

Вестник РГМУ

Научный медицинский журнал
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И.Пирогова

И.о. главного редактора

А.Г.Камкин

Заместитель главного редактора

А.П.Эттингер

Редколлегия

Г.П.Арутюнов	Н.А.Константинова	Г.В.Порядин
И.В.Бабенкова (ответственный секретарь)	В.И.Лапочкин	Н.Г.Потешкина
Ю.В.Балякин	В.И.Лучшев	С.В.Свиридов
М.Р.Богомильский	А.В.Матюшкин	А.В.Скороглядов
Л.В.Ганковская	С.Д.Михайлова	Н.Н.Снежкова
С.П.Даренков	Ю.Г.Мухина	Е.В.Старых
Ю.Э.Доброхотова	А.Г.Пашинян	В.А.Стаханов
Л.И.Ильенко	С.Б.Петерсон	В.М.Тиктинский-Шкловский
О.А.Кисляк	Н.В.Полунина	И.З.Шишков
	Б.А.Поляев	

Редакционный совет

Е.И.Гусев	Г.М.Савельева
И.И.Затевахин	Ю.К.Скрипкин
Ю.Ф.Исаков	В.И.Стародубов
Ю.М.Лопухин	Г.И.Сторожаков
В.С.Савельев	А.И.Федин

Учредитель и издатель

© Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Адрес редакции журнала:
117997, Москва,
ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
№ 012769 от 29 июля 1994 г.

Журнал «Вестник РГМУ»
является рецензируемым изданием
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов
Тираж 3000 экз.
Цена свободная
Подписной индекс по каталогу
«Роспечать»: 46826

Терапия

- Сравнительный анализ variability сердечного ритма у больных с осложненным и неосложненным течением артериальной гипертензии
Г.Ю.Голубева, Ю.Ю.Голубев, А.С.Мелентьев **5**

Хирургия

- Мультidetекторная компьютерная томография в диагностике склерозирующего мезентерита
А.Л.Юдин, Е.А.Юматова, Г.Ф.Сологубова, М.М.Алиев **9**
- Медикаментозный гемостаз у пациентов с язвенными гастроудоденальными кровотечениями: состояние проблемы и реальные перспективы
А.А.Щеголев, А.Е.Митичкин, О.А.Аль Сабунчи, С.А.Валетов, А.В.Павлычев, Е.А.Клочнева **14**
- Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта
В.А.Солодкий, Ю.В.Синев, О.В.Иванова, И.Б.Грунин, П.Б.Коломацкая **17**

Травматология

- Лечение задних блокированных вывихов плеча
А.В.Скороглядов, Э.А.Аскерко, В.В.Цушко **21**
- Оперативное лечение околоуставных и внутрисуставных переломов плечевой кости с применением биокомпозитных материалов и пластин с угловой стабильностью
Г.Д.Лазивили, А.В.Блинов, Д.И.Гордиенко, Д.С.Морозов, А.С.Корнаев, Э.Р.Шукюр-Заде, В.Р.Затикян **26**

Педиатрия

- Физическое развитие детей грудного и раннего возраста в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни
Н.И.Зрячкин, Т.В.Елизарова **32**

Неврология

- Роботизированные аппараты «Армео» и «Тера витал» в реабилитации детей с опухолями головного мозга после комплексного лечения
Е.Ю.Сергеенко, О.Г.Желудкова, М.Ю.Ковалева, М.М.Фрадкина, О.Ю.Белых **37**

Пульмонология

- Оценка исходного и транзитного индекса одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения методов легочной реабилитации
Н.Н.Мещерякова, А.С.Белевский, Ю.К.Новиков, А.Н.Авдеев, А.В.Черняк **41**

Онкология

- Новые подходы к количественной обработке результатов позитронной эмиссионной томографии с [¹⁸F]фтордезоксиглюкозой у пациентов с различными заболеваниями бронхолегочной системы
М.С.Тлостанова, П.К.Яблонский, В.Г.Пищик, Е.В.Левченко, А.О.Аветисян, А.С.Петров **45**

Дерматология

- Эффективность применения комбинированного перевязочного материала, приготовленного с использованием гидроалгинатных и покрытых серебром волокон, в лечении пациентов с атопическим дерматитом
А.В.Кузובהва, Б.А.Ефимов, Е.В.Кулагина, Н.Г.Короткий **49**

Медико-биологические проблемы

- Анализ ассоциации аллельного полиморфизма гена *CTLA4* с предрасположенностью к рассеянному склерозу и с особенностями его клинического течения
В.В.Башинская, О.Г.Кулакова, Е.Ю.Царева, А.Н.Бойко, С.Г.Щур, М.В.Давыдовская, Н.В.Хачанова, Е.И.Гусев, О.О.Фаворова **53**
- Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких
Г.Г.Кругликов, В.Б.Суслов, Л.М.Лихачева, Н.Б.Странжа, А.П.Эттингер **58**
- Апоптоз кардиомиоцитов и гипертрофия миокарда в динамике генетически обусловленной артериальной гипертензии у крыс
М.М.Азова, М.Л.Благонравов, В.А.Фролов, О.Б.Гигани, О.О.Гигани **63**
- Антиоксидантная активность растений, используемых в этномедицине Тувы
Н.Р.Чехани, Ю.О.Теселкин, Л.А.Павлова, С.В.Козин, О.Б.Любицкий **66**
- Синтез, строение и биологическая активность новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α-амино- и α-гидроксикислот
А.А.Николин, С.И.Крупина, Д.Е.Архипов, Е.П.Крамарова, А.А.Корлюков, А.Н.Шкопоров, А.Г.Шипов, Л.И.Кафарская, Ю.И.Бауков, В.В.Негребецкий **70**

