6 \pm 3,9^{**}$	
1 сутки после	-	$84,8 \pm 3,9^*$	$86,1 \pm 3,4^*$	$123,7 \pm 8,2^{\circ}$	$122,5 \pm 7,3^{\circ}$	$131,8 \pm 7,6^{\circ}$	$134,3 \pm 8,7^{\circ}$
2 сутки после	-	$81,9 \pm 2,6^*$	$79,5 \pm 2,9^*$	$117,1 \pm 6,9^{\circ}$	$120,3 \pm 7,5^{\circ}$	$129,1 \pm 6,2^{\circ}$	$127,5 \pm 7,8^{\circ}$
3 сутки после	-	$73,6 \pm 3,2$	$73,2 \pm 2,7^*$	$114,5 \pm 5,7^{\circ}$	$116,1 \pm 6,6^{\circ}$	$123,2 \pm 5,5^{\circ}$	$122,3 \pm 6,3^{\circ}$
4 сутки после	-	$76,6 \pm 3,1^*$	$72,8 \pm 2,5$	$118,9 \pm 4,0^{*}$	$104,4 \pm 4,5^{\circ}$	$126,7 \pm 4,4^{*}$	$113,6 \pm 3,9^{\circ}$
5 сутки после	-	$75,7 \pm 2,8^*$	$67,3 \pm 2,2$	$113,8 \pm 4,8^{*}$	$95,2 \pm 3,7^{\circ}$	$124,1 \pm 4,1^{*}$	$111,2 \pm 3,5^{\circ}$
6 сутки после	-	$72,5 \pm 2,8$	$65,4 \pm 2,7$	$98,5 \pm 3,0^{*}$	$86,7 \pm 2,8$	$115,4 \pm 3,7^{*}$	$102,5 \pm 3,2^{\circ}$
Через 1 месяц	-	$57,8 \pm 3,1$	$59,4 \pm 2,9$	$49,1 \pm 3,8^{\circ}$	$45,3 \pm 2,7^{\circ}$	$51,2 \pm 2,3^{\circ}$	$50,3 \pm 7,6^{\circ}$

* — достоверно отличающиеся величины по отношению к показателям до операции.

** — достоверно отличающиеся величины по отношению к показателям у здоровых людей;

° — достоверно отличающиеся величины по отношению к показателям до операции.

В группе с резекцией желудка по Бильрот II содержание пепсиногена в крови натошак до операции также было достоверно выше ($79,6 \pm 3,2$ тир. ед./мл. У больных с резекцией желудка по Бильрот I в подгруппах А и Б было выявлено значительное достоверное повышение содержания плазмопепсиногена в первые сутки после операции. Это повышение постепенно снижалось, но оставалось достоверным к 6-м суткам. При этом содержание пепсиногена было выше, по отношению к больным с ХКХ, после холецистэктомии.

В подгруппе А в 1–3 сутки после резекции по Бильрот I показатели плазмопепсиногена не имели существенных отличий в сравнении с подгруппой Б. После удаления зонда на 4–6 сутки у этих больных показатели плазмопепсиногена были достоверно выше по сравнению с подгруппой Б.

Изучение пепсиногена в крови после пищевой стимуляции у больных с ХКХ после холецистэктомии в первые сутки не проводилось.

На вторые сутки было установлено значительное достоверное повышение его через 1 час после приема пищи. Ко 2-му часу этот показатель был достоверно выше по сравнению с показателями натошак. Такая же закономерность отмечалась и на третьи сутки. Начиная с 4-х суток, соотношение этих показателей изменилось. Содержание плазмопепсиногена через 2 часа было выше в сравнении с его значением через 1 час.

В подгруппе А показатели плазмопепсиногена через 1 и 2 часа после приема пищи во 2 и 3 сутки имели те же тенденции, что и в подгруппе Б с незначительными вариациями. На 4 сутки, после удаления зонда, у больных этой подгруппы снижение значений было менее выражено по сравнению с подгруппой Б. Превышение уровня плазмопепсиногена после приема пищи было достоверным в 4 и 5 сутки только через 2 часа в сравнении с показателями натошак (рис. 1).

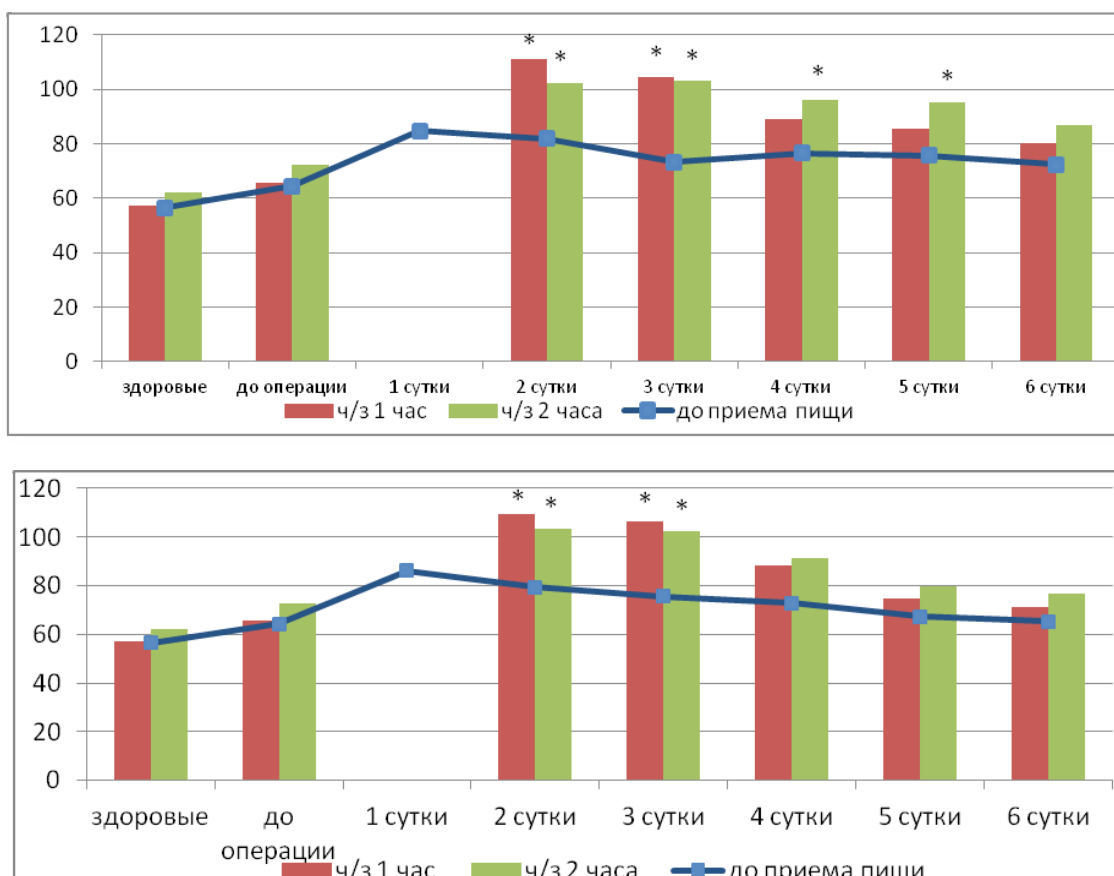


Рис. 1. Изменение показателей пепсиногена (тир. ед./мл) крови через 1 и 2 часа после приема пищи у больных ХКХ после холецистэктомии при 3 (а) и 6 (б) суточной аспирации

* — достоверно отличающиеся величины относительно показателей натошак

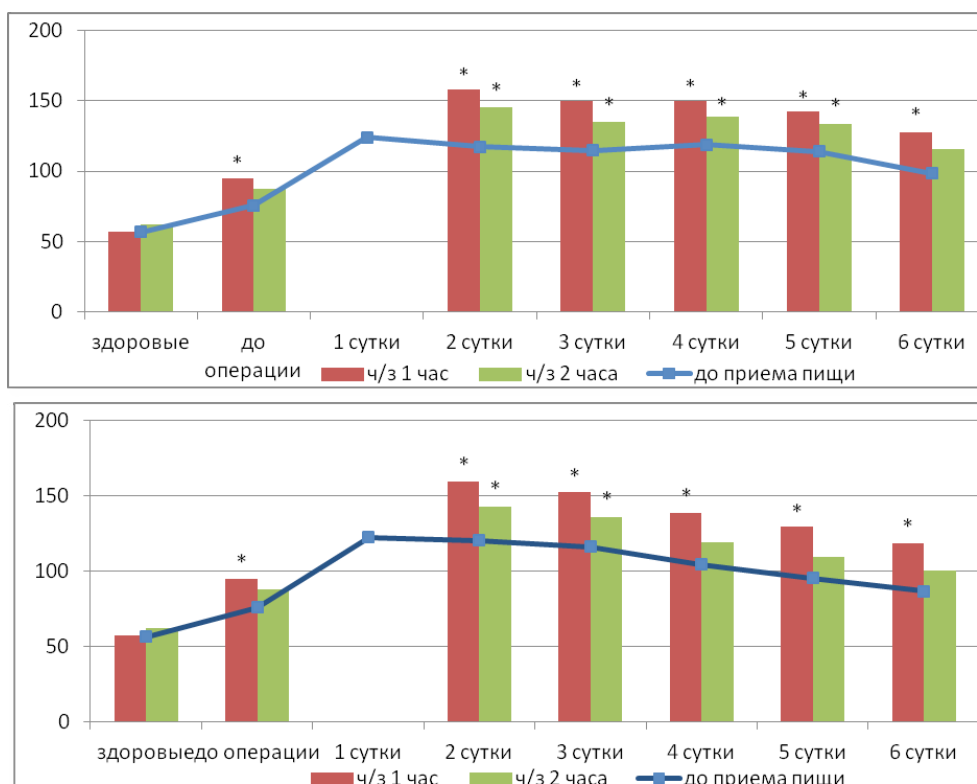


Рис. 2. Изменение показателей пепсиногена (тир. ед./мл) крови через 1 и 2 часа после приема пищи у больных ЯБДПК после резекции желудка по Бильрот I при 3 (а) и 6 (б) суточной аспирации
* — достоверно отличающиеся величины относительно показателей натощак

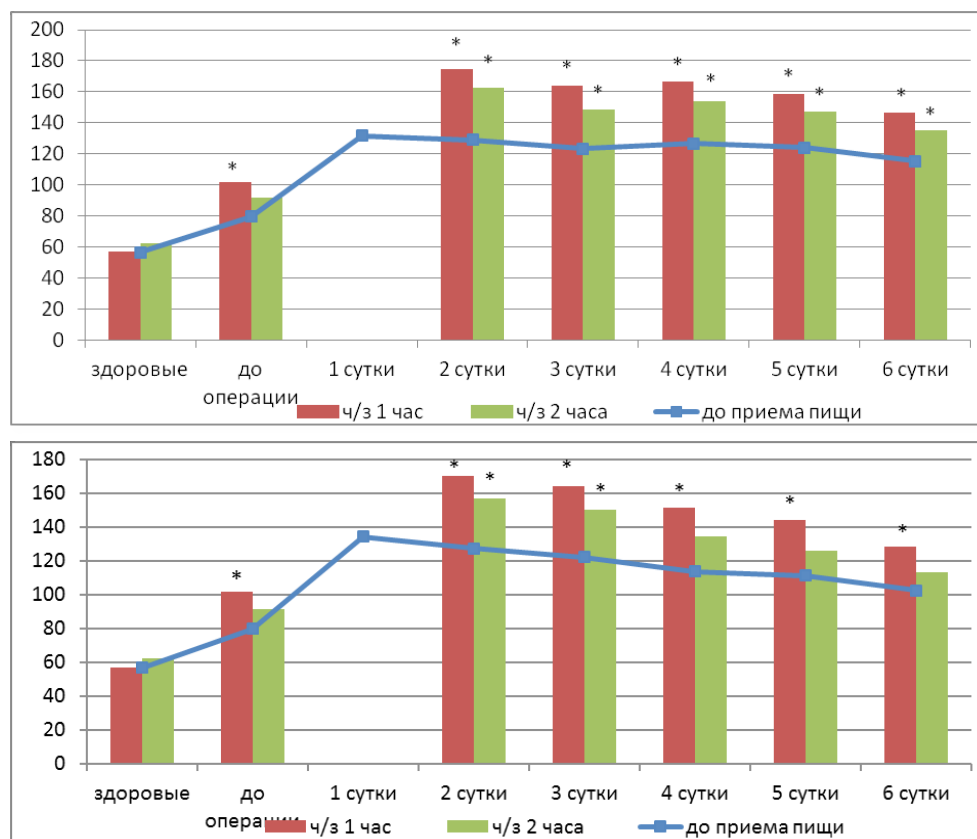


Рис. 3. Изменение показателей пепсиногена (тир. ед./мл) крови после приема пищи у больных ЯБДПК после резекции желудка по Бильрот II при 3 (а) и 6 (б) суточной аспирации
* — достоверно отличающиеся величины относительно показателей натощак

В группах больных ЯБДПК отмечались иные закономерности в показателях пепсиногена крови, как до операции, так и после. Так, у больных, оперированных по Бильрот I, уже до операции, содержание пепсиногена было достоверно выше в первый час после приема пищи. Ко 2 часу значения снижались, однако продолжали быть выше показателей натощак (рис. 2). После операции в подгруппе Б начиная со 2 суток, уровень пепсиногена крови был значительно выше, чем у больных хроническим калькулёзным холециститом. Относительно натощак содержание плазмопепсиногена через 1 час после приема пищи у больных этой группы было достоверно выше со 2 по 6 сутки. После операции в подгруппе А также начиная со 2 суток, уровень пепсиногена крови был значительно выше, чем у больных контрольной группы.

В этой же группе отмечено более медленное снижение показателей, по сравнению с показателями подгруппы Б. Через 1 час после приема пищи у больных в подгруппе А показатели плазмопепсиногена натощак также были достоверно выше со 2 по 6 сутки после операции.

У больных, оперированных по Бильрот II, до операции содержание плазмопепсиногена было достоверно выше в первый час после приема пищи. После операции в подгруппе Б начиная со 2 суток, уровень пепсиногена крови был значительно выше, чем у больных контрольной группы (рис. 3).

После операции в подгруппе А, начиная со 2 суток, уровень пепсиногена крови был значительно выше. Через 1 час после приема пищи у больных этой группы содержание плазмопепсиногена также было достоверно выше со 2 по 6 сутки. Все показатели 2 часа за весь период наблюдения были ниже показателей 1 часа, но выше показателей натощак, это превышение было достоверным в отличии от таковых величин во 2, 3, 4 и 5 сутки.

Выводы

В послеоперационном периоде после резекции желудка гомеостаз пищеварительных гидролаз изменяется в сторону их повышения.

В то же время применение назогастроудуоденального дренирования и аспирации в послеоперационном периоде за счет понижения внутрижелудочного и внутридуоденального давления способствует увеличению экзосекреции и уменьшению инкреции, а также более быстрому уменьшению отека и восстановлению моторной деятельности желудка и 12-перстной кишки и более быстрому восстановлению гомеостаза пищеварительных гидролаз и это привело к снижению частоты послеоперационных осложнений.

Резекция желудка по Бильрот I, в сравнении с резекцией желудка по Бильрот II, не вызывает высокого уровня изменения показателей гомеостаза пищеварительных гидролаз, что не безразлично для организма. Оптимальным сроком в раннем послеоперационном периоде является 6-суточная аспирация по сравнению с 3-суточной, так как она приводит к более быстрому восстановлению гомеостаза пищеварительных гидролаз, снижению частоты послеоперационных осложнений и может использоваться, как один из наиболее обоснованных способов коррекции нарушений ферментного гомеостаза.

Литература

1. *Гальперин Ю.М.* Пищеварение и гомеостаз/Ю.М. Гальперин, П.И. Лазарев. — М. — Наук. — 1986. — 304 с.
2. *Коротько Г.Ф.* Функциональные и морфологические аспекты язвенной болезни (новое направление в диагностике и лечении заболевания)/Г.Ф. Коротько, Л.А. Фаустов. — Краснодар. — ООО Кубаньпечать. — 2002. — 156 с.
3. *Коротько Г.Ф.* Секрция поджелудочной железы: Изд. 2-е, доп. — Краснодар. — Изд. Куб. гос. мед. универ. — 2005. — 312 с.
4. *Кузин М.И.* Хирургические болезни. — М. — Медицина. — 2002.
5. *Мартов Ю.* Хирургия язвенной болезни/Ю. Мартов, В. Аничкин, С. Подольский. — Медицинская литература. — 2004. — 264 с.
6. *Черноусов А.Ф.* Селективная проксимальная ваготомия/А.Ф. Черноусов, А.Л. Шестаков. — Москва. — 2001.

7. Ярема И.В. Хирургия язвенной болезни желудка/И.В. Ярема, Б.М. Уртаев, Л.А. Ковальчук. — Москва, Медицина, 2004. — 304 с.
8. Gritti I. Pepsinogens: physiology, pharmacology, pathophysiology and exercise/I. Gritti, G. Banfi, G.S. Roi // Pharmacological Research. — 2000. — V. 41 (3). — P. 265–281.

М. Ф. Нишанов

Тел.: +998 (93) 910–00–34

E-mail: muradmed@inbox.ru

Нишанов Ф. Н., Турсунов Б. К., Нишанов М. Ф., Шерматов А. А., Ходжиметов Д. Ш. Роль назогастроуденального зондирования и аспирации в профилактике нарушений гомеостаза пищеварительных ферментов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2016. — Том 8. — № 3. — С.

ROLE NAZOGASTRODUODENAL SENSING AND ASPIRATION IN THE PREVENTION OF DISORDERS OF HOMEOSTASIS OF DIGESTIVE ENZYMES IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER

F.N. Nishanov, B.K. Tursunov, M.F. Nishanov, A.A. Shermatov, D.Sh. Xodjimetov

Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan

Application of nasogastrroduodenal aspiration and drainage in the postoperative period leads to faster restoration of homeostasis of digestive enzymes.

The best period in the early postoperative period is 6 daily aspiration and can be used as one of the most feasible ways of correction of enzyme homeostasis.

Key words: peptic ulcer disease, an enzyme, homeostasis, aspiration.

Author

M. F. Nishanov

Phone: +998 (93) 910–00–34

E-mail: muradmed@inbox.ru

Nishanov F. N., Tursunov B. K., Nishanov M. F., Shermatov A. A., Xodjimetov D. Sh. Role nazogastrroduodenal sensing and aspiration in the prevention of disorders of homeostasis of digestive enzymes in patients with duodenal ulcer // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 616.26-007.43-089.844

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВНОЙ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ И МЕТОДИКИ ЛИХТЕНШТЕЙНА

Г. Топурия¹, Э.Э. Топузов¹, М.А. Абдулаев^{1,2}, А.М. Авдеев²

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

² Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия

В статье проведен сравнительный анализ хирургического лечения рецидивных паховых грыж. В качестве хирургического лечения изучались два метода, сопровождающихся укреплением задней стенки пахового канала аллопластическим «сетчатым» трансплантантом: лапароскопическая герниопластика и традиционная герниопластика по методике Лихтенштейна. Было отобрано 94 пациентов, в период с 2000 по 2014 год, которые были разделены на две группы. В первую группу вошли 55 больных, оперированных лапароскопически, а во вторую 39 больных, оперированных по методике Лихтенштейна. При выборе метода лечения рецидивной паховой грыжи у пациентов с анестезиологическим риском не более III по ASA. Лапароскопическая герниопластика является преимущественной методикой. У больных, оперированных лапароскопическим методом, сократилось длительность послеоперационной анальгезии на 2,0 дня, длительность стационарного лечения на 2,6 койко-дня, а также снизилась антибиотикапрофилактика и применялась у 30,6% больных в этой группе. Длительность операции на 15,9% дольше в лапароскопической группе, чем в группе Лихтенштейна.

Ключевые слова: рецидивная паховая грыжа, лапароскопическая герниопластика, пластика по Лихтенштейну, лапароскопия, передний открытый доступ, трансабдоминальная предбрюшинная герниопластика, ТАПП.

Введение

Потенциальным грыженосителем является каждый третий-пятый житель земли [1]. Пик заболеваемости наблюдается в дошкольном возрасте и у лиц старше 50 лет [2]. Паховые грыжи встречаются у 73,5% мужчин и у 26,5% женщин с брахи- и мезоморфным типом телосложения [3]. Ежегодно в мире выполняется более 20 миллионов грыжесечений, что составляет от 10 до 15% всех оперативных вмешательств на органах брюшной полости и занимает второе место после аппендэктомии [4–7]. По данным Комитета здравоохранения Правительства Москвы, ежегодно в стационарах города среди взрослого населения производится 5–7 тысяч плановых и 2–3 тысяч грыжесечений по поводу ущемления [8].

По данным ВОЗ, частота рецидива при прямой паховой грыже достигает 10% [9]. Повторные рецидивы паховых грыж после ранее выполненной пластики пахового канала традиционными способами, по поводу рецидивной грыжи, составляют 25–30% [10]. Каждый год в мире имплантируется более 1 миллиона протезов [10, 11].

Как уже было отмечено, на сегодняшний день операция Лихтенштейна является «зо-

лотым» стандартом в лечении паховых грыж во всем мире. Популярность данной методики связана, в первую очередь, с хорошими ближайшими и отдаленными результатами, возможностью проведения данной операции под местной анестезией (как у здоровых, так и соматически отягощенных больных), которая так популярна в зарубежных клиниках и имеет огромное социально-экономическое значение для государства. А также, несомненно, простота методики этой операции [12].

Выбор подходящего хирургического доступа является более трудным при лечении рецидивных паховых грыж, чем при первичных грыжах. В настоящее время существует консенсус, что при устранении рецидивных грыж должна быть использована сетка, но нет еще единого консенсуса, какой доступ является лучшим — лапароскопический или открытый доступ — в лечении таких групп пациентов [13, 14].

Материалы и методы

Проведен анализ наблюдений пациентов, оперированных по поводу рецидива паховых грыж. Для проведения данного исследования было отобрано 94 больных, в период с 2000

по 2014 год, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Александровская больница», СПКК ФГБУ НМЦХ им. Н.И. Пирогова, ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» и в хирургических отделениях кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опшеля СЗГМУ им. И.И. Мечникова, города Санкт-Петербург.

В качестве хирургического лечения изучались два метода сопровождающихся укреплением задней стенки пахового канала аллопластическим «сетчатым» трансплантантом: лапароскопическая герниопластика и традиционная герниопластика по методике Лихтенштейна. Сравнительный анализ результатов этих двух методик и положен в основу проведенного исследования.

Для проведения статистически достоверного анализа двух хирургических методик, мы отобрали из общего количества пациентов две равнозначные группы. Группы формировались таким образом, что рассматриваемые больные подходили по своим показателям под обе изучаемые методики.

В первую группу пациентов, которым выполнена лапароскопическая герниопластика было включено 55 человек в возрасте 28÷78 лет, средний возраст $55,8 \pm 1,4$ лет. Из них 52 мужчины (94,5%) в возрасте 28÷78 лет, средний возраст $55,8 \pm 1,4$ лет, и 3 женщины (5,5%) в возрасте 48÷66 лет, средний возраст $55,7 \pm 4,0$. Во вторую группу пациентов, которым выполнено грыжесечение с пластикой по Лихтенштейну, было включено 39 человек в возрасте 21÷78 лет, средний возраст $59,3 \pm 1,6$ лет. 38 мужчин (97,4%) в возрасте 21÷77 лет, средний возраст $58,8 \pm 1,6$ лет. 1 женщина (2,6%) в возрасте 78 лет.

По локализации рецидива паховой грыжи и места выхода грыжевого мешка в паховом канале пациенты в группах распределились следующим образом (Табл. 1 и 2): Статистический анализ проводился с помощью STATISTICA for WINDOWS (версия 10).

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации паховой грыжи

Локализация рецидива	1 группа, n=55	2 группа, n=39
Левосторонний	20 (47,3%)	13 (33,3%)
Правосторонний	35 (52,6%)	26 (62,7%)

Таблица 2

Распределение пациентов по локализации грыжевого мешка в паховом канале

Локализация рецидива	1 группа, n=55	2 группа, n=39
Медиальный	25 (45,4%)	11 (28,2%)
Латеральный	26 (47,3%)	24 (61,5%)
Отсутствует задняя стенка пахового канала	4 (7,4%)	4 (10,3%)

Таблица 3

Длительность операции

Время	1 группа, n=55	2 группа, n=39
Продолжительность операции, минут/среднее время	30÷95/63,4±1,9	30÷85/53,3±1,9
Критерий Стьюдента, t	tЭМП=3,1; p≤0,05	

Результаты

Равнозначность подобранных групп была статистически доказана с помощью критерия Стьюдента. Анализ проводился по возрасту пациентов, по предварительному прогнозу анестезиологического риска по ASA, баллам шкал APACHE-II и SAPS-II и по размеру/стадии грыжевого выпячивания (согласно классификации G. P. Campanelli et al., 2006).

Важным критерием, определяющим доступность методики, является длительность оперативного вмешательства. Его статистический анализ показал, что герниопластика по Лихтенштейну в среднем выполняется быстрее на 10,1 минуты (15,9%), чем лапароскопическая герниопластика (Табл. 3).

Назначение антибиотикотерапии, как важной составляющей оперативного лечения, зависит от размеров входных ворот (операционной раны) и степени операционной травмы. Лапароскопическая герниопластика относится к мини-инвазивным вмешательствам. Раневые поверхности, как входные ворота для инфицирования раны минимальны. А инфицирование аллотрансплантата маловероятно, вследствие его удаленного расположения от наружных раневых поверхностей («входных ворот» для инфицирования). Инфицирование «сетчатого» протеза возможно только при грубом нарушении асептики в ходе выполнения оперативного пособия или при развитии пролеж-

ня и перфорации кишки, при неправильной его установке. Следовательно, только грубые ошибки оперирующего хирурга могут привести к инфицированию и последующему отторжению аллотрансплантата. В исследуемых нами группах антибиотикотерапия была проведена только у 19 больных (34,5%), оперированных лапароскопически, и у 37 оперированных по методике Лихтенштейна (94,9%). Таким образом, лапароскопическая методика позволяет снизить количество пациентов нуждающихся в антибиотикотерапии на 60,4%, или в 2,75 раза. В среднем же длительность антибиотикотерапии у нуждающихся пациентов снижается на 2,0 дня (Табл. 4). Однократное введение антибиотиков в качестве антибиотикопрофилактики перед операцией у пациентов 1 группы оказалось достаточным у 16 из 19 пациентов (84,2%), а во 2 группе только у 3 из 37 больных (8,1%). Разница более чем в 10 раз!

Открытая герниопластика по Лихтенштейну требует более длительного назначения анальгетиков, в отличие от лапароскопической методики. На 2,0 дня (90,1%) дольше (в 1,9 раза) — почти в два раза больше! (Табл. 5).

Анализ времени, необходимого для активации пациента и перевода его с I на II режим, в группе пациентов, оперированных лапароскопически, меньше в 1,6 раза, на 0,6 дня (60,0%) (Табл. 6).

Таблица 4

Длительность антибиотикотерапии в исследуемых группах

Время	1 группа, n=55	2 группа, n=39
Количество больных, которым потребовалась антибиотикотерапия	19 (34,5%)	37 (94,9%)
Продолжительность антибиотикотерапии, дней/средняя продолжительность	1÷7/2,6±0,3	1÷8/4,6±0,3
Критерий Стьюдента, t	tЭМП=8,7; p≤0,05	

Таблица 5

Длительность назначения анальгетиков

Время	1 группа, n=55	2 группа, n=39
Продолжительность курса анальгетиков, дней/средняя продолжительность	1÷7/2,2±0,1	2÷7/4,2±0,2
Критерий Стьюдента, t	tЭМП=7,1; p≤0,05	

Таблица 6

Время, необходимое для перевода с I на II режим

Время	1 группа, n=55	2 группа, n=39
Продолжительность дней/среднее значение	1÷2/1,02±0,005	1÷6/1,6±0,1
Критерий Стьюдента, t	tЭМП=7,0; p≤0,05	

Таблица 7

Койко-день

Время	1 группа, n=55	2 группа, n=39
Продолжительность дней/среднее значение	2÷10/4,3±0,2	4÷15/6,9±0,3
Критерий Стьюдента, t	tЭМП=6,1; p≤0,05	

Одним из самых основных критериев эффективности лечения, как с медицинской, так и экономической позиции, является время, проведенное пациентом после операции в стационаре — койко-день. Статистический анализ этого критерия в двух изучаемых группах показал эффективность лапароскопической методики, что сокращает время пребывания в стационаре на 2,6 койко-дня (Табл. 7).

Минимальный срок послеоперационного лечения наблюдался у пациентов, оперированных лапароскопически, и составил 2 койко-дня (6,0%). Этот критерий абсолютно точно не позволяет оперировать пациентов с рецидивными паховыми грыжами амбулаторно.

Важным исследовательским наблюдением мы считаем тот факт, что после лапароскопической герниопластики у пациентов с грыжевыми выпячиваниями типа R1 и R2 мы не наблюдали в послеоперационном периоде ни осложнений, ни рецидивов заболевания, а выявленные нами 1 серома (1,8%) и 1 рецидив заболевания (1,8%) наблюдались именно у пациентов с R3.

После герниопластики по Лихтенштейну такой зависимости не выявлено, да и количество послеоперационных осложнений больше. После устранения рецидива грыжи типа R1 у 1 пациента (2,6%) развилась серома, и еще у 1 (2,6%) наблюдался ишемический орхит с последующей атрофией яичка. При оперировании грыж типа R2 у 1 больного (2,6%) развилась задержка мочи. И после герниопластики грыж типа R3 выявлены серомы у 2 пациентов (5,1%).

Как показал статистический анализ, лапароскопическая герниопластика превосходит

методику пластики пахового канала по Лихтенштейну при лечении рецидивной паховой грыжи практически по всем критериям. Но это заключение имеет силу только в случае лечения больных, не осложненных сопутствующей патологией и при исключении ряда осложняющих операцию факторов.

Выводы

При выборе метода лечения рецидивной паховой грыжи у пациентов с анестезиологическим риском не более III по ASA, лапароскопическая герниопластика является преимущественной методикой. Это позволяет отказаться от антибиотикопрофилактики у 60,4% больных и снизить ее длительность в среднем на 2,0 дня, сократить длительность послеоперационной анальгезии на 2,0 дня и длительность стационарного лечения на 2,6 койко-дня. Время операции на 15,9% дольше в лапароскопической группе, чем в группе Лихтенштейна.

Литература

1. Винник Ю.С. Оперативное лечение грыж передней брюшной стенки. — Красноярск. — 2011. — 260 с.
2. Абдурахманов Ю.Х. Качество жизни больных послеоперационной вентральной грыжей в отдаленном периоде // Ю.Х. Абдурахманов, В.К. Попович, С.Р. Добровольский // Хирургия им. Н.И. Пирогова. — 2010. — № 7. — С. 32–36.
3. Власов В.В. Антропометрическое исследование больных с паховой грыжей, оперированных после предбрюшинной аллопластики // В.В. Власов, И.В. Бабий //

- Материалы междунар. конф. Трудные грыжи. — М. — 2012. — С. 24–25.
4. *Даценко Б.М.* Особенности аллогерниопластики послеоперационных вентральных грыж в первично инфицированных тканях/Б.М. Даценко, Е.В. Кутепова, А.П. Захарчук // Международный медицинский журнал. — 2006. — № 4. — С. 76–81.
 5. *Ермолов А.С.* О современной классификации послеоперационных грыж живота/А.С. Ермолов, А.В. Упырев, В.А. Ильичев // Герниология. — 2006. — № 3. — Т. 11. — С. 16–17.
 6. *Мясников А.Д.* Герниология для врачей общехирургически стационаров/А.Д. Мясников, С.А. Колесников. — Белгород: [б.и.], — 2005. — 348 с.
 7. *Накеем А.* Inguinodynia following Lichtenstein tension — free hernia repair: A review/А. Накеем, V. Shanmugam // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — No. 14. — P. 1791–1796.
 8. *Щербатых А.В.* Сравнение эффективности различных способов хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж/А.В. Щербатых, С.В. Соколова, К.В. Шевченко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2012. — Т. 5. — № 1. — С. 80–82.
 9. *Ждановский В.В.* Лечение паховых грыж: поиск оптимальных путей решения проблемы/В.В. Ждановский, В.Г. Шаляпин, Н.И. Пономарев [и др.] // Герниология. — 2007. — № 4 (16). — С. 31–34.
 10. *Жуковский В.А.* Полимерные эндопротезы для герниопластики. — СПб. — Эскулап. — 2011. — 104 с.
 11. *Курдо С.А.* Опыт применения различных аллопластических методик в лечении паховых грыж/С.А. Курдо, В.А. Иванюгин, П.П. Ким [и др.] // Матер. XI съезда хирургов Российской Федерации. — Волгоград. — 2011. — С. 193–194.
 12. *Rutkow I.M.* Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States in 2003 // Surg. Clin. North. Am. — 2003. — Vol. 83. — No. 5. — P. 1045–1051.
 13. *Yang J.* Laparoscopic or Lichtenstein repair for recurrent inguinal hernia: a meta-analysis of randomized controlled trials/J. Yang, D.N. Tong, J. Yao, W. Chen // ANZ Journal of Surgery. — 2013. — May. — Vol. 83. — No. 5. — P. 312–318.
 14. *Sevonius D.* Recurrent groin hernia surgery/D. Sevonius, U. Gunnarsson, P. Nordin [et al.] // Br. J. Surg. — 2011. — Oct. — Vol. 98. — No. 10. — P. 1489–1494.

Григоли Топурия

Тел.: +7 (981) 888–58–68

E-mail: goga-topuria@mail.ru

Топурия Г., Топузов Э.Э., Абдулаев М.А., Авдеев А.М. Сравнительный анализ оперативного лечения рецидивной паховой грыжи, используя лапароскопическую герниопластику и методику Лихтенштейна // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

COMPARATIVE ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT INGUINAL HERNIA: USE OF LAPAROSCOPIC HERNIOPLASTY AND LICHTENSTEIN TECHNIQUES

G. Topuria¹, E.E. Topuzov¹, M.A. Abdulaev^{1,2}, A.M. Avdeev²

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

²Alexandr Hospital, Saint Petersburg, Russia

In this article is presented the comparative analysis of the results of two surgical methods: tension-free repair by the Lichtenstein technique and laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) repair. Total 94 patients have been selected, during the period 2000 to 2014. Patients with

recurrent inguinal hernia were randomly assigned to the two groups: the first group 55 patients (TAPP) and the second 39 patients in Lichtenstein group. Laparoscopic hernioplasty is a method of choice in the treatment of patients with recurrent inguinal hernias with risk of anesthesia no more than III to ASA. Duration of postoperative analgesia and hospitalization time in the patients, operated with laparoscopic approach are reduced on 2,0 and 2,6 days, respectively. The application of antibiotic prophylaxis is decreased and so carried out in 30,6% patients in the laparoscopic group. Operative time was longer in the laparoscopic group than in Lichtenstein group.

Key words: Recurrent inguinal hernia, laparoscopic hernioplasty, Lichtenstein repair, laparoscopy, anterior open approach, Transabdominal Preperitoneal approach, TAPP.

Grigoli Topuria

Phone: +7 (981) 888–58–68

E-mail: goga-topuria@mail.ru

Topuria G., Topuzov E. E., Abdulaev M. A., Avdeev A. M. Comparative analysis of surgical treatment of recurrent inguinal hernia: use of laparoscopic hernioplasty and Lichtenstein techniques // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 2. — P.

УДК: 618.1:612.621.31:616.45

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина, Л.И. Великанова, И.П. Серебрякова, Е.В. Малеваная, Р.К. Галахова
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В статье приведен анализ стероидных профилей биологических жидкостей, полученных методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) в сочетании с классическими тестами у 54 женщин с гиперандрогенией (ГА). Идиопатическая гиперандрогения установлена у 20,4%, ожирение с синдромом ГА — у 31,5%, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — у 33,3%, неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН) вследствие дефекта 21-гидроксилазы (21-Г) — у 14,8% пациентов с ГА. Снижение соотношений кортизол/кортизон и кортикостерон/11-дегидрокортикостерон, (тетрагидрокортизол+allo- тетрагидрокортизол+тетрагидрокортизон)/прегнантриолон — (меньше 30), увеличение экскреции с мочой дегидроэпандростерона, 16-кето-андростендиола, 21-дезокситетрагидрокортизола и неклассических 5-ен-прегненов являются информативными признаками НФ ВДКН с дефектом 21-Г по данным ВЭЖХ и ГХ-МС. У больных СПКЯ получены признаки уменьшения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа и увеличения активности 5 α -редуктазы по данным ВЭЖХ и ГХ-МС.

Ключевые слова: надпочечники, гиперандрогения, дефект 21-гидроксилазы, синдром поликистозных яичников, идиопатическая гиперандрогения, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хромато-масс-спектрометрия, стероидный профиль.

До настоящего времени единой классификации гиперандрогении (ГА) нет. Большинство исследователей выделяют две основные формы: опухолевую и неопухолевую, или функциональную, которую в зависимости от генеза нарушений подразделяют на яичниковую, надпочечниковую и смешанную. Кроме того, различают ГА истинную, рецепторную и транспортную [1]. Наиболее частыми причинами ГА являются неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН), большинство случаев которой обусловлено недостаточностью фермента 21-гидроксилазы (21-Г), а также синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [2–3]. Клиническая картина НФ ВДКН и СПКЯ может быть схожей и требует проведения дифференциальной диагностики [4]. Для выявления источника ГА используют определение различных стероидов, проводят функциональные пробы на стимуляцию и подавление функции яичников и надпочечников. Однако установить локализацию источника ГА представляет значительные трудности, так как спектр синтезируемых гормонов и ключевых ферментных систем в синтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках весьма сходны, а периферический метаболизм гормонов вносит еще большие трудности в интерпретацию

источника андрогенных стероидов [5]. Широкое применение в определении гормонов нашли иммуноферментные методы из-за высокой чувствительности. Однако низкая специфичность этих методов, наличие перекрестных реакций приводят к возрастанию числа ложноположительных результатов и, таким образом, гипердиагностике [6]. Так, содержание 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) может быть в пределах нормальных значений у женщин с НФ ВДКН [7]. В свою очередь, при СПКЯ в половине случаев выявляется повышенный уровень 17-ОНП [5]. У пациенток с клиническими признаками ГА при базальном уровне 17-ОНП в пределах нормальных значений для выявления источника ГА проводится стимулирующий тест с синтетическим аналогом кортикотропина (тетракозактидом), который является «золотым стандартом» для диагностики НФ ВДКН [8, 9]. У некоторых гетерозиготных носителей мутаций в гене 21-Г уровни 17-ОНП могут быть как у пациентов с НФ ВДКН [8]. В использовании генетического тестирования главным препятствием является сложность молекулярно-генетического анализа, а также то, что большинство имеющихся в продаже панелей скрининг-тестов исследуют 10–12 наиболее распространенных мутаций и могут не обнаружить все мутации, которые на сегодняшний день из-

вестны [7]. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) позволяет получить стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами для заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов [10, 11]. По мнению ряда авторов, оценка стероидных гормонов методом тандемной хромато-масс-спектрометрии (ТХМС) является более надежным методом диагностики НФ ВДКН, позволяющим существенно снизить число ложноположительных результатов [12]. Другие исследователи придают особое значение определению стероидного профиля мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), дающим возможность идентифицировать большое число стероидов и их метаболитов [10–13]. Таким образом, представляется актуальным поиск дополнительных биохимических маркеров дифференциальной диагностики различных форм ГА.

Материалы и методы

Обследованы 54 женщины с ГА в возрасте $27,3 \pm 0,9$ лет (от 18 до 42 лет) и 20 здоровых женщин в возрасте $33,5 \pm 2,5$ лет (от 19 до 40 лет), которые составили контрольную группу. Методами иммуноанализа определяли уровни адренкортикотропного гормона, кортизола (К), тестостерона (Т), свободного тестостерона (СТ), 5α -дигидротестостерона (ДТ), $\Delta 4$ -андростендиона ($\Delta 4$ -А), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), 17-ОНП и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в сыворотке крови. Забор крови проводили в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Для верификации диагноза НФ ВДКН вследствие дефекта 21-Г использовалась проба с однократным внутримышечным введением 1 мг синтетического аналога кортикотропина (тетракозактида) с определением базальных и через 9 часов стимулированных кортикотропином уровней К и 17-ОНП. Повышение 17-ОНП в три и более раза, а К — в два и менее раза по сравнению с исходными значениями расценивались как результаты, подтверждающие диагноз НФ ВДКН. Для выявления источника синтеза андрогенов проводили двухдневную пробу с 2 мг дексаметазона. Снижение уровня тестостерона на 50% и более от исходного расценивалось как преимущественно адреналовое происхождение ГА. Генетическим тестированием (метод ПЦР) исследовались 10 мутаций гена CYP21. Стероидные профили мочи опре-

деляли на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS — QP2010 ULTRA в ресурсном центре СПб ГУ «Методы анализа состава веществ». Сбор мочи проводился в фолликулярную фазу менструального цикла. Данным методом идентифицировано 66 стероидов. Методом ВЭЖХ определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дегидрокортикостерона (A), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в сыворотке крови, экскрецию с мочой (ЭМ) свободного кортизола (UFF) и свободного кортизона (UFE). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 7). Результаты представлены в виде средних значений ($M \pm m$), показатели ГХ-МС представлены в виде медианы и межквартильного интервала (ME/LQ-UQ), сравнение которых осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты

В результате комплексного обследования больных с ГА идиопатическая форма ГА (ИГА) установлена у 11 человек (20,4%) с ИМТ = $24,4 \pm 1,6$ кг/м². У 8 пациенток (14,8%) с ИМТ = $24,1 \pm 2,3$ кг/м² выявлена НФ ВДКН вследствие дефекта 21-Г, у 18 женщин (33,3%) с ИМТ = $33,5 \pm 1,8$ кг/м² — СПКЯ. 17 пациенток (31,5%) с ИМТ = $32,2 \pm 2,6$ кг/м² составили группу больных с ожирением и синдромом гиперандрогении (ОЖ).

НФ ВДКН с дефектом 21-Г была диагностирована на основании увеличения уровня 17-ОНП в сыворотке крови через 9 час после в /м введения кортикотропина до $15,3 \pm 4,3$ нг/мл, а также уменьшения в сыворотке крови уровней Т на 61,5%, ДГЭА-С — на 50%, $\Delta 4$ -А — на 76,8%, СТ — на 59,5% при проведении пробы с 2 мг дексаметазона и результатов генетического исследования. Уровни ДТ и $\Delta 4$ -А в крови были увеличены при всех формах ГА, уровни ДГЭА-С и СТ повышены у больных с НФ ВДКН, СПКЯ и ОЖ (табл. 1). У пациентов с дефектом 21-Г в отличие от больных СПКЯ, ИГА и ОЖ были повышены уровни Т и 17-ОНП в крови. Уровень ГСПГ был снижен только у больных СПКЯ (табл. 1). Полученные данные свидетельствовали о недостаточности стандартных тестов для дифференциальной диагностики различных форм ГА.

Таблица 1

Содержание стероидов в крови у пациентов с различными формами гиперандрогении по данным методов иммуноанализа

Показатели	M±m				
	Здоровые n=20	Пациенты с различными формами гиперандрогении			
		Идиопатическая гиперандрогения n=11	Ожирение с синдромом гиперандрогении n=17	Неклассическая форма ВДКН с дефектом 21-гидроксилазы n=8	Синдром поликистозных яичников n=18
Кортизол (нмоль/л)	357±16	433±59	488±53	332 ± 72	413± 44
Тестостерон (нмоль/л)	1,6±0,1	1,5±0,3	2,4±0,7	2,6 ± 0,2**	2,4± 0,6
Свободный тестостерон (пг/мл)	1,4±0,2	2,3±0,5	3,2±0,8*	8,4 ± 1,7*	12,9± 4,0***
Дигидротестостерон (пг/мл)	250±25	363±19**	405±56**	726 ± 226*	1155± 31***
Дегидроэпиандростерон (мкг/мл)	1,4±0,2	2,0±0,3	2,6±0,3*	3,5 ± 0,3**	3,1± 0,3**
Андростендион (нг/мл)	1,6±0,2	2,9±0,4*	4,2± 1,0**	5,6 ± 1,1**	5,0± 0,7**
17-гидроксипрогестерон (нг/мл)	0,6±0,1	0,9±0,2	1,3± 0,3	4,0 ± 2,1**	1,5± 0,3
Глобулин, связывающий половые гормоны (нмоль/л)	73,3±5,1	66,8±7,9	44,9±10,7	55,9 ± 1,0	27,1± 3,5***

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001– уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц.