Организация здравоохранения

- Эффективность реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи женщинам с неблагоприятным течением беременности
Н.В.Полунина, М.А.Курцер, Ю.Ю.Кутакова, А.С.Чемезов, А.Л.Черепнина **76**

- Правила оформления статей при направлении в редакцию** **80**

Bulletin of RSMU

Scientific Medical Journal
of Pirogov National Research Medical University

Acting Editor-in-Chief

A.G.Kamkin

Deputy Editor-in-Chief

A.P.Oettinger

Editorial Board

G.P.Arutyunov	N.A.Konstantinova	G.V.Poryadin
I.V.Babenkova (secretary)	V.I.Lapochkin	N.G.Poteshkina
Yu.V.Balyakin	V.I.Lutchshev	I.Z.Shishkov
M.R.Bogomilskiy	A.V.Matyushkin	A.V.Skoroglyadov
S.P.Darenkov	S.D.Mikhailova	N.N.Snezhkova
Yu.E.Dobrokhotova	Yu.G.Mukhina	V.A.Stakhanov
L.V.Gankovskaya	A.G.Pashinyan	E.V.Starykh
L.I.Ilyenko	S.B.Peterson	S.V.Sviridov
O.A.Kislyak	N.V.Polunina	V.M.Tiktinskiy-Shklovskiy
	B.A.Polyayev	

Editorial Council

A.I.Fedin	G.M.Savelyeva
E.I.Gusev	Yu.K.Skripkin
Yu.F.Isakov	V.I.Starodubov
Yu.M.Lopukhin	G.I.Storozhakov
V.S.Savelyev	I.I.Zatevakhin

Founder and Publisher

© Pirogov National Research Medical University

Editorial Office:
RNRMU
Ostrovityanova str., 1
Moscow, 117997, Russia

Phone: +7 495 434 3576
E-mail: iio-vestnik@mail.ru

Therapy

- Comparative analysis of heart rate variability in patients with a complicated and uncomplicated arterial hypertension
G.Yu.Golubeva, Yu.Yu.Golubev, A.S.Melentyev 5

Surgery

- Multidetector computed tomography in the diagnosis of sclerosing mesenteritis
A.L.Yudin, E.A.Yumatova, G.F.Sologubova, M.M.Aliyev 9
- Medical hemostasis in patients with gastroduodenal ulcer bleeding: state of the problem and real prospects
A.A.Shchegolev, A.E.Mitichkin, O.A.Al Sabunchi, S.A.Valetov, A.V.Pavlychev, E.A.Klochneva 14
- Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of gastrointestinal tract diseases
V.A.Solodkiy, Yu.V.Sinev, O.V.Ivanova, I.B.Grunin, P.B.Kolomatskaya 17

Traumatology

- Treatment of blocked posterior dislocations of shoulder
A.V.Skoroglyadov, E.A.Askerko, V.V.Tsushko 21
- Surgical treatment of proximal and distal humerus fractures using biocomposite materials and interlocking plates
G.D.Lazishvili, A.V.Blinov, D.I.Gordienko, D.S.Morozov, A.S.Kornayev, E.R.Shukyur-Zade, V.R.Zatikyan 26

Pediatrics

- Physical development of infants and early age children depending on the character of feeding in the first year of life
N.I.Zryachkin, T.V.Elizarova 32

Neurology

- Robotized trainers «Armeo» and «Thera vital» in rehabilitation of children with brain tumors after combined treatment
E.Yu.Sergeenko, O.G.Zheludkova, M.Yu.Kovaleva, M.M.Fradkina, O.Yu.Belykh 37

Pulmonology

- Baseline and transition dyspnea index assessment in chronic obstructive pulmonary disease patients during pulmonary rehabilitation
N.N.Meshcheryakova, A.S.Belevsky, Yu.K.Novikov, S.N.Avdeev, A.V.Cherniak 41

Oncology

- The new approaches to quantitative analysis of positron emission tomography with [18F]-fluorodeoxyglucose data in patients with various diseases of the bronchopulmonary system
M.S.Tlostanova, P.K.Yablonsky, V.G.Pishchik, E.V.Levchenko, A.O.Avetisyan, A.S.Petrov 45

Dermatology

- Assessment of efficacy of composite dressing manufactured from hydroalginate and silver-coated fibers in treatment of patients with atopic dermatitis
A.V.Kuzovova, B.A.Efimov, E.V.Kulagina, N.G.Korotkiy 49

Medical and Biological Problems

- Analysis of allelic *CTLA4* gene polymorphism association with susceptibility to multiple sclerosis and its clinical features
V.V.Bashinskaya, O.G.Kulakova, E.Yu.Tsareva, A.N.Boyko, S.G.Shchur, M.V.Davydovskaya, N.V.Khachanova, E.I.Gusev, O.O.Favorova 53
- Structural features of chronic inflammatory reactions in the lungs
G.G.Kruglikov, V.B.Suslov, L.M.Likhatcheva, N.B.Stranzha, A.P.Oettinger 58
- Apoptosis of cardiomyocytes and myocardial hypertrophy in dynamics of genetically determined hypertension in rats
M.M.Azova, M.L.Blagonravov, V.A.Frolov, O.B.Gigani, O.O.Gigani 63
- The antioxidant activity of plants used in Tuvan ethnomedicine
N.R.Chekhani, Yu.O.Teselkin, L.A.Pavlova, S.V.Kosin, O.B.Lyubitsky 66
- Synthesis, structure and biological activity of novel pentacoordinated zwitter-ionic complexes of silicon on the base of α -amino- and α -hydroxyacids
A.A.Nikolin, S.I.Krupina, D.E.Arhipov, E.P.Kramarova, A.A.Korlykov, A.N.Shkoporov, A.G.Shipov, L.I.Kafarskaya, Yu.I.Baukov, V.V.Negrebetskiy 70

Public Health Organization

- Efficiency of the implementation of measures to improve medical care for women with adverse pregnancy
N.V.Polunina, M.A.Kurtser, Yu.Yu.Kutakova, A.S.Chemezov, A.L.Cherepnina 76

- Instructions for Authors 80

Сравнительный анализ вариабельности сердечного ритма у больных с осложненным и неосложненным течением артериальной гипертензии

Г.Ю.Голубева, Ю.Ю.Голубев, А.С.Мелентьев

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.С.Мелентьев)

Проведен сравнительный анализ вариабельности сердечного ритма у 105 больных с осложненным и неосложненным течением артериальной гипертензии. У большинства пациентов со стабильным течением артериальной гипертензии обнаружено умеренное снижение показателей вариабельности сердечного ритма, что отражало относительное увеличение тонуса симпатической нервной системы при сохранении парасимпатических влияний. Возникновение гипертонических кризов было ассоциировано со значительным уменьшением всех показателей вариабельности сердечного ритма, отчетливым преобладанием симпатической активности и резким угнетением вагусных воздействий на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, артериальная гипертензия, прогноз

Comparative Analysis of Heart Rate Variability in Patients with a Complicated and Uncomplicated Arterial Hypertension

G.Yu.Golubeva, Yu.Yu.Golubev, A.S.Melentyev

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Radiodiagnostics of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.S.Melentyev)

It was studied a comparative analysis of variability of cardiac rhythm in 105 patients with complicated and uncomplicated arterial hypertension. It was shown that in the majority of patients with stable course of arterial hypertension it was found a moderate reduction in the indices of heart rate variability, reflecting a relative increase of the tone of the sympathetic nervous system while preserving parasympathetic influences. The occurrence of hypertensive crises was associated with a significant decrease in all indices of heart rate variability, clear predominance of sympathetic activity and a sharp oppression inhibition of vagal effects on the cardiovascular system.

Key words: variability of heart rhythm, arterial hypertension, prognosis

Своевременная диагностика — одна из самых значимых проблем современной внутренней медицины, которая имеет важное медико-социальное значение в связи с большой распространенностью заболевания, тяжестью клинических проявлений, частотой утраты трудоспособности и преждевременной смерти больных [1–3]. Отклонения, возникающие в регулирующих системах, являются наиболее ранними прогностическими признаками неблагоприятного исхода заболевания, а данные вариабельности сердечного ритма (ВСР) служат индикатором этих отклонений [4, 5]. Анализ ВСР позволяет количественно оценить уровень регулирующих вегетативных влияний на сосудистый тонус и сердечную деятельность [6]. В то же время обращает на себя внимание

факт чрезвычайно низкой предсказательной ценности положительных результатов ВСР, не превышающей в среднем 30%, что существенно ограничивает использование данного метода в широкой клинической практике [7]. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения информативности известных методов анализа ВСР у больных с артериальной гипертензией (АГ), а также разработки новых методических подходов к анализу результатов ВСР [4, 8, 9].

Целью исследования был сравнительный анализ вариабельности сердечного ритма у больных с осложненным и неосложненным течением артериальной гипертензии.

Пациенты и методы

Обследованы 105 больных с артериальной гипертензией, которых разделили на две группы. В 1-ю группу были включены пациенты (41 больной) с начальными проявлениями артериальной гипертензии и длительностью заболевания менее 1 года. Из них 15 человек поступили в стационар по каналу скорой медицинской помощи в связи с развившимся гипертоническим кризом и 26 — в плановом порядке для обследования и подбора антигипертензивной терапии.

Для корреспонденции:

Голубев Юрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 952-7397

E-mail: Golybev77@mail.ru

Статья поступила 29.06.2012, принята к печати 31.10.2012

Во 2-ю группу вошли 64 больных АГ II стадии с длительностью заболевания не менее 2,5 года (в среднем — 3,6 года). У 26 больных отмечено кризовое течение болезни, у 38 — стабильное. Во всех случаях диагноз ИБС, АГ и перенесенного инфаркта миокарда был подтвержден документированными клиническими данными, а также результатами инструментальных методов исследования, а диагноз АГ ставили в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике АГ, 2010 г.