Таблица 2

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови и моче у пациентов с различными формами гиперандрогении по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии

Показатель	M±m			
	Здоровые, n=20	Пациенты с различными формами гиперандрогении		
		Ожирение с синдромом гиперандрогении n=17	Неклассическая форма ВДКН с дефектом 21-гидроксилазы n=8	Синдром поликистозных яичников n=18
Кортизол, нг/мл	82,7±4,3	126,4 ± 15,7	57,0± 11,1	56,0±8,2
Кортизон, нг/мл	19,9±0,9	21,7± 2,5	19,1± 1,8	15,5±1,9
11-дегидрокортикостерон (А), нг/мл	1,8±0,2	2,8± 0,6	3,5± 0,7*	3,3±1,1
Кортикостерон (В), нг/мл	2,5±0,1	2,7± 0,6	1,0± 0,5	1,1±0,3
Соотношение кортизол/кортизон	4,3±0,2	6,3± 1,0	3,0± 0,4*	3,7±0,5
Соотношение В / А	1,6± 0,1	1,6±0,5	0,4± 0,3*	2,0±1,4
Свободный кортизол (UFF), мкг/24 ч	21,0± 3,3	42,9±9,5*	10,7± 4,1*	25,1± 9,6
Свободный кортизон (UFE), мкг/24 ч	50,3±6,9	90,3±20,1*	36,3± 4,8	88,1±11,5*
Соотношение UFF/UFE	0,41±0,03	0,51±0,04	0,4± 0,06	0,28±0,05*

Примечание: * – p<0,05– уровень статистической значимости различий в сравнении с группой здоровых лиц.

Экскреция основных стероидов с мочой у больных с различными формами гиперандрогении по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Название стероидов	ME/LQ-UQ (мкг/24 ч)			
	Здоровые n=20	Пациенты с различными формами гиперандрогении		
		Ожирение с синдромом гиперандро- гении n=17	Неклассиче- ская форма ВДКН с дефек- том 21-гидрок- силазы, n=8	Синдром поли- кистозных яичников, n=18
Андрогены и их метаболиты				
Андростерон (An)	856/486–1369	1457/912–1758	1277/1085–1600	2150/1499–4193*
Этиохоланолон (Et)	834/545–1300	882/540–2279	935/613–1438	899/456–1410
Андростендиол-17β	97/70–104	289/197–569*	305/144–349*	133/70–222
Дегидроэпиандростерон (DHEA)	166/124–225	369/225–1002	1039/449–1419**	216/116–669
Андростентриол (dA3)	182/138–446	759/481–996*	465/303–668	188/149–401
11-кето-этиохоланолон	191/166–256	276/174–407	365/300–569*	302/184–528
11-ОН-андростерон (11An)	354/254–375	675/602–856	989/903–1327**	641/342–2787*
11-ОН-этиохоланолон (11Et)	239/195–300	389/255–418	360/254–1463*	301/184–528
Метаболиты предшественников глюкокортикоидов				
17-ОН-прегнанолон (17P)	54/25–55	215/152–483*	338/152–381**	204/123–322
Прегнантриол (P3)	373/327–415	1059/679–1398*	1370/1287– 2348*	621/490–1130*
Прегнантриолон (11-охо-P3)	15/12–18	32/22–39	195/85–1030**	21/15–26
Метаболиты предшественников андрогенов				
Прегнендиол (dP2)	242/115–264	537/324–616*	654/399–971**	255/150–391
Прегненстриол (dP3)	192/110–309	423/178–535	388/252–660*	366/309–409*
Метаболиты глюкокортикоидов				
Тетрагидро- 11-дезоксикортизол	13/11–14	72/68–98*	16/15–60	29/28–38*
Тетрагидрокортизон (ТНЕ)	1229/1179–1710	2320/1902–2858*	1070/985–1357	1690/1228–2594
Тетрагидрокортикостерон (ТНВ)	40/25–63	122/71–137*	27/25–60	78/30–89
allo-ТНВ	41/20–66	274/72–238*	129/80–292*	154/55–273*
Тетрагидрокортизол (ТНФ)	538/404–602	934/600–1247*	421/326–617	558/486–924
allo-Тетрагидрокортизол	316/272–394	657/457–1647*	717/442–931*	700/569–974*
Тетрагидро-11- дегидрокортикостерон (ТНА)	44/36–99	198/124–398	80/50–211*	43/36–75
Соотношения				
ТНВ/ТНА	1,0/0,6–1,2	0,6/0,2–0,6	0,4/0,3–0,6*	0,9/0,6–1,2
(ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/P3	6,0/4,8–7,5	6,4/2,2–8,3	1,7/1,1–3,0*	6,9/4,5–9,6
(ТНЕ+ТНФ+allo- ТНФ)/11-охо-P3	158/126–218	249±125	18/4–30**	141/78–203

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

Увеличение ЭМ UFF и UFE и метаболитов глюкокортикоидов отмечено у больных с ОЖ (табл. 2, 3). У пациенток с СПКЯ в отличие от пациенток с ОЖ отмечено повышение ЭМ UFE и снижение соотношения UFF/UFE, что может указывать на уменьшение активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11 β -ГСДГ-1) у данных больных. Кроме этого у больных СПКЯ установлено увеличение ЭМ allo-тетрагидрокортизола (allo-ТНФ) и allo-тетрагидрокортикостерона (allo-ТНВ) (табл. 3). У пациентов с дефектом 21-Г установлено повышение уровня А в крови и снижение ЭМ UFF (табл. 2). Уменьшение соотношений F/E и B/A в крови, ТНВ/ТНА может быть обусловлено снижением продукции стероидов, обладающих большей активностью F и B в сравнении с E и A.

Анализируя метаболизм андрогенов, у больных с дефектом 21-Г отмечено повышение ЭМ дегидроэпиандростерона (ДНЕА) и его метаболита — 17 β -андростендиола (17 β -dA2), а также метаболитов Δ 4-А — 11-ОН-андростерона (11An), 11-ОН-этиохоланолона (11Et), 11-кето-Et и 16-кето-андростендиола

(16-охо-dA2). У пациентов СПКЯ была увеличена ЭМ метаболитов Δ 4-А (An и 11An), у пациентов с ОЖ — повышена ЭМ метаболитов ДНЕА (17 β -dA2 и андростентриола). У больных с ИГА была увеличена только ЭМ 17 β -dA2 (табл. 3). ЭМ метаболитов предшественников андрогенов (прегнендиола и прегнентриола) и предшественников глюкокортикоидов (17-ОН-прегнанолона, прегнантриола и прегнантриолона) была повышена у больных с дефектом 21-Г (табл. 3). ЭМ прегнантриола (P3) была увеличена при всех формах ГА, но только у больных с дефектом 21-Г отмечено снижение соотношения (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/P3 (меньше 3), повышение прегнантриолона (11-охо-P3) и снижение соотношения (ТНФ+allo-ТНФ+ТНЕ)/11-охо-P3 (меньше 30) (табл. 3). ЭМ неклассических 5-ен-прегненов, 21-дезокситетрагидрокортизола (21-deoxy-ТНФ) и 16-охо-dA2 являются важными признаками дефекта 21-гидроксилазы (табл. 4). Сочетание вышеперечисленных изменений ЭМ метаболитов стероидных соединений имеет 100% специфичность для диагностики НФ ВДКН с дефектом 21-Г.

Таблица 4

Экскреция неклассических стероидов с мочой у пациентов со стертой формой ВДКН вследствие дефекта 21-гидроксилазы

Наименование стероидов	Количество пациентов	ME/LQ-UQ (мкг/24 ч)
21-дезокситетрагидрокортизол	4	1465/108–2065
16-гидроксипрегненолон	4	56/36–151
21-гидроксипрегненолон	3	85/70–112
11-кето-прегнентриол	4	55/33–125
11-гидроксипрегнентриол	4	160/149–1615
16-кето-андростендиол	5	88/26–156

Увеличение соотношений An/Et, 11An/11Et, allo-ТНФ/ТНФ и allo-ТНВ/ТНВ у пациентов СПКЯ свидетельствовало о повышении активности 5 α -редуктазы (рис. 1). Увеличение allo-ТНФ/ТНФ у пациентов с ИГА, 11An/11Et у больных с ОЖ, allo-ТНВ/ТНВ и 11An/11Et у пациентов с дефектом 21-Г также указывает на увеличение активности 5 α -редуктазы, но в меньшей степени, чем у пациенток с СПКЯ (рис. 1).

Обсуждение

Для определения содержания стероидов в крови чаще всего используются методы иммуноанализа, обладающие достаточной чувствительностью, но низкой специфичностью. Одни исследователи показали, что можно существенно снизить число ложноположительных результатов при использовании ТХМС, другие авторы особое значение придают изучению СПМ методом ГХ-МС [10–13]. В нашем исследовании мы использовали сочетание

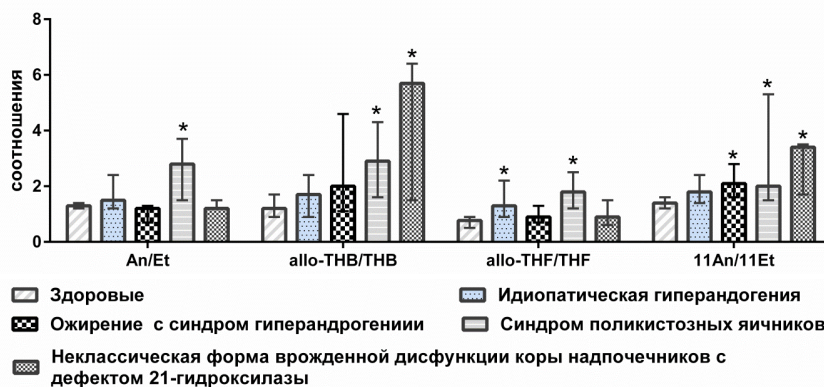


Рис. 1. Увеличение соотношений An/Et, 11An/11Et, allo-TNF/TNF и allo-TNB/TNB у пациентов СПКЯ
* - $p < 0.05$

методов иммуноанализа с ВЭЖХ и ГХ-МС. Нами, как и другими исследователями [10–13], показана недостаточность классических тестов в дифференциальной диагностике различных форм ГА. Методами ВЭЖХ и ГХ-МС получены дополнительные критерии дефекта 21-Г и установлены особенности метаболизма стероидов у больных с различными формами ГА. Основные критерии дефекта 21-Г получены методом ГХ-МС при исследовании СПМ. Установлены диагностические значения для соотношений (ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/РЗ (меньше 3) и (ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/11-охо-РЗ (меньше 30). Получены важные маркеры дефекта 21-Г, увеличивающие специфичность диагностики: 21-deoxy-ТНФ, 16-охо-dA2 и неклассические 5-ен-прегнены, не детектируемые у здоровых лиц и больных с другими формами ГА. У пациентов с дефектом 21-Г уменьшение соотношений ТНВ/ТНА, F/E и В /А может быть вызвано снижением продукции более активных гормонов F, В и их метаболитов, а у больных СПКЯ снижение соотношения UFF/UFE может указывать на уменьшение активности 11 β -ГСДГ-1. У больных СПКЯ признаки увеличения активности 5 α -редуктазы были более выражены, чем у пациентов с дефектом 21-Г, ИГА и ОЖ. Таким образом, исследование СПМ методом ГХ-МС дает возможность получить наиболее специфичные маркеры дефекта 21-Г в сравнении с методами иммуноанализа без проведения функциональных тестов и установить особенности метаболизма андрогенов, глюкокортикоидных гормонов и их предшественников при различных формах ГА.

Выводы

Неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников с дефектом

21-гидроксилазы установлена у 14,8%, синдром поликистозных яичников у 33,3%, синдром гиперандрогении у женщин с ожирением у 31,5%, идиопатическая гиперандрогения у 20,4% пациентов с гиперандрогенией путем сочетания стандартных тестов с методами газовой хромато-масс-спектрометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Уменьшение соотношений кортизол/кортизон и кортикостерон/11-дегидрокортикостерон в крови, (ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/прегнантриолон (меньше 30) и (ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/прегнантриол (меньше 3,0), увеличение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона, 16-кето-андростендиола, прегнантриолона, 21-дезокситетрагидрокортизола и неклассических 5-ен-прегненов свидетельствуют о дефекте 21-гидроксилазы у больных с гиперандрогенией.

При исследовании стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с синдромом поликистозных яичников выявлены 4 признака, у женщин с неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников — 2 признака, у пациенток с ожирением и синдромом гиперандрогении и с идиопатической гиперандрогенией — по 1 признаку повышения активности 5 α -редуктазы.

У больных с ожирением и синдромом поликистозных яичников отмечено повышение экскреции с мочой свободного кортизона и метаболитов Δ 4-андростендиола, а у пациенток с ожирением и синдромом гиперандрогении установлено увеличение экскреции с мочой свободного кортизола, свободного кортизона, метаболитов глюкокортикоидов и дегидроэпиандростерона.

Литература

1. *Доброхотова Ю.Э.* Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины/Ю.Э. Доброхотова, З.Э. Рагимова, И.Ю. Ильина, Д.М. Ибрагимова. М. — ГЭ-ОТАР-Медиа. — 2015. — С. 1–140.
2. *Киракосян К.Э.* Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников среди женщин армянской национальности, обращающихся по поводу бесплодия/К.Э. Киракосян, К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. — № 5. — С. 17–20.
3. *Falhammar H.* Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome/H. Falhammar, A. Nordenstro // *Endocrine*. — 2015. — Vol. 50 — P. 32–50.
4. *Falhammar H.* Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency/H. Falhammar, A. Wedell, A. Nordenstro // *Endocrine*. — 2015. — Vol. 50 — P. 306–314.
5. *Андреева Е.Н.* Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников/Е.Н. Андреева, А.А. Пищулин, Р.И. Акмаев, Е.А. Карпова, Д.А. Деркач // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — № 2 — С. 31–34.
6. *Соколова Л.С.* Применение газовой хроматографии/масс-спектрометрии в анализе натуральных стероидов/Л.С. Соколова, Е.Г. Струкова // XII Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». — ТПУ. — Томск. — 2011. — С. 203–204.
7. *Feldman Witchel S.* Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia/S. Feldman Witchel, R. Azziz // *International Journal of Pediatric Endocrinology*. — 2010 — P. 1–10.
8. *Falhammar H.* Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency/H. Falhammar, A. Wedell, A. Nordenstro // *Endocrine*. — 2015. — Vol. 50. — P. 306–314.
9. *Молашенко Н.В.* Клинические рекомендации. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте/Н.В. Молашенко, Е.А. Трошина, А.И. Сазонова, Ж.А. Ужегова // «Российская ассоциация эндокринологов». — М. — 2016. — С. 1–27.
10. *Christakoudi S.* Steroids excreted in urine by neonates with 21-hydroxylase deficiency. Characterization, using GC–MS and GC–MS/MS, of 11oxo-pregnanes and 11oxo-pregnenes/S. Christakoudi, D.A. Cowan, N.F. Taylor // *Steroids*. — 2013. — Vol. 78. — P. 468–475.
11. *Великанова Л.И.* Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гиперандрогенией/Л.И. Великанова, Н.В. Ворохобина, М.В. Татарина // *Лечащий врач*. — 2015. — № 3. — С. 34–37.
12. *Stolze B.R.* An improved micro-method for the measurement of steroid profiles by APPI–LC–MS/MS and its use in assessing diurnal effects on steroid concentrations and optimizing the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency and CAH/B.R. Stolze, V. Gounden, J. Gu, E.A. Elliott, L.S. Masika, B.S. Abel, D.P. Merke, M.C. Skarulis, S.J. Soldin // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. — 2016. — Vol. 162. — P. 110–116.
13. *Krone N.* Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)/N. Krone, B.A. Hughes [et al.] // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. — 2010. — Vol. 121. — P. 496–504.

Н.В. Ворохобина

Тел. +7 (921) 936–35–55

E-mail: natvorokh@mail.ru

Ворохобина Н.В., Татарина М.В., Великанова Л.И., Серебрякова И.П., Малеваная Е.В., Галахова Р.К. Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

FEATHURES OF STEROID HORMONE METABOLISM IN FERTILE AGE FEMALES WITH VARIOUS FORMS OF HYPERANDROGENISM

N. V. Vorokhobina, M. V. Tatarinova, L. I. Velikanova, I. P. Serebryakova, E. V. Malevanaya, R. K. Galahova
Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article presents the analysis of steroid profiles obtained in biological fluids by high-performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) methods in combination with classical tests in 54 women with hyperandrogenism (HA). Idiopathic hyperandrogenism is obtained in 20.4%, the obesity with syndrome HA – in 31.5%, polycystic ovarian syndrome (PCOS) – in 33.3%, non-classical congenital adrenal hyperplasia (NC CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21-HD) – in 14.8% of patients with HA. Decreased ratios of cortisol/cortisol and corticosterone/11 dehydrocorticosterone, (THF + allo-THF + THE)/11-oxo-P3 (less than 30), and increased urinary excretion of 21-deoxy-tetrahydrocortisol, 16-oxo-androstenediol and non-classical 5-ene-pregnens are informative signs of NC CAH due to 21-HD by HPLC and GC-MS. Signs of reduced activity 11 β -hydroxysteroid- dehydrogenase type 1 and enhanced activity of 5 α -reductase are received by HPLC and GC-MS in patients with PCOS.

Keywords: adrenal hyperandrogenism, non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, polycystic ovary syndrome, high-performance liquid chromatography, gas chromatography-mass spectrometry, steroid profile.

N. V. Vorokhobina

Phone: +7 (921) 936-35-55

E-mail: natvorokh@mail.ru

Vorokhobina N. V., Tatarinova M. V., Velikanova L. I., Serebryakova I. P., Malevanaya E. V., Galahova R. K. Features of steroid hormone metabolism in fertile age females with various forms of hyperandrogenism // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 616.28-008.14-08:616.379-008.64:615.27

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ (НА ПРИМЕРЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА)

Мазикина Д. А.¹, Журавский С. Г.^{2,3}, Котова С. М.⁴, Пчелина С. Н.², Ворохобина Н. В.⁴

¹ Городская поликлиника № 25 Невского района, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

Представлены данные о молекулярно-генетическом типировании у 32 женщин с хронической сенсоневральной тугоухостью, развившейся на фоне сахарного диабета 2 типа и получавших с отолпротективной целью стандартный курс комплексного метаболического антиоксидантного препарата. Изучены известные мутации и полиморфизмы группы генов GSTs, PON1, NOS3, MTHFR, MMP9, SOD2. По результатам проведения аудиологического обследования после применения антиоксидантной терапии у пациентов зарегистрировано улучшение разборчивости речи. Отмечены статистически значимое улучшение данного показателя в условиях шумовых маркеров. Показано, что носительство генотипов «нулевых» делеций GSTM1 и GSTT1 является фармакогенетическим маркером чувствительности пациентов к антиоксидантной терапии.

Ключевые слова: хроническая сенсоневральная тугоухость, сахарный диабет 2 типа, речевая разборчивость, состояние слуха при сахарном диабете, антиоксиданты, фармакогенетика, отолпротективная терапия.

Сенсоневральная тугоухость (СНТ) является известным заболеванием, которое может развиваться на фоне течения сахарного диабета (СД) 2 типа [1]. Наиболее обоснованной причиной этого сочетания является прогрессия механизмов пресбиакузиса в условиях хронического нарушения углеводного обмена [2]. На сегодняшний день методы лечения СНТ на фоне СД 2 типа разработаны недостаточно. Использование антиоксидантов в качестве отолпротективной терапии может быть патогенетически обосновано у этой категории больных. Эффект антиоксидантной терапии был показан на примере лечения больных с хронической СНТ без нарушений углеводного обмена [3].

Учитывая то, что антиоксидантная защита организма существенно определяется генотипическими особенностями, изучение генетических маркеров, дефицит функциональных проявлений которых может компенсироваться за счет влияния антиоксидантов, представляет несомненный научный интерес.

Цель — выявить «ген повышенной чувствительности» к отолпротективному влиянию антиоксидантной терапии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 192 женщины в возрасте $62,1 \pm 0,9$ года с текущим СД 2 типа. Длительность течения заболевания составила $8,5 \pm 0,7$ года. В этой группе выявлено 32 женщины с двусторонней хронической СНТ I–II степени.

Критериями исключения были установлены: синдромные формы сахарного диабета, наличие в анамнезе хронических заболеваний среднего уха (адгезивный, средний хронический отит), профессиональная деятельность в условиях производственного шума, прием антибиотиков и других препаратов с ототоксическим эффектом, уровень тиреотропного гормона >4 мМЕ/л, обнаружение при отоскопической картине выраженных рубцовых изменений или перфораций барабанной перепонки, кондуктивный характер тугоухости, типы кривой тимпаногаммы типа С, В, F, односторонняя тугоухость.

Тональная пороговая аудиометрия проводилась при помощи стационарного клинического аудиометра МАСОМА 53 (Германия).

Состояние речевой разборчивости оценивалось методом речевой аудиометрии — вариантом русского речевого теста (РРТ) — «Аудиометрическим речевым экспресс-тестом 2», разработанным профессором А.И. Лопотко [4]. Последний представляет собой программный продукт с цифровой версией записи тестирующего речевого материала, составленного на основе фонетически сбалансированных таблиц многосложных слов из «Теста слов реальной русской речи» Г.И. Гринберга и Л.М. Зиндера. Оценка теста дается по правильности воспроизведения после прослушивания в свободном звуковом поле слов из трех таблиц (по 30 слов в каждой), произносимых мужским голосом с уровнем звуковой нагрузки 65 дБ у головы. Фонетическая подача производится в отсутствии помех и в условиях двух вариантов функциональной нагрузки — шума толпы и шума многоголосия при соотношении сигнал/шум 0 дБ, промодулированных по амплитуде с частотой 4 Гц и глубиной 40 дБ, что наиболее соответствует акустическим характеристикам человеческой речи [5].

Молекулярно-генетическое исследование проведено методом полимеразно-цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. Исследован ряд генов, участие которых ранее уже было отмечено как в патогенезе СД 2 типа, так и в патогенезе СНТ. Проведен скрининг известных полиморфизмов генов GSTs (нулевая делеция) [6, 7], PON1 (Q191R) [8, 9], NOS3 (Glu298Asp) [10, 11], MTHFR (C677T) [12, 13], MMP9 (C1562T) [14], SOD2 (Val9Ala) [15].

С целью коррекции выявленных нарушений слуха больным проводили курс антиоксидантной терапии. В качестве антиоксиданта использовали комплексный метаболический препарат на основе янтарной кислоты (Цитофлавин [НТФФ «Полисан», Россия]). Проводили стандартный курс лечения препаратом согласно действующей инструкции по медицинскому применению, включающий внутривенные инъекции и последующий пероральный прием препарата.

При условии нормального распределения анализируемых данных использовали методы параметрической статистики, включая критерий Стьюдента, при условии ненормального распределения показателей для статистического анализа использовались непараметрические методы, в том числе критерий Манна-Уитни.

Все количественные показатели в работе представлены в виде

$$M \pm m,$$

где M — арифметическое среднее значение,

m — стандартная ошибка среднего.

В статистическом материале приведены абсолютные значения p . Статистически значимыми различия считались при уровне доверительной вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Показатели речевой разборчивости пациентов с СНТ и СД 2-го типа до и после курса антиоксидантной терапии приведены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика показателей речевой разборчивости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в результате курса антиоксидантной терапии ($n = 32$) до и после лечения

Тип маркера	Разборчивость речи, %		p
	До лечения	После лечения	
Отсутствие звуковых помех	88,6±0,4	89,9±0,6	0,082
«Шум толпы»	67,5±1,1	70,2±1,2	0,027
«Женское многоголосие»	54,0±1,5	57,1±1,4	0,014

p — коэффициент доверительной вероятности p при проверке разности средних при помощи t -критерия Стьюдента для связанных показателей

Антиоксидантная терапия у пациентов с СНТ на фоне СД 2 типа оказывала отopro-ективное действие, что проявлялось улучшением показателей разборчивости речи в условиях маркеров «шум толпы» и «женское многоголосие» ($p < 0,05$).

Динамика изменения речевой разборчивости у пациентов в зависимости от носитель-

ства изучаемых генотипов представлено в таблице 2.

Из представленных данных видно, что статистически значимое улучшение речевой разборчивости отмечено при «нулевых» мутациях GSTT1, GSTM1, гомозиготном носительстве полиморфизма Val9Ala в гене SOD2.

Таблица 2

Динамика разборчивости речи у пациентов с сенсоневральной тугоухостью на фоне сахарного диабета 2 типа в результате курса антиоксидантной терапии

Изучаемый ген	Характер генотипа	До лечения, %			После лечения, %		
		Отсутствие звуковых помех	«Шум толпы»	«Женское многоголосие»	Отсутствие звуковых помех	«Шум толпы»	«Женское многоголосие»
GSTT1 (нулевая делеция)	GSTT1+(n=24)	81,1 ± 1,5	52,8 ± 1,9	39,2 ± 2,1	81,0 ± 1,9	55,0 ± 2,2	42,3 ± 2,0
	GSTT10 (n=8)	70,2 ± 2,2	43,6 ± 2,3	37,6 ± 3,5	72,8 ± 2,4	47,4 ± 3,8	41,4 ± 3,0*
GSTM1 (нулевая делеция)	GSTM1+(n=16)	82,3 ± 1,8	53,6 ± 3,3	40,1 ± 3,0	81,9 ± 2,0	53,8 ± 2,0	40,8 ± 3,2
	GSTM10 (n=16)	74,9±2,7	47,8±1,9	37,5±2,1	76,4±2,6	52,7±1,9*	43,4±2,6*
PON1 (Q191R)	QQ (n=18)	77,4±2,2	58,1±2,1	41,6±2,2	77,7±2,2	59,8±2,0	43,8±2,4
	QR (n=14)	80,0±2,1	41,9±2,0	35,5±2,4	80,9±3,1	45,4±2,0	40,0±2,4
	RR (n=0)	—	—	—	—	—	—
NOS3 (Glu298Asp)	GluGlu (n=15)	81,7±2,2	50,9±2,1	42,1±3,4	82,2±3,0	53,7±3,3	45,2±3,8
	GluAsp (n=15)	78,4±2,0	49,9±2,3	34,5±3,2	78,7±2,7	51,9±3,9	37,5±3,0
	AspAsp (n=2)	64,0	54,0	44,0	66,0	58,0	49,5
MTHFR (C671T)	CC (n=16)	74,8±2,0	45,5±2,6	32,9±1,9	76,6±2,6	48,8±2,3	37,1±2,1
	CT (n=14)	82,3±2,3	54,4±3,0	42,1±4,1	81,4±3,1	56,6±3,3	44,1±4,3
	TT (n=2)	90,5	72,0	65,5	87,5	71,0	67,5
MMP9 (C1562T)	CC (n=22)	75,9±2,4	48,3±2,3	36,7±3,2	76,9±2,8	51,1±2,1	40,5±2,6
	CT (n=10)	84,3±3,1	56,0±3,5	43,3±3,4	84,0±2,8	57,9±2,7	45,4±3,4
	TT (n=0)	—	—	—	—	—	—
SOD2 (Val9Ala)	ValVal (n=10)	83,7±2,2	54,1±3,8	39,4±4,4	83,7±2,3	54,6±4,6	39,7±4,2
	ValAla (n=15)	80,1±2,1	50,6±3,4	38,7±2,1	80,3±2,2*	53,7±1,4	40,2±2,6
	AlaAla (n=7)	68,4±3,5	46,2±2,3	38,2±2,0	70,4±4,1	50,6±2,1	43,2±1,7

* — коэффициент доверительной вероятности p менее 0,05 при сравнении показателей с использованием критерия знаков

Обсуждение

В результате применения препарата было отмечено улучшение показателей разборчивости речи в условиях шумовых маркеров «шум толпы» и «женское многоголосие» ($p=0,027$ и $0,014$ соответственно). Вероятно, более выраженное влияние антиоксидантной терапии на показатели разборчивости в скомпрометированных условиях, связано с тем, что этот показатель функциональной активности центрального звена слухового анализатора оказывается наиболее чувствительным к действию факторов хронической ишемии [16–18].

Динамика показателей разборчивости речи в результате курсовой антиоксидантной терапии с учетом генотипа пациентов показал значимые приросты у носителей генотипов «нулевых» делеций GSTT1, GSTM1. Обнаруженные явления могут быть связаны с тем, что антиоксидантная терапия компенсирует дефицит функциональной активности системы глутатион-опосредованной детоксикации, наблюдающийся в условиях носительства генотипа «нулевых» делеций M и T-изоформ в семействе GSTs в условиях метаболических нарушений при СД 2 типа.

Малое число пациентов в каждой группе не позволило провести анализ ряда генетических факторов, а также их сочетания как на исходные аудиологические показатели, так и на их динамику в результате применения антиоксидантной терапии.

Выводы

У пациентов с сенсоневральной тугоухостью, протекающей на фоне сахарного диабета 2-го типа, курсовая антиоксидантная терапия оказывает отолпротективное влияние за счет прироста речевой разборчивости.

Носительство мутаций «нулевых» делеций GSTM1 и GSTT1 является фармакогенетическим маркером индивидуальной чувствительности к препаратам, обладающим антиоксидантным эффектом.

Литература

1. *Horikawa C.* Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis/*C. Horikawa, S. Kodama [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol. 98. — № 1. — P. 51–58.
2. *Mitchell P.* Relationship of Type 2 diabetes to the prevalence, incidence and progression of age-related hearing loss/*P. Mitchell, B. Gopinath, C.M. McMahon, E. Rochtchina [et al.] // Diabet. Med.* — 2009. — Vol. 26. — № 5. — P. 483–488.
3. *Журавский С.Г.* Ухо и метаболизм (патобиохимические аспекты). Слухоулучшающий эффект цитофлавина в сурдологической практике. Пособие для врачей. — СПб. — 2009. — 72 с.
4. *Лопотко А.И.* Аудиометрический речевой экспресс-тест/*А.И. Лопотко, И.П. Бердникова, Ю.В. Коротков // Ученые записки Санкт-Петербургского медицинского университета.* — 2002. — № 1. — С. 38–42.
5. *Благовещенская Н.С.* Отоневрологические симптомы и синдромы. — М.: Медицина. — 1990. — 328 с.
6. *Bared A.* Antioxidant enzymes, presbycusis, and ethnic variability/*A. Bared, X. Ouyang, S. Angeli [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2010. — Vol. 143. — № 2. — P. 263–268.
7. *Amer M.A.* Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on type-2 diabetes mellitus risk/*M.A. Amer, M.H. Ghattas, D.M. Abo-Elmatty, S.H. Abou-El-Ela // Genet. Mol. Res.* — 2011. — Vol. 10. — № 4. — P. 3722–3730.
8. *Aubó C.* Risk of myocardial infarction associated with Gln/Arg 192 polymorphism in the human paraoxonase gene and diabetes mellitus. The REGICOR Investigators/*C. Aubó, M. Sentí, J. Marrugat [et al.] // Eur. Heart J.* — 2000. — Vol. 21. — No. 1. — P. 33–38.
9. *Fortunato G.* Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss/*G. Fortunato, E. Marciano, F. Zarrilli [et al.] // Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50. — No. 11. — P. 2012–2018.
10. *Jung T.T.* Effects of nitric oxide on morphology of isolated cochlear outer hair cells: possible involvement in sensorineural hearing loss/*T.T. Jung, R.J. Llauro, B.H. Nam [et al.] // Otol. Neurotol.* — 2003. — Vol. 24. — No. 4. — P. 682–685.
11. *Tso A.W.* Endothelial nitric oxide synthase G894T (Glu298Asp) polymorphism was predictive of glycemic status in a 5-year prospective study of Chinese subjects with impaired glucose tolerance/*A.W. Tso, K.C. Tan, N.M. Wat [et al.] // Metabolism.* — 2006. — Vol. 55. — No. 9. — P. 1155–1158.
12. *Maeda M.* MTHFR gene polymorphism as a risk factor for diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients without serum creatinine elevation/*M. Maeda, I. Yamamoto, M. Fukuda [et al.] // Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26. — No. 2. — P. 547–548.

13. *Pollak A.* MTHFR 677T is a strong determinant of the degree of hearing loss among Polish males with postlingual sensorineural hearing impairment./A. Pollak, M. Mueller-Malesinska, U. Lechowicz [et al.] // *DNA Cell Biol.* — 2012. — Vol. 31. — No. 7. — P. 1267–1273.
14. *Imperatore G.* Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes/G. Imperatore, R.L. Hanson, D.J. Pettitt [et al.] // *Pima Diabetes Genes Group. Diabetes.* — 1998. — Vol. 47. — No. 5. — P. 821–830.
15. *Salvemini D.* Superoxide Dismutase Mimetics/D. Salvemini, C., Riley D.P. Muscoli, S. Cuzzocrea // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* — 2002. — Vol. 15. — P. 439–447.
16. *Рындина А.М.* Антиоксиданты и гипербарическая оксигенация в лечении хронической нейросенсорной тугоухости/А.М. Рындина, А.Б. Томчин, Р.Ф. Низова, А.В. Смирнов, Т.Р. Утянова // *Вестник оториноларингологии.* — 1993. — № 3. — С. 20–23.
17. *Бердникова И.П.* Индивидуальная физиологическая коррекция нарушений слуховой функции человека/Дисс. на соиск.... к.б.н. — Санкт-Петербург. — 2005.
18. *Практическое руководство по сурдологии/А.И. Лопотко [и др.].* — СПб. — Диалог. — 2008. — 274 с.

Мазикина Д.А.

Тел.: +7 (911) 265–78–43

E-mail: dina_zainullina@mail.ru

// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

GENETIC MARKERS OF SENSITIVITY TO ANTIOXIDANT THERAPY (BY EXAMPLE OF CHRONIC SENSORINEURAL HEARING LOSS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS)

Mazikina D.A.¹, Zhuravskii S.G.^{2,3}, Kotova S.M.⁴, Pchelina S.N.², Vorohobina N.V.⁴

¹ City polyclinic № 25 of Nevskiy district, Saint-Petersburg, Russia

² First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³ Northwestern Federal Medical Research Center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Northwestern State Medical University named after I. I. Metchnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article presents the results of molecular-genetic typing in 32 patients with chronic sensorineural hearing loss that developed on the background of type 2 diabetes. All patients received standard course of treatment of complex antioxidant drug. In the group of patients molecular-genetic typing of 6 mutations and polymorphisms of glutathione-S-transferases (GSTs), paraoxonase 1 (PON1), NO-synthase 3 (NOS3), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), matrix metalloproteinase 9 (MMP9), superoxide dismutase 2 (SOD2) was performed. The course of treatment resulted in the improvement of hearing function, an increase in performance of speech intelligibility was registered. The dynamics of the audiological parameter after course of antioxidant therapy was clinically significant in noisy conditions. It has been shown that «null» deletions of GSTM1 and GSTT1 are prognostic markers for pharmacogenetic high sensitivity of patients to antioxidant therapy.

Keywords: chronic sensorineural hearing loss, type 2 diabetes, speech intelligibility, antioxidant, pharmacogenetics, hearing in patients with diabetes, otoprotective therapy.

Mazikina D.A.

Phone: +7 (911) 265–78–43

E-mail: dina_zainullina@mail.ru

Mazikina D.A., Zhuravskii S.G., Kotova S.M., Pchelina S.N., Vorohobina N.V. Genetic markers of sensitivity to antioxidant therapy (by example of chronic sensorineural hearing loss in patients with type 2 diabetes mellitus) // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov.* — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 616.1+575.174.015.3+616.89-008.441.14

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ACE С ФОРМИРОВАНИЕМ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

С. В. Лобзин¹, И. С. Луцкий², М. С. Кишеня²

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

² Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) с формированием артериальной гипертензии (АГ), ремоделированием сосудов и сердца, активностью вазорегуляторов эндотелия в условиях действия хронического психо-эмоционального напряжения (ХПЭН). В качестве объекта, подверженного хроническому действию стрессоров, обследовали машинистов магистральных локомотивов (ММЛ). Полиморфизм генов ACE определен у 60 ММЛ с АГ, в качестве контроля обследовали 50 ММЛ с нормальными значениями артериального давления (АД).

Установлено, что генотип D/D является фактором риска развития АГ в условиях действия ХПЭН (OR 5,44, ДИ 2,4–12,349, $p < 0,001$). Показано, что аллель D полиморфизма гена ACE ассоциируется с высокими цифрами систолического и диастолического АД. Результаты дисперсионного анализа свидетельствуют об угнетении продукции вазодилататора оксида азота у ММЛ с АГ и генотипом D/D, и статистически значимом увеличении содержания вазоконстриктора ангиотензина II типа. Определена ассоциация генотипа D/D полиморфизма гена ACE у ММЛ с АГ с процессами формирования ремоделирования общей сонной артерии и миокарда.

Полученные данные следует учитывать при проведении лечебных и профилактических мероприятий, отборе в профессии, связанные с действием ХПЭН.

Ключевые слова: ген ангиотензин-превращающего фермента, хронический психо-эмоциональный стресс, артериальная гипертензия, ремоделирование сердца и сосудов.

Введение

В последние годы все больше исследований подтверждают значение хронического стресса как фактора риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), повышения риска развития инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения [1–3]. Обсуждаются различные механизмы, посредством которых действие стрессоров различной модальности приводит к формированию патологических изменений в ССС: избыточная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы [4], нарушение антиоксидантной защиты и чрезмерное производство свободных радикалов [5], развитие процессов эндотелиальной дисфункции [6]. Хроническое действие стресса оказывает влияние и на механизмы экспрессии генов, что повышает риск развития стресс-обусловленных заболеваний [7]. Одним из генов, степень экспрессии которого ассоциируется с развитием артериальной гипертен-

зии, является ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Он локализуется в 23 локусе 17-й хромосомы и содержит 26 экзонов. В настоящее время известно 78 полиморфизмов ACE, наиболее изучен полиморфизм типа вставка/отсутствие (insertion/deletion I/D), расположенный в интроне 16 гена. Этот полиморфизм не изменяет функцию фермента, но оказывает воздействие на степень экспрессии гена. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего ACE и более высокой активностью тканевого фермента [8], что позволяет предполагать связь генотипа ACE не только с артериальной гипертензией, но и с процессами ремоделирования сосудов и сердца, развитием процессов эндотелиальной дисфункции. В своем исследовании мы попытались проанализировать ассоциацию I/D полиморфизма с изменениями в сердечно-сосудистой системе в условиях действия хронического психо-эмоционального напряжения (ХПЭН).

Материалы и методы исследования

В качестве объекта, подверженного воздействию ХПЭН, обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ) в возрасте от 19 до 57 лет со стажем работы от 1 года до 34 лет. Подверженность воздействию факторам стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25 (Lemure L. et al., 1990). В исследование включали ММЛ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов). Для оценки полиморфизма гена ACE было отобрано 60 машинистов с артериальной гипертензией (АГ), в качестве контроля обследовали 50 ММЛ с нормальными цифрами артериального давления.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с применением портативной неинвазивной системы «Кардиотехника-04», производства ИНКАРТ, Россия. Использовали среднесуточные показатели суточного мониторирования систолического артериального давления (СМСАД) и суточного мониторирования диастолического артериального давления (СМДАД).

Измерение толщины комплекса интимамедиа общей сонной артерии (КИМ ОСА) проводили на ультразвуковом доплеровском аппарате VIVID-3 компании GE (США) в режиме триплексного сканирования, датчиком 7 МГц в области задней стенки основной артерии на расстоянии 1 см от ее бифуркации с двух сторон и вычисляли среднее значение. С применением кардиологического датчика 3,5 МГц измеряли толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП_d). Индекс массы миокарда левого желудочка вычисляли по формуле Teicholz L. E. et al. (1976):

$$\text{ИММЛЖ} = 0,8 (1,04 (\text{МЖП} + 3\text{СЛЖ} + \text{КДДЛЖ})^3 - (\text{КДДЛЖ})^3) + 0,6.$$

Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и ангиотензина II (АП II) в сыворотке крови изучали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DSL (США).

Концентрацию в крови оксида азота (NO) определяли по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона NO₂ с применением реактива Грисса. Показатели биохимической

реакции регистрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм.

ДНК-диагностику проводили в отделе молекулярно-генетических исследований ЦНИЛ ДонНМУ им. М. Горького. ДНК выделяли из цельной крови с помощью реагента «Проба-рапид генетика» (ДНК-Технология, Россия). Использовали диагностическую тест-систему «SNP-экспресс» — гена ACE, производства НПФ Литех (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК с последующей электрофоретической детекцией. Для ПЦР использовали амплификатор «GeneAmp PCR System 2400» (США). Детекцию амплифицированных фрагментов проводили путем электрофореза в 3%-ном агарозном геле, окрашенном в бромистом этидии, с последующей визуализацией результатов в ультрафиолетовом трансиллюминаторе «TFX-20. M» («Vilber Lourmat», Франция).

Статистическую обработку полученной информации проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0» компании StatSoft. Для оценки межгрупповой разницы применяли непараметрические методы статистики: для двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни, для нескольких независимых групп критерий Фридмана ANOVA и Кендал. Частоту каждого из полиморфизмов определяли с помощью анализа таблиц сопряженности (критерий χ^2), различия количественных показателей между группами определяли посредством дисперсионного анализа (F-крит) с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Ассоциации аллелей и генотипов с признаками ХП оценивали с помощью отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio, OR, по формуле:

$$\text{OR} = (a \times d) / (b \times c),$$

где a — частота аллеля (генотипа) в выборке больных,

b — частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке,

c — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,

d — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенного генетического анализа свидетельствуют, что в обеих исследуемых группах присутствуют все три возможных генотипа гена ACE — I/I, I/D и D/D с разной частотой встречаемости. Наблюдаемое распределение частоты

выявляемости генотипов гена ACE в группе обследованных машинистов локомотивов с признаками АГ и в контрольной группе соответствовало равновесию Харди-Вейнберга.

Частоты аллелей *полиморфизма* гена ACE представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей полиморфного гена ACE в группах машинистов магистральных локомотивов с АГ и в контроле

Аллели	Случаи (N=120)		Контроль (N=100)		p (F)	OR	ДИ	χ^2	p (χ^2)
	n	%	n	%					
I	24	20	47	47	<0,0001	0,282	0,155–0,511	18,19	<0,0001
D	96	80	53	53	<0,0001	3,547	1,956–6,433		

N — количество исследований;
F — критерий Фишера;
 χ^2 — критерий «хи-квадрат» Пирсона;
OR — отношение шансов;
p — достигаемый уровень значимости.

Как видно из таблицы, в группах машинистов локомотивов с АГ преобладал делеционный вариант D, частота которого составила 80%. В контроле D-аллель встречалась в 53% случаев. Соответственно, частота инсерционного варианта I в основной группе обнаружена у 20%, а в контрольной группе — у 47% обследованных.

Наиболее распространенным генотипом в группе ММЛ с АГ был генотип D/D, он обнаружен у 70% обследованных. В контрольной

группе его частота была меньше и составила 30%. Гетерозиготный вариант I/D в группе машинистов локомотивов выявлен у 20% обследованных, в контрольной группе данный генотип встречался значительно чаще — в 46% случаев. Соответственно, в основной группе обследованных с АГ реже выявляли I/I гомозиготный вариант полиморфизма гена ACE — только у 10% машинистов, в отличие от контроля, где он определен у 24% обследованных (табл. 2).