В работе использовали стандартную методику эхокардиографического исследования на аппарате «Acuson 128 XP» (США) с определением общепринятых показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции левого желудочка, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру на приборе «MT-100» (Schiller, Швейцария) по общепринятой методике с временным анализом ВСР, суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов 1-й группы с небольшой длительностью артериальной гипертензии (менее 1 года) были выявлены существенные нарушения вегетативного контроля над ритмом сердца. Отмечали значительное и достоверное уменьшение средних значений интегральных показателей ВСР (SDNN и SDANN), особенно ночью, что свидетельствовало о нарушении нормального физиологического циркадного ритма, при котором симпатические влияния преобладают в дневной период (рис. 1). В то же время изменение высокочастотного компонента вегетативной регуляции в виде значительного и достоверного увеличения именно ночных значений рNN50 и rMSSD отражало компенсаторное увеличение активности парасимпатической вегетативной нервной системы (ВНС) в ответ на нейрогуморальные (симпатические) стимулы. Тем не менее, в целом по группе баланс обоих звеньев ВНС был заметно смещен в сторону преобладания симпатической

активности, особенно ночью, в связи с чем и происходило достоверное уменьшение циркадного индекса — 1,16 против 1,27 в группе нормы (см. рис. 1). Важно подчеркнуть, что у больных 1-й группы изменения основных показателей ВСР и циркадного индекса хорошо коррелировали с наиболее информативными показателями СМАД — дневной и ночной нагрузкой, систолическим и диастолическим АД, а также со степенью ночного снижения АД (коэффициенты корреляции — от 0,36 до 0,53).

Чем меньше были средние значения SDNN, rMSSD, рNN50 и циркадного индекса, свидетельствующие о преобладании симпатической активации и недостаточном компенсаторном увеличении активности парасимпатического звена ВНС, тем более высокими оказывались значения индекса времени САД и ДАД и более низкой — степень ночного снижения АД. Эти данные подчеркивали решающее значение вегетативных нарушений в повышении уровня АД и изменении других показателей СМАД у больных с начальными проявлениями АГ.

Так, у пациентов с кризовым течением заболевания ночные значения SDNN и SDANN были снижены по сравнению с больными со стабильным течением АГ на 20–30%, тогда как дневные значения этих показателей у пациентов обеих подгрупп отличались в меньшей степени. Это свидетельствовало о преобладании у больных с гипертоническим кризом преимущественно ночного повышения симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему.

В связи с этим выявлены достоверные различия средних значений циркадного индекса, который у больных с кризовым течением составил 1,13, а со стабильной АГ — 1,18 (см. рис. 1). Важно отметить, что больные обеих подгрупп имели разнонаправленные сдвиги маркеров парасимпатической активности. Так, у пациентов со стабильным течением заболевания отмечено выраженное увеличение rMSSD и рNN50, значения которых в 1,5–3 раза превышали нормальные показатели, что свидетельствовало о