Таблица 2

Распределение инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE в группах машинистов магистральных локомотивов с АГ и в контроле

Генотипы	Случаи (N=60)		Котроль (N=50)		p (F)	OR	ДИ	χ^2	p (χ^2)
	n	%	n	%					
I/I	6	10	12	24	0,030	0,352	0,121–1,02	17,48	0,0002
I/D	12	20	23	46	0,002	0,293	0,126–0,681		
D/D	32	70	15	30	0,000	5,444	2,4–12,349		

N — количество индивидов;
F — критерий Фишера;
 χ^2 — критерий «хи-квадрат» Пирсона;
OR — отношение шансов;
p — достигаемый уровень значимости.

Проведенный дисперсионный анализ в группе машинистов с АГ продемонстрировал статистически значимые различия в уровнях АД в зависимости от генотипа полиморфизма гена ACE (табл. 3). Наиболее высокие значения САД и ДАД соответствовали генотипу D/D, самые низкие уровни давления в группе соответствовали генотипу I/I. Переходные цифры АД определены у обследованных с генотипом I/D. Таким образом, при хроническом действии стрессоров аллель D полиморфизма гена ACE ассоциируется как с артериальной гипертензией, так

и с уровнями САД и ДАД. Произведенный расчет рисков развития АГ в зависимости от полиморфизма гена ACE указывает на возможную роль в этом процессе генотипа D/D в условиях действия ХПЭН ($p < 0,01$). Полученные данные согласуются с рядом популяционных исследований, в которых показана ассоциация генотипа D/D с артериальной гипертензией [9, 10]. Одним из механизмов реализации указанной ассоциации является увеличение содержания ангиотензин-превращающего фермента у людей с АГ и генотипом D/D полиморфизма гена ACE [11].

Таблица 3

Показатели артериального давления в группе машинистов локомотивов с артериальной гипертензией в зависимости от полиморфизма гена ACE

Показатель	I/I (95% ДИ) n=6	I/D (95% ДИ) n=12	D/D (95% ДИ) n=42	p (F)
САД мм рт. ст.	138,0 (133,3–142,7)	143,4 (139,3–147,6)	146,8 (143,9–149,6)	0,0478 (3,208)
ДАД мм рт. ст.	83,7 (74,4–92,9)	89,5 (85,6–93,4)	94,8 (92,2–97,3)	0,0033 (6,34)

Не вызывает сомнений роль вазопрессора АТII в развитии АГ [12]. Учитывая значение ангиотензин-превращающего фермента в синтезе АТII, исследовали связь генотипического профиля гена ACE с содержанием указанного пептида у ММЛ с АГ. Дисперсионный анализ указывает на различия в уровнях АТII в группах с различными генотипами полиморфизма гена ACE (табл. 4). Наиболее высокие значения АТII соответствовали генотипу D/D, они в 2,5 раза превосходили показатели у обследованных с генотипом I/I, и в 1,7 раза в группе с генотипом I/D. В контрольной группе машинистов локомотивов содержа-

ние АТII составило 16,27 пгк/л (ДИ 12,75–19,79), что статистически значимо меньше в сравнении с группой с генотипом D/D ($p = 0,0015$) и больше, чем у обследованных с генотипом I/I ($p = 0,011$). Учитывая, что частота встречаемости генотипа D/D в группе машинистов с АГ статистически значимо выше, чем в контрольной, можно допустить, что экспрессия указанного генотипа полиморфизма гена ACE в условиях хронического действия стрессоров запускает весь каскад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что является одним из факторов формирования АГ при действии ХПЭН.

Таблица 4

Содержание вазорегуляторных веществ в группе машинистов локомотивов с АГ в зависимости от полиморфизма гена ACE

Показатель	I/I (95% ДИ) n=6	I/D (95% ДИ) n=12	D/D (95% ДИ) n=42	P (F)
АТII пгк/л	6,34 (1,6–11,06)	15,02 (11,87–18,17)	27,99 (21,89–34,08)	0,0038 (6,16)
NO ₂ -мкмоль/л	8,94 (7,49–10,39)	6,26 (5,34–7,17)	4,87 (4,30–5,45)	<0,0001 (15,72)
ЭТ-1 пг/мл	6,21 (3,57–8,85)	11,12 (8,03–14,21)	15,91 (8,66–23,15)	0,2705 (1,43)

Важное значение в возникновении и прогрессировании АГ придается процессам эндотелиальной дисфункции [13, 14]. Полученная при проведении исследования ассоциация аллеля D полиморфизма гена ACE с АГ, показателями кровяного давления, уровнем вазо-

прессора АТII послужила поводом для оценки связи указанного полиморфизма гена с секрецией эндотелиоцитами основных вазорегуляторов (оксида азота и эндотелина 1) при хроническом действии стрессоров. Дисперсионный анализ показал наличие различий значений

NO₂- между группами с различными генотипами полиморфизма гена ACE. Как оказалось, машинисты с АГ и генотипом D/D, имеют самое низкое содержание NO₂- в плазме крови в сравнении как с контрольной группой (7,40 мкмоль/л (ДИ 6,83–7,98), $p < 0,0001$), так и с обследованными, имеющими генотипы I/I ($p = 0,0003$) и I/D ($p = 0,0347$) полиморфизма гена ACE (табл. 4). Одним из факторов, приводящим к ингибированию секреции NO₂- является способность АТII инактивировать eNOS эндотелия сосудов, что приводит к снижению эндотелийзависимой вазодилатации и повышению тонуса сосудистой стенки [15]. В то же время представляет интерес тот факт, что у машинистов с полиморфизмом I/I содержание NO₂- статистически значимо выше его значений в группе контроля ($p = 0,0388$), что указывает на ассоциацию аллеля I полиморфизма гена ACE с продукцией оксида азота [16, 17].

Дисперсионный анализ не выявил значимых различий между генотипическими полиморфизмами гена ACE и содержанием ET-1 в крови, что, вероятно, связано со значительным разбросом значений признака в группах (табл. 4). В тоже время наиболее высокие значения эндотелиального вазоконстриктора были у машинистов с генотипом D/D, которые более, чем в 2 раза превышали показатели в группе контроля (7,16 пг/мл (ДИ 6,57–7,76), $p = 0,0045$) и у обследованных с генотипом I/I ($p = 0,0327$). Разница в содержании ЭТ-1 в группах с генотипом I/I и I/D составила 69,9%, что имело статистическую значимость ($p = 0,0246$). Не получено статистически значимых различий в содержании ЭТ-1 между группами с генотипом D/D и I/D ($p = 0,5122$). Высокая степень ассоциации генотипа D/D с уровнями ЭТ-1, низкой продукцией NO₂- определяет возможность использования geno-

типирования полиморфизма гена ACE в качестве маркера формирования эндотелиальной дисфункции в условиях влияния ХПЭС.

Проведенная оценка ассоциации различных генотипов полиморфизма гена ACE с процессами ремоделирования сердца и сосудов выявило определенную закономерность. Наличие у обследованных с АГ гомозиготной аллели D/D ассоциируется с развитием ремоделирования сосудов, в частности, с более выраженным увеличением толщины КИМ ОСА. Ассоциация именно с аллелью D подтверждается переходными значениями размеров КИМ от более значимых при генотипе D/D, к менее значимым, связанным с гетерозиготным генотипом, и затем к минимальным значениям у машинистов с генотипом I/I. Указанные различия в размерах КИМ ОСА подтверждены результатами проведенного дисперсионного анализа (табл. 5). Наличие аллели D ассоциируется с процессами ремоделирования сердца. У машинистов локомотивов с генотипом D/D зафиксированы максимальные значения ИММЛЖ и ТМЖП_d в сравнении с обследованными с генотипом I/I. Присутствие аллели I в генотипе I/D соотносится с меньшими темпами развития ремоделирования: не получено статистически значимой разницы между показателями ИММЛЖ и ТМЖП_d в группах с генотипом I/I и генотипом I/D ($p = 0,2234$ и $p = 0,7431$ соответственно). В тоже время значения ИММЛЖ и ТМЖП_d между группами с генотипами I/D и D/D статистически значимы ($p < 0,0001$). ИММЛЖ превышающий 115 г/м², как признак бессимптомного поражения органов мишеней [18], наблюдали только в группе ММЛ с АГ с генотипом D/D (15 обследованных – 35,7%). В контрольной группе указанные значения ИИМЛЖ определены у 6 (12%) обследованных ($\chi^2 = 4,54$, $p = 0,0330$).

Таблица 5

Показатели ремоделирования сосудов и сердца в группах машинистов магистральных локомотивов с АГ в зависимости от генотипа полиморфизма гена ACE

Показатель	I/I (95% ДИ) n=6	I/D (95% ДИ) n=12	D/D (95% ДИ) n=42	P (F)
КИМ, мм	0,54 (0,48–0,60)	0,60 (0,54–0,66)	0,79 (0,74–0,84)	<0,0001 (12,77)
ИММЛЖ, г/м ²	89,0 (74,2–103,8)	96,1 (89,5–102,7)	108,8 (102,7–114,9)	0,0108 (4,90)
ТМЖП _d , см	1,05 (0,96–1,13)	1,06 (1,02–1,09)	1,17 (1,12–1,22)	0,0191 (4,24)

Выводы

Экспрессия генов, содержащих аллель D полиморфизма гена ACE, в условиях действия хронического психоэмоционального напряжения ассоциируется с более высокими значениями систолического и диастолического АД, развитием процессов эндотелиальной дисфункции с угнетением секреции вазодилатора NO₂-, ростом продукции вазоконстриктора АТII и ЭТ-I. Генотип D/D полиморфизма гена ACE, ассоциируется с более высокими темпами развития и течения процессов ремоделирования сердца и сосудов, выступает фактором риска формирования АГ.

Выявление делеционного D/D полиморфизма гена ACE позволит формировать группы риска по развитию АГ в профессиях, связанных с длительным воздействием стрессоров, учитывать риски развития сосудистой патологии при проведении профессионального отбора.

Дальнейшие исследования ассоциации генотипа D/D полиморфизма гена ACE с рисками развития АГ позволят усовершенствовать направления терапии с учетом роли ангиотензин-превращающего фермента, АТII, ЭТ-1 в патогенезе АГ при хроническом действии стрессоров.

Литература

1. Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) // Сибирский мед. журнал. — 2012. — Т. 27. — № 2. — С. 22–29.
2. Winning A. Psychological Distress Across the Life Course and Cardiometabolic Risk: Findings From the 1958 British Birth Cohort Study/A. Winning, M. M. Glymour, M. C. McCormick [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2015. — Vol. 66. — No. 14. — P. 1577–1586.
3. Lagraauw H.M. Acute and chronic psychological stress as risk factors for cardiovascular disease: Insights gained from epidemiological, clinical and experimental studies/H. M. Lagraauw, J. Kuiper, I. Bot // Brain Behav. Immun. — 2015. — Vol. 50. — P. 18–30.
4. Hering D. Role of the Sympathetic Nervous System in Stress-Mediated Cardiovascular Disease/D. Hering, K. Lachowska, M. Schlaich // Curr. Hypertens. Rep. — 2015. — Vol. 17. — No. 10. — P. 80.
5. De Luca C. Monitoring antioxidant defenses and free radical production in space-flight, aviation and railway engine operators, for the prevention and treatment of oxidative stress, immunological impairment, and pre-mature cell aging/C. De Luca, I. Deeva, S. Mariani [et al.] // Toxicol. Ind. Health. — 2009. — Vol. 25. — No. 4–5. — P. 259–267.
6. Puzserova A. Long-term social stress induces nitric oxide-independent endothelial dysfunction in normotensive rats/A. Puzserova, P. Slezak, P. Balis [et al.] // Stress. — 2013. — Vol. 16. — No. 3. — P. 331–339.
7. Stankiewicz A.M. Social stress increases expression of haemoglobin genes in mouse prefrontal cortex/A. M. Stankiewicz, J. Gosick, A. H. Swiergiel [et al.] // BMC Neurosci. — 2014. — Dec 4. — Vol. 15. — P. 130.
8. Cosenso-Martin L.N. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study/L.N. Cosenso-Martin, R. O. Vaz-de-Melo, L.R. Pereira [et al.] // Eur. J. Med. Res. — 2015. — Sep. 4. — Vol. 20. — P. 74.
9. Avila-Vanzini N. The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men/N. Avila-Vanzini, C. Posadas-Romero, C. Gonzalez-Salazar Mdel [et al.] // Arch. Cardiol. Mex. — 2015. — Vol. 85. — No. 2. — P. 105–110.
10. Borah P.K. Hypertension subtypes and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism in Indian population/P.K. Borah, P. Shankarishan, N.C. Hazarika [et al.] // J. Assoc. Physicians. India. — 2012. — Vol. 60. — No. 11. — P. 15–17.
11. Park E.Y. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents/E. Y. Park, H. M. Ahn, J. A. Lee [et al.] // Heart Vessels. — 2009. — Vol. 24. — No. 3. — P. 193–198.
12. Te Riet L. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations/L. Te Riet, J. H. van Esch, A.J. Roks [et al.] // Circ. Res. — 2015. — Vol. 116. — No. 6. — P. 960–975.
13. Лямина С.В. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертензией/С.В. Лямина, А.П. Ребров, Н.П. Лямина и др. // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2007. — Т. 6. — № 3. — С. 59–65.
14. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? // Biomed. Res. Int. — 2014. — 2014. — Vol. 13.

15. *Loot A. E.* Angiotensin II impairs endothelial function via tyrosine phosphorylation of the endothelial nitric oxide synthase/*A. E. Loot, J. G. Schreiber, B. Fisslthaler [et al.] // J. Exp. Med.* — 2009. — Vol. 206. — No. 13. — P. 2889–2896.
16. *Tanriverdi H.* Improved endothelium dependent vasodilation in endurance athletes and its relation with ACE I/D polymorphism/*H. Tanriverdi, H. Evrengul, S. Tanriverdi [et al.] // Circ. J.* — 2005. — Vol. 69. — No. 9. — P. 1105–1110.
17. *Avila-Vanzzini N.* The ACE I/D polymorphism is associated with nitric oxide metabolite and blood pressure levels in healthy Mexican men/*N. Avila-Vanzzini, C. Posadas-Romero, C. Gonzalez-Salazar Mdel [et al.] // Arch. Cardiol. Mex.* — 2015. — Vol. 85. — No. 2. — P. 105–110.
18. *2013 ESH/ESC guidelines* for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — No. 7. — P. 1281–1357.

И. С. Луцкий

Тел.: +3 (8050) 602–03–81

E-mail: lutsky.ig@rambler.ru

Лобзин С. В., Луцкий И. С., Кишеня М. С. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психо-эмоционального стресса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

THE ASSOCIATION OF POLYMORPHISM IN ACE GENE WITH THE FORMATION PATHOLOGY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN CONDITION OF CHRONIC PSYCHO-EMOTIONAL STRESS

S. V. Lobzin¹, I. S. Lutsky², M. S. Kishenia²

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

² Donetsk national medical university of M. Gorky, Donetsk, Ukraine

The purpose of this study was assessing of the association between polymorphism in the angiotensin converting enzyme (ACE) gene and the formation of arterial hypertension (AH), remodeling of the heart and the blood vessels, endothelial vasoregulation activity in condition of chronic psycho-emotional stress (CPES). Railroad engineers (RRE) were examined as an object affected by chronic psycho-emotional stress. Polymorphism in ACE gene was detected among 60 RRE with AH. As a control, 50 RRE with normal blood pressure (BP) were examined.

It was found out that the genotype D/D is a risk factor for developing of AH in condition of CPES (OR 5,44, CI: 2,4–12,349, $p < 0,001$). It was shown that the allele D polymorphism in ACE gene associated with a high level of systolic and diastolic BP. The results of analysis of variance indicate that the inhibition of the production vasodilator nitrogen oxide among RRE with BP and genotype D/D, and statistically significant increase in the concentration of the vasoconstrictor angiotensin II type. It was determined the association of genotype D/D polymorphism in ACE gene among RRE with AH with the processes of remodeling of the common carotid artery and the myocardium.

The results should be considered in *medical therapies, preventive measures, selection in professions related to the effect of HPES.*

Key words: angiotensin converting enzyme gene, *chronic psycho-emotional stress*, arterial hypertension, remodeling of the blood vessels and the heart.

Author

I. S. Lutsky

Phone: +3 (8050) 602–03–81

E-mail: lutsky.ig@rambler.ru

Lobzin S. V., Lutsky I. S., Kishenia M. S. The association of polymorphism in ACE gene with the formation pathology of cardiovascular system in condition of chronic psycho-emotional stress // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК: 616.311-07:616.516

КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА: КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ОТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКСИДАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ И НАРУШЕНИЯМИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА КРОВИ БОЛЬНЫХ

Э.Д. Сурдина¹, А.С. Симбирцев², И.В. Кручина-Богданов³, А.В. Силин¹,
С.Л. Плавинский¹, М.Я. Малхова¹, А.И. Каспина¹

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

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального
медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «АМТ», Санкт-Петербург, Россия

Красный плоский лишай слизистой оболочки рта (КПЛ СОР) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии. Статистика наблюдений позволяет авторам связать данную патологию с повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у больных с гепатобилиарными расстройствами. Газохроматографический анализ плазмы крови больных с разными формами КПЛ СОР показывает повышение уровня лауриновой и снижение эйкозапентаеновой («омега-3») кислоты в соотношении ее с лауриновой и линолевой («омега-6») кислотами. При этом наблюдаются оксидативные изменения в слизистой оболочке рта больных, где были выявлены макрофаги CD68, связанные с окисленными липопротеидами низкой плотности. Обнаружены определенные корреляционные соотношения между возникновением и развитием красного плоского лишая, изменениями состава свободных жирных кислот крови, появлением модифицированных липопротеидов низкой плотности и оксидативных нарушений в слизистой оболочке рта.

Ключевые слова: красный плоский лишай слизистой оболочки рта, оксидативные изменения, гиперхолестеринемия, гепатобилиарные нарушения, свободные жирные кислоты, лауриновая кислота, эйкозапентаеновая кислота («омега-3»), линолевая кислота («омега-6»), макрофаги CD68, аполипопротеин В.

К разновидности красного плоского лишая относится красный плоский лишай слизистой оболочки рта (КПЛ СОР). Известны формы КПЛ СОР: сетчатая, экссудативно-гиперемическая, эрозивно-язвенная, буллезная, гиперкератотическая, атрофическая [1, 2]. Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно. Однако многие исследователи относят КПЛ СОР к аутовоспалительным заболеваниям, развивающимся по механизму аллергической реакции гиперчувствительности замедленного типа. Возникновение КПЛ СОР связывают с разнообразной сопутствующей соматической патологией и, на этом фоне, перекисным окислением липидов [3–5]. При этом до недавнего времени, не было представлено конкретных данных о непосредственных факторах, провоцирующих оксидативные процессы при КПЛ СОР, и не приведено научных доказательств о существовании таких изменений непосредственно в СОР.

На основании ранее проведенных исследований нами в 96,7% случаев у больных КПЛ СОР были выявлены гиперхолестеринемия с повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне различных гепатобилиарных нарушений [6]. Проведенный диетологический опрос также установил у пациентов особенности в виде длительного ежедневного приема продуктов, содержащих насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты (ЖК) — сыр, маргарин, молоко, кондитерские изделия, разные виды фаст-фуда и др., а также подсолнечное и кукурузное масла с большими сроками хранения. Кроме того, выявлено, что у 28,6% больных КПЛ СОР развитию заболевания предшествовал прием БАДов с ненасыщенными ЖК ряда «омега-3».

Между тем в последние годы в диетологической литературе принято обсуждать эффекты атерогенности и тромбогенности пищевых жиров вследствие повышенного уровня насыщенных ЖК по отношению к сумме ненасыщенных

[7, 8]. Доказано, что у больных атеросклерозом, как правило, определяется дефицит полиненасыщенной эйкозапентаеновой ЖК ряда «омега-3». Признано, что данная ЖК обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, и снижение ее концентрации в крови по отношению к уровню полиненасыщенной линолевой кислоты ЖК (ряд «омега-6») является одним из факторов оксидативной модификации ХС ЛПНП [9, 10]. Стало известно, что белок модифицированных ЛПНП — аполипопротеин В (АпоВ) связывается макрофагами, которые при разрушении выделяют свободно-радикальный кислород, способствующий перекисному окислению липидов. Вследствие чего выявление в эндотелии сосудов макрофагов, содержащих АпоВ, является маркером, как оксидативных изменений, так и возникающих на этом фоне различных хронических аутовоспалительных процессов, в том числе, атеросклероза [11–14, 27]. Таким образом, учитывая особенности анамнеза больных, нами было сделано предположение о том, что у больных при КПЛ в СОР наступают оксидативные изменения, связанные с появлением макрофагов, содержащих белок АпоВ, появившийся в результате модификации ЛПНП на фоне изменений в составе свободных жирных кислот (СЖК) крови.

Целью исследования явилось выявление корреляционных отношений показателей оксидативных изменений в СОР при КПЛ с показателями нарушений состава СЖК крови больных.

Материалы и методы

Исследования проведены в 2-х группах больных КПЛ СОР (по 15 человек) с гиперхолестеринемией и повышением ХС ЛПНП на фоне различных видов гепатобилиарных расстройств (за исключением острых гепатитов и панкреатитов) и в 2-х группах лиц контроля без КПЛ СОР (по 10 человек) со сходной фоновой патологией. Все обследуемые были сопоставимы по полу и возрасту: 88% — женщины, средний возраст 48,8 лет.

Методом иммуногистохимического анализа с использованием моноклональных антител у 15 больных КПЛ СОР, и у 10 лиц контроля без КПЛ СОР исследовали биоптаты СОР на наличие макрофагов CD68, содержащих АпоВ модифицированных ХС ЛПНП.

Методом газохроматографического анализа плазмы крови в двух других группах

(15 больных КПЛ СОР и 10 лиц — без КПЛ СОР) был изучен состав спектра средне- и длинноцепочечных СЖК — от лауриновой (C12:0) до докозапентаеновой (C22:5n6) и возможные нарушения в соотношении эйкозапентаеновой жирной кислоты (C20:5n3) с другими СЖК.

Статистическое сравнение групп проводили с помощью критериев Вилкоксона, нулевая гипотеза отсутствия различий отвергалась при доверительном интервале $p \leq 0,05$.

Результаты собственных исследований

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов СОР с использованием моноклональных антител показали, что непосредственно в собственной пластинке слизистой оболочки рта у больных КПЛ СОР и, иногда, у лиц контрольной группы определяются макрофаги CD68, содержащие АпоВ модифицированных ЛПНП. Однако средние показатели макрофагов CD68 с АпоВ в одном поле зрения (в 1 п/з) в СОР в группе больных ($5,04 \pm 2,67$) были достоверно выше ($p = 0,009$) в сравнении с показателями ($1,58 \pm 0,46$) лиц контрольной группы [15, 16].

Анализ показателей АпоВ модифицированных ЛПНП соответственно степени тяжести оксидативных изменений СОР при разной тяжести клинического течения КПЛ. В соответствии с липидологическими концепциями [11–14], количественные показатели клеток макрофагов с АпоВ модифицированных ЛПНП нами были приняты за маркеры оксидативных изменений, происходящих в СОР при разной тяжести клинического течения КПЛ СОР [17]. Для определения тяжести заболевания, кроме формы, отмечали распространенность высыпных элементов на СОР, поэтому выделяли: легкое течение КПЛ СОР — при сетчатой локализованной форме; среднюю тяжесть течения — при сетчатой распространенной и экссудативно-гиперемической локализованной форме; тяжелое течение КПЛ СОР — при экссудативно-гиперемической распространенной, эрозивно-язвенной, буллезной и гиперкератотической формах КПЛ СОР. Было установлено, что количество макрофагов CD68 с АпоВ в СОР (в 1 п/з) различаются в зависимости от тяжести течения КПЛ. На основании этого случаи выявления у обследуемых в СОР (в 1 п/з) в среднем —

0,8–3,0 клеток с ApoB — при легком течении КПЛ СОР принимали за маркер легкой степени оксидативных изменений СОР; при средней тяжести течения — 3,1–6,0 клеток (в 1 п/з) — среднюю степень, при тяжелом течении КПЛ СОР — с выявлением, в среднем (в 1 п/з) — 6,1–9,0 и более клеток — тяжелую степень оксидативных изменений СОР.

У лиц контрольной группы в СОР также были выявлены макрофаги, содержащие ApoB модифицированных ХС ЛПНП, но их уровень не превышал 1,2–2,5 клеток в одном поле зрения, что указывало на наличие в них только легкой степени оксидативных изменений в СОР.

Результаты газохроматографического анализа спектра среднепочечных и длиннопочечных СЖК плазмы крови показали [18], что у больных КПЛ СОР, в сравнении с лицами контрольной группы, имеются определенные отличия:

а) достоверное повышение ($p=0,04$) средних показателей уровней насыщенной (C12:0) лауриновой ЖК;

б) достоверное снижение ($p=0,002$) средних показателей соотношения полиненасыщенной (C20:5n3) эйкозапентаеновой с насыщенной лауриновой ЖК и достоверное ($p=0,005$) снижение соотношения эйкозапентаеновой с полиненасыщенной (C18:2n6) линолевой ЖК.

Разработанный нами индекс СЖК — $I_{СЖК} = ([C20:5n3]/[C12:0]) \times ([C20:5n3]/[C18:2n6])$ суммарно показал взаимоотношение данных ЖК с отражением факта количественной зависимости эйкозапентаеновой от уровней лауриновой и линолевой ЖК в плазме крови больных [19].

Статистическая обработка результатов исследования $I_{СЖК}$ подтвердила достоверную разницу ($p=,001$) между показателями обеих групп (табл. 1)

Таблица 1

Показатели маркерных СЖК и индекса СЖК в группе больных КПЛ СОР и у лиц контрольной группы

Группа, численность чел. (n)	СЖК, концентрация			Индекс СЖК
	[C12:0] (мг/л)	[C20:5n3] [C12:0]	[C20:5n3] [C18:2n6]	
Больные КПЛ СОР, n=15	24,5±16,3	7,2±4,4	0,17±0,04	1,32 ±0,91
Группа контроля, n=10	11,1±6,6	16,8±7,2	0,27±0,05	4,79±2,65
Доверительный интервал (P)	0,04	0,005	0,002	0,001
Медиана (Me)	23,92	6,9	0,18	1,1
Межквартильное расстояние (IQR)	18,77	6,35	0,21	1,2

Таблица 2

Корреляционные отношения показателей степени оксидативных изменений СОР при разной тяжести течения КПЛ с показателями нарушениями состава СЖК плазмы крови больных

Тяжесть течения КПЛ СОР	Степень оксидативных изменений в СОР — по количеству макрофагов (клеток — кл.) с Apo B (в 1 п/з)	Маркерные значения показателей $I_{СЖК}$ (КПЛСОР)
Легкая	Легкая степень — 0,8–3,0 кл.	$\geq 1,4$
Средняя	Средняя степень — 3,1–6,0 кл.	1,0–1,3
Тяжелая	Тяжелая степень — 6,1–9,0 кл.	$\leq 0,9$

В результате анализа показателей И^{СЖК} при разной тяжести течения КПЛ СОР и на основании сопоставления их со степенью оксидативных изменений СОР — в соответствии с количеством макрофагов, содержащих АпоВ (в 1 п/з), выявлены определенные корреляционные отношения (табл. 2):

а) легкая степень оксидативных изменений СОР, характеризуется наличием в СОР (в 1 п/з) — 0,8–3,0 клеток макрофагов CD68 с АпоВ на фоне значений И_{СЖК} ≥ 1,4;

б) средняя тяжесть оксидативных изменений СОР характеризуется наличием в СОР (в 1 п/з) — 3,1–6,0 макрофагов CD68 с АпоВ на фоне значений И_{СЖК} = 1,3–1,0;

в) тяжелая степень оксидативных изменений СОР характеризуется наличием 6,1–9,0 макрофагов CD68 с АпоВ (в 1 п/з) на фоне значений И_{СЖК} ≤ 0,9.

Из вышесказанного следует очевидная зависимость: чем тяжелее течение КПЛ СОР и, соответственно, степень оксидативных изменений СОР тяжелее, тем показатели ИСЖК меньше, то есть уровень эйкозапентаеновой в плазме крови у больных снижается, а уровни лауриновой и линолевой СЖК повышаются.

Обсуждение полученных результатов.

Известно, что уровень СЖК плазмы крови, является отражением состояния липидного обмена человека [12]. У больных КПЛ СОР, методом газохроматографического анализа, достоверно, в сравнении с лицами контрольной группы, определены изменения в плазме крови, связанные с тремя видами СЖК: повышение уровня насыщенной лауриновой и снижение уровня полиненасыщенной эйкозапентаеновой (ЖК ряда «омега-3») в соотношении ее с насыщенной лауриновой и полиненасыщенной линолевой кислотой (ЖК ряда «омега-6»).

Особенностью среднепечочной (С12:0) насыщенной лауриновой ЖК является то, что она обладает бактерицидными свойствами и входит в состав грудного молока. Но также она содержится в кокосовом, пальмовом и пальмоядерном маслах, поэтому поступает в организм взрослого человека с пищевыми продуктами (маргарины, сыр, фастфуды, кондитерские изделия и др.). Однако у новорожденных, в отличие от взрослых, активно вырабатывается желудочная липаза, расщепляющая ЖК с короткой углеводной цепью.

У взрослых лауриновая ЖК, с температурой плавления (40°–44°С), способной к кристаллизации, может потенцировать атерогенный эффект [20, 21]. Кроме того, исследованиями (in vitro), на основании модуляции иммунного ответа через клеточные толл-рецепторы TLR4, доказано, что лауриновая и докозагексаеновая ЖК (С 22:5n3) (также относящаяся к ЖК ряда «омега-3») являются антагонистами [22].

Эйкозапентаеновая (С20:5n3) и линолевая кислоты (С18:2n6) относятся к полиненасыщенным ЖК соответственно ряда «омега-3» и ряда «омега-6». Эйкозапентаеновая ЖК, известная своими противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, поступает в организм следующими путями: с пищей (рыба, морепродукты и др.) и образуется в печени в результате биосинтеза из первичной формы ЖК ряда «омега-3» — альфа-линоленовой (С18:3n3) кислоты. Линолевая (С18:2n6) — первичная форма ЖК ряда «омега-6». В клеточных мембранах человека линолевой ЖК содержится в среднем в 10 раз больше, чем кислот ряда «омега-3», что доказывает важность линолевой кислоты для функционирования организма. Поступает в организм с пищей (молоко, сыр, растительные масла и т. д.), но при увеличении концентрации или срока хранения способна к повышенной окисляемости [23–26].

Важно отметить, что ЖК рядов «омега-3» и «омега-6» проходят свой биосинтез с помощью одних и тех же групп ферментов печени (элонгаз, десатураз, липоксигеназ, циклооксигеназ), составляя в качестве субстратов конкуренцию друг другу. В связи с этим, учитывая, что в 96,7% случаев у больных КПЛ СОР нами были определены гепатобилиарные нарушения, дисбаланс СЖК в их крови может быть также связан с недостаточной ферментативной активностью печени (но исследования на указанные ферменты в настоящее время сопряжены с достаточно травматичной процедурой — биопсией печени). Кроме того, часть больных (28,6%), до развития КПЛ СОР, принимали капсулы с «омега-3», но при анализе СЖК у них определена недостаточность эйкозапентаеновой в соотношении с лауриновой и линолевой ЖК. В связи с чем, можно предположить, что на фоне гепатобилиарных расстройств и гиперхолестеринемии с повышением ЛПНП и, при условии повышения в плазме

крови уровней лауриновой и линолевой СЖК, появляется особенный метаболический путь трансформации эйкозопентаеновой ЖК с нарушением ее усвоения.

Обозначенный антагонистический дисбаланс СЖК может являться одной из причин модифиции ХС ЛПНП [11–14] и появления макрофагов CD68 с ApoB модифицированных ЛПНП непосредственно в СОР в достоверно более высоком количестве, чем в группе лиц без КПЛ СОР. При разрушении макрофаги выделяют не только ряд различных медиаторов воспаления, но и свободно-радикальный кислород, способствуя развитию оксидативных изменений и аутовоспалительных процессов в тканях [11–14, 27], к которым и относится КПЛ СОР.

Таким образом, в результате проведенного исследования появились достоверные данные о связи тяжести оксидативных изменений непосредственно в слизистой оболочке рта с нарушениями состава СЖК в плазме крови больных КПЛ СОР.

Выводы:

1. Исследования с применением методов иммуногистохимического анализа СОР с использованием моноклональных антител и газохроматографического анализа плазмы крови объективно указали на связь оксидативных изменений СОР при КПЛ с появлением макрофагов CD68, содержащих Apo B модифицированных ЛПНП и нарушениями в жирнокислотном составе крови (увеличение лауриновой и снижение эйкозапентаеновой ЖК — в соотношении с лауриновой и линолевой СЖК).
2. Увеличение в СОР числа макрофагов CD68 с Apo B модифицированных ХС ЛПНП (от 0,8 до 13,7 клеток в 1 п/з) по мере возрастания тяжести КПЛ СОР подтверждает участие ApoB в развитии аутовоспалительного процесса в СОР при данном заболевании.
3. Перед назначением больным эйкозапентаеновой ЖК, для определения ее взаимоотношений с лауриновой и линолевой ЖК, целесообразно проводить исследование крови с использованием $I_{СЖК}$.

Литература

1. *Wilson E.* On lichen planus // *J. Cutan. Med. Dis. Skin.* — 1869. — V. 3. — P. 117–132.
2. *Боровский Е.В.* Заболевания слизистой оболочки рта/Е.В. Боровский, А.Л. Машкиллейсон. — М. — Медицина А.Л. 1994. — 397 с.
3. *Рабинович О.Ф.* Иммунологические аспекты патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки рта (клиника, диагностика, лечение): Автореф.дис. ... док. мед. наук. — Москва. — 2001. — 39 с.
4. *Красный плоский лишай:* монография/А.В. Шумский, Л.П. Трунина. — Самара. — РЕАВИЗ. — 2004. — 161 с.
5. *Евсеева И.К.* Особенности клинического течения и лечения некоторых кератозов слизистой оболочки рта у лиц пожилого возраста: Автореф.дис... канд.мед. наук. — Санкт-Петербург. — 1997. — 18 с Взаимосвязь между формой красного плоского лишая, степенью оксидативных нарушений в слизистой оболочке рта и тяжестью заболеваний гепатобилиарной системы/Э.Д. Сурдина, А.С. Симбирцев, А.В. Силин, М.Я. Малахова, А.И. Каспина, М.Е. Болотова/Институт Стоматологии. — 2014. — № 4. — С. 48–50.
6. *Fatty Acids Profile, Atherogenic (IA) and Thrombogenic (IT) Health Lipid Indices, of Raw Roe of Blue Fin Tuna (Thunnus thynnus L.) and Their Salted Product «Bottarga»/M. A. Garraffo, R. Vassallo-Agius, Y. Nengas [et al.] // Food Nutr. Sci. — 2001. — Vol. 2. — P. 736–743.*
7. *Fatty acid and cholesterol profiles and hypocholesterolemic, atherogenic, and thrombogenic indices of table eggs in the retail market/Y.A. Attia, M.A. Al-Harhi [et al.] // Lipids Health Disease. — 2015. — Vol. 14. — P. 136–143.*
8. *Omega-3 Fatty Acids and Liver Disease/S. Lee, K.M. Gura, M. Puder // Hepatol. — 2007. — Vol. 45. — No. 4. — P. 841–845.*
9. *Oxidation low density lipoprotein and its Pathological Consequence/S. Pourmolaei, C.J. M. D'Souza // My SCI. — Vol. 6. — No. 1–2. — P. 42–49.*
10. *Взаимодействие макрофагов с аутоиммунным комплексом липопротеид — анти тело/А.Д. Денисенко, А.Г. Виноградов,*

- В.А. Нагорнев и др. // Иммунология. — 1989. — № 2 — С. 32–35.
11. *Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения*/А.Н. Климов, Н.Г. Никуличева. — Изд-во «Питерком». — 1999. — 512 с.
 12. *Beyond cholesterol: Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity*/I. Steinberg [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1989.
 13. *Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B/G*. Brown [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1990.
 14. *О роли модифицированных аполипопротеидов в развитии воспаления у больных красным плоским лишаем с проявлениями на слизистой оболочке рта*/Э.Д. Сурдина, А.С. Симбирцев, А.В. Цимбалистов, М.Я. Малахова, А.И. Каспина, Е.А. Варюшина // Институт стоматологии. Часть I. — 2012. — № 1. — С. 60–61.
 15. *О роли модифицированных аполипопротеидов в развитии воспаления у больных красным плоским лишаем с проявлениями на слизистой оболочке рта*/Э.Д. Сурдина, А.С. Симбирцев, А.В. Цимбалистов, М.Я. Малахова, А.И. Каспина, Е.А. Варюшина // Институт стоматологии. Часть II. — 2012. — № 2. — С. 72–73.
 16. *Пат. 2494397*. Российская Федерация, МПК G01 N 33/48. Способ определения степени тяжести оксидативных изменений в слизистой оболочки рта у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта на фоне нарушений липидного обмена/Сурдина Э.Д., Цимбалистов А.В., Симбирцев А.С., Каспина А.И., Малахова М.Я., Варюшина Е.А.; заявл. 23.05.2012; опубл. 27.09.2013, Бюл. № 27. — 9 с.
 17. *Особенности нарушений липидного обмена у больных красным плоским лишаем слизистой оболочки рта*/Э.Д. Сурдина, И.В. Кручина-Богданов, А.В. Силин, М.Я. Малахова, Г.Г. Родионов, А.И. Каспина/Вестник СПб. Университета. — Сер. 11. — 2015. — № 4. — С. 147–157.
 18. *Пат. 2558048* Российская Федерация, МПК G 01 N 33/49. Способ определения вероятности прогрессирования клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта у больных с гиперхолестеринемией и гепатобилиарными расстройствами/Сурдина Э.Д., Силин А.В., Кручина-Богданов И.В., Малахова М.Я., Каспина А.И. заявл. 01.07.14; опубл. 27.07.15, Бюл. № 21. 16 с.
 19. *Dayrit F*. Lauric Acid is a Medium-Chain Fatty Acid, Coconut Oil is a Medium-Chain Triglyceride // Philippine J. Sci. — 2014. — Vol. 143. — No. 2. — P. 157–166.
 20. *Минифай Б.У.* Шоколад, конфеты, карамель и другие кондитерские изделия/Минифай Б.У.; перевод с английского под общ. науч. ред. Т.В. Савенковой. — СПб. — Профессия. — 2008. — 816 с.
 21. *Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4*/A.R. Weatherill, J. Y. Lee [et al.] // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — No. 9. — P. 5390–5397.
 22. *Simopoulos A.P*. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases // Biomedicine & Pharmacotherapy. — 2006. — Vol. 60. — P. 502–507.
 23. *Calder P.C*. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes // Nutrients. — 2010. — No. 2. — P. 355–374.
 24. *Hirai A*. Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese/A. Hirai, T. Hamazaki [et al.] // J. Lancet. — 1982.
 25. *Zhao L*. Differential Modulation of Nods Signaling Pathways by Fatty Acids in Human Colonic Epithelial HCT 116 Cells/L. Zhao, M.-J. Kwon [et al.] // J. Biol. Chem. — 2007. — 282. — P. 11618–11628.
 26. *Симбирцев А.С.* Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский Академический Журнал. — 2013. — Т. 13. — № 3. — С. 18–41.

Э.Д. Сурдина

Тел.: +7 (921) 931–12–33

E-mail: Elina.Surdina@szgmu.ru

ORAL LICHEN PLANUS: CORRELATION BETWEEN OXIDATIVE CHANGES IN BUCCAL MUCOSA AND ALTERATIONS IN FREE FATTY ACID COMPOSITION OF THE PATIENT'S BLOOD

*E. D. Surdina¹, A. S. Simbirtsev², I. V. Kruchina-Bogdanov³, A. V. Silin¹,
S. L. Plavinsky¹, M. Ya. Malakhov¹, A. I. Kaspina¹*

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

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint-Petersburg, Russia

³ ООО «АМТ», Saint-Petersburg, Russia

Oral lichen planus (OLP) is an autoimmune disease of unclear etiology. Statistics of observations allowed authors to associate this pathology with an increase in LDL cholesterol in patients with hepatobiliary disorders. GLC analysis of blood plasma in patients with different forms of OLP revealed alterations in composition of free fatty acids in the form of raising the lauric acid levels and lowering eicosapentaenoic acid («omega-3») ratio to lauric and linoleic («omega-6») acids. In the oral mucosa of OLP were detected oxidative changes, identified through presence of macrophages CD68 tied with apolipoprotein B in low density lipoproteids (LDL). Correlations can be observed between forms and severity of the disease, free fatty acid composition of blood, level of the modified LDL apolipoprotein B and oxidative changes in the buccal mucosa.

Keywords: oral lichen planus, oxidative changes, hypercholesterolemia, LDL cholesterol, hepatobiliary disorders, free fatty acids, lauric acid, eicosapentaenoic acid, linoleic acid, macrophage CD68, apolipoprotein B.

E. D. Surdina

Phone: +7 (921) 931–12–33

E-mail: Elina.Surdina@szgmu.ru

УДК: 616.12-008.331.1:611.842:611.127

СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ ГЛАЗНОГО ДНА, МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Матвиевская Е. Н., Колбасников С. В.

Тверской ГМУ, Тверь, Россия

Целью работы явилось изучение изменения сосудов глазного дна, миокарда левого желудочка и жесткости сосудистой стенки у больных АГ с гиперурикемией. 80 больных АГ 2 стадии были рандомизированы по уровню мочевого кислоты сыворотки крови. В ходе общеклинического обследования у больных АГ с гиперурикемией установлено нарастание жалоб церебрального характера ($p < 0,001$); по данным электрокардиографии отмечалось увеличение индекса Соколова-Лайона ($p < 0,005$); прямая офтальмоскопия выявила преобладание гипертонического ангиосклероза, при ангиосканировании были найдены высокосignимые статистические различия показателей фотоплатизмометрии RI, AIP ($p < 0,05$), проба с реактивной гиперемией показала выраженную эндотелиальную дисфункцию. Выводы: у больных АГ с гиперурикемией нарастают жалобы церебрального характера, определяется ангиопатия сетчатки, гипертрофия левого желудочка, изменение жесткости сосудистой стенки и нарушение функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, ангиопатия сетчатки, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Распространенность гиперурикемии и связанные с ней сопутствующие заболевания возрастает в последние десятилетия [1] и представляет большой интерес для науки и практического здравоохранения [2]. Высокий уровень мочевого кислоты входит в структуру метаболического синдрома [3], выявляется у 25–50% больных артериальной гипертензией (АГ) [4] и рассматривается как значимый фактор ее прогрессирования [5]. Так, число лиц с повышенным уровнем мочевого кислоты сыворотки крови увеличилось втрое в течение последних десяти лет. У части лиц прогрессирует подагра, у остальных состояние протекает «бессимптомно» — без типичных болевых приступов. Мочевая кислота в таком случае может выступать как активный метаболит в отношении прогрессирования АГ [6]. При этом клинико-функциональные изменения сердечнососудистой системы у больных АГ с гиперурикемией, находящиеся на диспансерном учете у врача общей практики, изучены недостаточно и представляют собой большую актуальность.

Цель. Изучить изменения сосудов глазного дна, миокарда левого желудочка и жесткость сосудистой стенки у больных АГ с гиперурикемией.

Материалы и методы. Проведено сплошное одномоментное исследование. обследо-

вано 80 больных (мужчин 17, женщин 63, возраст $62 \pm 1,3$ года) с артериальной гипертензией 2 стадии, находившихся на диспансерном наблюдении и лечении у врача общей практики, работающего в сельской местности. Критерии отбора: наличие АГ 2 стадии. Критерии исключения: наличие аритмий различного генеза, сахарного диабета, патологии почек, а также прием препаратов, оказывающих существенное влияние на обмен мочевого кислоты в течение последних 3-х месяцев.

Больные были рандомизированы по уровню мочевого кислоты на 2 группы: 1-ю (контрольная) составили 48 больных (10 мужчин, 38 женщин; возраст $62 \pm 1,2$ года) АГ с нормальным уровнем мочевого кислоты; 2-ю (основная) представили 32 больных (7 мужчин, 25 женщин; возраст $62 \pm 1,5$ года) АГ с гиперурикемией (уровень мочевого кислоты 360 мкмоль/л и более, согласно рекомендациям Российского общества по Артериальной гипертензии [7]).

Всем больным проводилась антропометрия с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Согласно классификации ВОЗ (1997 г.), значение ИМТ менее $24,9 \text{ кг/см}^2$ соответствовало нормальной массе тела, $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/см}^2$ свидетельствовало об избыточной массе тела; $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/см}^2$ — ожирение I степени; $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/см}^2$ — II степени; более 40 кг/см^2 — III степени [8]. Абдоминальное ожирение диагностировалось

при окружности талии (ОТ) у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см [9].

Определение уровня глюкозы, мочевой кислоты и холестерина сыворотки крови осуществлялось с помощью аппарата Easy Touch® GCU (Bioptik Technology, Inc., Тайвань). Исследование проводилось утром натощак. Пациенты с показателями гликемии отличными от нормальных исключались из исследования, направлялись для углубленного обследования с целью выявления нарушений углеводного обмена. Лица, с повышенным уровнем мочевой кислоты, направлялись на лабораторное подтверждение полученных результатов. Гиперхолестеринемия диагностировалась у лиц с уровнем холестерина более 5,0 ммоль/л [10].

Кроме общеклинического обследования (сбор жалоб, анамнеза заболевания, пальпация, перкуссия, аускультация, исследования по органам и системам), больным предлагался опросник для определения физической активности, составленный на основе материалов International Physical Activity Study [11]. Гиподинамия распознавалась при сумме баллов менее 14 для лиц среднего возраста; для лиц пожилого возраста — менее 7.

Проводилось электрокардиографическое исследование в покое при помощи 12-канального аппарата Heart Screen 80 D (INNOMEDMEDICAL Inc., Венгрия). Гипертрофия миокарда левого желудочка выявлялась при помощи индекса Соколова-Лайона — $SV1+RV5/V6 > 37$ мм [9].

Состояние сосудов глазного дна оценивалось методом прямой офтальмоскопии с помощью офтальмоскопа фиброоптического К 180 (Heine Optotechnik GmbH & Co. KG, Германия) в затемненном помещении без использования препаратов, расширяющих зрачок. Для оценки выраженности изменений сосудов глазного дна использовалась классификация по М. Л. Краснову [12].

На глазном дне при гипертонической ангиопатии определялись расширенные, извитые вены, мелкие сосуды, артерии могли быть не изменены. Допускались симптом Гвиста — штопорообразная извилистость мелких венозных стволиков в макулярной области; легкая гиперемия диска зрительного нерва, единичные точечные кровоизлияния.

В случае диагностики гипертонического ангиосклероза дополнительно к описанным явлениям отмечалось утолщение стенок артерий, появление вдоль них неравномерного светового рефлекса, симптом медной и серебряной проволоки, симптом артериовенозного перекрестка.

Гипертоническая ретинопатия сопровождается, кроме описанных изменений, поражением ткани сетчатки. В ней появляются очаговые помутнения и кровоизлияния. Преимущественно в области пятна обнаруживаются беловатые и желтоватые очаги, а также плазморрагии, образующие фигуру полной или неполной звезды или расположенные в виде кольца. Может встречаться дисковидный макулярный отек сетчатки. Пациенты могут отмечать снижение остроты зрения в последнее время (отчетный период 1 год).

Жесткость сосудистой стенки изучалась фотоплетизмографическим методом (рис. 1) с использованием аппарата АнгиоСкан-01 (АнгиоСкан-Электроникс, Россия) в утренние часы в тихом затемненном помещении, строго натощак; перед процедурой пациенты не курили и не употребляли чай, кофе [13]. На основании контурного анализа полученной фотоплетизмограммы оценивались: индекс жесткости (SI, м/с), индекс отражения (RI, %), индекс аугментации (Alp 75, %), нормализованный для частоты пульса (ЧП=75). Для оценки эндотелиальной дисфункции проводилась проба с реактивной гиперемией с расчетом индекса окклюзии по амплитуде (ИОА, %) и сдвига фаз (СФ, мс) между каналами [14].

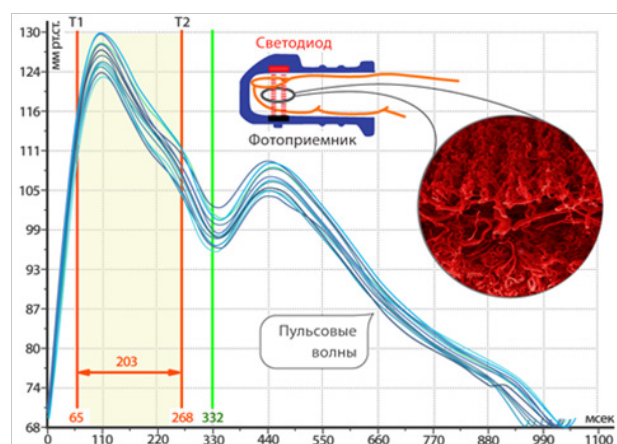


Рис. 1 Схематическое изображение оптического сенсора, установленного на концевой фаланге пальца

Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета.

Результаты полученных данных обрабатывались в программах Excel, медицинская статистика — *per4windows*, программа статистической обработки IBM SPSSv.22. [15]. При обработке данных для количественных признаков рассчитывалось среднее арифметическое значение и стандартная ошибка средней ($M \pm m$), для качественных — выборочная доля (P) и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Влияние группирующего фактора на количественные признаки оценивалось с помощью χ^2 . В случае статистически значимого влияния группирующего фактора на результирующий признак межгрупповые значения средних оценивались по методу Ньюмена-Кейлса, а выборочных долей по методу угловой трансформации Фишера с внесением поправки Бонферрони. Для выявления взаимосвязи между количественными признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент корреляции рангов Спирмена. Уровни максимально допустимой α -ошибки 0,05; β -ошибки 0,2 [16].

Результаты. Среди больных 1-ой группы нормальная масса тела была у 27 человек (55%), избыточная масса тела регистрировалась у 21 больного (45%); ИМТ составил $27,97 \pm 0,7$ кг/м²; ОТ у мужчин — $80 \pm 4,6$ см, у женщин — $85 \pm 2,7$ см. Гиперхолестеринемия встречалась у 34 больных (70%); гиподинамия — у 40 человек (85%). Среди жалоб преобладали быстрая утомляемость (34; 72% больных) и периодические головные боли (34; 72%), реже головокружение (24; 51%), шум в ушах (26; 55%), шаткость походки (17; 37%), снижение остроты зрения (23; 48%), снижение остроты слуха (11; 24%), ухудшение памяти (27; 55%). Среднее количество жалоб на одного пациента составило $4,2 \pm 0,4$. Уровень урикемии был $325,6 \pm 7,7$ мкмоль/л согласно данным прибора Easy Touch® GCU. По данным электрокардиографии признаки гипертрофии миокарда левого желудочка выявлялись у 14 человек (31%), индекс Соколова-Лайона составил $35,5 \pm 0,6$ мм. Патологи сосудов глазного дна выявлялась у всех обследованных. Так

признаки гипертонической ангиопатии сетчатки регистрировались у 17 (37,5%) пациентов, а гипертонический ангиосклероз — у 31 (62,5%).

По данным контурного анализа фотоплетизмограммы SI составил $8 \pm 0,2$ м/с; RI — $36,6 \pm 3,4$ %; Alp_{75} — $16,5 \pm 2,1$ %. Показатели окклюзионной пробы ИОА — $1,6 \pm 0,1$ %, сдвиг фаз — $7,3 \pm 1,4$ мс.

Таким образом, у больных АГ с нормальным уровнем мочевой кислоты при наличии умеренных жалоб церебрального характера чаще выявляются такие факторы риска, как гиподинамия, гиперхолестеринемия и избыточная масса тела, которые сочетаются с изменениями сосудов глазного дна, повышенной жесткостью сосудистой стенки и умеренной эндотелиальной дисфункцией.

Среди больных 2-ой группы, в отличие от 1-ой группы, избыточная масса тела выявлялась у 6 (20%) человек, ожирение 1 степени — у 24 (75%), 2-ой степени — у 2 (5%) пациентов; ИМТ составил $32,7 \pm 1,3$ кг/м² ($p < 0,001$); ОТ у мужчин — $105,0 \pm 14,1$ см ($p < 0,001$), у женщин — $99,6 \pm 3,2$ см ($p < 0,001$). Гиподинамия выявлялась у 28 (90%) человек, гиперхолестеринемия — 24 (75%). Отмечалось прогрессирование жалоб церебрального характера. Так, головокружение регистрировалось у 19 (61%) больных, шум в ушах — у 26 (83%), быстрая утомляемость — у 28 (88%), шаткость походки — у 17 (55%), снижение остроты зрения — у 19 (61%), снижение остроты слуха — у 14 (44%), ухудшение памяти — у 7 (72%) обследованных. Среднее количество жалоб на одного пациента — $5,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Уровень урикемии по данным прибора Easy Touch® GCU $381,2 \pm 4,9$ мкмоль/л. Показатель мочевой кислоты сыворотки крови по данным биохимического анализа составил $384,8 \pm 4,7$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка выявлялись чаще (27; 87%), индекс Соколова-Лайона составил $39,0 \pm 0,45$ мм ($p < 0,005$). Изменения на глазном дне были более выражены, чем среди больных 1 группы. Так, гипертоническая ангиопатия сетчатки определялась только у 2 (6,5%) больных, а гипертонический ангиосклероз — 28 (87%), гипертоническая ретинопатия — у 2 (6,5%) обследованных (рис. 2)

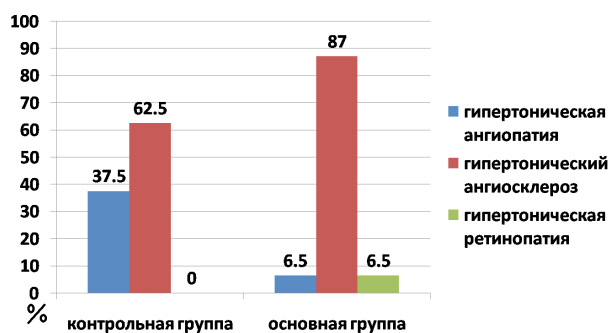


Рис. 2. Состояние сосудов глазного дна у больных АГ

По данным контурного анализа фотоплатизмограммы SI составил $7,7 \pm 0,2$ м/с; RI — $32,2 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$); $Alp75 - 14,5 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) (рис. 3). Показатели окклюзионной пробы ИОА составил $1,6 \pm 0,2\%$, сдвиг фаз — $5,9 \pm 1,2$ мс, что свидетельствует о значительном повышении жесткости сосудистой стенки и выраженной дисфункции эндотелия.

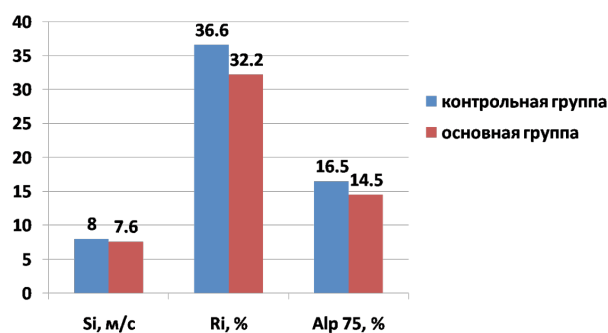


Рис. 3. Данные контурного анализа пульсовой волны у больных артериальной гипертензией

При проведении корреляционного анализа нами была установлена положительная умеренная коррелятивная связь между ОТ, ИМТ, индексом Соколова-Лайона и уровнем урикемии ($r = 0,46$; $r = 0,43$; $r = 0,45$, соответственно).

Обсуждение: по данным нашего исследования гиперурикемия встречалась у 40% больных АГ. При этом следует отметить, что процент распространенности нарушения пуринового обмена в сторону повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в популяции больных АГ может отличаться от наших данных ввиду используемых нами критериев отбора пациентов. Так, значительная часть больных с гиперурикемией была исключена из исследования на этапе формирования выборки из-за наличия сахарного диабета, патологии почек, а также исключались больные ревма-

тоидным артритом, которые получали глюкокортикостероиды (преднизолон) в составе базисной терапии последние 3 месяца.

У больных АГ с гиперурикемией статистически значимо был выше ИМТ ($p < 0,01$), и чаще встречались жалобы церебрального характера ($p < 0,001$). Гипертрофия миокарда левого желудочка, по данным ЭКГ, чаще регистрировалась в группе больных АГ с гиперурикемией, при этом индекс Соколова-Лайона достоверно был выше ($p < 0,005$), чем у больных с нормальным уровнем мочевой кислоты. У всех обследуемых определялись гипертонические изменения сосудов глазного дна, однако у больных АГ с гиперурикемией ангиопатия сетчатки носила более прогрессивный характер. Индекс жесткости сосудистой стенки (SI) изменялся в обеих группах без статистически значимых отличий, при этом показатели RI и $Alp75$ у больных АГ с гиперурикемией оказались выше, чем у больных АГ с нормальными показателями мочевой кислоты ($p < 0,05$). Кроме того, по данным окклюзионной пробы, у больных АГ с повышенным уровнем урикемии регистрировалась выраженная эндотелиальная дисфункция.

Выводы: у больных АГ гиперурикемия чаще сочетается с ожирением, гиперхолестеринемией, гиподинамией, сопровождается выраженными изменениями сосудов глазного дна, гипертрофией миокарда левого желудочка, эндотелиальной дисфункцией и значительным нарушением эласто-тонических свойств сосудистой стенки, что необходимо учитывать в процессе диспансерного наблюдения и при проведении лечебных мероприятий.

Литература:

1. Andia I., Rubio-Azpeitia E., Maffulli N. Angiogenic and innate immune responses triggered by PRP in tendon cells are not modified by hyperuricemia. // *Muscles Ligaments Tendons J.* — 2014. — Jul-Sep. — Vol. 4 (3). — P. 292–297.
2. Andia I., Sanchez M., and Maffulli N. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. // *Expert Opinion on Biological Therapy.* — 2010. — № 10. — P. 1415–1426.
3. Oh J.-S., Choi W.-J., Lee M.-K., Han S.-W., Song S.-H., Yun J.-W., & Han S.-H. The association between shift work and hyperurice-

- mia in steelmaking male workers. // *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. — 2014. — P. 26.
4. *Laura Billiet, Sarah Doaty, [...], and Manuel T. Velasquez* Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome. // *ISRN Rheumatol*. — 2014. — P. 852–954.
 5. *Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями* // *Кардиологический вестник*. — 2014. — № 1. — том XX (XXII) — С. 28.
 6. *Sandra N Ofori, Osaretin J Odia* Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. // *Vasc Health Risk Manag*. — 2014. — Vol. 10. — P. 253–261.
 7. *Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями* // *Кардиологический вестник*. — 2014. — № 1. — том XX (XXII) — С. 19.
 8. *Самородская И. В.* Индекс массы тела и парадокс ожирения. // *Российский медицинский журнал*. — 2014. — № 2. — С. 170.
 9. *Рекомендации ЕОАГ/ЕОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013* // *Journal of Hypertension*. — 2013. — № 7. — С. 1–92.
 10. *Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др.* Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. // *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. — 2014. — № 6. — С. 4–11.
 11. *Eckert, K. G., & Lange, M. A. (2015).* Comparison of physical activity questionnaires for the elderly with the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) — an analysis of content. // *BMC Public Health*. — 2015. — Vol. 15. — P. 249.
 12. *Игнатьев Д.* Сетчатка при артериальной гипертензии. Что должен знать кардиолог? // *medicinereview*. — 2008. — № 3. — С. 52–56.
 13. *Мельникова А. А., Колбасников С. В., Мокунин А. А.* Динамика жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с избыточной массой тела в зависимости от типа физической нагрузки. // *Врач-аспирант*. — 2013. — № 2.2. (57). — С. 315–320.
 14. *АнгиоСкан-01* Диагностический комплекс для анализа состояния сердечнососудистой системы. Руководство пользователя, ООО «Ангио Скан Электроникс», 2012. — 119 с.
 15. *Наследов А.* SPSS 19: Профессиональный статистический анализ данных. — Питер, 2011. — С. 20–340.
 16. *Стентон Гланц* Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, Москва, 1999, электронная книга, 402 с.

89201574271

E-mail: e.matvievskaia@list.ru

STATE OF THE EYE-GROUND VESSELS, THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM AND VASCULAR STIFFNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH HYPERURICEMIA

The aim of this study was to investigate state of the eye-ground vessels, the left ventricular myocardium and vascular stiffness in hypertensive patients with hyperuricemia. 80 patients with stage 2 hypertension were randomized according to the level of uric acid in the blood serum. In hypertensive patients with hyperuricaemia was increase frequency of cerebral complaints ($p < 0.001$); according electrocardiography showed an increase of the index of the Sokolov-Lyons ($p < 0.005$); direct ophthalmoscopy revealed a high prevalence of hypertensive angiosclerosis, when angioscanning were found highly significant statistical differences in the rate of photoplethysmogram RI, Alp ($p < 0.05$), the sample with reactive hyperemia showed significant endothelial dysfunction. Conclusions: In hypertensive patients with hyperuricemia, we observed increased frequency of cerebral complaints, retinal angiopathy, left ventricular hypertrophy, increased vascular stiffness and endothelial dysfunction.

Key words: arterial hypertension, hyperuricemia, retinal angiopathy, endothelial dysfunction.

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА И ВАРИАНТА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Г.А. Усенко¹, Д.В. Васендин^{1,2}, А.Г. Усенко³

¹Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

²Сибирский государственный университет геосистем и технологий, Новосибирск, Россия

³Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн, Новосибирск, Россия

Установлено, что у больных артериальной гипертензией плотность мембран эритроцитов и содержание магния в крови снижается, а гемолиз эритроцитов, содержание непрямого билирубина и магния в моче и доля лиц с осложнениями артериальной гипертензии повышается в последовательном ряду: высоко- и низкотревожные холерики — сангвиники — флегматики — меланхолики. Группами риска тяжелого течения артериальной гипертензии и низкого содержания магния в крови явились высокотревожные флегматики и меланхолики. В отличие от эмпирической антигипертензивной терапии, лечение, направленное на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов, сочеталось с приближением содержания магния и значений изученных показателей к таковым у высоко- и низкотревожных здоровых лиц соответствующего темперамента и снижением в 2 раза доли лиц с осложнениями артериальной гипертензии.

Ключевые слова: гипертония, магний, темперамент, антигипертензивная терапия, психосоматический статус, тревожность, депрессивность.

Список сокращений: ВТ — высокотревожные лица, Mg — магний, М — меланхолики, НТ — низкотревожные лица, С — сангвиники, Ф — флегматики, Х — холерики, Эр — эритроцит

Введение

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца занимают лидирующие позиции по инвалидизации и смертности трудоспособного населения [1]. Дефицит магния (Mg) в клетках организма, крови и эритроцитах может играть ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [2–4]. В этой связи Mg по его важности в поддержании гомеостаза стоит в одном ряду с натрием, калием и кальцием. Но у пациентов с различным психосоматическим статусом течение гипертонической болезни не одинаковое, что требует индивидуального подхода в купировании проявлений заболевания [5, 6].

Цель работы: выявить и оценить особенности содержания Mg в организме больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматических особенностей пациентов и применяемого варианта антигипертензивной терапии, что даст возможность из двух

ее вариантов — эмпирической и целенаправленной на блокирование психосоматических особенностей пациентов — выбрать наиболее соответствующий профилактике дефицита Mg в Эр у больных АГ-II мужчин с различным темпераментом и уровнем тревожности.

Материалы и методы

В период с 1999 по 2014 г. в условиях поликлиник обследовано 848 инженерно-технических работников мужчин, в возрасте 44–62 лет (в среднем $54 \pm 1,8$ лет), у которых выявлена гипертоническая болезнь в стадии II (ГБ-II, степень 2, риск 3). Длительность заболевания в среднем $11,6 \pm 1,4$ лет. Наличие эссенциальной артериальной гипертензии устанавливали по критериям изложенным в [7, 8]. У обследованных отсутствовали проявления сопутствующей патологии. Контролем служили 422 здоровых мужчин, совместимых по основным антропо-социальным показателям. Все исследования проводили с 8.00 до 10.00

утра, натошак. Превалирующий темперамент — холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и меланхолический (М) — определяли с использованием психологического теста Дж. Айзенка и А. Белова [9] путем 3-кратного тестирования до лечения (0) и через 3, 6, 9 и 12 и 18 месяцев проведения антигипертензивной терапии. Прямой аналогии с личностью типа «А», «Б» или «Д» не найдено [10]. Величину реактивной и личностной тревожности определяли при помощи теста Ч. Спилбергера в модификации Ю. Ханина [11]. К низкотривожным (НТ) отнесены лица, набравшие $32,0 \pm 0,6$ балла, к высокотривожным (ВТ) — от $42,8 \pm 0,4$ балла и выше. Уровень депрессивности определяли по методике Э. Ахметжанова [12], где легкая степень депрессии отмечена только у ВТ/Ф и М. По заключению психоневрологов, последние в стационарном лечении не нуждались. ВТ/Х и С назначали анксиолитик (в 96% случаев сибазон по 2,5 мг утром и на ночь), а ВТ/Ф и М — антидепрессант (в 96% случаев коаксил по 12,5 мг утром и на ночь). Сибазон и коаксил водителями и НТ лицам не показаны. Превалирование активности симпатического или парасимпатического отдела вегетативной нервной системы определяли по вегетативному индексу Кердо:

$$ВИ = (1 - Д/ЧСС \times 100),$$

где ВИ — вегетативный индекс,

Д — величина диастолического давления,

ЧСС — частота сердечных сокращений

в 1 мин.

При полном вегетативном равновесии в сердечно-сосудистой системе $ВИ=0$. Положительный коэффициент свидетельствует о преобладании симпатических влияний, а отрицательное числовое значение — о повышенном парасимпатическом тоне [13]. Содержание Mg в Эр, сыворотке крови и моче определяли по методу Gindler, Heth, Khayam-Bashi с использованием биохимических реактивов R1, R2, R3, R4, R5 фирмы «BIOLABO» (Франция). Калмагит (металлохромный индикатор) образует окрашенное комплексное соединение с Mg в среде основания. Концентрация Mg, которую определяли в суточной моче, позволяет оценить количество теряемого микроэлемента ежедневно. Перед сбором суточной пробы прекращался приём мочегонных препаратов [14]. Извест-

но, что кости и мышцы — основное депо Mg в организме, а кровь служит его переносчиком между тканями, поддерживая баланс магния между Эр ($0,5-1,0$ ммоль/л), плазмой крови ($0,7-1,2$ ммоль/л) и клетками организма [15]. Определяли содержание Mg в Эр, устойчивость Эр к осмотическому шоку в гипотонической среде, а о величине внутрисосудистого гемолиза Эр судили по содержанию непрямого билирубина [14]. При снижении резистентности Эр и содержания Mg в сыворотке крови, но повышении его в моче, можно было судить о том, что снижение плотности мембран Эр (клеток организма, по [16]) способствует «потере» Mg с мочой. Об эффективности вышеуказанных вариантов антигипертензивной терапии судили по степени приближения содержания Mg в сыворотке крови и в моче к таковым у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента, а также более низкой доле (%) лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и /или острый инфаркт миокарда. Обоснование вариантов антигипертензивной терапии. Врачами поликлиник для лечения артериальной гипертензии назначались 6 групп препаратов согласно требованиям приказа № 254 Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 г. [17]. Однако анализ эффективности проводимого лечения показал, что число случаев осложнений в группах с превалированием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у ВТ/Х и С, получавших β-адреноблокаторы и диуретик, и ВТ/Ф и М с превалирующей активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (по альдостерону) и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, получавших ингибиторы ангиотензиопреобразующего фермента + диуретик, оказалось ниже, чем в группах, получавших эмпирическую антигипертензивную терапию, при которой препараты и дозы те же, но Х и С принимали ингибитор ангиотензиопреобразующего фермента+диуретик, а Ф и М — β-адреноблокатор + диуретик. Таким образом, в основной группе ВТ/Х и ВТ/С — пациенты ввиду симпатикотонии получали β-адреноблокатор, в 96% — метопролол (ВТ/Х и С по 200 мг/сут, а НТ/Х и С по 100 мг/сут.) и диуретик (гидрохлоротиазид): ВТ/Х и С по 25 мг/сут, а НТ/Х и С по 12,5 мг/сут. У ВТ (НТ)/Ф и ВТ (НТ)/М также основ-

ной группы содержание альдостерона было выше, а кортизола ниже, чем у ВТ (НТ)/Х и ВТ (НТ) С. Это расценено как превалирование активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (по альдостерону) у Ф и М по сравнению с Х и С [13]. Поэтому ВТ/Ф и М получали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, в 96% эналаприл по 20 мг/сут. (в 4% случаев его аналоги) + верошпирон по 100–200 мг/сут. (в 75% случаев), поскольку содержания калия в крови у них было ниже, чем у Х и С. НТ/Ф и М получали эналаприл по 10 мг/сут. + гидрохлоротиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все обследованные получали панангин по 2 таб./сут. и кардиомагнил по 1 таб./сут. Пациенты групп сравнения получали те же препараты и в тех же дозировках, но Х и С принимали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, а Ф и М – β -адреноблокатор.

Полученные результаты учитывали через 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев проведения антигипертензивной терапии и обрабатывали методами вариационной статистики ($M \pm m$) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 7.0» и параметрического t – критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. В рамках статьи представлены данные до лечения (0), а также через 12 и 18 месяцев лечения. Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинской декларации по обследованию и лечению людей и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета от 20 ноября 2009 г., протокол № 18.

Результаты и их обсуждение

Как показало наше исследование, у Х и С превалировала активность симпатического, а у Ф и М парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [13]. У пациентов, причем не зависимо от варианта антигипертензивной терапии, содержание Mg в Эр и плазме крови достоверно снижалось, а в моче повышалось в «темпераментальном» ряду от Х к М пациентам: ВТ (НТ)/Х – С – Ф – М.

Аналогичная картина наблюдалась и в группе здоровых лиц. У ВТ-обследованных содержание Mg в Эр и плазме крови было ниже, а в моче достоверно выше, чем у НТ-лиц. Кроме того, у ВТ (НТ) – пациентов на фоне проведения эмпирической антигипертензив-

ной терапии содержание Mg в Эр и плазме крови было ниже, а в моче достоверно выше, чем у здоровых ВТ (НТ) лиц соответствующего темперамента. На фоне же терапии, направленной на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов, различия по указанным показателям оказались таковыми, что достигнуты значения, наблюдаемые у ВТ (НТ) здоровых лиц равного темперамента (табл. 1, 2). Следует отметить, что у ВТ/Ф и М самое низкое содержание Mg в крови сочеталось с депрессивностью лёгкой степени невrogenного характера [13]. Согласно данным некоторых авторов, с повышением содержания Эр плотность их мембран снижается [16]. Близкий результат получен в настоящем исследовании, где с повышением содержания Эр в «темпераментальном» ряду от Х к М: ВТ (НТ)/Х – С – Ф – М сочеталось снижение максимальной резистентности Эр к осмотическому шоку и снижением содержания Mg в Эр с повышением его концентрации в моче (табл. 2). Эти различия сочетались с повышением содержания непрямого билирубина в сыворотке крови в той же последовательности, что и Эр, как показателя внутрисосудистого гемолиза. У ВТ содержание Эр, непрямого билирубина были выше, а резистентность Эр ниже, чем у НТ лиц соответствующего темперамента. С другой стороны, у ВТ (НТ) пациентов на фоне эмпирической терапии содержание Эр и непрямого билирубина было выше, а резистентность Эр ниже, чем у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующего темперамента. На фоне же целенаправленной антигипертензивной терапии указанные выше различия по изучаемым показателям со здоровыми лицами оценены в виде выраженной тенденции (табл. 1, 2). Полученные данные свидетельствовали о том, что с повышением содержания Эр в темпераментальном ряду от Х к М (Х – С – Ф – М), плотность Эр мембран (клеток организма) снижалась (по максимальной резистентности), уровень внутрисосудистого гемолиза (по непрямому билирубину) повышался, особенно у ВТ/М и Ф на фоне проведения эмпирической антигипертензивной терапии. Со снижением плотности мембран Эр сочеталось снижение содержания Mg в Эр и плазме крови, но повышение Mg в моче. То есть от Х к М процесс «потери» магния усиливался, особенно у ВТ/Ф и М.

Таблица 1

Содержание Mg в плазме крови (ммоль/л) и Эр (ммоль/л) у больных через 12 и 18 месяцев проведения эмпирической (Э) и целенаправленной (Ц) антигипертензивной терапии (АГТ) за период исследования с 1999 по 2014 гг. ($p < 0,05$)

	АГТ	Высокотревожные					
		0 мес.	12 мес.	18 мес.	Здоровые		
Содержание Mg в плазме крови, ммоль/л	Х	Э, 50	0,98±0,02*	1,02±0,02*	1,03±0,02*	1,16±0,02, *50	
		Ц, 50		1,14±0,02*	1,18±0,02*		
	С	Э, 52	0,89±0,02*	0,96±0,02*	0,98±0,01*	1,04±0,03, *51	
		Ц, 54		1,03±0,02*	1,05±0,02*		
	Ф	Э, 58	0,80±0,02*	0,86±0,02*	0,89±0,01*	0,92±0,03, *60	
		Ц, 61		0,94±0,02*	0,96±0,02*		
	М	Э, 50	0,68±0,02*	0,72±0,02*	0,74±0,01*	0,80±0,03, *50	
		Ц, 50		0,84±0,02*	0,87±0,02*		
Содержание Mg в Эр, ммоль/л	Х	Э	1,85±0,03*	1,94±0,04*	1,98±0,03*	2,27±0,06	
		Ц		2,17±0,04*	2,25±0,05		
	С	Э	1,65±0,05	1,82±0,03*	1,86±0,04*	2,03±0,05	
		Ц		1,96±0,03*	2,02±0,04*		
	Ф	Э	1,50±0,03*	1,63±0,04*	1,72±0,03*	1,92±0,03*	
		Ц		1,79±0,03*	1,88±0,04*		
	М	Э	1,29±0,04*	1,37±0,03*	1,43±0,04*	1,73±0,04*	
		Ц		1,62±0,04	1,68±0,05		
		АГТ	Низкотревожные				
			0 мес.	12 мес.	18 мес.	Здоровые	
	Содержание Mg в плазме крови, ммоль/л	Х	Э, 50	1,09±0,02*	1,17±0,02*	1,28±0,02*	1,44±0,03, *50
			Ц, 52		1,36±0,01*	1,42±0,02*	
С		Э, 54	1,00±0,02*	1,18±0,02*	1,27±0,02*	1,24±0,03, *51	
		Ц, 52		1,29±0,01*	1,38±0,02*		
Ф		Э, 61	0,97±0,02*	1,02±0,02*	1,07±0,02*	1,08±0,03, *60	
		Ц, 56		1,12±0,01*	1,18±0,02*		
М		Э, 50	0,82±0,02*	0,91±0,02*	0,96±0,02*	0,98±0,03, *50	
		Ц, 50		1,03±0,01*	1,07±0,02*		
Содержание Mg в Эр, ммоль/л	Х	Э	2,19±0,05	2,27±0,06	2,46±0,06	2,86±0,06	
		Ц		2,69±0,04*	2,80±0,05		
	С	Э	1,96±0,06	2,30±0,05	2,35±0,04*	2,55±0,05	
		Ц		2,53±0,06	2,73±0,07		
	Ф	Э	1,80±0,04*	1,92±0,06	2,02±0,05	2,32±0,06	
		Ц		2,22±0,05	2,30±0,04*		
	М	Э	1,61±0,06	1,78±0,06	1,83±0,06	2,04±0,05	
		Ц		1,99±0,06	2,02±0,05		

*Примечание (здесь и далее). В знаменателе указано число обследованных.

Содержание Эр в микролитре крови и магния в моче (ммоль/сут) у больных через 12 и 18 месяцев проведения эмпирической (Э) и целенаправленной (Ц) антигипертензивной терапии (АГТ) за период исследования с 1999 по 2014 гг. ($p < 0,05$)

	АГТ	Высокотревожные					
		0 мес.	12 мес.	18 мес.	Здоровые		
Содержание Mg в моче, ммоль/сут	Х	Э, 50	5,38±0,05	5,07±0,06	4,98±0,05	3,08±0,06	
		Ц, 50		4,36±0,04*	5,20±0,06		
	С	Э, 52	5,96±0,04*	5,49±0,06	5,08±0,06	3,47±0,07	
		Ц, 54		4,96±0,07	3,60±0,07		
	Ф	Э, 58	6,74±0,04*	6,46±0,07	5,98±0,07	3,82±0,06	
		Ц, 61		5,38±0,06	4,01±0,10		
	М	Э, 50	7,38±0,04*	7,01±0,06	6,57±0,06	4,96±0,06	
		Ц, 50		5,91±0,07	5,02±0,10		
Содержание Эр x 1012/л	Х	Э	4,08±0,02*	4,08±0,03*	4,05±0,02*	3,92±0,03*	
		Ц		4,06±0,03	3,96±0,03*		
	С	Э	4,22±0,03*	4,20±0,03*	4,16±0,04	4,05±0,03*	
		Ц		4,16±0,03	4,04±0,03*		
	Ф	Э	4,44±0,03*	4,44±0,02*	4,38±0,04	4,23±0,03*	
		Ц		4,32±0,03*	4,29±0,03*		
	М	Э	4,55±0,02*	4,47±0,05	4,46±0,03*	4,34±0,03*	
		Ц		4,40±0,03	4,35±0,07		
	Содержание Mg в моче, ммоль/сут	Х	Э, 50	3,84±0,06	3,62±0,05	3,38±0,05	2,67±0,05
			Ц, 52		3,22±0,06	2,80±0,08	
		С	Э, 54	4,25±0,04	4,04±0,05	3,84±0,06	3,03±0,06
			Ц, 52		3,79±0,06	3,20±0,07	
Ф		Э, 61	4,68±0,05	4,32±0,06	4,09±0,05	3,40±0,03	
		Ц, 56		3,92±0,07	3,40±0,07		
М		Э, 50	5,49±0,05	5,27±0,06	4,97±0,08	4,04±0,06	
		Ц, 50		4,76±0,07	3,95±0,10		
Содержание Эр x 1012/л		Х	Э	3,97±0,02	3,96±0,03	3,95±0,02	3,81±0,02*
			Ц		3,89±0,03*	3,84±0,03	
		С	Э	4,08±0,03*	4,06±0,02*	4,04±0,04	3,93±0,03
			Ц		3,96±0,03	3,94±0,03*	
	Ф	Э	4,19±0,03	4,17±0,02*	4,15±0,004	4,04±0,03*	
		Ц		4,07±0,03	4,04±0,03		
	М	Э	4,31±0,02*	4,27±0,05	4,26±0,03*	4,14±0,02	
		Ц		4,18±0,03*	4,15±0,07		

В практическом плане важно то, что на фоне эмпирической терапии значения со здоровыми ВТ (НТ) лицами не выравнивались, а на фоне направленной на купирование психосоматических особенностей пациентов выравнивались и достигали соответствующих значений у здоровых лиц.

Полученные различия не имели бы значения при равенстве доли лиц с осложнениями на фоне того или иного содержания Mg и используемых вариантов лечения. Доля лиц с осложнениями артериальной гипертензии увеличивалась в том же «темпераментальном» ряду, что и снижение плотности мембран Эр и концентрации Mg в крови.

Анализируя и сопоставляя долю лиц с осложнениями суммарно в группах симпатотоников (Х и С) к таковой в группах парасимпатотоников (Ф и М) с превалированием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (по альдостерону) [13], очевидно, что на фоне проведения эмпирического лечения у ВТ/Ф и М она оказалась достоверно выше в 2,3 раза, а в группах НТ-обследованных в 1,4 раза по сравнению с таковой на фоне проведения целенаправленной антигипертензивной терапии. Иными словами, на фоне проведения эмпирической терапии группа Ф и М пациентов (особенно ВТ) являются группами высокого риска осложнений артериальной гипертензии. Если же сравнивать долю лиц с осложнениями на фоне проведения целенаправленной антигипертензивной терапии, то эти различия равны 1,32 в ВТ-группах и 1,33 в НТ группах. Упрощенный расчет показал, что доля лиц с осложнениями в группах Х+С, принимавших эмпирическую терапию (36) к таковой на фоне целенаправленной (18) оказалась (36/18) в 2 раза ниже, а в группах Ф и М на фоне эмпирической (82) и на фоне целенаправленной терапии (25) (82/25) в 3,3 раза ниже.

Выводы

1. В условиях проведения антигипертензивной терапии содержание Эр увеличивалось, а плотность их мембран (по максимальной резистентности) снижалась, что сочеталось с повышением уровня внутрисосудистого гемолиза (по непрямому билирубину) и содержания Mg в моче в ряду от Х к М: ВТ (НТ)/Х — С — Ф — М, особенно у ВТ лиц, по сравнению с НТ.

2. Со снижением плотности мембран Эр связано снижение содержания Mg в Эр и плазме крови, но увеличение Mg в моче. Эти сдвиги сочетались с увеличением доли лиц с осложнениями артериальной гипертензии в «темпераментальном» ряду: ВТ (НТ)/Х — С — Ф — М, особенно у ВТ/Ф М. Суммарно доля лиц с осложнениями в группах ВТ/Ф и М (парасимпатотоников) (Ф+М) в 2,3 раза выше, чем такая же доля в группах ВТ симпатотоников Х и С (Х+С).
3. Из «темпераментальных» групп группа ВТ/Ф и М по содержанию Mg в крови и моче, а также доле лиц с осложнениями на фоне проведения эмпирической антигипертензивной терапии являются группами высокого риска тяжелого течения АГ-II.
4. В отличие от эмпирической, назначение лечения, направленного на купирование особенностей психосоматического статуса пациентов, позволило приблизить значения изучаемых показателей (в т.ч. по содержанию Mg в крови) к таковым у здоровых ВТ (НТ) лиц равного темперамента, что сочеталось с существенным снижением доли лиц с осложнениями в группах пациентов с различным темпераментом.

Литература

1. *Ощепкова Е.В.* Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология. — 2009. — Т. 49. — № 2. — С. 67–72.
2. *Громова О.А.* Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при наличии патологии / О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина, В.А. Семенов // Кардиология. — 2014. — Т. 54. — № 10. — С. 63–71.
3. *Ueshima K.* Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental and clinical evident // Magnes. Res. — 2005. — Vol. 18. — P. 275–284.
4. *Гогин Е.Е.* Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация и критерии // Терапевтический архив. — 2010. — Т. 82. — № 12. — С. 5–10.
5. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза.* Российские ре-

- комендации (IV пересмотр). — М. — Всероссийское научное общество кардиологов. — 2009.
6. *Диагностика* и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5–26.
 7. *Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации* (второй пересмотр). — М. — 2004.
 8. *Столяренко Л.Д.* Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии. — Ростов-на-Дону. — Феникс. — 1997. — 736 с.
 9. *Сумин А.Н.* Поведенческий тип личности «Д» (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. — 2010. — Т. 50. — № 10. — С. 66–73.
 10. *Ханин Ю.Л.* Исследование тревоги в спорте // Вопросы психологии. — 1978. — № 6. — С. 94–106.
 11. *Ахметжанов Э.Р.* Шкала депрессии. Психологические тесты. — М. — Лист. — 1996. — 320 с.
 12. *Усенко Г.А.* Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения/Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2015. — Т. 101. — № 1. — С. 123–133.
 13. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики. — М. — ГЭОТА. — 2007. — 800 с.
 14. *Chubakov V.* Disruption of TRPM6 gene causes hypomagnesaemia with secondary hypocalcaemia/V. Chubakov, S. Waldegger // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2004. — V. 101. — P. 2894–2899.
 15. *Клиорин А.И.* Функциональная неравнозначность эритроцитов/А.И. Клиорин, Л.А. Тиунов. — Л. — Наука. — 1974. — 312 с.
 16. *Приказ №254* Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертензией».

Д.В. Васендин

Тел.: +7 (913) 943–37–92

E-mail: vasendindv@gmail.com

Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г. Особенности содержания магния в организме больных артериальной гипертензией в зависимости от психосоматического статуса пациента и варианта антигипертензивной терапии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

THE CONTENT OF MAGNESIUM IN THE BODY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE PSYCHOSOMATIC STATUS OF THE PATIENT AND ALTERNATIVE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

G. A. Usenko¹, D. V. Vasendin^{1,2}, A. G. Usenko³

¹Novosibirsk state medical University, Novosibirsk, Russia

²Siberian state University geosystems and technology, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk regional hospital №2 of war veterans, Novosibirsk, Russia

It is established that in patients with arterial hypertension the density of the membranes of erythrocytes and the content of magnesium in the blood is reduced, and the hemolysis of red blood cells, the content of indirect bilirubin and magnesium in the urine and the percentage of persons with complications of hypertension is increased in sequence: high- and low-anxiety choleric — sanguine — phlegmatic — melancholic. Groups at risk of severe hypertension and low content of magnesium in the blood was high-anxiety phlegmatic and melancholic. Unlike empirical antihypertensive

therapy, treatment aimed at the relief features of the psychosomatic status of patients, combined with the approach of the magnesium content and values of the studied indices to those from high- and lowanxiety healthy individuals of appropriate temperament and decreased in 2 times the proportion of persons with complications of hypertension.

Key words: hypertension, magnesium, temperament, antihypertensive therapy, psychosomatic status, anxiety, depression.

Author

D. V. Vasendin

Phone: +7 (913) 943–37–92

E-mail: vasendindv@gmail.com

Usenko G. A., Vasendin D. V., Usenko A. G. The content of magnesium in the body patients with arterial hypertension depending on the psychosomatic status of the patient and alternative antihypertensive therapy // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ У ОПЕРАТОРОВ ГЛУБОКОВОДНЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ

А. В. Ильина^{1,2}, И. Л. Левковец², Н. Н. Богданов², И. А. Блощинский¹

¹ ЦП МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

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

Цель работы: определение особенностей вегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у операторов глубоководных технических средств в условиях повышенных психоэмоциональных нагрузок.

Обследовано 109 операторов мужского пола, в возрасте от 26 до 46 лет. Сформированы 3 группы согласно возрасту и стажу профессиональной деятельности. Проведен тест СМИЛ, кардиоритмография, аурикулярный криорефлексотест.

Выявлены отклонения от нормы вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Определено избыточное ВОД легких (7,9 у.ед.), кровоснабжения внутренних органов (5,2 у.ед.) и недостаточное ВОД коронарного кровоснабжения (-5,4 у.ед.). Методом ритмокардиографии выявлено преобладание парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Установлено, что специфические отклонения от нормы вегетативной регуляции сочетаются с наличием в психологическом статусе состояния тревожности.

Заключение: выявлены особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем у операторов в условиях высокого психоэмоционального напряжения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, дыхательная система, тревожность, операторы глубоководных технических средств, вегетативные нарушения, психологическое состояние, аурикулярный криорефлексотест, кардиоритмография.

Введение

В настоящее время активно ведется исследование функционального состояния внутренних органов у операторов глубоководных технических средств. В исследованиях некоторых авторов было установлено сочетание фобического беспокойства с нарушением сердечного автономного контроля и увеличением риска сердечно-сосудистой патологии [9]. Согласно другим данным, при длительном психоэмоциональном напряжении у операторов глубоководных технических средств появляются гипер- и парадоксальные реакции при орто- и антиортостатических пробах, что расценивалось как свидетельство вегетативных нарушений в регуляции сердца [8]. Кроме того, установлено, что профессиональная деятельность в субэкстремальных, а иногда и экстремальных условиях, вследствие осознания угрозы для жизни, связана с высоким психоэмоциональным напряжением и состоянием тревожности. Не исключено, что это

один из ведущих факторов, влияющих на работу вегетативной нервной системы, приводящих к нарушениям регуляции висцеральных систем. Наличие тревожности можно определить методом стандартизованного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ). СМИЛ представляет собой модификацию популярного во всем мире теста ММРІ, созданного американскими психологами И. Маккинли и С. Хатауэйем [11].