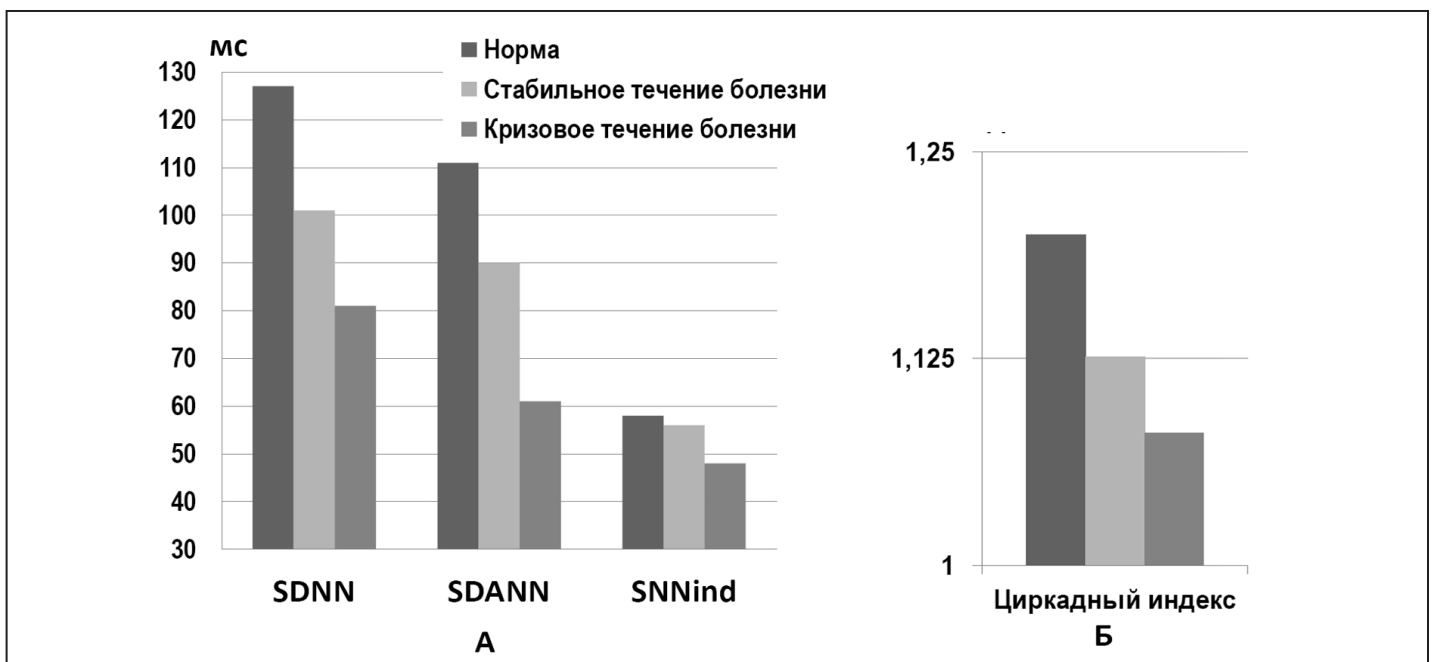


Рис. 1. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных 1-й группы со стабильным течением гипертонической болезни и у пациентов 2-й группы с кризовым течением в ночной период времени. А – интегральные показатели вариабельности сердечного ритма; Б – циркадный индекс (отношение средней дневной ЧСС к средней ночной).

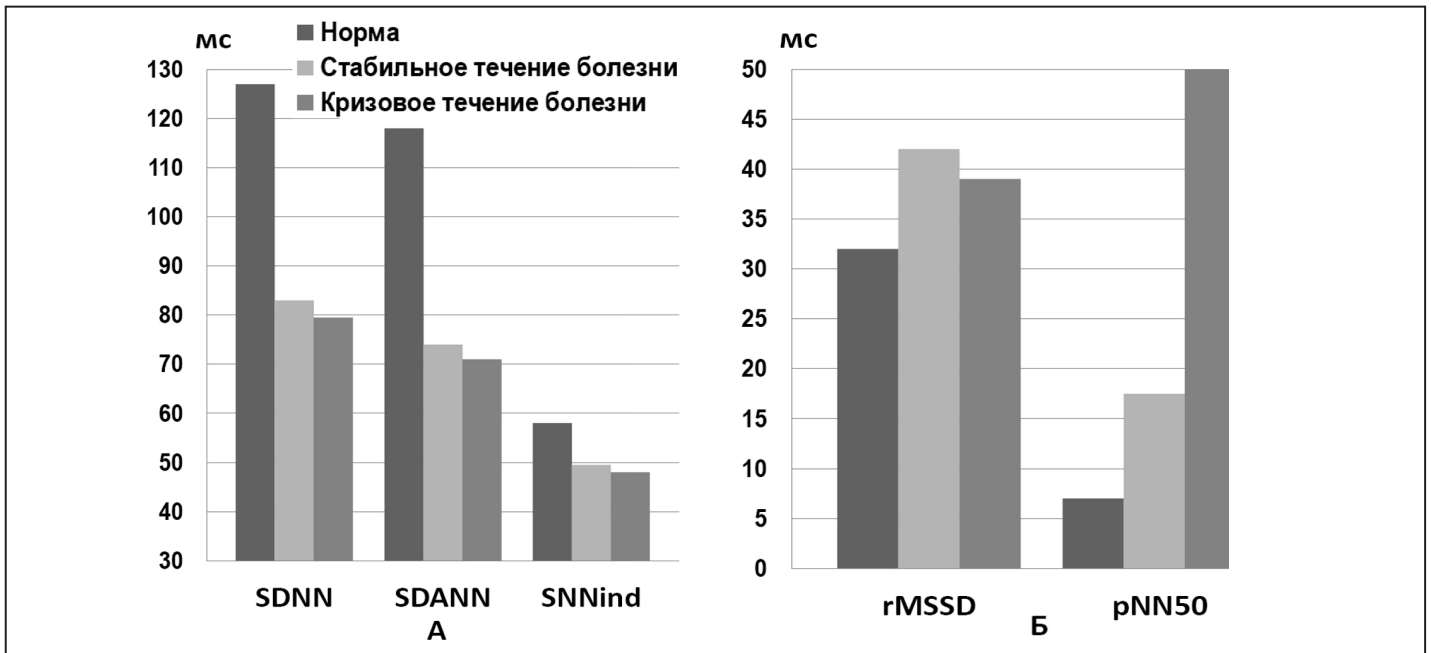


Рис. 2. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных 1-й группы со стабильным течением гипертонической болезни и у 2-й группы пациентов с кризовым течением за 24 ч мониторинга. А – интегральные показатели вариабельности сердечного ритма; Б – маркеры парасимпатической активности.

значительном преобладании парасимпатических (компенсаторных) влияний на функцию сердечно-сосудистой системы и уровень АД.

Противоположные изменения были обнаружены у больных с кризовым течением АГ, у которых наблюдали достоверное уменьшение средних значений rMSSD и pNN50 по сравнению с группой нормы (рис. 2).