Высокоинформативным методом диагностики нарушений вегетативной регуляции является аурикулярный криорефлексотест (АКРТ) [2–7]. Он позволяет оценить состояние вегетативной нервной системы (ВНС) организма человека, определить нарушения вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности висцеральных систем и головного мозга.

Выявление специфических для операторской деятельности особенностей вегетативного профиля, формирующихся на фоне со-

стояния тревожности, представляется важной задачей для дальнейшей профилактики образования соматической патологии у данного контингента.

Материалы и методы исследования

Обследовано 109 операторов мужского пола, в возрасте от 26 до 46 лет. Для определения уровня тревожности были сформированы 3 группы согласно возрасту и стажу профессиональной деятельности.

В первую группу вошли 38 человек в возрасте от 26 до 31 года. Период профессиональной деятельности операторов этой группы — до 7 лет. Для этой группы характерен период освоения и совершенствования навыков по управлению специальной военной техникой.

Во вторую группу вошли 37 человек в возрасте от 32 до 37 лет. Это операторы-специалисты со стажем от 7 до 15 лет, для которых характерна активная профессиональная деятельность, частые командировки, связанные с работой в суб- и экстремальных условиях, эмоциональное напряжение и утомление, обусловленные несением вахт.

Третья группа представлена 34 операторами от 38 до 46 лет. Это лица со стажем профессиональной деятельности от 15 до 20 и более лет. В этот период изменяется характер несения службы. Уменьшается количество командировок, что снижает влияние факторов профессиональной деятельности, таких, как угроза для жизни и вахтовый режим работы. Основная деятельность операторов в этот период службы связана с обучением пополняющегося состава специалистов.

Операторам проведено исследование ВНС методом АКРТ, ритмокардиография (РКГ) с функциональной нагрузкой в виде ортостатической пробы [10], тест СМЛ [12].

В соответствии с методикой АКРТ определялись пороги холодовой чувствительности (ПХЧ) рефлексогенных зон (РЗ) ушных раковин при импульсном охлаждении с нарастающей интенсивностью. Охлаждение ушной раковины осуществлялось с помощью криозонда. При достижении ощущения импульса холода испытуемый нажимал кнопку «Стоп», что прекращало процесс охлаждения. Локализация и названия тестируемых РЗ соответствовали международ-

ной номенклатуре (ЕАН за 1983 год). В ходе «Базового теста» тестировались РЗ, ассоциированные с основными внутренними органами и физиологическими системами организма: системой дыхания, кровообращения, пищеварения, выделения, а также отделами головного мозга: корой головного мозга, стволом головного мозга и гипоталамо-гипофизарной системой. Управление работой прибора, обработка результатов измерений, формирование базы данных осуществлялось пакетом программного обеспечения. Компьютерная обработка результатов обеспечивала оценку, графическое и цифровое отображение показателей вегетативного статуса относительно границ индивидуального «коридора нормы».

Методом АКРТ определяли: общий вегетативный тонус (ОВТ), вегетативный тонус (ВТ), вегетативную реактивность (ВР) и вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) висцеральных систем.

АКРТ обследуемым лицам проводился трехкратно с интервалом от трех недель до одного месяца после окончания похода. Повторные обследования были обусловлены задачей оценки динамики вегетативной регуляции физиологических систем. На основании трех измерений рассчитывались средние величины данных для выявления у операторов «органов-мишеней» с нарушенной вегетативной регуляцией.

Во всех группах испытуемых проводилась РКГ, представляющая собой графическое изображение последовательного временного ряда межсистолических интервалов в виде отрезков прямой линии, эквивалентных по длине продолжительности пауз между сокращениями сердца. Известно, что в норме верхний край кардиоритмограммы неровный, соответственно постоянно меняющейся длине интервалов R-R. Рисунок этой неровности формируется тремя видами волн различной частотной характеристики: высокочастотными колебаниями (HF-колебания отражают парасимпатическое влияние), низкочастотными колебаниями (LF-колебания связаны с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы) и колебаниями очень низкой частоты (VLF-волны отражают активность гуморально-метаболической системы). Все три вида колебаний

различимы визуально, а потому основу метода РКГ составляют визуально-логический и математический анализ волновой структуры сердечного ритма. Для здоровых лиц характерно наличие хорошо выраженных волн сердечного ритма во всех трех диапазонах частот, чаще с преобладанием высокочастотных парасимпатических волн (HF) и относительно низкими значениями VLF. После ортостатической пробы у здоровых лиц наблюдается увеличение фракции LF.

Психологический статус определялся с использованием СМИЛ. Оценка психического статуса осуществлялась по десяти базисным шкалам: «сверхконтроля» Hs, «пессимистичности» D, «эмоциональной лабильности» Hu, «импульсивности» Pd, «мужественности-женственности» Mf, «ригидности» Pa, «тревожности» Pt, «индивидуалистичности» Sc, «оптимистичности» Ma, «интроверсии» Si. В профильном листе, отражавшем соотношения между показателями базовых шкал, была отмечена условная линия статистически выверенной «нормы» (50Т), от которой велся отсчет показателей как вверх (повышение), так и вниз (понижение). Диапазон показателей в пределах от 30Т до 70Т определял «коридор нормы». Принято считать, что повышение в пределах коридора нормы от 56Т до 66Т выявляет ведущие тенденции, которые определяют особенности психического статуса индивида. Более высокие показатели базисных шкал (67-75Т) выделяют акцентированные черты, которые могут затруднять социально-психологическую адаптацию человека в группе. Показатели выше 75Т свидетельствуют о нарушенной адаптации.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием статистического пакета «Statistica 10» (2011). Для проверки на нормальность распределения признаков использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Данные представляли в виде «средней» (M), ее ошибки ($\pm m$). Коэффициент корреляции был подсчитан методом Пирсона. Расчеты процентов при оценке результатов теста СМИЛ проводились в программе Microsoft Excel по алгоритмам, приведенным в учебнике Н.А. Плохинского «Биометрия», в основном при расчетах использовался алгоритм 12 – оценка разности выборочных долей.

Результаты исследования

При исследовании состояния ВНС методом АКРТ выявлены общие для всех трех групп специфические изменения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем (рис. 1).

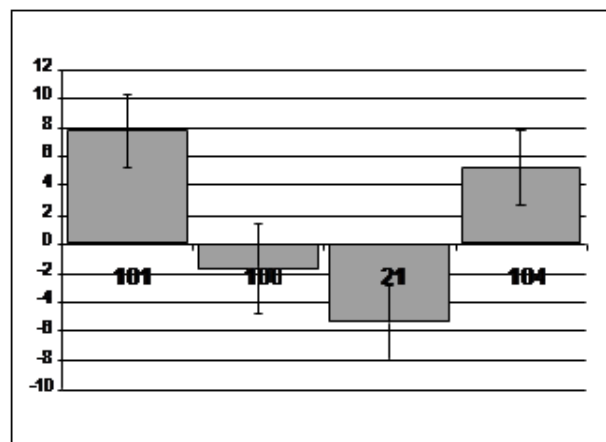


Рис. 1. Диаграмма средних значений вегетативного обеспечения деятельности в у.ед. у операторов (n=109)

По горизонтали – номер аурикулярной рефлексогенной зоны: 101 – «Легкие», 100 – «Сердце», 21 – «Коронарное кровоснабжение», 104 – «Кровоснабжение внутренних органов».

По вертикали – среднее значение отклонения ВОД висцеральных систем относительно нормы (0,0) в условных единицах. Вертикальная черта – доверительный интервал ошибки средней ($p < 0,05$). В случае, если доверительный интервал пересекает «0» линию, отклонение от нормы ВОД органа не является статистически значимым.

Из рис. 1 видно, что избыточное ВОД дыхательной системы (РЗ 101) составляет 7,9 у.ед. Из органов сердечно-сосудистой системы выявлено избыточное ВОД системы кровоснабжения внутренних органов (РЗ 104) и недостаточное ВОД коронарного кровообращения (РЗ 21): 5,2 и -5,4 у.ед. соответственно.

Таким образом, профессиональная операторская деятельность активирует адаптационные резервы организма в ответ на специфическую деятельность, а именно, обуславливает изменения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако длительное существование таких реактивных изменений может приводить к формированию стойкой соматической патологии.

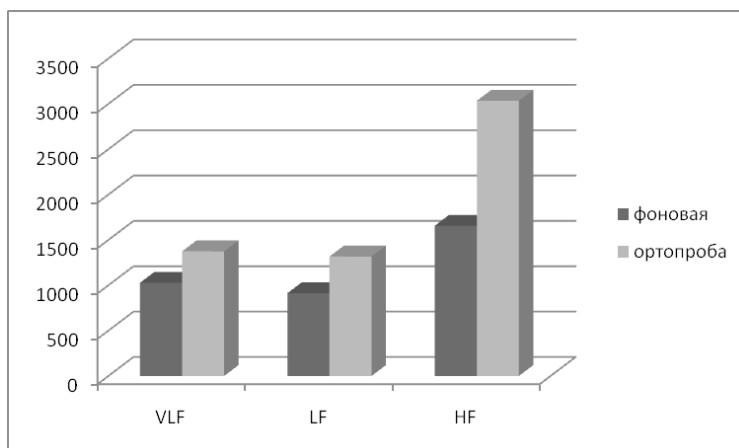


Рис. 2. Динамика показателей ритмокардиографии у операторов

Методом РКГ были также определены нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Была проведена фоновая РКГ в положении лежа и после ортостатической пробы. Рассмотрим рис. 2, отражающий результаты обследования.

При фоновом исследовании определено, что в общем спектре волн преобладают волны высокой частоты HF. Это может говорить о преобладающем влиянии на сердечно-сосудистую систему парасимпатического отдела ВНС, что соответствует норме в молодом возрасте. После ортостатической пробы мощность волн HF возрастает, что говорит о сниженной реактивности парасимпатического отдела нервной системы. Увеличение мощности волн высокой частоты можно объяснить избыточной активацией парасимпатического отдела ВНС обследуемых. Следует отметить, что после ортостатической пробы увеличение мощности волн LF незначительное, что указывает на отсутствие адекватной активации симпатического отдела нервной системы.

Таким образом, методом РКГ у операторов определены нарушения вегетативной регуляции, выражающиеся в повышении парасимпатического тонууса сердечно-сосудистой системы при ортостатической пробе, на фоне имеющегося недостаточного ВОД сосудов сердца, избыточного ВОД системного кровоснабжения и дыхательной системы в покое, выявленных методом АКРТ.

Проанализированы результаты СМИЛ в трех группах операторов. В каждой группе вычислен процент специалистов, у которых в психологическом статусе выявлены высокие значения по шкале тревожности. Отклонения

по данной шкале в пределах 56-66Т имелись более чем у 1/3 обследованных. При этом, если процент операторов с данными отклонениями в группе составлял 34–66%, это расценивалось как умеренно выраженное значение по данной шкале. Определение 67% и более процентов лиц с высокими значениями по шкале тревожность в группе расценивалось как сильно выраженное значение. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Доля отклонения от среднестатистической нормы 50Т по шкале тревожность СМИЛ в %

Обследуемая группа	Процент операторов с отклонениями по шкале «тревожность» СМИЛ
1	63%
2	67%
3	59%

■ Умеренно выраженное значение
■ Сильно выраженное значение

В трех группах операторов имелись общие тенденции психологического статуса, связанные с наличием отклонений по шкале тревожности. По психологическим характеристикам шкала тревожности определяет повышенную чувствительность к опасности. В первой группе выявлено 63% операторов с отклонениями по данной шкале. Во второй группе 67% операторов характеризуются тревожностью (ситуативная тревожность) потому, что именно в этот пе-

риод службы воздействие стресс-факторов профессиональной деятельности максимальное. В третьей группе наблюдается тенденция к снижению процента операторов с отклонениями по исследуемой шкале до 59%.

Был определен коэффициент корреляции (r) между показателями тревожности и ВОД легких, который составил 0,5, $p < 0,05$.

Заключение

Таким образом, выявлено, что, независимо от стажа профессиональной деятельности, для операторов характерно состояние тревожности, но процент лиц с преобладанием в психологическом статусе данного состояния изменяется в зависимости от срока службы. Наличие тревожности статистически значимо ассоциировано с повышением функциональной активности дыхательной системы. Что касается сердечно-сосудистой системы, то, по результатам ортостатической пробы методом РКГ выявлена чрезмерная ее парасимпатическая активация. В состоянии покоя этим же методом отклонений от нормы в работе сердца не выявлено. Данные АКРТ также свидетельствуют о том, что в состоянии оперативного покоя ВТ и ВОД сердца находятся в рамках физиологического «коридора нормы». При этом выявленные нарушения ВТ и ВОД коронарных сосудов и системного кровоснабжения указывают на относительное снижение активности симпатической регуляции тонуса сосудов, что, очевидно, не сказывается на показателях РКГ в покое, но становится значимым при проведении нагрузочной пробы. Весьма вероятно, что в данном случае нарушения вегетативной регуляции сосудистого звена являются первичными, обуславливая нарушения ВОД сердца в условиях функциональной нагрузки. Полученные результаты РКГ и АКРТ дополняют друг друга, при этом данные последней методики позволяют уточнить локус функциональных нарушений, что будет иметь существенное значение при проведении их дифференцированной коррекции.

Выводы

Выявлен специфический вегетативный профиль у операторов глубоководных технических средств: избыточное вегетативное обеспечение деятельности дыхательной системы (7,9 у.ед.) и системы кровоснабжения внутрен-

них органов (5,2 у.ед.) и недостаточное вегетативное обеспечение деятельности коронарного кровоснабжения (-5,4 у.ед.).

В психоэмоциональном статусе операторов доминирует состояние тревожности. Степень выраженности тревожности взаимосвязана с повышением вегетативного обеспечения деятельности легких ($r=0,5$; $p < 0,05$).

Нарушения вегетативной регуляции общей системы кровоснабжения (повышенный парасимпатический тонус, избыточное вегетативное обеспечение деятельности) и коронарных сосудов (повышенный парасимпатический тонус, недостаточное вегетативное обеспечение деятельности) обуславливают повышение парасимпатического тонуса сердца в условиях функциональной нагрузки.

Литература

1. *Анискин Д.Б.* Психологический стресс и соматические расстройства // *Лечащий врач.* — 1998. — № 1. — С. 54–56.
2. *Богданов Н.Н.* Компьютерная оценка вегетативного статуса методом аурикулярного криорефлексотеста. — СПб. — СПбМАПО. — 2003. — 25 с.
3. *Богданов Н.Н.* Аурикулярная рефлексотерапия пояснично-крестцового радикулита. Теория и практика. — Л. — СПРУ Фонда возрождения Ленинграда. — 1991. — 91 с.
4. *Богданов Н.Н.* Аурикулярная рефлексотерапия вегетативной дистонии // *Н.Н. Богданов, А.К. Макаров, Т.А. Богданова.* — СПб. — СПбМАПО. — 2010. — 32 с.
5. *Богданов Н.Н.* Аурикулярная криорефлексодиагностика при надсегментарных нарушениях вегетативной нервной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб. — СПбМАПО. — 2000. — 44 с.
6. *Богданов Н.Н.* Перспективы применения аурикулярного криотеста в современной медицине / *Н.Н. Богданов, В.И. Галунов, А.Т. Качан* // *Сборник трудов «Акупунктурные белые ночи».* — СПб. — 1997. — С. 32.
7. *Богданов Н.Н.* Оценка вегетативного статуса операторов методом аурикулярного криорефлексотеста / *Н.Н. Богданов, А.К. Макаров, С.А. Бабайцев, А.В. Ильина и др.* // *Актуальные проблемы защиты и безопасности: труды XX Всеросс. науч.-практ. конф.* — Т. 6. «Медико-биологические про-

- блемы». — СПб. — НПО специальных материалов. — 2007. — С. 109–112.
8. *Довгуша В.В.* Отдых на этапах учебно-боевой деятельности подводников: пособие для врачей ВМФ. — СПб. — НИИ пром. и морской мед. — 2006. — 94 с.
 9. *Кириченко А.А.* Депрессия, беспокойство и сердечнососудистая система // Лечащий врач. — 2002–12. — С.32
 10. *Мызников И.Л.* Методика контроля за функциональным состоянием моряков. Ритмография/И.Л. Мызников, Ю.А. Паюсов, Ф.А. Щербина. — Мурманск. — Север. — 2005. — 44 с.
 11. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М. — МедиаСфера. — 2003. — 312 с.
 12. *Собчик Л.Н.* Психология индивидуальности. — СПб. — Речь. — 2003. — 622 с.
 13. *Фролов М.В.* Контроль функционального состояния человека-оператора. — М. — Наука. — 1987. — 198 с.
 14. *Щербатых Ю.В.* Психология стресса и методы коррекции. — СПб. — Питер. — 2008. — 255 с.
 15. *Kaare Rodahl.* Stress monitoring in the workplace CRC Press, Inc. — 1994. — 163 p.

А.В. Ильина

Тел.: +7 (812) 427–40–88

E-mail: *anastasia_ilina@mail.ru*

Ильина А.В., Левковец И.Л., Богданов Н.Н., Блошинский И.А. Особенности функциональной активности сердечно-сосудистой и дыхательной систем у операторов глубоководных технических средств в условиях психоэмоционального напряжения // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

CHARACTERISTIC OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF CARDIOVASCULAR AND BREATHING SYSTEMS AT THE PROFESSIONAL OPERATORS OF SUBMARINE TECHNICAL MEANS IN CONDITION OF PSYCHO-EMOTIONAL STRESS

A. V. Ilina^{1,2}, I. L. Levkovets², N. N. Bogdanov², I. A. Bloshinskii¹, S. A. Babaytsev¹

¹ Training Center for the Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia

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

Purpose: the aim of the work was to determine the effect of anxiety on the state of the sympathetic and parasympathetic nervous systems, as well as detection of violations in the regulation of the cardiovascular system to those of the carrier profile.

A total of 109 operators male, aged 26 to 46 years. Formed three groups according to age and length of career. A psychophysiological examination performed, including test Smiley, cardiorythmography, auricular kryorefleksotest.

Determined that anxiety is really typical for these professionals. Psychological state (in particular long-term anxiety) of operators leads to disorders of autonomic regulation of the body, especially of the respiratory and cardiovascular systems.

Conclusion: early detection of possible violations of the regulation of the cardiovascular system will preserve the health and prolong the professional activities of operators.

Keywords: anxiety, submarine operators, autonomic disorders, psychological state, autonomic nerve system, auricular kryotest.

Author

A. V. Ilina

Phone: +7 (812) 427–40–88

E-mail: *anastasia_ilina@mail.ru*

Ilina A. V., Levkovets I. L., Bogdanov N. N., Bloshinskii I. A., Babaytsev S. A. Characteristic of functional activity of cardiovascular and breathing systems at the professional operators of submarine technical means in condition of psycho-emotional stress // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

УДК 618.14-006.36:618.17-008.1:616.89

СЕКСУАЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМАМИ МАТКИ: КОМОРБИДНОСТЬ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кремлева О. В., Маленьких Г. А.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Цель исследования: изучить ассоциации сексуальных дисфункций и коморбидных с ними психических расстройств у женщин с лейомиомами матки.

Материал: 101 пациентка с верифицированной в гинекологическом стационаре лейомиомой участвовала в рандомизированном контролируемом (51 здоровый контроль), и корреляционном клиническом.

Методы: клиническое полуструктурированное интервью психиатра, включающее углубленный сексологический опрос; HADS.

Результаты: психические расстройства выявлены у 44,6% пациенток с лейомиомой, среди них преобладали сексуальные дисфункции (30,7%), невротические расстройства и расстройства адаптации (23,8%). Исследование HADS установило значимое преобладание депрессии у женщин с лейомиомами. Корреляционный анализ показал высокую и значимую коморбидность сексуальных дисфункций с другими психическими расстройствами (64,5%).

Ключевые слова: лейомиома матки, сексуальные дисфункции, психические расстройства, коморбидность, тревога и депрессия HADS.

Введение

Лейомиомы матки (миомы, фибромиомы матки) (ЛМ) — наиболее часто встречающиеся доброкачественные новообразования репродуктивной системы женщин [1], достигающие 77% обнаруженных при гистерэктомии случаев [2]. В 25% случаев женщины с ЛМ тотально теряют функцию деторождения [3]. Качество жизни женщин с этим заболеванием ухудшается репродуктивными последствиями, соматическим неблагополучием и нарушениями сексуального функционирования [4]. Сексуальное удовлетворение, играет большую роль в субъективном благополучии женщины и восприятие счастья [5–7]. Несмотря на то, что сексуальные нарушения при ЛМ считаются интегральной оценкой физического, психологического, эмоционального, и даже, социального функционирования женщины [3, 4], природа сексуальной дисфункции (СД) при ЛМ исследована мало, в силу ее субъективности и неизвестности этиологии [2, 8, 9]. Исследования СД у женщин с гинекологической патологией проводились преимущественно на выборках женщин с воспалительными заболеваниями, при которых основным препятствием сексуальной жизни является боль при половом акте и избегающее поведение женщины, указывающие как на органический генез, так и на психогенный или смешанный

генез СД [10]. Кроме того, диагностические указания МКБ-10 к рубрике F52 предусматривают, что сексуальная дисфункция не может быть целиком приписана любому другому психическому и поведенческому расстройству в МКБ-10. Высокая распространенность в выборках женщин с гинекологической патологией психических расстройств [11, 12], наличие сексуальных нарушений отмеченных в составе диагностических критериев МКБ-10 для ряда аффективной и органической патологии обосновывает необходимость определения доли СД в структуре психических расстройств у женщин с ЛМ и возможных ассоциаций СД с коморбидной психопатологией.

Цель исследования — установление клинической картины СД у женщин с лейомиомами, уточнение корреляционных связей выявленных СД с коморбидными психическими расстройствами.

Материал и методы

Психиатром в течение года исследована 101 пациентка, последовательно поступившая в гинекологическое отделение ФГБУ Уральский НИИ Охраны младенчества и материнства (г. Екатеринбург). Критериями включения явились верифицированный в стационаре диагноз ЛМ (миома, фибромиома матки), воз-

раст женщин от 22 до 54 лет, опыт сексуальных отношений и добровольное информированное согласие пациенток на исследование психиатром. Критерий исключения — отказ исследуемых женщин от обсуждения особенностей их сексуальной жизни, наличие диагноза онкологического гинекологического заболевания. В клиническом исследовании пациенток использовалось специально разработанное полуструктурированное интервью с пунктами, уточняющими особенности психического состояния и сексуальной жизни, а также Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [13]. Исследование тревоги и депрессии по HADS было контролируемым, в контрольную группу включена 51 женщина без диагностированного гинекологического заболевания и отрицавшая наблюдение и консультации психиатра к моменту осмотра, добровольно заполнившая бланки HADS. Средний возраст женщин основной группы составил $37,931 \pm 1,518$ г., контрольной — $35,863 \pm 2,821$ ($t=1,300$, $p=0,194$). Поскольку различия по среднему возрасту между группами оказались существенными, была предпринята рандомизация методом подбора пар по возрасту [14]. В результате были сформированы две эквивалентных по объему ($n=33$) и сопоставимых по среднему возрасту ($37,364 \pm 3,164$; 24–54 года) группы рандомизированного контролируемого исследования по HADS — основная и контрольная (общий объем выборки — 66 женщин).

Между основной и контрольной группами при использовании сравнительного анализа методом подбора пар на основании вычисления углового преобразования Фишера [15] не было найдено значимой разницы по месту проживания (город/село), семейному положению, количеству детей и по используемым методам контрацепции ($p>0,05$). Психические расстройства диагностировались в соответствии с исследовательскими диагностическими критериями МКБ-10. Клинические данные и оценки HADS последовательно вводились в компьютерную базу статистического пакета Vortex 8.0.7, имеющего необходимый сервис для расчетов средних величин со стандартными отклонениями, определения нормальности распределения, сравнения средних на основе t -критерия Стьюдента. В случае необходимости сравнения выборок с распределением, от-

личающимся от нормального, использовался критерий Манна-Уитни (U). В настоящем исследовании полученные результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Психической патологии не выявлено у 56 пациенток с ЛМ, у остальных 45 (44,6%) установлены психические расстройства.

При анализе спектра диагнозов психиатра выявлено значительное преобладание (в 2,4 раза) СД в структуре психических заболеваний у больных ЛМ и отсутствие в выборке пациенток с аффективными расстройствами. В диагностической группе с диссоциативными, соматоформными и другими невротическими расстройствами доминировали больные с соматизированным расстройством (F 45.0) (4 из 9), в группе с тревожными и тревожно-фобическими расстройствами — больные со смешанными тревожно-депрессивными расстройствами (F41.2 и F41.3) (6 больных из 8), среди больных с расстройствами адаптации — F43.22 смешанная тревожная и депрессивная реакция (5 из 7), а в группе F06 органические психические расстройства —

Органические аффективные расстройства (F06.32 и F06.33) (4 больных из 5).

Жалобы на боли при половых контактах предъявляли 25 больных, но поскольку ни у одной из них гинекологами не отмечена глубокая диспареуния, которая может служить основным препятствием к сексуальной жизни, обусловленным ЛМ [16], то в данном исследовании СД диагностировались как F52 Половая дисфункция, не обусловленная органическим расстройством или заболеванием.

Хотя при ответах на интервью 59 (58,4%) пациенток с ЛМ высказывали неудовлетворенность своей сексуальной жизнью, и половина всех пациенток (51; 49%) отмечали, что сексуальные отношения не привлекательны для них, диагнозы СД установлены у 31 больной (30,7% выборки женщин с ЛМ) лишь при соответствии общим диагностическим критериям F52.

Среди всех выявленных у женщин с ЛМ сексуальных дисфункций значительно преобладал диагноз F52.0 «Отсутствие или потеря полового влечения» (62,5% всех случаев; 20 женщин с ЛМ (средний возраст $43,15 \pm 3,681$ г.). Основными клиническими проявлениями этого рас-

стройства были отсутствие или потеря полового влечения, с избеганием и игнорированием когнитивных ассоциаций с сексуальной тематикой, а также уклонение от сексуальных сигналов, отсутствие интереса к инициации половой активности с партнером или в одиночку (мастурбации). Немного реже устанавливался диагноз F52.3 «Оргазмическая дисфункция» (59,4%; 17 женщин с ЛМ; средний возраст $39,941 \pm 5,701$ г.), основным проявлением этого расстройства было отсутствие или выраженная задержка оргазма. Эта дисфункция сопровождалась значительным психическим дискомфортом и избеганием сексуального возбуждения. Диагноз F52.11 «Отсутствие сексуального удовлетворения» установлен в 26,3% случаев (13 женщин с ЛМ; средний возраст $42,077 \pm 5,247$ г.). При этом расстройстве женщинами исключались переживания тревоги, отвращения и даже подтверждалось наличие общей удовлетворенности (сатисфакция), без наличия оргазма. Наконец, только в 3% случаев всех СД (3 женщины с ЛМ; средний возраст $49,333 \pm 7,657$ г.) устанавливался диагноз F52.10 «Сексуальное отвращение». У этих женщин по-

ловая связь с партнером вызывала отвращение со страхом и тревогой перед половым актом, сильным дискомфортом во время акта, и ощущением себя «униженной, оскорбленной, изнасилованной» после секса.

5 пациенток получили одновременно 3 диагноза СД и 11–2 диагноза (всего 16 пациенток с двойным диагнозом СД; 51,6%). Чаще всего в сочетаниях диагностировались вместе F52,0+F52.3 (9 пациенток), F52,11+F52,3 (8 пациенток) и F52,0+F52.11 (6 пациенток).

У 20 пациенток из 31 (64,5%) с установленными диагнозами рубрики F52 одновременно имелись психические расстройства, что служит обоснованием проведения корреляционного исследования для уточнения ассоциаций психических расстройств с типом СД. В корреляционном анализе использованы данные пациенток основной группы (101), в качестве независимых переменных выступали наличие/отсутствие психических расстройств и отдельные группы психических расстройств. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Матрица корреляций сексуальных дисфункций с диагностическими группами других психических расстройств у женщин с лейомиомой (n=101)

Коды МКБ-10 диагностических групп психических расстройств	n	Сексуальные дисфункции				
		F52 n=31	F52.0 n=20	F52.3 n=17	F52.10 n=3	F52.11 n=13
F	101	F=0,377 p=0,001	F=0,302 p=0,01	$\gamma=0,692$ p=0,01	Нерассч.	$\gamma=0,952$ p=0,001
F44, F45, F48	12	F=0,244 p=0,02	F=0,193 p=0,1	F=0,138 p=0,2	F=0,150 p=0,2	$\gamma=0,858$ p=0,001
F40 – F42	11	F=0,123 p=0,3	F=0,130 p=0,2	$\gamma=0,268$ p=0,7	F=0,165 p=0,1	F=0,106 p=0,3
F43.2	10	F=0,013 p=0,95	$\gamma=0,206$ p=0,8	F=0,086 p=0,5	Нерассч.	F=0,012 p=0,95
F06, F60, F20	8	F=0,282 p=0,001	Eta=0,222 p=0,5	Eta=0,260 p=0,001	Eta=0,165 p=0,1	Eta=0,325 p=0,01

Примечание: F — все выявленные психические расстройства, за исключением сексуальных дисфункций; обозначения кодов психических расстройств приведены в тексте статьи; F- F-критерий Фишера; γ — коэффициент корреляции Гамма; Eta — коэффициент корреляции Эта.

Все СД (F52 за исключением F 52.10) у женщин с ЛМ обнаруживают значимые позитивные связи с наличием психических расстройств ($p \leq 0,01$). Дополнительный корреляционный анализ СД с разукрупненными диагностическими группами психических расстройств, позволил выявить слабые, но значимые позитивные связи СД с наличием диагнозов из группы диссоциативных, соматоформных и других невротических расстройств (F44, F45, F48) ($p=0,02$) и из группы органических, личностных и психотических расстройств (F06, F60, F20) ($p=0,001$). Дальнейшее разукрупнение диагностических групп психических расстройств позволило выявить лишь одну значимую корреляцию для всей группы СД — с F06 Органическими психическими расстройствами ($F=0,244$; $p=0,02$), но ни с одним из специфических расстройств невротической группы ($p \geq 0,05$). Диагноз F52.0 «Отсутствие или потеря полового влечения» оказался значимо позитивно ассоциирован только с наличием психических расстройств ($p=0,01$). Диагнозы F52.3 «Оргазмическая дисфункция» и F52.11 «Отсутствие сексуального удовлетворения», помимо позитивной ассоциации с наличием психических расстройств, обнаружили значимые позитивные корреляции с объединенной группой органических, личностных и психотических расстройств ($p < 0,05$), но не с группами невротических расстройств и расстройств адаптации ($p \geq 0,05$). Однако при дальнейшем разукрупнении групп психических расстройств была выявлена позитивная значимая связь обеих СД с F06 «Органические психические расстройства» (F52.3: $F=0,244$; $p=0,02$) (F52.11: $\gamma=0,856$; $p=0,001$), а диагноз F 52.11 «Отсутствие сексуального удовлетворения» обнаружил также высокую и значимую позитивную связь с наличием диагноза F45.0 «Соматизированное расстройство» ($\gamma=0,926$; $p=0,001$).

Диагноз F52.10 «Сексуальное отвращение» не обнаружил ни одной значимой связи с наличием психических расстройств и групп психических расстройств ($p \geq 0,05$), но дальнейший корреляционный анализ с разукрупненными группами показал неожиданные результаты. Значимые позитивные связи F52.10 «Сексуальное отвращение» были найдены с наличием диагноза F41.2 «Смешанное тревожно-депрессивное расстройство» ($F=0,264$; $p=0,01$),

F48.8 «Другие неуточненные невротические расстройства» ($\gamma=0,960$; $p=0,001$) и диагноза F06.33 «Органическое аффективное смешанное расстройство» ($\gamma=0,960$; $p=0,001$).

Каждое из отмеченных корреляционными связями с СД специфических психических расстройств не содержит в диагностических критериях симптомы сексуальных дисфункций, что позволяет считать СД самостоятельными расстройствами, в соответствии с критериями МКБ-10 для СД и признаками коморбидности [17]. На избирательную органическую причинность коморбидности СД указывают значимые связи F52.3 «Оргазмическая дисфункция» и F52.11. В то же время диагнозы F52.11 «Отсутствие сексуального удовлетворения» и F52.10 «Сексуальное отвращение» продемонстрировали значимую избирательную коморбидность с соматизированным расстройством. Автор одного из исследований сексуальных расстройств при ипохондрическом расстройстве у женщин [18] также устанавливает такую связь сексуальных и соматоформных расстройств, как коморбидную.

Преобладание психических расстройств с симптомами депрессии и тревоги побудило к количественной оценке тревоги и депрессии у женщин с ЛМ по HADS. В рандомизированной выборке (женщины с ЛМ/контроль) не обнаружено значимой разницы для тревоги (HADS) (средние: основная группа — $7,363 \pm 1,259$, контрольная — $5,666 \pm 1,173$; $t=2,023$; $p=0,05$), но при количественной оценке депрессии (HADS) выявлен значимо более высокий балл депрессии в основной группе (средние: основная группа — $5,545 \pm 0,978$, контрольная — $3,939 \pm 1,100$; $t=2,238$; $p < 0,01$).

Результаты проведенного далее корреляционного анализа, в котором в качестве независимых переменных участвовали оценки тревоги и депрессии по HADS, а в качестве зависимых — СД, представлены в табл. 2.

В целом группа СД не обнаружила значимых связей с тревогой и депрессией HADS. Позитивные и значимые связи с HADS имеются лишь для диагноза F52.0 «Отсутствие или потеря полового влечения» — с тревогой HADS и для диагноза F52.11 «Отсутствие сексуального удовлетворения» — с депрессией HADS (обе связи $p < 0,01$). Группа органических расстройств напрямую указывает на их преиму-

щественно депрессивную симптоматику (Органические аффективные расстройства, 4 больных имели диагнозы F06.32 и F06.33), а соматизационное расстройство не содержит

указаний на депрессивные симптомы. В то же время, именно для соматизеров отмечается склонность к коморбидности с депрессивными расстройствами [19].

Таблица 2

Корреляционные связи тревоги (HADS) и депрессии (HADS) с сексуальными дисфункциями у женщин с лейомиомой (n=53)

Сексуальные дисфункции		Тревога (HADS) (M±m)	Коэфф. корреляции	Депрессия (HADS) (M±m)	Коэфф. корреляции
F 52 (n=31)	Да	6,957±0,867	V= 0,328	6,387±1,261	V= 0,328
	Нет	7,516±1,647	p=0,3	4,80±0,716	p=0,3
F 52.0 (n=20)	Да	7,95±2,266	Eta=0,432	6,85±1,687	γ= 0,405
	Нет	6,926±0,808	p=0,01	4,901±0,667	p=0,1
F 52.3 (n=17)	Да	7,941±2,566	Eta=0,307	6,588±2,036	Eta=0,393
	Нет	6,964±0,797	p=0,2	5,024±0,653	p=0,05
F 52.11 (n=13)	Да	9,462±2,589	γ=0,388	7,923±1,842	
	Нет	6,784±0,795	p=0,2	4,898±0,649	
F 52.10 (n=3)	Да	7,333±15,009	Eta=0,230	6,667±3,513	γ=0,615
	Нет	7,123±0,779	p=0,9	5,244±0,649	p=0,02

Примечание: обозначения кодов психических расстройств приведены в тексте статьи; Да – расстройство имеется, Нет – не имеется; V – коэффициент корреляции V Крамера; γ-коэффициент корреляции Гамма; Eta – коэффициент корреляции Эта.

Выводы

Психические расстройства выявлены у 44,6% пациенток с ЛМ, среди них значительно преобладали СД (30,7%), а также смешанная диагностическая группа невротических расстройств и расстройств адаптации (23,8%). Из всего спектра СД у женщин с ЛМ отмечены лишь 4 формы расстройств: F52.0, F52.3, F52.11 и F52.10 (в убывающем рейтинге). Исследование HADS выявило значимое преобладание депрессии у женщин с ЛМ в сравнении со здоровым контролем. Корреляционный анализ показал высокую и значимую коморбидность СД с другими психическими расстройствами (64,5%). Результаты исследования предполагают повышенную уязвимость женщин с ЛМ к развитию СД при коморбидных невротических и органических психиче-

ских расстройствах, сопровождающихся депрессией, но не тревогой.

Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2006. – 786 с.
2. Сапаргалиева А.Д. Миома матки – вопросы эпидемиологии, диагностики и особенностей течения/А.Д. Сапаргалиева, И.К. Манасова, Э.Е. Искакова, И.Г. Ефименко // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 3 (2). – С. 15–18.
3. Ryan G.L. The role of epidemiology and natural history of benign uterine mass destruction/G.L. Ryan, C.H. Syrop, B.J. Van Voorhis // Clin Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 48. – P. 312–324.

4. *Louie A.R.* Comparison of Sexual Dysfunction Using the Female Sexual Function Index following Surgical Treatments for Uterine Fibroids/*A.R. Louie, J.A. Armstrong, L.K. Findeiss, S.C. Goodwin* // *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. — 2012. — Article ID 368136. — 6 p.
5. *Blanchflower D.G.* Well-Being over Time in Britain and the USA/*D.G. Blanchflower, A.J. Oswald* // *Journal of Public Economics*. — 2004. — Vol. 88. — P. 1359–1368.
6. *Kahneman D.* A survey method for characterizing daily life experience: The day reconstruction method/*D. Kahneman, A.V. Krueger, D. Schkade, N. Schwarz, A. Stone* // *Science*. — 2004. — Vol. 306. — P. 1776–1780.
7. *Laumann E.O.* A cross-national study of subjective sexual well-being among older women and men: findings from the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors/*E.O. Laumann, A. Paik, D.B. Glasser [et al.]* // *Arch. Sex. Behav.* — 2006. — Vol. 35. — No. 2. — P. 145–161.
8. *Ertunc D.* The Effect of Myoma Uteri and Myomectomy on Sexual Function/*D. Ertunc, R. Uzun, E.C. Tok, A. Doruk, S. Dilek* // *Journal of Sexual Medicine*. — 2009. — Vol. 6. — P. 1032–1038.
9. *Ferrero S.* Uterine myomas, dyspareunia, and sexual function/*S. Ferrero, L.H. Abbamonte, M. Giordano, M. Parisi, N. Ragni, V. Remorgida* // *Fertil Steril*. — 2006. — Vol. 86. — No. 5. — P. 1504–1510.
10. *Коновалов В.Г.* Сексуальные расстройства у женщин, страдающих хроническим сальпингитом и оофоритом/*В.Г. Коновалов, М.И. Ягубов* // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. — 2013. — №3. — С. 39–45.
11. *Довженко Т.В.* Тревога и депрессия у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников/*Т.В. Довженко, Н.А. Ильина, Е.Э. Гродницкая, О.А. Латышкевич, М.А. Курцер, Г.А. Мельниченко* // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2015. — №4. — С. 31–37.
12. *Потемкина Е.А.* Психосоциальные факторы стресса, расстройства адаптации и копинг-стратегии у больных с хронической гинекологической патологией/*Е.А. Потемкина, О.В. Кремлева* // *Уральский медицинский журнал*. — 2013. — №7. — С. 32–36.
13. *Андрющенко А.В.* Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике/*А.В. Андрющенко, М.Ю. Дробижев, А.В. Добровольский* // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2002. — №5. — С. 11–18.
14. *Эреништайн В.* Обсервационные исследования // *Междунар. журн. мед. практики*. — 2006. — №3. — С. 18–30.
15. *Сидоренко Е.В.* Методы математической обработки в психологии. — СПб. — ООО «Речь». — 2003. — 350 с.
16. *Moshesh M.* Examining the relationship between uterine fibroids and dyspareunia among premenopausal women in the United States/*M. Moshesh, A.F. Olshan, T. Saldana, D. Baird/J. Sex. Med.* — 2014. — Vol. 11. — No. 3. — P. 800–808.
17. *Верткин А.Л.* Коморбидность. Часть II/*А.Л. Верткин, А.С. Скотников* // *Лечащий врач*. — 2013. — №8. — С. 78–82.
18. *Гавенко Н.В.* Коморбидная вторичная сексуальная дезадаптация при ипохондрическом расстройстве у женщин // *Мир медицины и биологии*. — 2008. — №4–1. — С.49–56.
19. *Цыганков Б.Д.* Возможности психометрической оценки коморбидных тревожных и депрессивных расстройств (по данным зарубежной литературы)/*Б.Д. Цыганков, Я.В. Малыгин, Ю.В. Добровольская, А.Н. Ханнанова* // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2009. — №6. — С. 91–94.

О.В. Кремлева

Тел.: +7 (922) 216–36–55

E-mail: *kremleva_olga@mail.ru*

О. В. Кремлева, Г. А. Маленьких. Сексуальные дисфункции у женщин с лейомиомами матки: коморбидность с психическими расстройствами // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. — 2016. — Т. 8. — №3. — С.

**SEXUAL DYSFUNCTIONS IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMAS:
COMORBIDITY WITH MENTAL DISORDERS**

Kremleva O. V., Malenkikh G. A.

FSBI HPE Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Objective: to study the associations of sexual dysfunctions and comorbid mental disorders in women with uterine leiomyomas.

Material: 101 women with the verified in the gynecological hospital leiomyomas participated in a randomized controlled (51 healthy controls) and correlational clinical study.

Methods: the clinical semistructured interview conducted by a psychiatrist, including an in-depth sex surveys; HADS.

Results: mental disorders were found in 44,6% of patients with leiomyomas, among them dominated sexual dysfunction (30,7%), neurotic and adjustment disorder (23,8%). HADS study revealed a significant prevalence of depression in women with leiomyomas. Correlation analysis showed high and significant sexual dysfunction comorbidity with other mental disorders (64,5%).

Keywords: uterine leiomyoma, sexual dysfunctions, mental disorders, comorbidity, anxiety and depression HADS.

Author

O. V. Kremleva

Phone: +7 (922) 216–36–55

E-mail: kremleva_olga@mail.ru

O. V. Kremleva, Malenkikh G. A. Sexual dysfunctions in women with uterine leiomyomas: comorbidity with mental disorders // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

ОРТОКОРНЕАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Э.И. Сайдашева, З.А. Даутова, Д.А. Борисов, И.Ю. Васильева
Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Представлены результаты офтальмологического исследования применения ортокорнеальной терапии с помощью контактных линз «Paragon CRT» (США) у 148 детей (294 глаза) с прогрессирующей близорукостью: 1 группа — 93 человека (63%) с миопией слабой степени, 2 группа — 55 человек (37%) с миопией средней степени. Установлено повышение не скорректированной остроты зрения вдаль в 98% случаев при миопии слабой степени и 97,3% — при миопии средней степени; увеличении в 2,1 раза запаса относительной аккомодации и 100% торможении развития миопии в обеих группах пациентов через 1 год регулярного использования ортокератологических линз в ночном режиме ношения. Метод рекомендован к широкому применению для лечения миопии различной степени в офтальмопедиатрии.

Ключевые слова: близорукость, дети, лечение, ортокератология, контактные линзы ночного ношения.

Введение.