Таким образом, у больных с начальными проявлениями АГ стабильное течение гипертензии ассоциировалось со значительным и достоверным преобладанием парасимпатических влияний на ритм сердца, развивавшемся на фоне умеренной активации симпатического звена ВНС. В противоположность этому у пациентов с кризовым течением болезни парасимпатический контроль над состоянием сердечно-сосудистой системы был резко нарушен, в связи с чем баланс обоих звеньев ВНС резко смещался в сторону симпатической активации.

У больных с относительно большим «стажем» гипертензии (свыше 2,5–3 лет) были обнаружены иные взаимоотношения между активностью отдельных звеньев ВНС, уровнем АД и характером течения АГ. В целом в данной группе выявлено еще большее снижение BCP (SDNN, SDANN), чем у больных с начальными проявлениями артериальной гипертензии (см. рис. 1). Вместе с тем важнейший маркер парасимпатической активности pNN50 мало различался у пациентов 1-й и 2-й групп, свидетельствуя об относительном снижении вагусного контроля над ритмом сердца у пациентов 2-й группы (см. рис. 2). На фоне более значительного уменьшения SDNN и SDANN это могло указывать на еще большее, чем у пациентов 1-й группы, смещение баланса ВНС в сторону симпатических влияний, что также подтверждали более низкие значения циркадного индекса (см. рис. 1). Эти данные в целом были обоснованы при сопоставлении показателей BCP при кризовом и стабильном течении АГ. Так, по сравнению с больными со стабильным течением гипертензии у пациентов с кризовым течением

выявлена лишь небольшая тенденция к уменьшению средних значений большинства показателей вариабельности ритма (см. рис. 2).

Кризовое течение АГ у больных 2-й группы не сопровождалось, как у пациентов 1-й группы, значительным нарастанием вегетативных нарушений по сравнению с лицами со стабильным течением болезни. Выраженные изменения уровня АД и других показателей СМАД также в меньшей степени зависели от нарушений вегетативной регуляции АД и, вероятно, во многом определялись другими механизмами регуляции. Механизмы развития кризового течения АГ на ранних и поздних стадиях формирования гипертензии существенно различаются. На начальных стадиях у большинства больных решающее значение в формировании АГ, особенно ее кризового течения, имеет выраженная гиперактивация симпатического звена ВНС на фоне резкого снижения парасимпатического контроля над функциями сердечно-сосудистой системы. На более поздних стадиях заболевания, несмотря на еще большее снижение вегетативного контроля за функциями сердечно-сосудистой системы, уровень АД и характер течения болезни в большей степени определяются возрастающей ролью других механизмов регуляции АД, в частности, активацией тканевой ренин-ангиотензивной системы, увеличением продукции вазоконстрикторных эндотелиальных факторов, цитокинов, ремоделированием сосудистой стенки и др. Однако это не исключает роли вегетативных нарушений, поскольку действие перечисленных механизмов облегчается именно на фоне выраженного снижения вегетативного контроля над функциями сердечно-сосудистой системы.

Выводы

Анализ вариабельности ритма сердца позволяет уточнить некоторые важные механизмы формирования и прогрессирования артериальной гипертензии, в том чис-

ле роль нарушений вегетативной регуляции функций сердечно-сосудистой системы в возникновении гипертонического криза.

У всех больных с артериальной гипертензией выявлены существенные нарушения вегетативного контроля над ритмом сердца в виде достоверного снижения интегральных показателей variability сердечного ритма (SDNN и SDANN), что свидетельствует об относительном преобладании симпатических влияний на сердце. Начальные стадии формирования артериальной гипертензии характеризуются компенсаторным увеличением маркеров парасимпатической активности (rMSSD и pNN50) в ответ на чрезмерные симпатические нейрогормональные импульсы.

У пациентов с кризовым течением заболевания происходит достоверное уменьшение показателей variability сердечного ритма. Ночные значения rMSSD становятся ниже дневных, что, наряду со значительным уменьшением циркадного индекса ($1,02 \pm 0,02$), свидетельствует о преобладании у больных с гипертоническим кризом повышения симпатических влияний и резкого угнетения вагусных воздействий на сердечно-сосудистую систему.

Возникновение гипертонических кризов 1-го типа (симптоадреналовых) на начальных стадиях развития артериальной гипертензии ассоциировано со значительным уменьшением variability сердечного ритма, отчетливым преобладанием симпатической активности и резким угнетением вагусных воздействий на сердечно-сосудистую систему. Гипертонические кризы 2-го типа чаще развиваются на более поздних стадиях формирования артериальной гипертензии. Их сопровождают менее выраженные изменения variability сердечного ритма и вегетативного тонуса. Вероятнее всего, данные кризы связаны с более выраженным сосудистым поражением головного мозга, сердца и почек, нарушение функций которых и обуславливает критическое расстройство церебрального кровотока и возникновение гипертонического криза.

Литература

1. Козлов И.Д., Гракович А.А., Герцен М.А., Плащинская Л.И. Оценка риска развития инвадизирующих осложнений атеросклероза и артериальной гипертензии, критерии формирования контингента их высокого суммарного риска: Метод. рекоменд. Минск, 2004. 12 с.
2. Каладзе Н.Н., Мангилева Т.А., Довченко С.В. Variability ритма сердца и ее взаимосвязь с ожирением и уровнем кортизолемии у больных с артериальной гипертензией первой степени // Укр. кардіол. журн. 2010. №3. С.69–73.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 864 с.
4. Dabrowska B., Dabrowski A., Skrobowski A. Parasympathetic withdrawal precedes spontaneous blood pressure elevations in women with primary hypertension // Cardiology (Basel). 1996. V.87. №2. P.119–124.
5. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца. М.: Медпрактика-М, 2004. 222 с.
6. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W. et al. Continuous 24-hour of neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects // Circulation. 1990. V.81. P.537–547.
7. Явелов И.С. Variability ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // Сердце. 2006. №1. С.18–23.
8. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // Circulation. 1995. V.7. P.1936–1943.
9. Bigger J.T., Kleiger R.E., Fleiss J.L. et al. Components of heart rate variability // Am. J. Cardiol. 1988. V.61. P.208–215.

Информация об авторах:

Голубева Галина Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 952-7397
E-mail: gallasis@mail.ru

Мелентьев Александр Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 952-7397
E-mail: pf1529@rsmu.ru

Мультидетекторная компьютерная томография в диагностике склерозирующего мезентерита

А.Л.Юдин¹, Е.А.Юматова^{1,2}, Г.Ф.Сологубова^{1,3}, М.М.Алиев¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Л.Юдин);

²Центральная клиническая больница РАН, Москва (главный врач — проф. Н.Г.Гончаров);

³Онкологический клинический диспансер № 1, Москва (главный врач — проф. А.М.Сдвижков)

В статье представлены результаты диагностики склерозирующего мезентерита с помощью мультидетекторной компьютерной томографии у 76 пациентов. Приведены типичные симптомы склерозирующего мезентерита, рассчитаны показатели их диагностической ценности. По основному признаку (симптому «жирового кольца») специфичность и положительная предсказательная ценность достигают 100% при чувствительности 75%.

Ключевые слова: мультидетекторная компьютерная томография, склерозирующий мезентерит

Multidetector Computed Tomography in the Diagnosis of Sclerosing Mesenteritis

A.L.Yudin¹, E.A.Yumatova^{1,2}, G.F.Sologubova^{1,3}, M.M.Aliyev¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Radiology and Therapy of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.L.Yudin);

²Central Clinical Hospital of Russian Academy of Science, Moscow (Chief Doctor — Prof. N.G.Goncharov);

³Cancer Clinical Dispensary № 1, Moscow (Chief Doctor — Prof. A.M.Sdvizhkov)

The multidetector computed tomography diagnosis results of sclerosing mesenteritis in 76 patients are presented. Typical signs of sclerosing mesenteritis are discussed and indices of diagnostic value are estimated. The main pattern («fat ring» sign) achieves 100% specificity and positive predictive value and 75% sensitivity.

Key words: multidetector computed tomography, sclerosing mesenteritis

Склерозирующий мезентерит (СМ) — это редкое фиброзно-воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое поражает преимущественно брыжейку тонкой кишки [1]. Первое упоминание ретрактивного мезентерита и брыжеечного склероза относится к 1924 г. и содержит 34 наблюдения [2]. Впоследствии на основании гистологических данных были предложены многочисленные термины для описания этого процесса — брыжеечная липодистрофия [3], мезентериальный панникулит [4] и ретрактивный мезентерит или брыжеечный фиброз [5]. В 1997 г.

после изучения 84 случаев Т.С.Емогу и соавт. сделали вывод, что эти гистологические вариации принадлежат одному заболеванию, и подходящим общим термином для него может служить «склерозирующий мезентерит» [1]. В прошлом СМ был также известен как кишечная липодистрофия, изолированная липодистрофия, липосклерозирующий мезентерит, склерозирующий липогранулематоз, воспалительная псевдоопухоль, экстраплевральная солитарная фиброзная опухоль и ксантогранулематозный мезентерит [1, 4, 6, 7]. В основном опубликованные работы содержат описание одного пациента или небольшой группы. S.Akram и соавт. проанализировали наибольшую выборку из 92 пациентов [6].

Возможность изучения демографических и клинических особенностей, течения СМ и ответа на терапию ограничена редкостью заболевания. В большинстве исследований установлено, что СМ встречается чаще у людей европеоидной расы, а также чаще у мужчин, чем у женщин (соотношение мужчины/женщины — 2–3/1). Заболевание обнаруживают у пациентов среднего или пожилого возраста преимущественно на 6–7-м десятке жизни. Встречаемость СМ увеличивается с возрастом, в то время как педиатрические случаи очень

Для корреспонденции:

Юматова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии отдела лучевой диагностики Центральной клинической больницы РАН

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (903) 779-4383
E-mail: yumatova_ea@mail.ru

Статья поступила 15.06.2012, принята к печати 31.10.2012

редки. Более чем в 90% наблюдений при данном заболевании поражается брыжейка тонкой кишки, иногда брыжейка ободочной кишки, перипанкреатическая область, сальник, забрюшинное пространство или таз [6]. СМ случайно выявляют у 0,6% пациентов, которым выполняли КТ для других диагностических целей [7].