Нарушения рефракции являются одной из актуальных проблем в офтальмопедиатрии. В РФ миопия в структуре заболеваний глаза и его придаточного аппарата в детском возрасте занимает первое место, составляя 34% [1]. Приобретенная близорукость формируется в школьном возрасте, чаще имеет прогрессирующее течение, достигая пика развития в 13–15 лет. В этой связи актуальным остается поиск эффективной терапии, направленной на стабилизацию миопии и предотвращение перехода в миопическую болезнь [2]. При этом ортокератология хорошо зарекомендовала себя во всем мире, в том числе и в России, не только как метод коррекции, но и лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков, приобретая всё большую популярность в практическом здравоохранении [3–7]. С 2014 г. ортокорнеальная терапия (ОК-терапия) включена в Федеральные клинические рекомендации «Диагностики и лечения близорукости у детей» (Национальный протокол), утвержденные Всероссийской Ассоциацией врачей-офтальмологов, в соответствии с которыми, Ортокератология — способ временного снижения или устранения аномалий рефракции: миопии и астигматизма, осуществляемый путем запрограммированного изменения формы и оптической силы рогови-

цы с помощью жестких газопроницаемых контактных линз в ночном режиме ношения.

Официальное применение метода началось с 2002 года, когда американская медицинская компания-производитель «Paragon» первой в мире получила разрешение «Food and Drug Administration» (США) на использование ортокератологических линз (ОК-линз) в ночном режиме и без возрастных ограничений [6,8]. Новый виток в развитии ортокератологии внесли несколько событий в офтальмологии конца XX столетия: разработка роговичных топографов, позволивших визуализировать и правильно интерпретировать изменения роговицы под действием ОК-линз и появление новых газопроницаемых материалов для изготовления жестких линз. Кроме того, в 2006 году на конгрессе Британской Ассоциации специалистов контактной коррекции зрения впервые официально было заявлено, что ортокератология замедляет развитие близорукости у детей и подростков. Подтверждением этого мнения стали результаты ряда международных мультицентровых исследований. Наиболее известные из них — CLAMP (Contact Lens and Myopia Progression), 2001; COOKI (Children's Overnight Orthokeratology Investigation), 2004 и SMART (Stabilizing Myopia by Accelerated Reshaping Technique), 2009–2013. В РФ приоритет самых длительных (более 10 лет) систематических научных исследований в области ОК-терапии принадлежит специалистам Московского НИИ глазных бо-

лезней им. Гельмгольца. В офтальмологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова данный метод используется более 5 лет, поэтому мы решили представить свой опыт наблюдения за пользователями ОК-линз.

Цель. Оценить терапевтическую эффективность использования ОК-линз в ночном режиме ношения у детей с миопией слабой и средней степени в собственной практике.

Материал и методы. Исследование проводилось в период с 01.10.2012 г. по 01.10.2015 г. на базе офтальмологической клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Под нашим наблюдением находились 148 детей (294 глаза) с прогрессирующей близорукостью: 146 пациентов имели двустороннюю миопию (292 глаза) и 2 пациента — монокулярную (2 глаза). Среди них — 78 девочек и 70 мальчиков, возраст варьировал от 10 до 16 лет (средний возраст $12,4 \pm 2,2$ лет). В зависимости от степени выраженности близорукости, исследуемые были разделены на 2 группы: 1 группа — 93 человека (63%) с миопией слабой степени, 2 группа — 55 человек (37%) с миопией средней степени. Для ОК-терапии применяли ОК-линзы «Paragon CRT» (США). Офтальмологическое обследование проводилось до начала лечения и регулярно в течении одного года ношения ОК-линз (8 посещений врача) и включало комплекс методов: визометрию, исследование запасов относительной аккомодации (ЗОА), керато-и рефрактометрию, кератотопографию («OPD-Scan ARK-10000», Nidek, Япония), ультразвуковую биометрию («IOL Master», Carl Zeiss, Германия), биомикро- и офтальмоскопию. Остроту зрения определяли отдельно для каждого глаза для дали — без коррекции и в условиях оптимальной коррекции.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы «Statistica 6,0 for Widows».

Результаты. Установлены факторы, осложняющие подбор ОК-линз: анатомические особенности роговицы глаза — «плоские» роговицы (<40 OD) встречались у 8 (2,7%) пациентов, «крутые» роговицы (>47 OD) — в 2 (0,67%) случаях; роговичный астигматизм от лимба до лимба (до 3 дптр) — в 24 (8,1%) случаях наблюдения. Поэтому 3 (2,3%) пациентам потребовалась смена параметров первой ОК-линзы. Необходимое количество линз для коррекции миопии одного глаза составило

в среднем $1,4 \pm 0,5$ и от 2 до 5 посещений врача. Каких-либо инфекционных осложнений в процессе ношения ОК-линз не зарегистрировано ни в одном случае.

Острота зрения вдаль без коррекции до начала лечения в первой группе в среднем была $0,2 \pm 0,02$, после лечения — $0,99 \pm 0,04$. Повышение остроты зрения на 0,79 ($p < 0,01$). Во второй группе исходная некорригированная острота зрения в даль в среднем была $0,1 \pm 0,01$, через 1 год (после курса ОК-терапии) — $0,98 \pm 0,04$. Повышение остроты зрения на 0,88 ($p < 0,01$). У 6 исследуемых детей (4,6%) второй группы наблюдения не удалось достигнуть полного (до эмметропии) исправления рефракции по причине сочетания пограничных степеней близорукости, наличия «плоской» роговицы и лимбо-лимбального астигматизма.

Прогрессирование миопии у исследуемых пациентов до лечения составляло от 0,75 до 1,5 дптр/год (в среднем $1,1 \pm 0,5$ дптр), после лечения в 100% случаев отмечена полная стабилизация процесса. Подтверждением этого является отсутствие значимого роста передне-задней оси (ПЗО) глазного яблока у пациентов обеих групп наблюдения. Так, среднее значение ПЗО до начала лечения в 1 группе — 23,0 мм, во 2 группе — 23,45 мм; через год использования ОК-линз данный показатель в группах наблюдения составил: 23,5 мм и 24 мм, соответственно ($p < 0,05$) (рис.1).

В результате настоящего исследования также установлено значительное повышение средних значений ЗОА после ношения ОК-линз у детей с миопией слабой степени с 3,0 до 6,5 дптр; у пациентов с миопией средней степени с 1,5 до 6,3 дптр (рис.2), что согласуется с данными аналогичных исследований отечественных авторов, убедительно показавшие, что при пользовании ОК-линзами резервы аккомодации у детей повышаются [9,10]. Особое значение имеет ЗОА — резервная (неизрасходованная) часть аккомодации, которая может быть потенциально использована. Известно, что уровень запасов аккомодации — прогностический фактор прогрессирования близорукости с одной стороны, и оценка эффективности лечения миопии — с другой. Исходя из этого, следует: повышение ЗОА может стабилизировать прогрессирующую миопию, что свидетельствует об эффективности метода ОК-коррекции.

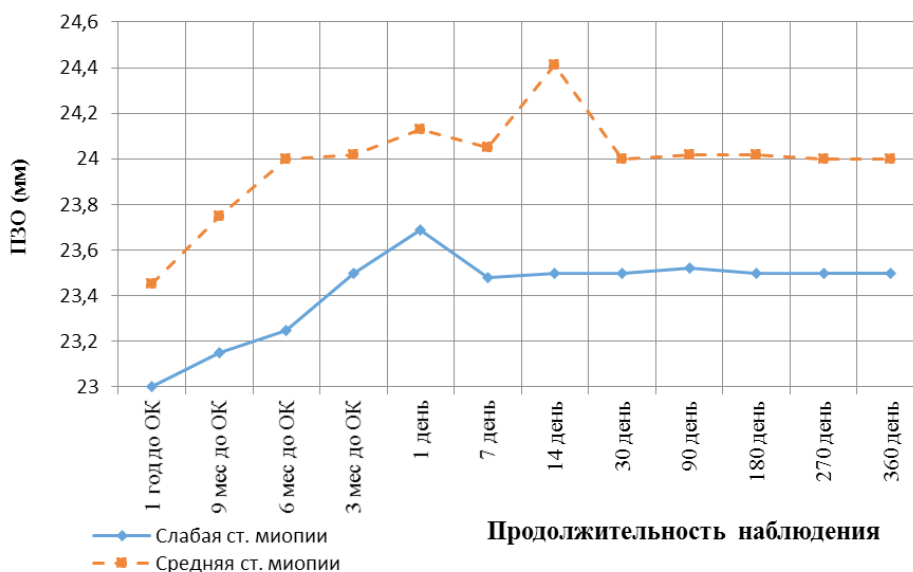


Рис.1. Динамика средних значений ПЗО глаза у пациентов с миопией слабой и средней степени до лечения и в течении года ношения ОК-линз

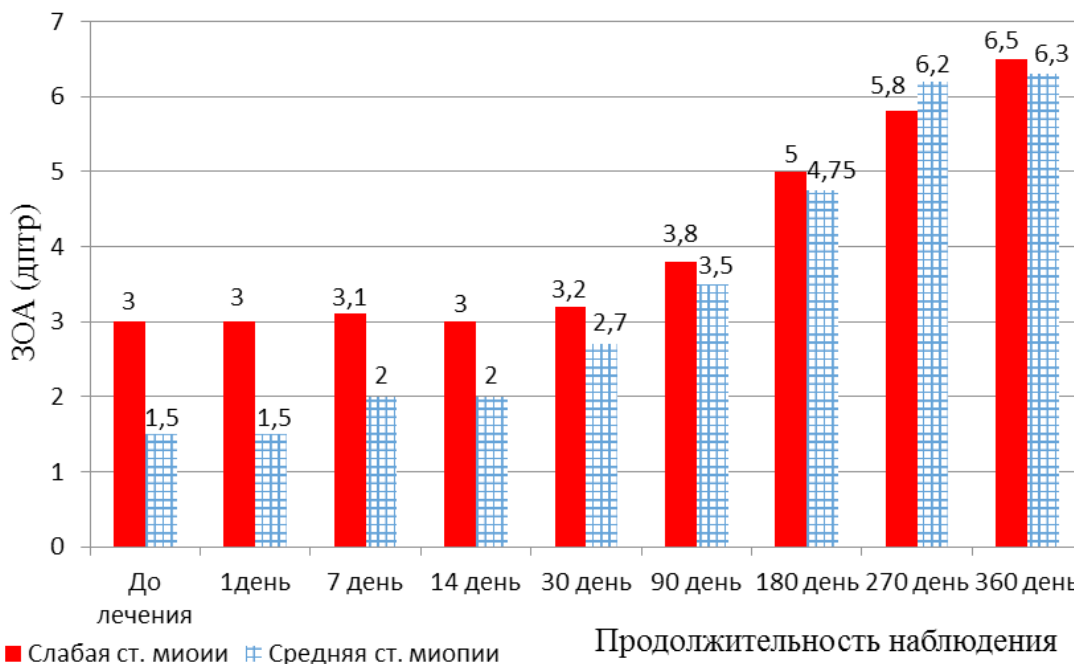


Рис.2. Динамика средних значений ЗАО у пациентов с миопией слабой и средней степени до лечения и в течении года ношения ОК-линз

Сегодня факт стабилизации близорукости при использовании рефракционной терапии не вызывает сомнения. Установлено, что пользование ОК-линзами в 2 раза замедляет развитие близорукости и рост ПЗО глаза. Так, Е.П. Тарутта и Т.Ю. Вержанская (2008) опубликовали результаты собственных наблюдений за 58 пациентами (113 глаз), использующих ОК-линзы: за 2 года заметного роста аксиальной длины глаза не было обна-

ружено. Исследование Д.С. Мирсаяфова с соавт. (2010) было посвящено анализу 572 детей (1133 глаз) в возрасте до 15 лет, имеющих миопию и использовавших ОК-коррекцию в среднем 3,76 лет. Авторами установлена стабилизация близорукости у абсолютного большинства пациентов (88%). Результаты исследований зарубежных коллег также доказывают эффективность ОК-терапии в торможении прогрессирования миопии у детей, в частности сниже-

ние роста аксиальной длины глаза в течении 2-х лет наблюдения, по сравнению с контрольной группой [7]. Результаты нашего исследования согласуются с выше перечисленными.

Кроме лечебного эффекта, ортокератологическая коррекция зрения имеет ряд преимуществ перед традиционными видами контактной коррекции:

- ОК-линзы используются только в ночном режиме ношения и дают полную свободу от очков и контактных линз в течение дня;
- линзы находятся на поверхности глаза в течение 6–8 часов, что значительно меньше продолжительности контакта линз дневного ношения;
- ОК-линзы обеспечивают высокую остроту зрения, поэтому устраняют необходимость носить очки или контактные линзы в течение дня, что представляет особый интерес для занимающихся активными видами спорта;
- линзы не вызывают и не усугубляют синдром сухого глаза;
- использование (надевание и снятие) ОК-линз, а также уход за ними происходит под контролем родителей, что снижает риск развития возможных инфекционных осложнений.

Известно, что эксимер-лазерные рефракционные вмешательства у детей в широкой практике ограничены, в первую очередь по причине незавершенного рефрактогенеза. Это повышает значимость метода ОК-терапии в детском и подростковом возрасте. Кроме того, данная методика выгодно отличается от хирургической коррекции, так как может быть использована на протяжении долгого времени, при этом носит обратимый характер и не является противопоказанием к проведению рефракционной хирургии во взрослом возрасте.

Заключение. Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о высокой эффективности ортокератологической терапии у детей с различной степенью близорукости: статистически значимое повышение некорригированной остроты зрения вдаль в 98% случаев при миопии слабой степени и 97,3% — при миопии средней степени; увеличении в 2,1 раза запаса относительной аккомодации и 100% торможении развития миопии в обеих группах пациентов.

Таким образом, использование ОК-линз в ночном режиме ношения позволяет не только временно устранить миопию слабой и средней степени, но, что более важно, и контролировать (стабилизировать) прогрессирование близорукости у детей и подростков и, в конечном итоге, повысить качество жизни у пользователей методом ортокератологии.

Литература

1. *Катаргина, Л.А.* Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.) // Л.А. Катаргина, Л.А. Михайлова // Рос. педиатр. офтальмол. — 2015. — № 1. — С. 5–10.
2. *Сайдашева, Э.И.* Терапевтическая эффективность лекарственного препарата «Витрум Вижн Форте» при миопии у подростков / Э.И. Сайдашева, З.А. Даутова, Н.В. Митрофанова, Д.В. Лёля // Рос. педиатр. офтальмол. — 2014. — № 1. — С. — 37–41.
3. *Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение близорукости у детей»* // Рос. педиатр. офтальмол., 2014. — № 2. — С. 49–62.
4. *Тарутта, Е.П.* Динамика периферической рефракции и формы глаза на фоне ношения ортокератологических линз у детей с прогрессирующей миопией / Е.П. Тарутта [и др.] // Рос. офтальмол. журн., 2016. — № 1. — С. 62–66.
5. *Нагорский, П.Г.* О влиянии ортокератологической коррекции на темпы прогрессирования миопии (Обзор литературы) / П.Г. Нагорский, Д.С. Мирсаяфов // Мат. научной конф. офтальмол. «Невские горизонты — 2016». СПб., 2016. — С.166–170.
6. *Аверьянова, О.С.* Ортокератологическая терапия: настоящее и перспективы / О.С. Аверьянова, Э.И. Сайдашева, К. Копп // Современная оптометрия, 2016. — № 3 (апрель). — С. 18–24.
7. *Cho, P.* Orthokeratology Practice / P. Cho, M. Collins, T. Sawano // Hong Kong, 2012. — 132 с.
8. *Сайдашева, Э.И.* Ортокератология — современный метод контроля близорукости в детском возрасте. Учебное пособие / Э.И. Сайдашева, О.С. Аверьянова //

- СПб., Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова. — 2015. — 44 с.
9. *Тарутта, Е.П.* Возможные механизмы тормозящего влияния ортокератологических линз на прогрессирование миопии/Е.П. Тарутта, Т.Ю. Вержанская // Рос. офтальмол. журн., 2008. — № 2. — С. 26–30.
10. *Мирсаяфов, Д.С.* Торможение прогрессирования близорукости при ортокератологии/Д.С. Мирсаяфов, А.Р. Хурай, Е.А. Дьяковина // Мат. юбилейной конф. «Невские горизонты — 2010». СПб., 2010. — Т.2. — С.113.

Э.И. Сайдашева
тел. +791123645
esaidasheva@mail.ru

ORTHOCORNEAL THERAPY IN PEDIATRIC OPHTHALMOLOGICAL PRACTICE

E.I. Saidasheva, Z.A. Dautova, D.A. Borisov, I. Yu. Vasilieva

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

Results of ophthalmological research of application of orthokorneal therapy by means of contact lenses are presented «Paragon CRT» (USA) at 148 children (294 eyes) with the progressing myopia: 1 group — 93 persons (63%) from myopia weak degree, 2 group — 55 people (37%) from myopia average degree. Installed increase of visual acuity in 98% of cases is established at a myopia of weak degree and 97,3% — at a myopia of average degree; increase by 2,1 times of a stock of relative accommodation and 100% braking of development of a myopia in both groups of patients in 1 year of regular use the orthokeratological lenses in the night carrying mode. The method is recommended for broad application for treatment of a myopia of various degree in pediatrics ophthalmology.

Keywords: myopia, children, therapy, orthokeratology, contact lenses in the night carrying mode.

АНЕМИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ОПУХОЛЯХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ

О.А. Смирнов, О.Н. Смирнова

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

Анемия осложняет многие хронические болезни и опухоли. Наиболее общим звеном в патогенезе анемии является участие провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, γ -интерферона и др.), которые индуцируют секрецию гепатоцитами железо-регуляторного гормона гепцидина, подавляют продукцию эритропоэтина почками и снижают чувствительность к нему предшественников эритроцитов, угнетают дифференцировку, пролиферацию, инициируют апоптоз гемопоэтических клеток и эритрофагоцитоз. Гепцидин ограничивает всасывание и доступность железа, которое перераспределяется из функционального фонда в запасный. Перспективы в патогенетической терапии больных с анемией при хронических болезнях и опухолях связаны с применением антигепцидиновых препаратов, представленных антителами к гормону, ингибиторами и блокаторами его экспрессии, включая эритроферрон — гормон эритробластов.

Ключевые слова: анемия при хронических болезнях и опухолях, провоспалительные цитокины, гепцидин, антигепцидиновая терапия.

Так называемая анемия хронической болезни (АХБ) является частым осложнением многих инфекционных, иммунных, онкологических и других заболеваний человека. Становление проблемы АХБ произошло в середине прошлого века на основе представлений G. E. Cartwright и M. M. Wintrobe [1] об особом характере анемии при инфекционных заболеваниях. Согласно этим представлениям в основе такой анемии лежит перераспределение железа из лабильной части запасного фонда в стабильную с задержкой его высвобождения. Уменьшение доставки микроэлемента в костный мозг приводит к развитию относительного железодефицитного состояния при нормальных или даже повышенных запасах железа в организме. Биологический смысл процесса — ограничение доступности железа, необходимого для роста микроорганизмов и репликации вирусов [2].

Важный клинический аспект АХБ заключается в ее ассоциации с неблагоприятным прогнозом основного заболевания. Поэтому своевременное распознавание анемии и правильное лечение больных — весьма актуальные задачи. Определенные трудности представляет собой дифференциальная диагностика между железодефицитной анемией (ЖДА) и АХБ, особенно в случаях их нередкого соче-

тания у одного пациента. По сводным данным [3, 4] для ЖДА типична картина гипохромной анемии, в то время как АХБ может быть и нормохромной. Распространенность и тяжесть АХБ в целом менее значительны, чем ЖДА. В частности, концентрация гемоглобина (Hb), сывороточного железа (СЖ), степень насыщения трансферрина железом (НТЖ), гематокрит и время жизни эритроцитов либо не выходят за рамки нижних границ нормы, либо незначительно снижены. При АХБ, например: концентрация Hb составляет 11–13 г/л, СЖ — 15–20 мкмоль/л, НТЖ — 20–25%, гематокрит — 30–40%, время жизни эритроцитов — 60–90 суток. Однако концентрация ферритина сыворотки (ФС) снижена при ЖДА (менее 50 мкг/л) и повышена при АХБ (100–200 мкг/л и выше), что при воспалительных заболеваниях обусловлено, главным образом, усилением синтеза белка клетками СФМ [5]. Кроме того, для АХБ характерно повышение уровней провоспалительных цитокинов и белковых маркеров воспаления (С-реактивного белка — СРБ, фибриногена, Д-димеров и др.). Характер костномозгового кроветворения при сравниваемых анемиях также различается: в случаях ЖДА гемопоэз железодефицитный, нормобластический, а при АХБ — гипопролиферативный, гипобластический.

Расшифровка патогенетических связей между основным заболеванием и осложняющей его анемией — весьма актуальная задача, решение которой позволит повысить эффективность терапии больных. Можно выделить два основных этапа в изучении механизмов развития АХБ. Прежде всего, было установлено, что ее инициируют провоспалительные цитокины [6]. Последние ингибируют секрецию эритропоэтина почками, угнетают дифференцировку и пролиферацию созревающих элементов эритроидного ростка, инициируют апоптоз гемопоэтических клеток-предшественников и эритрофагоцитоз [7]. Это объяснило развитие сдвигов в метаболизме железа не только при инфекционных, но и любых заболеваниях воспалительной природы. Поэтому данный вариант АХБ было предложено обозначать термином «anemia of inflammation — анемия воспаления» (АВ) [6].

Роль цитокинов в патогенезе анемии при различных заболеваниях подтверждают результаты многочисленных исследований. Показано, в частности, что при ревматоидном артрите повышение уровней TNF- α , IL-6 и IL-1 коррелирует не только с тяжестью суставных поражений [8], но и анемии, развивающейся более чем у 40% больных [9, 10]. У больных хроническими вирусными гепатитами В и С с анемией, частота которой достигает 21–45%, цитокиновый профиль сыворотки крови также характеризуется значительным повышением концентрации TNF- α , IL-6 и растворимых рецепторов TNF- α [11].

Тем не менее, в патогенезе анемии при воспалительных заболеваниях разных органов могут участвовать и другие факторы. Так, анемия отмечается примерно у 40% больных хроническими воспалительными заболеваниями толстой кишки (болезнью Крона, язвенным колитом) и ассоциируется с повышением уровней СРБ, TNF- α , IL-6 в крови [12]. Вместе с тем имеются указания, что при этих заболеваниях анемия может иметь сложный характер, благодаря сочетанию АВ и ЖДА, обусловленной повторными кровотечениями [13].

Хронические заболевания почек тоже нередко осложняются анемией, патогенез которой сложен и недостаточно изучен. Во-первых, предполагается важная роль утраты эндокринной функции почек в связи с нарушением их структуры [14]. Действительно, установле-

на отчетливая корреляция между стадией заболевания почек и частотой анемии: при 1–2 стадии болезни анемия развивается у 5% больных, при 3 стадии — у 15–20%, при 4 стадии — у 50–55%, и при 5 стадии — у 80% пациентов [15, 16]. Во-вторых, при ряде заболеваний почек в патогенезе анемии могут участвовать провоспалительные цитокины, что свойственно АВ. Их участием, в частности, объясняют подавление ответа костномозговых предшественников эритроцитов на эндогенный эритропоэтин у больных хроническими заболеваниями почек. Это предположение подтверждают данные о высокой концентрации TNF- α , IL-1, IL-6, γ -интерферона и других маркеров воспаления при эритропоэтин-резистентной анемии у больных с хроническими заболеваниями почек, получающих гемодиализ [17, 18].

Так называемая опухоль-ассоциированная анемия (ОАА) является характерным осложнением онкологических заболеваний. Исследования последних лет позволили существенно дополнить и уточнить представления о патогенезе анемии у нелеченных больных. Так, в исследовании А. Массио и соавторов [19] ОАА выявлена у 63,4% из 888 обследованных до начала лечения больных солидными новообразованиями яичников, молочных желез, легких, предстательной железы, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, головы и шеи. Частота и тяжесть анемии нарастали по мере прогрессирования заболевания: при I стадии частота ОАА составила 13,3%, а средняя концентрация гемоглобина — $130 \pm 0,9$ г/л, при II стадии — 19,3% и $125 \pm 0,6$ г/л, при III стадии — 33% и $121 \pm 0,3$ г/л, при IV стадии — 79,2% и $115 \pm 0,1$ г/л, соответственно. Чрезвычайно важно, что при этом установлена обратная пропорциональная зависимость между уровнем гемоглобина и маркерами воспаления (концентрация СРБ, IL-6, IL-1 β , TNF- α , ферритина сыворотки крови), а также между уровнем гемоглобина и концентрацией эритропоэтина и активных радикалов кислорода. Эти результаты прямо указывают на важную роль провоспалительных цитокинов в патогенезе ОАА. Тем не менее, авторы отметили вполне типичный железодефицитный характер у больных опухолями желудочно-кишечного тракта, что объясняется частыми повторными кровотечениями, свойственными новообразованиям данной локализации.

Анемия нередко отмечается и при заболеваниях органов сердечно-сосудистой системы, осложненных хронической сердечной недостаточностью [20]. Однако если исключить ЖДА, частота которой у этих больных достигает 30%, АВ и другие виды анемии, обусловленные сочетанной патологией, доля АХБ и ее тяжесть оказываются относительно незначительными. Патогенез такого варианта АХБ сложен и не вполне ясен. Высказывается мнение, что анемия при хронической сердечной недостаточности обусловлена нарушением перфузии почек и ограничением секреции эритропоэтина, а также задержкой жидкости и гемодилюцией [21, 22]. Задержка жидкости и гемодилюция, свойственные больным с хронической сердечной недостаточностью, лежат в основе так называемой псевдоанемии — одного из признаков неблагоприятного прогноза основного заболевания [23]. Кроме того, при хронической сердечной недостаточности повышается уровень тетрапептида AcSDKP — негативного регулятора стволовых гемопоэтических клеток [24], а также белковых маркеров воспаления, в частности, СРБ [25].

Современный этап изучения патогенеза АХБ связан с открытием на рубеже XX и XXI веков полипептидного гормона печени гепцидина. Хотя первоначально он был обнаружен как антимикробный пептид в сыворотке крови [26] и в моче [27] больных воспалительными заболеваниями, практически сразу выяснилось, что основная биологическая роль гепцидина — контроль экспорта железа из энтероцитов, макрофагов, гепатоцитов и плацентарных клеток в плазму крови в качестве ключевого железо-регуляторного гормона [28]. Установлено, что экспрессию mRNA гепцидина стимулируют цитокины (IL-6, IL-1, TNF- α и другие) макрофагов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, экспонированных липополисахаридами бактерий. Таким же эффектом обладает и γ -интерферон активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺), действие которого реализуется с помощью IL-15. Действительно, высокая концентрация прогепцидина и гепцидина, а также СРБ, IL-6, IL-1 β , TNF- α , γ -интерферона и других маркеров воспаления отмечена у больных язвенным колитом, болезнью Крона, опухолями и хроническими заболеваниями почек, получающих гемодиализ [12, 17–19].

Действие гепцидина реализуется путем связывания с ферропортином, являющимся рецептором гормона и одновременно переносчиком железа из перечисленных клеток в плазму крови. Ферропортин экспрессируется на поверхности клеток, но под действием гепцидина подвергается интернализации [29]. Подавление переноса железа в плазму крови сопровождается снижением степени насыщения трансферрина (основного плазменного транспортера микроэлемента к клеткам) и недостаточным поступлением железа в гемоглобин созревающих эритробластов. Наоборот, угнетение секреции гепцидина приводит к реэкспрессии ферропортина на клеточной мембране, увеличению экспорта и повышению концентрации железа в плазме, нормализации эритропоэза. По современным представлениям гепцидин является одним из факторов неспецифической защиты организма человека, с большим консерватизмом сохранившимся в ходе эволюции, обладающим прямым бактерицидным действием и вызывающим перестройку обмена железа по типу АВ, также имеющей защитный характер [30].

Наряду с гепцидином провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию DMT-1 (Divalent Metal Transporter 1) — импортера железа в клетки — и ферритина (основного цитоплазматического белка хранения металла в макрофагах, гепатоцитах и энтероцитах), а также подавляют синтез ферропортина [31]. Это обеспечивает перераспределение железа и накопление его избытка именно в макрофагах и гепатоцитах, так как микроэлемент, депонированный в энтероцитах, теряется при их слущивании. Отметим, что эти потери — основной механизм предупреждения перегрузки железом организма, поскольку специальных путей его экскреции не существует. Перенасыщение ферритина железом приводит к деградации его белковой оболочки, полимеризации и образованию пигмента гемосидерина. Нарушение условий хранения и снижение защитных свойств белковой оболочки ферритина сопровождается реализацией способности железа инициировать образование активных радикалов. С высокой реактогенностью металла и связаны его токсические свойства, обусловленные перекисным окислением липидов, белков и нуклеиновых кислот [32]. Именно гемосидерин окраши-

вается в гистологических срезах с помощью реакции с ферроцианидом по методу Перльса в отличие от ферритина, гемоглобина и других железосодержащих белков. Накопление гранул пигмента в гепатоцитах и звездчатых ретикулоэндотелиоцитах обозначается как смешанный гемосидероз печени. Процесс образования гемосидерина позволяет считать гемосидероз свидетельством избыточного накопления железа в клетках. Соответственно, смешанный гемосидероз печени следует рассматривать в качестве морфологического маркера перегрузки печени микроэлементом при АХБ [33].

Таким образом, результаты многочисленных исследований дают основание считать, что наиболее общим, а часто и ведущим звеном патогенеза анемии при различных заболеваниях и опухолях, является участие провоспалительных цитокинов. Это позволяет рассматривать АВ и ОАА в качестве частных вариантов АХБ. Цитокины оказывают многогранное негативное влияние на эритропоэз, включающее: секрецию гепатоцитами гепцидина, ограничивающего всасывание и доступность железа, подавление секреции эритропоэтина почками и снижение чувствительности к нему предшественников эритроцитов, угнетение дифференцировки и пролиферации созревающих элементов эритроидного ростка, инициацию апоптоза гемопоэтических клеток-предшественников. Морфологическими маркерами данного состояния служат гемосидероз селезенки и печени, указывающий на перегрузку ее паренхимы железом.

Поскольку АХБ патогенетически связана с основным заболеванием, активное лечение последнего, как правило, сопровождается нормализацией кроветворения. Так, использование антицитокиновых средств в терапии больных ревматоидным артритом, неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона позволяет эффективно купировать как проявления основного заболевания, так и его осложнений, включая анемию [10, 12]. Кроме того, в комплексной терапии больных применяются парентеральные препараты железа и стимуляторы эритропоэза (эритропоэтин) [4], особенно в случаях сочетания АХБ и ЖДА. Необходимо только учитывать, что запасы железа при АХБ иногда избыточны, поэтому назначение его препаратов

может способствовать формированию перегрузки микроэлементом, повреждению печени и других органов. Цитокины также снижают чувствительность предшественников эритроцитов к эритропоэтину.

С учетом современных достижений в изучении патогенеза АХБ перспективной представляется антигепцидиновая терапия больных [34]. Перечень разрабатываемых в последние годы антигепцидиновых препаратов, обладающих разным механизмом действия, весьма широк. Одними из первых были предложены блокаторы экспрессии гепцидина LDN-193189 [35] и NOX-H94 [36]. На основе последнего создан Lехartepid pegol, который уже протестирован на добровольцах, у которых предупреждал снижение концентрации железа после введения липополисахаридов кишечной палочки, несмотря на развитие воспалительной реакции с лихорадкой, лейкоцитозом, повышением уровней СРБ и цитокинов [37]. Препарат является пегилированным L-стереоизмером РНК, обладающим высокой стабильностью по сравнению с естественным D-аптамером. Кроме того, в экспериментах подтверждена эффективность прямых антигепцидиновых антител [38] и блокаторов гемоювелина — специфического модулятора экспрессии гормона (препарат HJV.Fc [35]). Определенные и вполне обоснованные надежды связывают также с использованием недавно открытого гормона эритробластов — эритроферрона (erythroferrone), который способствует нормализации эритропоэза путем подавления секреции гепцидина даже в условиях перегрузки железом [39, 40].

Литература

1. *Cartwright G. E.* The anemia of infection. XVII. A review / G. E. Cartwright, M. M. Wintrobe // *Adv. Intern. Med.* — 1952. — V. 5. — P. 165–226.
2. *Петров В. Н.* Физиология и патология обмена железа / В. Н. Петров. — Л.: Наука, 1982. — 224 с.
3. *Weiss G.* Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352. — P. 1011–1023.
4. *Горыня Л. А.* Дифференцированный подход к диагностике и лечению анемии хронического заболевания и железodefицитной

- анемии у пожилых/Л. А. Горыня, В. В. Сергеева, А. А. Сошина // Вестник СЗГМУ им. И. И. Мечникова. — 2012. — Т. 4. — № 2. — С. 93–102.
5. *Левина А. А.* Изучение метаболизма железа при хронических диффузных заболеваниях печени/А. А. Левина, Л. А. Жеребцов, М. М. Цибульская [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 1990. — Т. 35. — № 7. — С. 20–22.
 6. *Jurado R. L.* Iron, infections, and anemia of inflammation // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 25. — P. 888–895.
 7. *Лукина Е. А.* Гематологические синдромы, ассоциированные с хроническими вирусными гепатитами/Е. А. Лукина, С. А. Луговская, Е. П. Сысоева и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 9. — № 1. — С. 44–49.
 8. *Choy E. H. S.* Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis/E. H. S. Choy, G. S. Panayi // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 907–916.
 9. *Voulgary P. V.* Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis/P. V. Voulgary, G. Kollos, G. K. Papadopoulos [et al.] // *Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 92. — P. 153–160.
 10. *Papadaki H. A.* Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy/H. A. Papadaki, H. D. Kritikos, V. Valatas [et al.] // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P. 474–482.
 11. *Шульпекова Ю. О.* Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным с 1–3 ростковой цитопенией в крови/Ю. О. Шульпекова, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина, Е. П. Сысоева и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. 11. — № 6. — С. 58–64.
 12. *Bergamaschi G.* Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- α treatment/G. Bergamaschi, A. Di Sabatino, R. Albertini [et al.] // *Haematologica.* — 2010. — Vol. 95. — P. 199–205.
 13. *Weiss G.* Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease/G. Weiss, Ch. Gasche // *Haematologica.* — 2010. — Vol. 95. — P. 175–178.
 14. *Jelkmann W.* Regulation of erythropoietin production // *J. Physiol.* — 2011. — Vol. 589. — Pt. 6. — P. 1251–1258.
 15. *Anemia management in people with chronic kidney disease/NICE Clinical Guideline.* — February. — 2011. — CG 114.
 16. *Coresh J.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult/J. Coresh, B. C. Astor, T. Greene [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1–12.
 17. *Costa E.* Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients/E. Costa, B. J. Pereira, P. Rocha-Pereira [et al.] // *Am. J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 677–683.
 18. *Costa E.* Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy/E. Costa, M. Lima, J. M. Alves [et al.] // *J. Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 268–275.
 19. *Maccio A.* The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of large prospective observational study/A. Maccio, C. Madeddu, G. Gramignano [et al.] // *Haematologica.* — 2015. — Vol. 100. — P. 124–132.
 20. *Tang Y.-D.* Anemia in chronic heart failure/Y.-D. Tang, S. D. Katz // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 2454–2461.
 21. *Opasich C.* Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure/C. Opasich, M. Cazzola, L. Scelsi [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 2232–2237.
 22. *Westenbrink B. D.* Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well/B. D. Westenbrink, F. W. Visser, A. A. Voors [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 166–171.
 23. *Androne A. S.* Hemodilution is common in patients with advanced heart failure/A. S. Androne, S. D. Katz, I. Lund [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107. — P. 226–229.

24. *van der Meer P.* Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure/*P. van der Meer, E. Lipsic, B. D. Westenbrink [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 1743–1747.*
25. *George J.* Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers/*J. George, S. Patal, D. Wexler [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 165. — P. 1304–1309.*
26. *Krause A.* LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibit antimicrobial activity/*A. Krause, S. Neitz, H. J. Magert [et al.] // FEBS Lett. — 2000. — Vol. 480. — P. 147–150.*
27. *Park C. H.* Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver/*C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring, T. Ganz // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 7806–7810.*
28. *Fleming R. E.* Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic diseases/*R. E. Fleming, W. S. Sly // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98. — P. 8160–8162.*
29. *Nemeth E.* Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization/*E. Nemeth, M. S. Tuttle, J. Powelson, [et al.] // Science. — 2004. — Vol. 306. — P. 2090–2093.*
30. *Смирнов О. А.* Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — Т. 20. — № 5. — С. 10–15.*
31. *Ludwiczek S.* Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells/*S. Ludwiczek, E. Aigner, I. Theurl, G. Weiss // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 4148–4154.*
32. *Britton R. S.* Metal-induced hepatotoxicity/*R. S. Britton // Semin. Liver Dis. — 1996. — Vol. 16. — P. 3–12.*
33. *Смирнов О. А.* Анемия при воспалительных процессах: патогенез и клинико-морфологические проявления // *Архив патологии. — 2010. — Т. 72. — Вып. 2. — С. 56–61.*
34. *Sun C. C.* Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation/*C. C. Sun, V. Vaja, J. L. Babbitt, H. Y. Lin // Am. J. Hematol. — 2012. — Vol. 87. — P. 392–400.*
35. *Theurl I.* Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats/*I. Theurl, A. Schroll, T. Sonnweber [et al.] // Blood. — 2011. — Vol. 118. — P. 4977–4984.*
36. *Schwoebel F.* The effects of the anti-hepcidin Spiegelmer NOX-H94 on inflammation-induced anemia in cynomolgus monkeys/*F. Schwobel, L. T. van Eijk, D. Zboralski [et al.] // Blood. — 2013. — Vol. 121. — P. 2311–2315.*
37. *van Eijk L. T.* Effect of the anti-hepcidin Spiegelmer lexaptapid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans/*L. T. van Eijk, A. S. E. John, F. Schwobel [et al.] // Blood. — 2014. — Vol. 124. — P. 2643–2646.*
38. *Cooke K. S.* A fully human anti-hepcidin antibody modulates iron metabolism in both mice and non-human primates/*K. S. Cooke, B. Hinkle, H. Salimi-Moosavi [et al.] // Blood. — 2013. — Vol. 122. — P. 3054–3061.*
39. *Kautz L.* Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism/*L. Kautz, G. Jung, E. V. Valore [et al.] // Nat. Genet. — 2014. — Vol. 6. — P. 678–684.*
40. *Kautz L.* Erythroferrone contributes to recovery from anemia/*L. Kautz, G. Jung, E. Nemeth, T. Ganz // Blood. — 2014. — Vol. 124. — P. 2569–2574.*

О. А. Смирнов

Тел.: +7 (921) 908–35–28

E-mail: oasmirnov@yandex.ru

Смирнов О. А., Смирнова О. Н. Анемия при хронических заболеваниях и опухолях: современные представления о патогенезе и перспективы в лечении больных // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.*

ANEMIA IN CHRONIC DISEASES AND TUMORS: MODERN DATA ABOUT PATHOGENESIS AND PERSPECTIVES IN PATIENTS TREATMENT*O.A. Smirnov, O.N. Smirnova*

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

Anemia complicates many of chronic diseases and tumors. Most common link in anemia pathogenesis is a participation of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6, γ -interferon et al.), which induce secretion of the iron regulatory hormone hepcidin by hepatocytes, inhibit erythropoietin production by the kidneys and reduce erythrocytes precursors sensitivity to it, suppress differentiation, proliferation of haematopoietic elements, initiate its apoptosis and erythrophagocytosis. Hepcidin limits iron absorption and accessibility, and stimulates its redistribution from functional to reserve pool. Perspectives in the pathogenetic therapy of the patients with anemia in chronic diseases and tumors are based on anti-hepcidin drugs presented by antibodies to hormone, inhibitors and blockaders of its expression including erythroferrone — hormone of erythroblasts.

Key words: anemia in chronic diseases and tumors, pro-inflammatory cytokines, hepcidin, anti-hepcidin treatment.

Author

O. A. Smirnov

Phone: +7 (921) 908–35–28

E-mail: oasmirnov@yandex.ru

Smirnov O. A., Smirnova O. N. **Anemia in chronic diseases and tumors: modern data about pathogenesis and perspectives in patients treatment** // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

А. В. Карташев^{1,2}, Е. И. Якубович¹

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

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

Современные успехи геномных технологий привели к лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе развития глиом. Действующая классификация глиом основана на гистологических особенностях опухоли, которая не отражает молекулярные различия ее подтипов. Высокоскоростные методы молекулярного анализа позволили выделить эти подтипы и на базе этих данных разработать новые критерии прогноза для пациента. В этом обзоре мы рассматриваем ключевые генетические изменения, имеющие клиническое значение, среди которых мутации в генах *CIC*, *FUBP1*, *IDH1/IDH2*, *ATRX*, промоторе гена *TERT* и ко-делеция 1p/19q. Эти маркеры могут быть включены в более точную классификацию для клинической оценки заболевания и подбора терапии.

Ключевые слова: глиома, *TERT*, *ATRX*, *IDH1/2*, ко-делеция 1p/19q, диагностика, молекулярные маркеры.

Глиомы являются наиболее распространенным гистологическим вариантом первичных опухолей ЦНС [34]. По данным CBTRUS, среди всех первичных опухолей ЦНС взрослого населения их доля составляет 31%, а среди злокачественных — 80%. Согласно современной Международной классификации, глиомы делят на астроцитомы, олигодендроглиомы и олигоастроцитомы. Эта классификация основана на морфологическом сходстве опухолевых клеток с определенным типом неизмененных клеток глии [21]. Дополнительно, глиомы каждого гистологического варианта делят по степени злокачественности, отражающей клиническое поведения опухоли. Выделяют астроцитомы, олигодендроглиомы и олигоастроцитомы II (низкая степень злокачественности) и III (анапластическая) степени злокачественности. Самым агрессивным и наиболее часто встречаемым типом глиом является глиобластома мультиформная, которая классифицируется как астроцитомы IV степени злокачественности. В зависимости от клинической истории глиобластомы дифференцируют на два гистологически не различимые типа: первичные и вторичные [25]. Первичная глиобластома (встречается в 90% случаев) возникает *de novo*, без признаков предшествующей менее злокачественной опухоли. Вторичная глиобластома встречается намного реже и яв-

ляется результатом прогрессии астроцитомы II и III степени злокачественности.

Гистоморфологическая классификация в настоящее время является основой для выбора терапевтического плана и прогнозирования течения заболевания. Наиболее благоприятное клиническое поведение характерно для олигодендроглиом. Медиана выживаемости пациентов с олигодендроглиомами (II) составляет 11,5 лет. Наихудший прогноз имеют пациенты с глиобластомами, медиана выживаемости которых всего лишь 4,9 месяца [1]. Однако гистологический метод диагностики глиом имеет ряд существенных ограничений. Метод основан на визуальных, не всегда однозначно определенных критериях, которые в некоторой степени субъективны, что приводит к значительному расхождению в оценках гистологических препаратов. Кроме того, принятая гистологическая классификация не всегда коррелирует с клиническим течением заболевания. Например, среди пациентов с первичными глиобластомами встречается минорная группа пациентов (3–6%), которые живут более трех лет [11]. Поведение глиом более низкой степени злокачественности также характеризуется значительной вариабельностью: одни опухоли растут очень медленно, другие же очень быстро трансформируются в глиобластомы [33]. Опухоли одного и того же гистологического варианта отличаются и по ответу на облучение и хи-

миотерапию. Таким образом, гистологическая классификация не позволяет спрогнозировать клиническое поведение опухоли у индивидуального пациента. Ранее полученные данные о том, что хромосомная ко-делеция 1p/19q в олигодендроглиомах коррелирует с благоприятным прогнозом и ответом на облучение и химиотерапию, стимулировали интерес к поиску новых молекулярных маркеров, позволяющих спрогнозировать течение заболевания и ответ на выбранную схему лечения.

Ко-делеция 1p/19q

Потеря гетерозиготности по хромосомным плечам 1p и 19q (ко-делеция 1p/19q) является характерным генетическим признаком олигодендроглиом (более чем 70% олигодендроглиом имеют это генетическое нарушение) [28]. Ко-делеция 1p/19q почти всегда ассоциирована с мутацией в генах IDH1 или IDH2 и коррелирует с более высокой продолжительностью жизни и чувствительностью к алкилирующим препаратам [2, 18]. Следует отметить, что ко-делеция 1p/19q практически не встречается в не глиальных опухолях, поэтому определение статуса 1p/19q позволяет в спорных случаях дифференцировать олигодендроглиому от других морфологически схожих опухолей ЦНС, таких, как светлоклеточная эпендимома, нейроцитомы, мелкоклеточная глиобластома. В олигодендроглиальных опухолях крайне редко выявляется неполная потеря плеч 1p и 19q или потеря только 1p. В то же время, если полная потеря плеча 1p все-таки более характерна для олигодендроглиом, то утрата плеча 19q встречается и в опухолях других гистологических вариантов. Следует заметить, что ко-делеция 1p/19q не является исключительной характеристикой только олигодендроглиом и, хотя и редко, но встречается в астроцитомах, и даже глиобластомах. В олигоастроцитомах ко-делеция 1p/19q детектируется в 25–40% случаев [28]. Олигоастроцитомы, несущие ко-делецию 1p/19q, часто по клиническому поведению напоминают олигодендроглиомы [13]. Молекулярные механизмы вовлеченности ко-делеции 1p/19q в возникновение и развитие олигодендроглиальных опухолей пока не установлены. Есть основания полагать, что утрачиваемые участки содержат гены-супрессоры. В качестве потенциальных генов-супрессоров рассматриваются гены FUBP1

(far-upstream element (FUSE) binding protein) и CIC (homologue to Drosophila gene capicua), расположенные на хромосомах 1p и 19q соответственно. Соматические аллельные мутации в этих генах часто выявляются в олигодендроглиальных опухолях с ко-делецией 1p/19q [4]. Ген CIC человека высокогомологичен гену CIC дрозофилы, кодирующему репрессор ряда генов, входящих в систему передачи сигнала в клетке при участии рецепторных тирозинкиназ. Большинство мутаций, идентифицированных в гене CIC в глиомах — это миссенс мутации, затрагивающие ДНК-связывающую область белка, или мутация со сдвигом рамки считывания, приводящая к потере функции [3]. FUBP1 подавляет экспрессию онкогена MYC путем связывания с его регуляторной областью, известной как FUSE (far-upstream element). Все известные мутации в гене FUBP1 вызывают потерю его функции, что, возможно, способствует неопластическому процессу за счет усиления экспрессии MYC.

IDH1/IDH2

Пожалуй, самым важным открытием последних лет в изучении глиом стало обнаружение в этих опухолях мутаций в генах IDH1/IDH2, кодирующих изоцитрат-дегидрогеназы [27]. Несмотря на то, что, впервые мутация в гене IDH1 была выявлена в глиобластомных образцах, дальнейшие исследования показали, что в первичных глиобластомах мутация в этом гене встречается исключительно редко (<5%) и является маркером других гистологических вариантов, таких как астроцитомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы II и III степени злокачественности и вторичные глиобластомы. В этих гистологических вариантах IDH1-мутация обнаруживается в 70–80% случаев [16, 36]. Позднее в глиомах была выявлена мутация еще в одном изоцитрат-дегидрогеназном гене — гене IDH2, — которая встречается гораздо реже (менее 3%) и никогда вместе с IDH1 [36].

Гены IDH1 и IDH2 кодируют NADP⁺-зависимые гомодимерные формы изоцитрат-дегидрогеназ, которые локализованы в цитоплазме и митохондриях соответственно. Эти ферменты катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата, превращая его в α -кетоглутарат (α -KG). Более чем в 90% случаев выявленная в глиомах мутация в гене

IDH1 является гетерозиготной миссенс-мутацией в 132 аминокислотном остатке (R132H), которая приводит к замене аргинина на гистидин в активном центре фермента и нарушает его связывание с изоцитратом. Мутантный белок IDH1 катализирует восстановление α -KG в R (-) — 2-гидроксиглутарат (2-HG), что подтверждается высоким уровнем 2-HG в глиомах с IDH1-мутацией [10]. 2-HG является конкурентным ингибитором α -KG-зависимых диоксигеназ, среди которых гистоновые деметилазы, метилцитозиновых гидроксилазы из TET-семейства (Ten-eleven translocation) [7, 34]. Накопление метаболита 2-HG в клетках с мутантным аллелем IDH1 вызывает глобальное гиперметилирование клеточного генома, что, полагают, связано с подавлением активности метилцитозиновой гидроксилазы TET, которая участвует в деметилировании CpG-сайтов клеточной ДНК. Н. Noushmehr с соавторами впервые выявили ассоциацию IDH-мутаций с гиперметилированным фенотипом глиобластом (так называемый (CIMP+) — фенотип), который коррелирует с молодым возрастом и более высокой выживаемостью пациентов [24]. Позднее были получены экспериментальные доказательства того, что молекулярной основой формирования (CIMP+) — фенотипа глиом является единственная мутация IDH1 [32]. Другими потенциальными механизмами реализации онкогенных эффектов IDH-мутаций могут быть изменение уровня метилирования гистонов путем подавления активности α -KG-зависимых гистоновых деметилаз, а также регуляция уровня HIF — ключевой молекулы гипоксия-индуцированных сигнальных путей в клетке [8, 22].

IDH-мутации с высокой частотой обнаруживаются в глиомах (II и III) и вторичных глиобластомах, и очень редко в первичных глиобластомах [15, 28, 36]. Опухоли, мутантные по IDH, обычно взаимоисключающим образом содержат дополнительно либо мутацию в гене TP53, либо ко-делецию 1p/19q. Для астроцитом характерна мутация в гене TP53, в то время как характерной особенностью олигодендроглиом является ко-делеция 1p/19q. Общая мутация IDH и взаимоисключающий характер мутаций TP53 и ко-делеции 1p/19q указывает на существование иерархии в геномных событиях и расхождение путей эволюции внутри IDH-мутантных опухолей. По наличию IDH-

мутации можно отличить вторичную глиобластому от первичной. Поскольку вторичная глиобластома возникает в результате прогрессии менее злокачественной астроцитомы, то она также имеет мутантную форму IDH. Дополнительным маркером, который помогает дифференцировать первичную глиобластому от вторичной, является амплификация гена EGFR. Амплификация EGFR и высокая экспрессия этого белка обнаруживается в более чем 40% первичных глиобластом и является характерной особенностью этого гистологического варианта [15]. В опухолях с IDH-мутацией амплификация EGFR не встречается.

Кроме наличия мутации TP53 или ко-делеции 1p/19q, IDH-мутантные глиомы отличаются по мутациям в генах TERT и ATRX, участвующих в удлинении длины теломер. Мутации в этих генах часто встречаются в глиомах разных гистологических вариантов. По-видимому, поддержание длины теломер является ключевым условием развития опухолей мозга. Ген TERT кодирует субъединицу теломеразы с обратной транскриптазной активностью. Мутации в промоторе TERT, приводящие к увеличению экспрессии теломеразы, детектируются в 80% олигодендроглиом [20]. С такой же частотой, как в олигодендроглиомах, имеющих наиболее благоприятный прогноз, промоторные TERT-мутации встречаются в самых агрессивных опухолях — первичных глиобластомах [20]. В IDH-мутантных опухолях промоторная TERT-мутация коррелирует с ко-делецией 1p/19q [2]. В астроцитомах (II и III) и вторичных глиобластомах мутация в промоторе гена TERT выявляется крайне редко.

Помимо теломеразы, в поддержание длины теломер в клетках участвует альтернативный, не зависящий от теломеразной активности, механизм удлинения теломер — ALT (Alternative Lengthening of Telomeres). ALT основан на гомологичной ДНК-рекомбинации и характеризуется появлением в клетке гетерогенных по длине теломер (ALT-фенотип). В астроцитомах, олигодендроглиомах и вторичных глиобластомах часто детектируются инактивирующие мутации в гене ATRX, который ассоциирован с ALT-фенотипом опухолей [18]. Как правило, ATRX-мутации коррелируют с мутациями IDH1 и TP53, и не выявляются в опухолях с ко-делецией 1p/19q [18]. Хроматин-ремоделирующий фактор ATRX вместе с гистоновым шапероном DAXX контро-

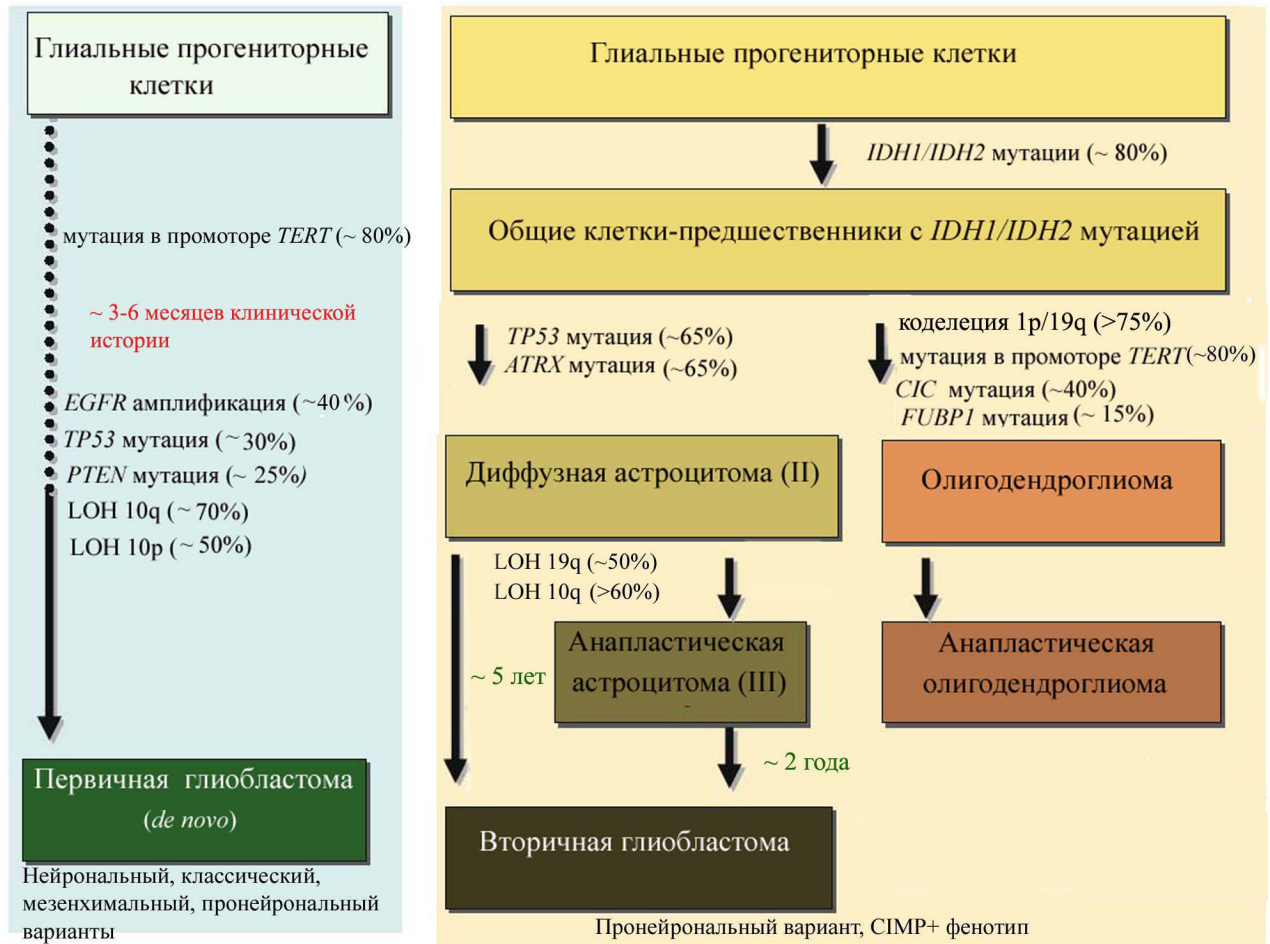


Рис. 1. Генетические изменения, ассоциированные с развитием глиом разных гистологических вариантов. Рисунок адаптирован из (Ohgaki H. et al., 2009)

лирует включение гистона H3.3 в теломерный участок ДНК [8]. Мутация с потерей функции ATRX приводит к образованию aberrантной структуры ДНК в теломерных участках, что способствует гомологичной рекомбинации и последующему рекомбинационно-опосредуемому синтезу теломер [8]. Мутации ATRX и в промоторе гена TERT практически никогда не встречаются в одной опухоли одновременно.

Высокая частота встречаемости IDH-мутации как в астроцитомах (II), так и в олигодендроглиомах (II), позволяет предполагать, что эта мутация является общим ранним молекулярным событием в патогенезе глиом разных гистологических вариантов [16]. Но затем пути их эволюции расходятся: мутации в генах TP53 и ATRX определяют астроцитарный путь развития опухоли, а ко-делеция 1p/19q и промоторная мутация в гене TERT — олигодендроглиальный. Молекулярная природа первичных глиобластом, в которых статус IDH-генов обычно не изменен, менее изучена. Драйвер-

ными генетическими событиями для них являются, по-видимому, увеличение количества хромосомы 7 (место локализации гена EGFR), потеря хромосомы 10 (место локализации онкосупрессорного гена PTEN), плеча 9p, мутация в гене TP53 или в генах, контролирующих функции этого онкосупрессорного белка, таких как MDM2 и p14ARF [23, 25].

Таким образом, гистологическая классификация глиом может быть дополнена следующими молекулярными диагностическими маркерами: трижды мутантные опухоли по генам IDH1/IDH2, TP53 и ATRX — астроцитомы (II и III); опухоли с мутациями в генах IDH1/IDH2, TERT и ко-делецией 1p/19q — олигодендроглиомы. Статус генов IDH, ATRX и TERT может также быть использован для дифференциальной диагностики первичной и вторичной глиобластомы: пожилой возраст, нормальный статус гена IDH, наличие промоторной TERT-мутации, EGFR-амплификация, потеря функции PTEN — первичная глиобластома; молодой

возраст, мутации в генах IDH и ATRX — вторичная глиобластома: [32] (рис. 1).

Роль молекулярных маркеров в классификации глиом и прогнозе

Полученные на сегодня данные о взаимосвязи различных генетических нарушений с клиническим поведением глиом демонстрируют потенциал их использования не только в качестве диагностических маркеров, но и для прогнозирования и оптимизации терапии для индивидуального пациента. Результаты клинических исследований показали, что глиомы с IDH-мутацией составляют отдельную группу, характеризующуюся относительно благоприятным течением заболевания в сравнении с опухолями без мутации, независимо от их гистологического типа [13, 29, 30]. Самую высокую выживаемость и эффективный ответ на облучение и терапию алкилирующими препаратами имеют пациенты с двойной мутацией IDH и 1p/19q, чаще всего выявляемой в олигодендроглиальных опухолях [33].

Как показано в работе С. Hartmann с соавторами, для пациентов с астроцитомами определение статуса IDH является более мощным прогностическим фактором в оценке выживаемости, чем стандартные гистологические критерии [14]. Выявлена следующая последовательность ряда ухудшения прогноза: (1) анапластическая астроцитома с IDH-мутацией; (2) глиобластома с IDH-мутацией; (3) анапластическая астроцитома без IDH-мутации; (4) глиобластома без IDH-мутации. Тем не менее, имеющиеся клинические данные свидетельствуют о том, что, по-видимому, нельзя абсолютно точно спрогнозировать течение заболевания, полагаясь только на статус IDH в опухоли, и, по-видимому, существуют другие факторы, влияющие на клиническое поведение опухоли [14].

Новые аналитические технологии, известные как omics-технологии, позволили за короткий срок получить и проанализировать огромный объем информации о транскриптомных, протеомных, метиломных профилях глиом разных гистологических типов. Все молекулярные данные об опухолях, а также клинические данные о пациентах, чьи опухоли были проанализированы, собраны в компьютерных базах данных с открытым доступом. Результаты недавно опубликованных работ демонстрируют, что задача идентификации

молекулярных маркеров, позволяющих дифференцировать глиомы с разным клиническим поведением, может быть эффективно решена с использованием мультиплатформенного подхода, который основан на комплексном анализе информации, представленной в Базах Данных [5, 6, 12]. В частности, при использовании такого комплексного подхода было установлено, что среди глиом II и III можно выделить три отдельных молекулярных подтипа, отличающихся по клиническим характеристикам, в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах IDH и ко-делеции 1p/19q: 1 группа — опухоли с мутацией IDH и ко-делецией 1p/19q; 2 — опухоли только с мутацией в IDH; 3 — опухоли с интактным IDH и без ко-делеции 1p/19q [5]. Самую высокую медиану выживаемости имеют пациенты с опухолями из 1-й группы, самую низкую — из 3-й группы. В работе J. E. Eckel-Passow с соавторами было показано, что 98% из 1087 проанализированных образцов глиом (II и III) и глиобластом, могут быть разнесены в одну из 5 групп, в зависимости от наличия мутаций в IDH, промоторе TERT и ко-делеции 1p/19q: 1 группа — опухоли с тремя мутациями (трижды положительные), 2 — опухоли с мутациями в IDH и TERT, 3 — опухоли с мутацией только в IDH, 4 — опухоли без мутаций в генах IDH, TERT и без ко-делеции 1p/19q (трижды негативные), 5 — опухоли с мутацией только в промоторе TERT [12]. Согласно результатам, полученным ранее, наилучший прогноз имеют пациенты с опухолями из 1-й группы (трижды положительные). Пациенты с глиомами II и III из 4-й группы (трижды негативные) и 5-й группы (только TERT мутация) имеют высокий риск смертности в сравнении с пациентами, в опухолях которых присутствует IDH-мутация в любой комбинации (группы 1–3). Пациенты с глиобластомами с мутациями в гене IDH и промоторе TERT имеют такой же плохой прогноз, как и пациенты с глиомами II и III только с TERT-мутацией. Таким образом, наличие IDH-мутации не всегда является маркером благоприятного прогноза. М. В. Сессарелли с соавторами выделили клинически значимые молекулярные субварианты глиом на основании профиля метилирования опухолевой ДНК и профиля экспрессии генов [6]. Такая классификация позволила идентифицировать субвариант IDH-мутантной опу-

холи с низким уровнем метилирования и плохим прогнозом, а в группе IDH-интактных опухолей выделить субвариант с благоприятным прогнозом. Результаты этих и других исследований доказывают, что молекулярная классификация лучше, чем гистологическая, отражает биологические и клинические характеристики различных глиом.

Заключение

Расширение знаний о молекулярных механизмах канцерогенеза доказывает необходимость персонализированного подхода к лечению онкологических заболеваний. Важным этапом современных исследований глиом стало понимание того, что существуют различные молекулярные варианты глиом, которые отличаются по клиническому поведению и не всегда коррелируют с гистологическими характеристиками. Идентификация генетических и эпигенетических профилей различных типов глиом способствовала выявлению новых диагностических, прогностических и предиктивных молекулярных маркеров глиом, среди которых ко-делеция 1p/19q, мутации в генах IDH, ATRX, промоторе TERT. Некоторые из них (ко-делеция 1p/19q и IDH) уже сегодня рекомендованы для использования в клинике. Имеющиеся данные демонстрируют, что молекулярная классификация намного точнее гистологической, и следует ожидать, что уже в ближайшем будущем будет разработана комплексная система диагностики, включающая в себя гистологические особенности и молекулярную информацию об опухоли. Существующие эффективные и недорогие методологии ДНК-диагностики создают предпосылки для быстрого внедрения молекулярной диагностики опухолей в клиническую практику.

Литература

1. *Карташев А.В.* Ускоренная послеоперационная химиолучевая терапия больных злокачественными глиомами головного мозга/*А.В. Карташев, В.М. Виноградов, В.Е. Олюшин, С.В. Герасимов* // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54. — С. 102–105.
2. *Anderson M.D.* Clinical Discussion of the Management of Anaplastic Oligodendroglioma/Oligoastrocytoma (Both Codeleted and Nondeleted)/*M. D. Anderson, M. R. Gilbert* // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. — 2014. — Vol. 12. — No. 5. — P. 665–672.
3. *Arita H.* Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss/*H. Arita, Y. Narita, S. Fukushima* [et al.] // Acta neuropathologica. — 2013. — Vol. 126. — No. 2. — P. 267–276.
4. *Bettegowda C.* Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma/*C. Bettegowda, N. Agrawal, Y. Jiao* [et al.] // Science. — 2011. — Vol. 333. — No. 6048. — P. 1453–1455.
5. *Brat D.J., Verhaak R.G., Aldape K.D.* et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas // The New England journal of medicine. — 2015. — Vol. 372. — No. 26. — P. 2481–2498.
6. *Ceccarelli M.* Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma/*M. Ceccarelli, F.P. Barthel, T.M. Malta* [et al.] // Cell. — 2016. — Vol. 164. — No. 3. — P. 550–563.
7. *Chowdhury R.* The oncometabolite 2-hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases/*R. Chowdhury, K.K. Yeoh, Y.M. Tian* [et al.] // EMBO reports. — 2011. — Vol. 12. — No. 5. — P. 463–469.
8. *Clynes D.* Suppression of the alternative lengthening of telomere pathway by the chromatin remodelling factor ATRX/*D. Clynes, C. Jelinska, B. Xella* [et al.] // Nature communications. — 2015. — Vol. 6. C 1–11.
9. *Cohen A.L.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas/*A.L. Cohen, S.L. Holmen, H. Colman* // Current neurology and neuroscience reports. — 2013. — Vol. 13. — No. 5. — P. 1–7.
10. *Dang L.* Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate/*L. Dang, D.W. White, S. Gross* [et al.] // Nature. — 2009. — Vol. 462. — No. 7274. — P. 739–744.
11. *Das P.* A clinicopathological and molecular analysis of glioblastoma multiforme with long-term survival/*P. Das, T. Puri, P. Jha* [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. — 2011. — Vol. 18. — No. 1. — P. 66–70.
12. *Eckel-Passow J.E.* Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors/*J.E. Eckel-Passow, D.H. Lachance, A.M. Molinaro* [et al.] // New England Journal of Medicine. — 2015. — Vol. 372. — No. 26. — P. 2499–2508.

13. *Eoli M.* Reclassification of oligoastrocytomas by loss of heterozygosity studies/*M. Eoli, L. Bissola, M. G. Bruzzone* [et al.] // *International journal of cancer.* — 2006. — Vol. 119. — No. 1. — P. 84–90.
14. *Hartmann C.* Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas/*C. Hartmann, B. Hentschel, W. Wick* [et al.] // *Acta neuropathologica.* — 2010. — Vol. 120. — No. 6. — P. 707–718.
15. *Hatanpaa K.J.* Epidermal growth factor receptor in glioma: signal transduction, neuropathology, imaging, and radioreistance/*K.J. Hatanpaa, S. Burma, D. Zhao, A. A. Habib* // *Neoplasia.* — 2010. — Vol. 12. — No. 9. — P. 675–684.
16. *Huse J.T.* The evolving role of molecular markers in the diagnosis and management of diffuse glioma/*J.T. Huse, K.D. Aldape* // *Clinical Cancer Research.* — 2014. — Vol. 20. — No. 22. — P. 5601–5611.
17. *Ichimura K.* IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas // *K. Ichimura, D.M. Pearson, S. Kocalkowski* [et al.] // *Neuro-oncology.* — 2009. — Vol. 11. — No. 4. — P. 341–347.
18. *Jenkins R.B.* A t (1; 19) (q10; p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma/*R.B. Jenkins, H. Blair, K.V. Ballman* [et al.] // *Cancer research.* — 2006. — Vol. 66. — No. 20. — P. 9852–9861.
19. *Jiao Y.* Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas/*Y. Jiao, P.J. Killela, Z.J. Reitman* [et al.] // *Oncotarget.* — 2012. — Vol. 3. — No. 7. — P. 709.
20. *Killela P.J.* TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal/*P.J. Killela, Z.J. Reitman, Y. Jiao* [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* — 2013. — Vol. 110. — No. 15. — P. 6021–6026.
21. *Louis D.N.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system/*D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler* [et al.] // *Acta neuropathologica.* — 2007. — Vol. 114. — v2. — P. 97–109
22. *Lu C.* IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation/*C. Lu, P.S. Ward, G.S. Kapoor* [et al.] // *Nature.* — 2012. — Vol. 483. — No. 7390. — P. 474–478.
23. *McLendon R.* Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways/*R. McLendon, A. Friedman, D. Bigner* [et al.] // *Nature.* — 2008. — Vol. 455. — No. №. 7216. — P. 1061–1068.
24. *Noushmehr H.* Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma/*H. Noushmehr, D.J. Weisenberger, K. Diefes* [et al.] // *Cancer cell.* — 2010. — Vol. 17. — No. 5. — P. 510–522.
25. *Ohgaki H.* Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma/*H. Ohgaki, P. Kleihues* // *The American journal of pathology.* — 2007. — Vol. 170. — No. 5. — P. 1445–1453.
26. *Ozawa T.* Most human non-GCIMP glioblastoma subtypes evolve from a common proneural-like precursor glioma/*T. Ozawa, M. Riester, Y.K. Cheng* [et al.] // *Cancer cell.* — 2014. — Vol. 26. — No. 2. — P. 288–300.
27. *Parsons D.W.* An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme/*D.W. Parsons, S. Jones, X. Zhang* [et al.] // *Science.* — 2008. — Vol. 321. — No. 5897. — P. 1807–1812.
28. *Riemenschneider M.J.* Molecular diagnostics of gliomas: state of the art/*M.J. Riemenschneider, J.W. Jeuken, P. Wesseling, G. Reifenberger* // *Acta neuropathologica.* — 2010. — Vol. 120. — No. 5. — P. 567–584.
29. *Sanson M.* Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas/*M. Sanson, Y. Marie, S. Paris* [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* — 2009. — T. 27. — No. 25. — P. 4150–4154.
30. *Schittenhelm J.* Confirmation of R132H mutation of isocitrate dehydrogenase 1 as an independent prognostic factor in anaplastic astrocytoma/*J. Schittenhelm, M. Mittelbronn, R. Meyermann* [et al.] // *Acta neuropathologica.* — 2011. — Vol. 122. — No. 5. — P. 651–652.
31. *Suvà M.L.* Genetics and epigenetics of gliomas // *Swiss. Med. Wkly.* — 2014. — 144: w14018.
32. *Turcan S.* IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator pheno-

- type/S. Turcan, D. Rohle, A. Goenka [et al.] // *Nature*. — 2012. — Vol. 483. — No. 7390. — P. 479–483.
33. *van den Bent M.J.* Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951/M. J. van den Bent, A. A. Brandes, M. J. Taphoorn [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. — 2013. — Vol. 31. — No. 3. — P. 344–350.
34. *Wesseling P.* Classification of Gliomas // *Emerging Concepts in Neuro-Oncology*. — Springer London. — 2013. — P. 3–20.
35. *Xu W.* Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases/W. Xu, H. Yang, Y. Liu [et al.] // *Cancer cell*. — 2011. — Vol. 19. — No. 1. — P. 17–30.
36. *Yan H.* IDH1 and IDH2 mutations in gliomas/H. Yan, D. W. Parsons, G. Jin [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 360. — No. 8. — P. 765–773.

A. B. Карташев

Тел.: +7 (921) 373–22–69

E-mail: arxiator@mail.ru

Карташев А. В., Якубович Е. И. Генетические маркеры злокачественных глиом // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

GENETIC MARKERS OF MALIGNANT GLIOMAS

A. V. Kartashev^{1,2}, E. I. Yakubovich¹

¹Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

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

Recent advances in genomic technology have led to a better understanding of key molecular alterations that underlie glioma. The current WHO based classification of glioma is mainly based on histologic features of the tumor, which frequently do not reflect the molecular differences that describe the diversity in the biology of these lesions. High-throughput analyses have identified molecular subtypes and have led to progress in more accurate classification of glioma. These findings, in turn, would result in development of more effective patient stratification, targeted therapeutics, and prediction of patient outcome. In this review, we describe major clinically relevant genetic abnormalities in glioma—such as mutations in CIC, FUBP1, IDH1/IDH2, ATRX genes, mutations in TERT promoter and 1p and 19q deletions. These markers may be incorporated into a more refined classification system and applied in more accurate clinical decision-making process.

Keywords: Glioma, TERT, ATRX, IDH1/2, ко-делеция 1p/19q, Diagnostics, Molecular markers.

Author

A. V. Kartashev

Phone: +7 (921) 373–22–69

E-mail: arxiator@mail.ru

Kartashev A. V., Yakubovich E. I. Genetic markers of malignant gliomas // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov*. — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

РАНЕНИЯ ПОЯСНИЧНОЙ ОБЛАСТИ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

А.Б. Сингаевский, А.М. Данилов, Б.В. Сигуа, К.Д. Ялда

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

В статье обсуждаются проблемы диагностики и лечения ранений поясничной области. Подробно анализируется информативность различных методов исследования, их значение в определении дальнейшей хирургической тактики. Показана эффективность лапароскопии в диагностике повреждений внутренних органов при ранениях поясничной области. Рассматриваются основные аспекты хирургического лечения пациентов с ранениями поясничной области.

Ключевые слова: поясничная область, ранения, диагностика, лечение.

Введение.

Материалы и методы исследования

На сегодняшний день выбор лечебно-диагностической тактики при ранениях поясничной области остается на усмотрение хирурга. Редкая встречаемость данного вида травмы, значительное преобладание поверхностных повреждений при ранениях поясничной области снижают настороженность врача, проводящего обследование. А относительно низкая информативность объективного осмотра и ревизии раны, связанная с особенностями анатомического строения поясничной области, неоднозначность симптоматики и отсутствие четких клинических признаков повреждений органов забрюшинного пространства могут приводить к диагностическим ошибкам, неправильному выбору хирургической тактики и развитию осложнений.

Поясничная область ограничена сверху XII ребром, снизу — подвздошным гребнем, медиально — линией, проведенной через остистые отростки позвонков, латерально — вертикальной линией, проведенной от конца XI ребра к подвздошному гребню, соответствующей средней подмышечной линии [1]. В зарубежных источниках границы этой области несколько шире: верхней границей является горизонтальная линия, проведенная через угол лопатки, нижней — гребень подвздошной кости, латеральной — передние подмышечные линии. При этом выделяют две смежные области — flank (между передней и задней подмышечными линиями) и back (между задней подмышечной линией и линией, проведенной через остистые отростки позвонков) [2].

Сложное анатомическое строение поясничной области обусловлено наличием нескольких мышечных слоев и многослойной забрюшинной клетчатки, что приводит к первичным и вторичным девиациям раневого канала и значительно затрудняет его ревизию. Вероятность повреждения органов и сосудов забрюшинного пространства, а также находящихся в непосредственной близости мезоперитонеально расположенных органов (поджелудочной железы, большей части двенадцатиперстной кишки, восходящей и нисходящей частей ободочной кишки, истоков воротной вены) вынуждает прибегать к различным методам инструментальной диагностики. Кроме того при ранениях поясничной области необходимо исключить их проникающий характер с повреждением органов грудной и брюшной полостей.

Частота повреждений внутренних органов при ранениях поясничной области зависит от характера травмы (огнестрельная, колотая, колото-резаная), особенностей ранящего предмета или снаряда (форма, размеры, направление движения, кинетическая энергия), локализации и количества ран.

Огнестрельные ранения поясничной области в большинстве случаев сопровождаются повреждениями внутренних органов, в том числе множественными [3, 4]. При этом тяжесть повреждений будет зависеть и от вида использованного огнестрельного оружия. По данным J. Vanderzee (1987), при ранениях из дробовика во всех случаях обнаружены множественные повреждения внутренних органов, при ранениях из пистолета или вин-

товки значительные повреждения выявлены в 63% случаев [4].

При ножевых ранениях поясничной области частота повреждений внутренних органов варьирует в широких пределах в зависимости от количества и локализации ран. В исследовании J. Vanderzee (1987) значимые повреждения органов брюшной полости были выявлены у 5% пациентов, а J.J. Peck (1981) указывает на наличие серьезных повреждений внутренних органов у 14% пострадавших [4, 5]. При множественных ножевых ранениях поясничной области частота повреждений внутренних органов возрастает до 60–68% [4, 6, 7]. Также некоторые авторы указывают на различную встречаемость повреждений в зависимости от локализации раны поясничной области. При расположении раны между передней и задней подмышечными линиями (flank) значительные повреждения внутренних органов были обнаружены у 21,4–29,0% раненых; а при околопозвоночном расположении раны (back) — у 7–15% пациентов [5, 7].

Чаще встречаются левосторонние ранения поясничной области — 46,2% [5, 8]. По данным I.J. Swann et al. (1985), при ранениях груди и живота левосторонние повреждения чаще приводят к смертельному исходу, тогда как при ранениях поясничной области такой зависимости не наблюдалось [9].

Раневой канал при проникающих повреждениях поясничной области в 60% случаев заканчивается в брюшной полости, в грудной полости — в 31% случаев, а 9% ранений имеют торакоабдоминальный характер [3].

Анализ литературы не позволяет выявить наиболее часто повреждаемый орган при ранениях поясничной области, так как данные разных авторов в значительной степени различаются. G. F. Сорра et al. наиболее часто повреждаемыми при ранениях поясничной области органами считают печень и почки [10]. J. MacLeod et al. в своей работе указывают на сравнительно частое повреждение органов мочевыделительной системы, тонкой и толстой кишки, диафрагмы, органов гепатобилиарной системы [11]. В других литературных источниках приводятся следующие данные: в 5,9–37,5% случаев встречаются повреждения двенадцатиперстной кишки, в 5,9–25,0% — поджелудочной железы, печени — в 12,3–20,0%, селезенки — в 10,5–33,3%, желудка —

в 5,8–12,2%, тонкой кишки в 13,3–25,0%, толстой кишки — в 11,1–26,7%, диафрагмы — в 2,9–26,7%, пневмоторакс — в 8,6% наблюдений [8].

При ранениях поясничной области наиболее опасными являются повреждения магистральных сосудов. Они встречаются в 5,9–37,5% случаев и остаются самой частой причиной гибели больных [4, 5, 8].

До конца 1970-х годов основой хирургической тактики при ранениях поясничной области была лапаротомия, количество диагностических операций достигало при этом 82,5–100% [12–14].

В 1977 г. L. A. Danto et al. опубликовали результаты успешного применения селективной тактики при лечении больных с ранениями поясничной области [15], позднее результаты своего исследования продемонстрировали также G. L. Jackson (1979) [13], J. J. Peck (1981) [5]. Основой для селективной тактики первоначально служили данные объективного осмотра, ревизии раны, перитонеального лаважа и динамического наблюдения за состоянием пациента.

С середины 1980-х годов в связи с расширением диагностических возможностей в литературе стало появляться все больше статей, опровергающих необходимость обязательной лапаротомии и подтверждающих безопасность и эффективность применения селективной тактики при ножевых ранениях поясничной области. Теперь уже решение о необходимости лапаротомии принималось на основании не только объективного осмотра, динамического наблюдения, ревизии раны, результатов перитонеального лаважа, но и других методов исследования: внутривенной пиелографии [10], компьютерной томографии [16–20].

Начало применения селективной тактики лечения при ножевых ранениях поясничной области ознаменовалось значительным снижением количества диагностических лапаротомий — с 82,5–100% до 5–24% — без увеличения летальности и числа осложнений [3, 4, 5, 7, 12, 13, 21–26]. Соответственно возросло и количество лечебных лапаротомий с 15% до 80% [12]. Вместе с этим исследователи отмечают безопасность и эффективность применения избирательной тактики, снижение времени пребывания больных в стационаре при ее использовании.

В то же время подход к лечению пациентов с огнестрельными ранениями поясничной области не претерпевал значительных изменений. Большинство авторов оправдывают обязательное выполнение экстренных оперативных вмешательств при огнестрельных ранениях поясничной области, так как риск повреждений внутренних органов при них высок, а выраженность клинических симптомов может быть минимальной [3, 4, 27]. По данным М. С. McCarthy et al., число лечебных лапаротомий, выполненных пациентам с огнестрельными ранениями поясничной области, достигает 89% [7]. Однако некоторые исследователи допускают возможность наблюдения в отдельных случаях и при огнестрельных ранениях поясничной области [26, 28].

В настоящее время при ранениях поясничной области большое значение имеют как объективный осмотр, так и различные инструментальные методы исследования. Однако ни один из применяемых методов исследования не обладает достаточной информативностью [29]. При любом из них встречаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты. При осмотре повреждения не выявляются в 2–6% случаев, а при использовании дополнительных методов — в 1,4% [13, 23].

Объективный осмотр является первоочередным и немаловажным методом обследования пациентов с ранениями поясничной области. Совместно с ревизией раны он позволяет выявить группу больных с очевидно поверхностными повреждениями, которые не нуждаются в дальнейшем обследовании и наблюдении и могут быть отпущены после хирургической обработки раны. Также с помощью объективного осмотра можно определить и наличие абсолютных показаний к экстренной лапаротомии, к которым при ранениях поясничной области относят нестабильную гемодинамику [10], признаки перитонита, эвисцерацию, желудочно-кишечное кровотечение, огнестрельные или сквозные ножевые ранения [24]. Информативность объективного осмотра при ранениях поясничной области составляет 72–100% [10, 13, 15, 27].

При сравнении групп пациентов с проникающими и непроникающими ранениями поясничной области достоверных различий в значениях артериального давления, пульса, гематокрита не определяется [27, 30]. Кли-

ническая картина варьирует в значительной степени в зависимости от характера и тяжести повреждений: от бессимптомного течения до развития симптомов раздражения брюшины, гематурии, клиники кровотечения и т. д.

Осмотр пациента необходимо выполнять в динамике. По данным J. MacLeod et al., признаки повреждений внутренних органов, при которых требуется оперативное вмешательство, у пациентов с ранениями поясничной области в подавляющем большинстве случаев (94%) проявляются в течение 6 часов с момента госпитализации, у оставшихся 6% пострадавших эти симптомы проявляются между 7 и 18 часами. В связи с этим дальнейшее наблюдение в стационаре пациентов без каких-либо признаков повреждений внутренних органов авторы считают нецелесообразным [11]. В случае появления симптомов перитонита или при шоковом состоянии больного необходимость оперативного лечения становится очевидна.

Большинство авторов пассивному наблюдению предпочитают активную диагностическую тактику, опасаясь задержки выполнения экстренного оперативного вмешательства. По мнению G. L. Jackson et al. и A. C. Beekley et al. само по себе объективное обследование является недостаточно надежным методом диагностики повреждений внутренних органов и у гемодинамически стабильных пациентов с ранениями поясничной области должно быть дополнено инструментальными методами [13, 31].

Ультразвуковое исследование является доступным и быстрым методом диагностики. По данным ряда авторов чувствительность ультразвукового исследования при проникающих ранениях составляет 11,7–46%, специфичность — 94–100% [31, 32]. По мнению K. F. Udobi et al., обнаружение признаков повреждения внутренних органов по данным ультразвукового исследования является достаточным основанием для проведения лапаротомии. Если же по данным УЗИ выявить повреждения внутренних органов не удалось, то необходимо использовать дополнительные диагностические методы для исключения скрытых повреждений [32].

В проведенном F. Vokhari et al. исследовании ультразвуковой метод использовался для диагностики повреждений при ранениях передней брюшной стенки, поясничной об-

ласти, при торакоабдоминальных ранениях. Для определения проникающего характера ранения авторы оценивали состояние глубокого мышечного слоя и фасции, сравнивая УЗ-картину области повреждения с эквивалентной неповрежденной контрлатеральной областью. При такой тактике ложноотрицательных результатов в исследовании не было. Чувствительность метода составила 100%, специфичность — 50% [33].

Клиническая ценность ультразвукового метода диагностики повреждений при проникающих ранениях поясничной области ограничена. Вероятнее всего, это связано с тем, что у большинства гемодинамически стабильных пациентов повреждения внутренних органов, а в особенности органов забрюшинного пространства, не сопровождаются значительным скоплением жидкости в брюшной полости [31].

Для нередко встречающихся при ранениях поясничной области повреждений органов мочевыделительной системы (наиболее часто почек) характерно наличие гематурии [10, 23, 28]. В то же время многие авторы не находят корреляции между наличием и выраженностью гематурии и степенью повреждения почек [17]. Необходимыми инструментальными методами исследования при подозрении на повреждение почек являются ультразвуковое сканирование, компьютерная томография, урография и ангиография.

УЗИ позволяет выявить признаки гематомы в паранефральной клетчатке, травмы паренхимы почки. Наличие макро- [4, 5, 10, 13, 16, 23, 27, 34, 35] и микрогематурии [5], локализация раны в проекции почки [4, 13, 14, 34, 35] являются показаниями к внутривенной урографии. Выполнение ангиографии показано при наличии изменений на внутривенной урографии для исключения травмы сосудистой ножки почки [4, 5, 13, 14, 16, 35], при ранении вблизи крупных сосудов почки [13, 36], стойкой гематурии [28].

В диагностике повреждений при ранениях поясничной области широко используются рентгенологические методы. Рентген грудной клетки является обязательным методом обследования, позволяющим исключить наличие гемо- и пневмоторакса. Обзорная рентгенография органов брюшной полости показана при огнестрельных ранениях для обнаружения тени пули, определения ее траектории и пред-

положительном заключении о возможности повреждения отдельных органов. По показаниям используются и рентгеноконтрастные методы исследования органов желудочно-кишечного тракта [8].

Компьютерная томография представляет собой неинвазивный метод диагностики с высокой разрешающей способностью, но в то же время требующий значительных затрат средств и времени. При ранениях поясничной области оптимальным является использование компьютерной томографии с тройным контрастированием — пероральным, внутривенным и ректальным. Ректальное контрастирование считается необходимым для исключения повреждений толстой кишки [29, 30, 37–39].

По данным зарубежных авторов чувствительность компьютерной томографии в диагностике повреждений при ранениях поясничной области составляет 87,5–100%, специфичность — 84,8–96%, точность в определении необходимости оперативного вмешательства — 93–97,9% [17, 18, 20, 29, 30, 31, 37, 39–43].

Выполнение компьютерной томографии пациентам с ранениями поясничной области показано при подозрении на повреждение внутренних органов на основании объективного осмотра и ревизии раны [17], больным со стабильной гемодинамикой при проникающих ранениях брюшной полости [18, 29, 39, 40].

Компьютерная томография с высокой точностью позволяет определить глубину и направление раневого канала при ножевых и огнестрельных ранениях поясничной области, повреждение париетальной брюшины по расположению межтканевой гематомы и наличию воздуха [17, 18, 29, 37, 40].

Многие авторы указывают на эффективность компьютерной томографии в выявлении повреждений органов забрюшинного пространства, паренхиматозных органов брюшной полости [17, 18, 29–31, 39, 42].

По данным компьютерной томографии на основании косвенных признаков (свободная жидкость или воздух в брюшной полости, гематомы, расширение или отек кишки, выход контрастного вещества за пределы кишки или сосуда) можно предположить наличие повреждений полых органов брюшной полости. Но нередко случаи, когда выявить перфорации и разрывы полых органов не удавалось

[41]. В такой ситуации для исключения повреждений двенадцатиперстной или толстой кишки используют дуоденоскопию или прокто- и сигмоскопию соответственно. Но если дуоденоскопия считается достаточно точным методом топической диагностики повреждений двенадцатиперстной кишки, то при сигмоскопии определить точное место повреждения практически невозможно из-за отсутствия адекватной подготовки. Ориентироваться в данном случае приходится на наличие крови в просвете толстой кишки [8].

Ограниченными считаются возможности компьютерной томографии и в диагностике повреждений диафрагмы: до 83% из них не визуализируются [17, 19, 39]. Одновременное определение жидкости в плевральной и брюшной полостях может служить косвенным признаком повреждения диафрагмы.

Несмотря на отсутствие изменений при компьютерной томографии, в 17,2% наблюдений операции выполняются по клиническим показаниям [17, 19]. При этом во время операции выявлялись повреждения диафрагмы, а также мочеточника, селезенки, желудка, поджелудочной железы, не обнаруженные при КТ [17].

Основываясь на вышеизложенном, мы не можем рекомендовать компьютерную томографию как универсальный метод исследования при ранениях поясничной области.

Диагностический перитонеальный лаваж представляет собой инвазивный, но в то же время безопасный, быстрый, экономически не затратный и достаточно точный метод исследования при проникающих повреждениях брюшной полости. По мнению многих авторов перитонеальный лаваж играет первостепенную роль в диагностике внутрибрюшных кровотечений и повреждений и позволяет в значительной степени снизить количество диагностических лапаротомий [2, 3, 9, 10, 12, 25, 38, 41, 42, 44].

Результаты применения перитонеального лаважа для диагностики повреждений при закрытых травмах живота были впервые представлены H. D. Root et al. в 1970 году, а в 1972 году W. R. Olsen et al. дополнили этот метод исследования количественными характеристиками [2]. Первая попытка применить перитонеальный лаваж для диагностики повреждений при ножевых ранениях живота была предпринята E. R. Thal в 1977 году [38].

Применение диагностического перитонеального лаважа при ранениях поясничной области оправдано только у гемодинамически стабильных пациентов. Если при лапароцентезе и перитонеальном лаваже в брюшной полости определяется более 10 мл крови или количество эритроцитов более 100000 на 1 мм³ раствора, количество лейкоцитов более 500 на 1 мм³, уровень амилазы более 20 МЕ/л, щелочной фосфатазы более 3 МЕ/л, или выявляется наличие бактерий или кишечного содержимого, такой результат рассматривается как положительный и является показанием к проведению лапаротомии [2].

T. N. Pham et al. указывают на высокую чувствительность и специфичность диагностического перитонеального лаважа в определении показаний к оперативному вмешательству (92% и 83%, соответственно) [42]. Диагностическую точность данного метода (95%) отмечают и G. F. Coppa et al. [10].

Однако в исследованиях большинства авторов присутствовали как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты диагностического перитонеального лаважа [5, 15, 38, 41, 42, 44, 45]. Ложноположительные результаты варьируют в пределах 2,4–4%. Как правило, они связаны с тем, что лапароцентез с перитонеальным лаважем не дает возможности визуализировать повреждение. И в ряде случаев при последующей лапаротомии обнаруживались незначительные нарушения целостности серозной оболочки, сальника или печени с гемоперитонеумом менее 250 мл или небольшие забрюшинные гематомы [5, 38].

Ложноотрицательные результаты диагностического перитонеального лаважа при ранениях поясничной области составляют порядка 7–10% и в большинстве случаев связаны с забрюшинными повреждениями [10, 30, 36, 39]. Ряд авторов указывает на малую эффективность перитонеального лаважа в распознавании ограниченных и значительных повреждений диафрагмы, невозможность исключения при помощи этого метода повреждений органов забрюшинного пространства, а также недостаточно надежное определение повреждений полых органов [41, 44].

При повреждениях боковых областей (flank) лапароцентез и перитонеальный лаваж представляют большую диагностиче-

скую ценность, чем при расположении раны на задней поверхности туловища (back), так как в последнем случае выше вероятность повреждения органов брюшинного пространства, при которых диагностический перитонеальный лаваж оказывается малоинформативным [13, 45].

Если при лапароцентезе и перитонеальном лаваже патологических признаков не выявлено, необходимо дальнейшее наблюдение больного и применение других методов диагностики для исключения повреждений органов брюшинного пространства [10, 12, 13]. Одним из таких методов является компьютерная томография. Оба эти исследования могут успешно дополнять друг друга при обследовании пациента с ранением поясничной области.

Обзорная лапароскопия — современный метод диагностики при ранениях живота и поясничной области, позволяющий установить проникающий характер ранения и уточнить наличие повреждений органов брюшной полости [2, 25, 46, 47]. Многие авторы отмечают значительное снижение диагностических лапаротомий, уменьшение сроков госпитализации больных, в связи с более широким применением лапароскопии для диагностики ранений органов брюшной полости [2, 25, 46, 47].

Основными преимуществами диагностической лапароскопии являются возможность определения проникающего характера повреждений, диагностика кровотечений, визуализация повреждений паренхиматозных органов и диафрагмы [2]. Обзорная лапароскопия является универсальным методом, позволяющим при отсутствии патологических симптомов исключить ранение диафрагмы (специфичность метода — 100%, чувствительность — 87,5%) [25]. Отдельные повреждения могут быть устранены в ходе лапароскопии [2, 25, 46]. R.J. Simon et al. описывают успешное излечение при помощи лапароскопии четверых пациентов с повреждениями диафрагмы [25]. Возможности лапароскопической диагностики ограничены при повреждении полых органов и органов брюшинного пространства [2].

Основными показаниями к проведению лапароскопии являются ножевые ранения (торакоабдоминальные, передней брюшной стенки, боковых областей (flank)) у гемодинамически стабильных пациентов при отсутствии явных

показаний для лапаротомии [2]. Реже диагностическую лапароскопию применяют у пациентов в состоянии шока или алкогольной интоксикации.

Большинство авторов придерживаются той точки зрения, что гемодинамически нестабильным больным оперативное вмешательство должно осуществляться в экстренном порядке при поступлении [4, 5, 10, 13, 14, 23, 27, 28, 35, 38]. По мнению G. F. Сорра, гипотензия обычно связана с повреждением внутренних органов и является показанием для проведения диагностической лапаротомии [10]. Огнестрельные ранения поясничной области признаются большинством авторов абсолютным показанием к экстренной операции.

При стабильной гемодинамике показаниями для экстренной лапаротомии следует считать наличие признаков перитонита [24, 27, 28], эвисцерации, желудочно-кишечного кровотечения [24], изменения, выявленные при лапароцентезе или лапароскопии, повреждения внутренних органов по данным КТ [12], признаки повреждения глубокой фасции, определенные при помощи дополнительных диагностических методов исследования [28].

В ряде случаев при повреждении органов мочевыделительной системы возможно наблюдение и проведение консервативной терапии [5, 16, 28, 48]. Оперативное лечение показано при повреждении сосудистой ножки почки, прогрессирующем кровотечении, значительном разрушении ткани почки, сочетании повреждений почки с повреждениями органов брюшной полости, выраженных изменениях на внутривенной урографии [8].

При выполнении оперативного вмешательства тактика в каждом конкретном случае зависит от результатов предоперационного обследования и интраоперационной ревизии.

В 10–30% случаев повреждения двенадцатиперстной кишки не диагностируются даже при выполнении лапаротомии. Причиной данных ошибок является обычно отказ от ревизии забрюшинных гематом в проекции двенадцатиперстной кишки [8].

При повреждении толстой кишки общепринятым оперативным методом лечения считается выведение поврежденного ее участка на переднюю брюшную стенку в виде двустольной колостомы. В отдельных случаях возможно ушивание дефекта двурядным швом с последу-

ющей его экстраперитонизацией [8]. По мнению L.D. Liebenberg et al., ушивание ножевых ранений толстой кишки возможно в большинстве случаев вне зависимости от локализации [21].

Ранения крупных кровеносных сосудов представляют наибольшую опасность для жизни больного. При наличии геморрагического шока и признаков повреждения крупных сосудов предварительное обследование сводится к минимуму и выполняется экстренная операция. Летальность при таких ранениях достигает 37,5% [4, 5].

Наблюдение больного в стационаре при стабильной гемодинамике и отсутствии показаний к экстренной операции должно проводиться в течение 24–48 ч. [5, 14, 23, 27, 28, 30]. При этом необходимо осуществление повторных осмотров в динамике и контроль лабораторных показателей.

Заключение

Таким образом, изучение литературы позволяет констатировать, что в настоящее время проблема диагностики и лечения ранений поясничной области остается нерешенной. Несмотря на внедрение в повседневную практику высокотехнологичных и информативных методов исследования, отсутствие общепринятого диагностического алгоритма не позволяет снизить уровень эксплоративных лапаротомий и связанных с ними осложнений до минимальных значений. Трудности диагностики, в том числе и интраоперационной, забрюшинных гематом, недостаточная проработанность лечебной тактики ухудшают результаты лечения данной категории пациентов. Решение этих вопросов позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным с ранениями поясничной области.

Литература:

1. *Островерхов Г.Е.* Оперативная хирургия и топографическая анатомия/Г.Е. Островерхов, Ю.М. Бомаш, Д.Н. Лубоцкий. — Курск: АП «Курск»; М.: АОЗТ «Литера», 1995. — 720 с., ил.
2. *Taviloglu K.* When to operate on abdominal stab wounds // *Scandinavian Journal of Surgery.* — 2002. — V. 91. — P. 58–61.
3. *Henaio F.* Penetrating wounds of the back and flank: analysis of 77 cases/F. Henaio, H. Jimenez, M. Tawil // *Southern Medical Journal.* — 1987. — V. 80. — No. 1. — P. 21–25.
4. *Vanderzee J.* Penetrating trauma to the back and flank. A reassessment of mandatory celiotomy/J. Vanderzee, P. Christenberry, G.J. Jurkovich // *The American Journal of Surgical Pathology.* — 1987. — V. 53. — No. 1. 4. — P. 220–222.
5. *Peck J.J.* Posterior abdominal stab wounds/J.J. Peck, T.V. Berne // *The Journal of Trauma.* — 1981. — V. 21. — No. 4. — P. 298–306.
6. *Eastman D.* Penetrating wounds of the back: applicable management principles/D. Eastman, T.M. Reyna // *Military Medicine.* — 1988. — V. 153. — No. 7. — P. 363–365.
7. *McCarthy M.C.* Prediction of injury caused by penetrating wounds to the abdomen, flank, and back/M.C. McCarthy, G.A. Lowdermilk, D.F. Canal, T.A. Broadie // *Archives of Surgery.* — 1991. — V. 126. — No. 8. — P. 962–965.
8. *Петров С.В.* Хирургическая тактика при ранениях проблемных анатомических областей/С.В. Петров и др. // СПб: ЭЛБИ-СПб. — 2010. — 54 с.
9. *Swann I.J.* A study of stab wounds/I.J. Swann, R. MacMillan, A.A. Watson // *Archives of Emergency Medicine.* — 1985. — V. 2. — P. 31–36.
10. *Coppa G.F.* Management of penetrating wounds of the back and flank/G.F. Coppa, M. Davalle, H.L. Pachter, S.R. Hofstetter // *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* — 1984. — V. 159. — No. 6. — P. 514–518.
11. *MacLeod J.* What is optimal observation time for a penetrating wound of the flank?/J. MacLeod, D. Freiburger, F. Lewis, D. Feliciano // *American Journal of Surgical Pathology.* — 2007. — V. 73. — No. 1. — P. 25–31.
12. *Boyle E.M. Jr.* Diagnosis of injuries after stab wounds to the back and flank/E.M. Jr. Boyle [et al.] // *The Journal of Trauma.* — 1997. — V. 42. — No. 2. — P. 260–265.
13. *Jackson G.L.* Management of stab wounds of the back and flank/G.L. Jackson, E.R. Thal // *The Journal of Trauma.* — 1979. — V. 19. — No. 9. — P. 660–664.
14. *Jackson G.L.* Management of stab wounds of the back and flank/G.L. Jackson, E.R. Thal // *Current Surgery.* — 1980. — V. 37. — No. 3. — P. 217–219.
15. *Danto L.A.* Penetrating torso injuries: the role of paracentesis and lavage/L.A. Danto, C.W. Thomas, S. Gorenbein, E.F. Jr. Wolfman

- // American Journal of Surgical Pathology. — 1977. — V. 43. — No. 3. — P. 164–170.
16. Federle M.P. Penetrating renal trauma: CT evaluation/M.P. Federle, T.R. Brown, J.W. McAninch // Journal of Computer Assisted Tomography. — 1987. — V. 11. — No. 6. — P. 1026–1030.
 17. Fletcher T.B. Posterior abdominal stab wounds: role of CT evaluation/T.B. Fletcher, H. Setiawan, R.S. Harrell, H.C. Redman // Radiology. — 1989. — V. 173. — No. 3. — P. 621–625.
 18. Hauser C.J. Triple-contrast computed tomography in the evaluation of penetrating posterior abdominal injuries/C.J. Hauser [et al.] // Archives of Surgery. — 1987. — V. 122. — No. 10. — P. 1112–1115.
 19. Meyer D.M. The role of abdominal CT in the evaluation of stab wounds to the back/D.M. Meyer, E.R. Thal, J.A. Weigelt, H.C. Redman // The Journal of Trauma. — 1989. — V. 29. — No. 9. — P. 1226–1228.
 20. Phillips T. Use of the contrast-enhanced CT enema in the management of penetrating trauma to the flank and back/T. Phillips [et al.] // The Journal of Trauma. — 1986. — V. 26. — No. 7. — P. 593–601.
 21. Liebenberg N.D. Penetrating abdominal wounds — a prospective trial of conservative treatment based on physical signs/N.D. Liebenberg, A.J. Maasch // South African Medical Journal. — 1988. — V. 74. — No. 5. — P. 231–233.
 22. Henneman P.L. Penetrating abdominal trauma // Emergency Medicine Clinics of North America. — 1989. — V. 7. — No. 3. — P. 647–666.
 23. Burns R.K. Penetrating posterior abdominal trauma/R. K. Burns, H. S. Sariol, S. E. Ross // Injury. — 1994. — V. 25. — No. 7. — P. 429–431.
 24. Alves A. Stratégie diagnostique face aux plaies de l'abdomen./A. Alves, Y. Panis, C. Denet, P. Valleur // Annales de chirurgie. — 1998. — V. 52. — No. 9. — P. 927–934.
 25. Simon R.J. Impact of increased use of laparoscopy on negative laparotomy rates after penetrating trauma/R.J. Simon, J. Rabin, D. Kuhls // The Journal of Trauma. — 2002. — V. 53. — No. 2. — P. 297–302.
 26. Biffl W.L. Management guidelines for penetrating abdominal trauma/W.L. Biffl, E.E. Moore // Current Opinion in Critical Care. — 2010. — V. 16. — P. 67–70.
 27. Velmahos G.C. A Selective approach to the management of gunshot wounds to the back/G.C. Velmahos [et al.] // American Journal of Surgical Pathology. — 1997. — V. 174. — No. 3. — P. 342–346.
 28. Whalen G. The selective management of penetrating wounds of the back/G. Whalen, I. B. Angorn, J. V. Robbs // The Journal of Trauma. — 1989. — V. 29. — No. 4. — P. 509–511.
 29. Shanmuganathan K. Triple-contrast helical CT in penetrating torso trauma: a prospective study to determine peritoneal violation and the need for laparotomy/K. Shanmuganathan [et al.] // American Journal of Roentgenology. — 2001. — V. 177. — No. 6. — P. 247–256.
 30. Kirton O.C. Stab wounds to the back and flank in the hemodynamically stable patient: a decision algorithm based on contrast-enhanced computed tomography with colonic opacification/O.C. Kirton [et al.] // American Journal of Surgical Pathology. — 1997. — V. 173. — No. 3. — P. 189–193.
 31. Beekley A. C. Selective nonoperative management of penetrating torso injury from combat fragmentation wounds/A. C. Beekley [et al.] // The Journal of Trauma. — 2008. — V. 64. — No. 2. — P. 108–117.
 32. Udobi K.F. Role of ultrasonography in penetrating abdominal trauma: a prospective clinical study/K.F. Udobi, A. Rodriguez, W.C. Chiu, T.M. Scalea // The Journal of Trauma. — 2001. — V. 50. — No. 3. — P. 457–459.
 33. Bokhari F. The ultrasound screen for penetrating truncal trauma/F. Bokhari [et al.] // American Journal of Surgical Pathology. — 2004. — V. 70. — No. 4. — P. 316–321.
 34. Heyns C.F. Stab wounds associated with hematuria — a review of 67 cases/C.F. Heyns, D. P. de Klerk, M. L. de Kock // The Journal of Urology. — 1983. — V. 130. — No. 2. — P. 228–231.
 35. Berne T.V. Management of penetrating back trauma // The Surgical clinics of North America. — 1990. — V. 70. — No. 3. — P. 671–676.
 36. Heyns C.F. Nonoperative management of renal stab wounds/C.F. Heyns, D. P. de Klerk, M. L. de Kock // The Journal of Urology. — 1985. — V. 134. — No. 2. — P. 239–242.
 37. Albrecht R.M. Stab wounds to the back/flank in hemodynamically stable patients: valuation using triple-contrast computed tomography/R.M. Albrecht [et al.] // American Journal of Surgical Pathology. — 1999. — V. 65. — No. 7. — P. 683–8.

38. *Chihombori A.* Role of diagnostic techniques in the initial evaluation of stab wounds to the anterior abdomen, back, and flank/*A. Chihombori [et al.] // The Journal of the National Medical Association.* — 1991. — V. 83. — No. 2. — P. 137–140.
39. *Chiu W. C.* Determining the need for laparotomy in penetrating torso trauma: a prospective study using triple-contrast enhanced abdominopelvic computed tomography/*W. C. Chiu, K. Shanmuganathan, S. E. Mirvis, T. M. Scalea // The Journal of Trauma.* — 2001. — V. 51. — No. 5. — P. 860–868.
40. *Henneman P. L.* Abdominal CT in the evaluation of patients with stab wounds of the back // *The Journal of Trauma.* — 1990. — V. 30. — No. 6. — P. 754–755.
41. *Feliciano D. V.* Diagnostic modalities in abdominal trauma. Peritoneal lavage, ultrasonography, computed tomography scanning, and arteriography // *The Surgical clinics of North America.* — 1991. — V. 71. — No. 2. — P. 241–256.
42. *Pham T. N.* The evolution of the diagnostic work-up for stab wounds to the back and flank/*T. N. Pham [et al.] // Injury.* — 2009. — V. 40. — No. 1. — P. 48–53.
43. *Shanmuganathan K.* Penetrating torso trauma: triple-contrast helical CT in peritoneal violation and organ injury — a prospective study in 200 patients/*K. Shanmuganathan [et al.] // Radiology.* — 2004. — V. 231. — No. 3. — P. 775–784.
44. *Moore E. E.* Penetrating abdominal wounds. Rationale for exploratory laparotomy/*E. E. Moore, J. A. Marx // JAMA.* — 1985. — V. 253. — No. 18. — P. 2705–2708.
45. *Thompson J. S.* Peritoneal lavage in the evaluation of penetrating abdominal trauma/*J. S. Thompson, E. E. Moore // Surgery, Gynecology & Obstetrics.* — 1981. — V. 153. — No. 6. — P. 861–863.
46. *Dissanaike S.* Treatment of isolated penetrating flank trauma/*S. Dissanaike, J. A. Griswold, E. E. Frezza // American Journal of Surgical Pathology.* — 2005. — V. 71. — No. 6. — P. 493–496.
47. *Ertekin C.* Unnecessary laparotomy by using physical examination and different diagnostic modalities for penetrating abdominal stab wounds/*C. Ertekin [et al.] // American Journal of Emergency Medicine.* — 2005. — V. 22. — No. 11. — P. 790–794.
48. *Kansas B. T.* Incidence and management of penetrating renal trauma in patients with multiorgan injury: extended experience at an inner city trauma center/*B. T. Kansas, M. J. Eddy, J. H. Mydlo, R. G. Uzzo // The Journal of Urology.* — 2004. — V. 172. — No. 4. — Pt. 1. — P. 1355–1360.

Сингаевский А. Б.

Сингаевский А. Б., Ялда К. Д. Ранения поясничной области: диагностика и лечение (обзор литературы) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2016. — Том 8. — № 2. — С.

WOUNDS OF THE LUMBAR REGION: DIAGNOSTICS AND TREATMENT (REVIEW)

A. B. Singaevskiy, K. D. Yalda

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

The problems of diagnostics and treatment of the back and flank injuries are discussed in this article. Informational content of different diagnostic tests and its importance in determining the following surgical approach are analyzed in details. The effectiveness of laparoscopic surgery in detection of internal organs injuries is shown. The basic aspects of surgical treatment of the lumbar region injuries are considered.

Keywords: lumbar region, wounds, diagnostics, treatment.

Singaevskiy A. B.

Singaevskiy A. B., Yalda K. D. Wounds of the lumbar region: diagnostics and treatment (review) // Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov. — 2016. — V. 8. — No. 2. — P.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. Б. Башнина, О. С. Берсенева

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

Диагностика врожденной соматотропной недостаточности до настоящего времени остается спорным, обсуждаемым вопросом. Единственным наиболее достоверным способом выявления соматотропной недостаточности является проведение стимулирующих секрецию гормона роста диагностических тестов. Для стимуляции секреторной активности соматотрофов используют фармакологические препараты. При этом физиологическая секреция гормона роста отражается лишь косвенно. Неоднозначность интерпретации результатов тестов в отдельных случаях, а также сложности в проведении самих диагностических проб определяют необходимость внедрения в практику методов молекулярно-генетического анализа. Диагностика врожденной соматотропной недостаточности с использованием методов молекулярной генетики позволяет верифицировать причину и определить прогноз данного заболевания.

Гормон роста, стимуляционные тесты, диагностика соматотропной недостаточности, тест толерантности к инсулину, врожденный гипопитуитаризм, молекулярно-генетический анализ, гормоны аденогипофиза, изолированная соматотропная недостаточность.

Диагностика врожденного дефицита гормона роста (ГР) представляет собой последовательный многоэтапный процесс, включающий в себя клиническое обследование, подробный анализ ауксиологических данных, проведение стимуляционных тестов и визуализацию гипофиза. Возрастает значимость молекулярно-генетических исследований в верификации диагноза. Хотя, при этом лишь у небольшого процента пациентов выявляют мутации в известных генах, ответственных за развитие гипофиза, гипоталамуса или же генах, кодирующих рецепторы ГР [1].

Проведение и интерпретация стимуляционных диагностических тестов имеют свои особенности.

Результаты стимуляционных тестов используются для диагностики недостаточности ГР. Однако известно, что наблюдается слабая корреляция между пиками стимулированной секреции и спонтанной секреции ГР, наблюдается плохая воспроизводимость результатов тестов и нормализация ранее сниженных значений уровня ГР во время проведения повторных тестов. Доказано, что чаще изменение результатов связано с плохой воспроизводимостью тестов (т.е. проблемами лаборатории и диагностических стандартных наборов), а не с предполагаемыми краткосрочными изменениями секреторной активности гипофиза [2].

Был проведен ряд исследований, направленных на выявление критериев, основывающихся на ауксиологических параметрах (рост, разница между целевым и настоящим ростом, скорость роста) и позволяющих выявить пациентов, которым необходимо проведение стимуляционных проб. Результаты этих исследований свидетельствовали о том, что ауксиологические критерии чувствительны, но недостаточно специфичны. Были выделены наиболее значимые показания для проведения стимуляционных диагностических тестов у больных при подозрении на дефицит ГР: низкие показатели скорости роста и инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1). При этом, обязательным условием являлось исключение опухоли гипофиза [3].

Однократное определение соматотропного гормона (СТГ) в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет диагностического значения вследствие эпизодического характера секреции. СТГ выбрасывается в кровь соматотрофами каждые 20–30 мин. Тотальную соматотропную недостаточность диагностируют в случае выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при пике выброса от 7–10 нг/мл.

В настоящее время чаще в клинической практике используют стимуляционные тесты с клонидином или инсулином. При проведе-

нии теста с инсулином больной получает инсулин короткого действия внутривенно в дозе 0,1 МЕ/кг массы тела, забор крови производится на -15 (до введения инсулина), 0, 15, 30, 45, 60, 90 и 120 минуте. Гипогликемия необходимая для стимуляции соматотрофов должна быть не менее 2,2 ммоль/л [4]. Инсулининдуцированная гипогликемия способствует высвобождению ГР. В большинстве случаев максимальный пик ГР наблюдается на 60 минуте [5]. С данной пробой могут быть связаны осложнения, вызванные гипогликемией. Проведение данной пробы возможно только в стационаре. Проба с клонидином проводится также в условиях стационара, при этом больной получает таблетированный препарат в дозе 0,15 мг/м². Клонидин повышает секрецию ГР-релизинг гормона (ГР-РГ), который в свою очередь увеличивает концентрацию ГР. Чувствительность и специфичность тестов на стимулированную секрецию ГР различна. Например, клонидиновый тест более чувствителен и специфичен, чем инсулиновый (соответственно 81% и 82% против 65% и 59%) [6]. Для уменьшения дискомфорта пациента и уменьшения стоимости проводимых исследований возможно проведение орального клонидинового диагностического теста в течение 90 минут, так как ряд исследований показали, что более 90% пиков секреции ГР приходится при проведении данного теста на первые 90 минут [7]. При оценке результатов тестов было показано, что пик ГР значительно выше у пациентов, которым проводился тест с клонидином, по сравнению с тестами с глюкагоном или инсулином [8].

В ряде стран применяют в качестве стимулирующего секрецию ГР агента аргинин или L-Допа. Аргининовая проба проводится с 10% раствором аргинина гидрохлорида, который вводят внутривенно капельно из расчета 0,5 г/кг в течение 30 минут. Аргинин стимулирует секрецию ГР через α -адренергические рецепторы и последующее освобождение ГР-РГ. Обычно пик ГР достигается на 60 минуте теста после начала введения аргинина. Данный тест имеет большую чувствительность и специфичность — 84,3% и 75,5% соответственно [9]. Проведение аргининового теста возможно, как и в течении 180 минут, так и в течение 90 минут, что не снижает его информативность, так как 95% пиков концентрации ГР приходится на первые 90 минут исследования [10]. Известно, что при проведении стимуляцион-

ного теста с аргинином и ГР-РГ наблюдается более высокий уровень пиков ГР, чем при пробах только с аргинином [11].

Проба с леводопой основана на возможности леводопы высвобождать ГР. Это впервые было отмечено у больных с болезнью Паркинсона. Леводопа стимулирует выделение ГР-РГ через α -адренергический механизм и также ингибирует секрецию ГР, опосредованную β -адренергическими рецепторами. Препарат больной получает перорально в зависимости от массы тела.

Проба с ГР-РГ — возможно проведение диагностического теста с определением уровня ГР после одновременного введения ГР-РГ и ГР-релизинг пептида-6. При проведении данного теста выявляют пациентов с тяжелой недостаточностью ГР. Характерно, что наблюдается схожая реакция у пациентов с недостаточностью ГР, подтвержденной тестами с леводопой и клонидином, и у пациентов с нормальными пиками ГР при проведении диагностических тестов, но нарушенной 24-часовой секрецией, то есть с ГР-нейросекреторной дисфункцией [12].

Возможно проведение диагностического теста при внутривенном введении соматостатина 3 мкг/кг/час в течение 90 минут и определении уровня ГР после окончания инфузии на 0, 15, 30, 45, 60, 75 и 90 минутах. У здоровых детей наблюдается значительное увеличение уровня ГР в ответ на подавление секреции. При соматотропной недостаточности показатели концентрации ГР остаются низкими [13].

Также для диагностики используются комбинированные тесты — аргинин совместно с ГР-РГ, пиридостигмин с ГР-РГ, ГР-релизинг пептид с грелином, аргинин с инсулином.

В настоящий момент ведутся исследования по выяснению точной роли грелина в контроле секреции гормона роста. Было изучено изменение уровня грелина при проведении стимуляционных диагностических тестов (с глюкагоном и клонидином). Одновременно с увеличением уровня ГР наблюдалось увеличение грелина у детей с соматотропной недостаточностью [14]. При проведении диагностического тестирования с помощью грелина выраженность ответа пика ГР зависит от степени анатомических нарушений [15].

При проведении любых диагностических тестов возможно определение как общего ГР, так и его изоформы 22 кДа. Оба анализа явля-

ются возможными для определения недостаточности ГР [16].

Дополнительным методом диагностики является определение соотношения биоактивного ГР к иммуноактивному ГР в процессе проведения стимулирующих проб. Нарушение данного соотношения может объяснить некоторые случаи недостаточности ГР и может быть полезным в определении аномальных циркулирующих изоформ ГР у пациентов с нарушением роста [17].

Таким образом, диагноз дефицита ГР у детей основывается на клинических данных, ауксологии, гормональных результатах, МРТ головного мозга, двух отдельных ГР стимуляционных тестах, для которых уровень ГР меньше 10 нг/мл, что является золотым стандартом для определения дефицита ГР у детей [18].

Большинство международных рекомендаций по диагностике недостаточности ГР, основывающихся на экспертном опыте, имеют низкий уровень доказательности. Определение уровня ГР после проведения стимуляционных тестов ниже 7 мкг/л подтверждает диагноз тяжелого дефицита ГР с 100% чувствительностью и 98% специфичностью при наличии клинических признаков дефицита ГР [19].

В настоящий момент существует ряд мнений, что проведение диагностических тестов необходимо с обязательным разделением пациентов по результатам стимулированных значений ГР как минимум на две группы: со значением от 5 до 10 нг/мл и с уровнем ниже 5 нг/мл. Так как значительно больший дефицит роста, более низкий уровень ИФР-1 и худший прогнозируемый конечный рост у детей с тяжелым дефицитом ГР, то есть ниже 5 нг/мл при проведении диагностических тестов [20].

Ожирение связано со снижением спонтанной и стимулированной секреции ГР, но эффект от индекса массы тела (ИМТ) на результаты диагностических тестов на определение стимулированного уровня ГР изучен мало. По результатам ретроспективного исследования в Массачусетском госпитале было выявлено, что у детей с низкорослостью ИМТ оказывает влияние на пиковые значения ГР при проведении диагностических тестов. Это должно учитываться при интерпретации результатов. Более высокий ИМТ, даже в пределах нормальных значений, может привести к гипердиагностике недостаточности ГР [21].

Исследование, направленное на определение стимулированного уровня ИФР-1 является тестом, который отражает статус системы ГР-ИФР-1 у детей. Это было подтверждено исследованиями, проведенными в Греции, где сравнивались результаты данного теста у детей с недостаточностью ГР, подтвержденной тестами с клофелином и леводопой, по сравнению со здоровыми детьми. Так дети с недостаточностью ГР имели низкий базовый уровень ИФР-1, но значения которого во время теста сравнивались со значениями ИФР-1 у контрольной группы здоровых. Также процентное увеличение ИФР-1 было больше в той группе пациентов, где была подтверждена недостаточность ГР [22]. Известно, что при недостаточности ГР у пациентов наблюдается низкий уровень ИФР-1 и кислото-лабильной субъединицы, тогда как только 35% имеют низкий уровень ИФР-2, около 45–50% имеют низкий уровень ИФР-связывающего белка-3 (ИФР-СБ-3) [23].

Попытки доказать наличие взаимосвязи между уровнями ГР во время стимуляционных проб, уровнем ИФР-1 и ИФР-СБ-3, были безуспешны. Следовательно, не представляется возможным отказаться от проведения стимуляционных проб в пользу определения только ИФР-1 и ИФР-СБ-3 [24].

Сон является сильнейшим стимулятором секреции ГР. Оценка секреции ГР сразу же после начала сна может быть использована как скрининговый тест недостаточности ГР [25]. Однако, в настоящее время отказались от использования показателя ночной секреции гормона роста в качестве критерия диагностики его дефицита [26].

Также спорным вопросом остается проведение повторных стимуляционных тестов. Использование ГР несет много положительных эффектов, помимо увеличения линейного роста, пациентам с дефицитом ГР, который диагностирован в детстве. Прекращение терапии гормоном роста при переходе к взрослой жизни вызывает неблагоприятные изменения в составе тела, скелетной целостности, снижение толерантности к физической нагрузке, а также увеличению сердечно-сосудистых рисков. Эти изменения полностью проходят при возобновлении терапии. После достижения взрослого возраста и прекращения заместительной терапии ГР в лечебной дозировке необходимо

проведение повторного стимуляционного теста для определения пациентов, нуждающихся в терапии метаболической дозой препарата. Но, в случае доказанной генетической патологии, проведение диагностических тестов повторно нецелесообразно [27]. Оптимальным для таких пациентов является проведение теста с инсулином, который позволяет выявить пациентов с нормализацией секреции ГР (75% больных с диагнозом идиопатический дефицит ГР при невыявленных генетических мутациях). Определение только уровня ИФР-1 не является надежным в диагностике недостаточности ГР у взрослых [28, 29].

У 50% пациентов, имеющих изолированный дефицит ГР, при повторном ретестировании во взрослом возрасте наблюдается нормальная секреция ГР. У пациентов с множественным дефицитом гормонов гипофиза при повторном проведении стимуляционных тестов у 100% сохраняется недостаточность ГР [30].

Таким образом, стимуляционные диагностические тесты, проводимые для диагностики недостаточности ГР, являются пока единственным возможным способом выявления дефицита ГР. Но все они имеют свои достоинства и недостатки. Различные методики основываются на разных международных стандартах. Неоднозначность интерпретации результатов тестов в отдельных случаях, а также сложности в проведении самих диагностических проб определяют необходимость внедрения в практику методов молекулярно-генетического анализа.

Диагностика врожденной соматотропной недостаточности с использованием методов молекулярной генетики позволяет верифицировать причину и определить прогноз данного заболевания. В настоящее время при проведении молекулярно-генетических исследований возможен анализ генов GH1, GHRH, GHRHR, BTK, GHSR, PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4, SOX3, SOX2, OTX2, GLI2, ARNT2, ARPC5L, DLK1, DRD2, PAX6, RNPC3, SHH, SPCS2, SPCS3, ассоциированных с гипопитуитаризмом. Интерпретация результатов, полученных после проведения генетического анализа, должна проводится совместно с врачом-генетиком. Мутации в различных генах имеют свои клинические особенности. Так мутации в генах GH1, GHRH, GHRHR, GHSR сопровождаются проявлениями изолированной соматотропной недостаточности, тогда как му-

тации в генах PROP1, POU1F1, HESX1, LHX3, LHX4 приводят к множественной недостаточности аденогипофизарных гормонов [5].

Использование метода секвенирования нового поколения (NGS) с помощью технологии «Амплицек» позволяет провести молекулярно-генетическое исследование для верификации диагноза.

При выявлении конкретной мутации возможно прогнозирование развития заболевания у пациента. Появление возможности постановки точного диагноза после проведенного молекулярно-генетического обследования позволит исключить необходимость проведения повторного назначения стимуляционных тестов конкретному пациенту.

Литература

1. *Alatzoglou K.S.* Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances/K.S. Alatzoglou, E.A. Webb, P. Le Tissier, M.T. Dattani // *Endocr. Rev.* — 2014. — Vol. 35. — No. 3. — P. 376–432.
2. *Hilczer M.* Stability of IGF-I concentration despite divergent results of repeated GH stimulating tests indicates poor reproducibility of test results/M. Hilczer, J. Smyczynska, R. Stawerska, A. Lewinski // *Endocr Regul.* — 2006. — Vol. 40. — No. 2. — P. 37–45.
3. *Lemaire P.* Improved screening for growth hormone deficiency using logical analysis data/P. Lemaire, N. Brauner, P. Hammer [et al.]/*Med Sci Monit.* — 2009. — Vol. 15. — No. 1. — P. 5–10.
4. *Соматотропная недостаточность*/И.И. Дедов, А.Н. Тюльпаков, В.А. Петеркова. — М. — ИндексПринт. — 1998. — 302 с.
5. *Diagnosics of Endocrine Function in Children and Adolescents* 4th revised and extended edition XII, Karger, 2011. — 536 p.
6. *Al-Ruhaily A.D.* Growth hormone deficiency short stature in a third world adult endocrine clinic: usefulness of clonidine test in its diagnosis/A.D. Al-Ruhaily, U.H. Malabu // *Indian J Med Sci.* — 2008. — Vol. 62. — No. 4. — P. 149–156.
7. *Galluzzi F.* Oral clonidine provocative test in the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: should we make the timing uniform/F. Galluzzi, S. Stagi, M. Parpagnoli

- [et al.] // *Horm Res.* — 2006. — Vol. 66. — No. 6. — P. 285–288.
8. *Hilczer M.* Limitations of clinical utility of growth hormone stimulating tests in diagnosing children with short stature/*M. Hilczer, J. Smyczynska, A. Lewinski* // *Endocr Regul.* — 2006. — Vol. 40. — No. 3. — P. 69–75.
 9. *Binder G.* Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood/*G. Binder, E. Huller, G. Blumenstock, R. Schweizer* // *Growth Horm IGF Res.* — 2011. — Vol. 21. — No. 4. — P. 212–218.
 10. *Galluzzi F.* Diagnosis of growth hormone deficiency by using the arginine provocative test: is it possible to shorten testing time without altering validity?/*F. Galluzzi, M. R. Quaranta, R. Salti, S. Stagi* [et al.] // *Horm Res.* — 2009. — Vol. 72. — No. 3. — P. 142–145.
 11. *Keller A.* Administration of arginine plus growth hormone releasing hormone to evaluate growth hormone (GH) secretory status in children with GH deficiency/*A. Keller, J. Donaubauer, J. Kratzsch, R. Pfaeffle* [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab.* — 2007. — Vol. 20. — No. 12. — P. 1307–1314.
 12. *Spiliotis B.E.* Combined growth hormone-releasing hormone and growth hormone-releasing peptide-6 test for the evaluation of growth hormone secretion in children with growth hormone deficiency and growth hormone neurosecretory dysfunction/*B.E. Spiliotis, D.T. Papadimitriou, T.K. Alexandrides* [et al.] // *Horm Res.* — 2008. — Vol. 70. — No. 4. — P. 215–223.
 13. *Bosnak M.* Somatostatin infusion withdrawal in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency/*M. Bosnak, B. Dikici, K. Haspolat, O. Dogru, I. Ozkan, A. Ece* // *Pediatr Int.* — 2003. — Vol. 45. — No. 5. — P. 538–542.
 14. *Stylianou C.* Ghrelin and growth hormone serum levels during the clonidine test in children with short stature and variable growth hormone status/*C. Stylianou, A. Galli-Tsinopoulou, M. G. Grammatikopoulou, G. Koliakos, G. Varlamis* // *Hormones (Athens).* — 2011. — Vol. 10. — No. 1. — P. 39–45.
 15. *Maghnie M.* GH response to ghrelin in subjects with congenital GH deficiency: evidence that ghrelin action requires hypothalamic-pituitary connections/*M. Maghnie, M. C. Pennati, E. Civardi* [et al.] // *Eur J Endocrinol.* — 2007. — Vol. 156. — No. 4. — P. 449–454.
 16. *Pagani S.* Growth hormone isoforms release in response to physiological and pharmacological stimuli/*S. Pagani, M. Cappa* [et al.] // *J Endocrinol Invest.* — 2008. — Vol. 31. — No. 6. — P. 520–524.
 17. *Chaler E.A.* Dose dependency of the serum bio/immuno GH ratio in children during pharmacological secretion tests/*E.A. Chaler, P. Travaglino* [et al.] // *J Endocrinol Invest.* — 2006. — Vol. 29. — No. 2. — P. 109–114.
 18. *Tenenbaum-Rakover Y.* The need to revise the cut-off level for the diagnosis of GH deficiency in children // *Pediatr Endocrinol Rev.* — 2008. — Vol. 5. — No. 4. — P. 880–888.
 19. *Binder G.* Growth hormone deficiency: new approaches to the diagnosis // *Pediatr Endocrinol Rev.* — 2011. — Vol. 9. — Suppl. 1. — P. 535–537.
 20. *Smyczyńska J.* Partial growth hormone deficiency (GHD) in children has more similarities to idiopathic short stature than to severe GHD/*J. Smyczyńska, A. Lewiński, M. Hilczer, R. Stawerska, M. Karasek* // *Endokrynol Pol.* 2007. — Vol. 58. — No. 3. — P. 182–187.
 21. *Stanley T.L.* Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature/*T.L. Stanley, L.L. Levitsky, S.K. Grinspoon, M. Misra* // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2009. — Vol. 94. — No. 12. — P. 4875–4881.
 22. *The insulin-like growth factor-I (IGF-I) generation test as an indicator of growth hormone status.* *Hormones (Athens)*/*B.E. Spiliotis, T.K. Alexandrides, C. Karystianos* [et al.]. — 2009. — Vol. 8. — No. 2. — P. 117–128.
 23. *Trivin C.* Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: contributions of data on the acid-labile subunit, insulin-like growth factor (IGF) — I and-II, and IGF binding protein-3/*C. Trivin, J.C. Souberbielle, G. Aubertin* [et al.] // *J Pediatr Endocrinol Metab.* — 2006. — Vol. 19. — No. 4. — P. 481–489.
 24. *Haghshenas Z.* The role of insulin like growth factor (IGF) — 1 and IGF-binding protein-3 in diagnosis of Growth Hormone Deficiency in short stature children/*Z. Haghshenas, K. Sotoudeh, H. Karamifar, Z. Karamizadeh, G. Amirhakimi* // *Indian J Pediatr.* — 2009. — Vol. 76. — No. 7. — P. 699–703.
 25. *Obara-Moszyńska M.* Estimation of growth hormone secretion during sleep as a screening test in

- the diagnosis of GH deficiency/M. Obara-Mo-
szyńska, E. Korman, A. Kedzia, B. Rabska-Pi-
etrzak, M. Niedziela // *Endokrynol Diabetol*
Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. 2006. —
Vol. 12. — No. 4. — P. 274–279. In Polish.
26. *Smyczyńska J.* Limited usefulness of the test
of spontaneous growth hormone (GH) noc-
turnal secretion as a screening procedure in
diagnosing GH deficiency in children with
short stature/J. Smyczyńska, R. Stawerska,
A. Lewiński, M. Hilczer // *Ann. Agric. En-
viron. Med.* — 2014. — Vol. 21. — No. 4. —
P. 893–897.
27. *Portes E.S.* Management of the growth hor-
mone (GH) — treated patients with diagnosis
of GH deficiency (DGH) during transition
from childhood to adulthood/E.S. Portes,
E. Barbosa // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*
— 2008. — Vol. 52. — No. 5. — P. 854–860.
In Portuguese.
28. *Bonfig W.* Reassessment of the optimal
growth hormone cut-off level in insulin tol-
erance testing for growth hormone secretion
in patients with childhood-onset growth hor-
mone deficiency during transition to adult-
hood/W. Bonfig, S. Bechtold, S. Bachmann
[et al.]/*J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* —
2008. — Vol. 21. — No. 11. — P. 1049–1056.
29. *Ghigo E.* Diagnosis of adult GH deficien-
cy/E. Ghigo, G. Aimaretti, G. Corneli //
Growth Horm IGF Res. — 2008. — Vol. 18. —
No. 1. — P. 1–16.
30. *Wacharasindhu S,* Aroonparkmongkol S, Sa-
hakitrungrueng T, Supornsilchai V. Growth
Hormone (GH) Retesting and Final Adult
Height in Childhood-Onset GH Deficien-
cy (CO-GHD): Experiences from King
Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai-
land/S. Wacharasindhu, S. Aroonparkmon-
gkol, T. Sahakitrungrueng, V. Supornsilchai
// *J Med Assoc Thai.* — 2015. — Vol. 98. —
No. 6. — P. 542–548.

Е. Б. Башнина

Тел.: +7 (911) 226–80–62

E-mail o.berseneva@mail.ru

Башнина Е. Б., Берсенева О. С. Проблемы диагностики врожденной соматотропной недостаточности // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* — 2016. — Т. 8. — № 3. — С.

DIFFICULTY DIAGNOSING GROWTH HORMONE DEFICIENCY

E. Bashnina, O. Berseneva

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

Diagnosis of growth hormone deficiency is a complex issue. Stimulation tests are the only method of diagnosis of the disease. Pharmacological agents are used during the tests. However, the physiological secretion of growth hormone is not always correctly indicated by the use of these stimulation tests. Test results are often ambiguous.

Growth hormone, stimulation test, diagnosis growth hormone deficiency, insulin tolerance test, congenital hypopituitarism, molecular genetic analysis, adenohipofysis hormones, isolated growth hormone deficiency.

Author

E. B. Bashnina

Phone: +7 (911) 226–80–62

E-mail o.berseneva@mail.ru

Bashnina E. B., O. S. Berseneva. Difficulty diagnosing growth hormone deficiency // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov.* — 2016. — V. 8. — No. 3. — P.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц вверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения.

На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. По усмотрению редколлегии статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.