Клинические проявления при СМ в значительной степени не специфичны, и при случайно установленном диагнозе у пациентов могут абсолютно отсутствовать жалобы. Возможны такие симптомы, как смутный дискомфорт в животе, вздутие живота, прогрессирующая усталость, потеря веса, тошнота и рвота, пальпируемое подвижное образование в животе, жар, синдром мальабсорбции, асцит и пневмоперитонеум [1, 4, 6]. Редко заболевание могут сопровождать ректальное кровотечение, желтуха, обструкция пилорического отдела желудка, лихорадка неизвестного происхождения, аутоиммунная гемолитическая анемия, энтеропатия с потерей белка и даже симптомы острого живота [1, 6]. Анализы крови обычно соответствуют нормальным показателям. Иногда обнаруживают нейтрофилию, повышенную СОЭ или анемию, но эти симптомы не специфичны [7].

В 1974 г. в работе R.E.Kipfer и соавт. было отмечено, что 74% пациентов подверглись хирургическому вмешательству из-за пальпируемого образования в животе [3]. M.E.Daskalogiannaki и соавт. показали, что у 69% больных СМ были обнаружены злокачественные процессы, такие как лимфома, рак груди, рак легкого, меланома и рак толстой кишки [7]. S.Akram и соавт. считают, что частота злокачественных процессов у больных с СМ и пациентов, направленных на КТ по разным причинам, не различается [6].

Несмотря на то, что причина СМ неизвестна, заболевание часто связывают с другими идиопатическими воспалительными процессами, такими как забрюшинный фиброз, склерозирующий холангит, тиреоидит Риделя и орбитальная псевдоопухоль. Для них всех характерны хроническое воспаление и фиброз, и один пациент может иметь несколько подобных болезней [4].

Кроме того, СМ часто связывают с такими факторами, как брыжеечный тромбоз, брыжеечная артериопатия, прием лекарственных препаратов, термические или химические травмы, васкулит, авитаминоз, аутоиммунное заболевание, сохраненный шовный материал, панкреатит, просачивание желчи или мочи, гиперчувствительная реакция и бактериальная инфекция [7].

До середины 80-х гг. XX в. использование хирургических перчаток покрытых порошком было частой практикой, что, возможно, в некоторых случаях сыграло роль в развитии спаек и фиброзов [6]. Более поздние исследования показывают прочную связь между потреблением табака и панникулитом [7]. Существует мнение, что пациентам нельзя выставлять диагноз СМ до операции [6].

Цель настоящего исследования — определить диагностическую эффективность мультidetекторной компьютерной томографии в выявлении склерозирующего мезентерита.

Пациенты и методы

Всем пациентам выполняли мультidetекторную компьютерную томографию по программе обследования абдоминальной области и таза, которая включала нативное исследование и трехфазное сканирование при болюсном

контрастировании. Перед исследованием пациентам предлагали выпить 1 л воды в течение 40–60 мин для получения негативного контрастирования тонкого кишечника. Контрастный препарат вводили внутривенно в количестве 100–120 мл (концентрация йода — 300–370 мг/мл) со скоростью 3–5 мл/с. КТ-изображения получали в артериальной, паренхиматозной и отсроченной фазах. При толщине коллимации рентгеновского излучения 0,5–0,6 мм на рабочей станции получали реконструируемые изображения толщиной 3–5 мм в аксиальной, фронтальной, сагиттальной и косых плоскостях. Принцип информированного согласия пациента на проведение данного исследования соблюден во всех случаях.

Проведен анализ историй болезни и КТ-данных 518 пациентов в возрасте от 50 до 90 лет. У 167 пациентов выявлены признаки патологических изменений брыжейки. Изменения плотности брыжейки были обусловлены ее инфильтрацией при деструктивных панкреатитах ($n = 19$), аппендицитах ($n = 7$), межпетельных абсцессах ($n = 11$), воспалительных заболеваниях кишечника ($n = 17$). Кроме того, лимфатический отек брыжейки был выявлен у 37 пациентов, проходивших курсы химиолучевого лечения при онкологических заболеваниях (лейкозы, лимфомы, рак толстой кишки). У 76 больных патологический процесс брыжейки был признан первичным с формулировкой заключения «склерозирующий мезентерит». Диагнозы подтверждены на вскрытии у 4 больных, при хирургических вмешательствах — у 59, по результатам клинических наблюдений и патогенетической терапии — у 104 пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 2006 по 2011 г. выявлено 76 случаев склерозирующего мезентерита. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство пациентов были обследованы по поводу сопутствующих заболеваний и жалоб, обусловленных СМ, не предъявляли (табл. 2). Симптомы выявляли при тщательном опросе после исследования. Основными жалобами были ощущение дискомфорта, вздутие и боль в животе, диарея, потеря веса. Осложнения СМ отмечены у 8 пациентов в форме тонкокишечной непроходимости, тромбоза брыжеечных вен, кровотечения из варикозно расширенных вен толстой кишки и тромбоза ветвей верхней брыжеечной артерии.

КТ-картина при склерозирующем мезентерите варьировала от мало заметного повышения плотности жировой ткани, окружающей брыжеечные сосуды, до мягкотканного образования в проекции корня брыжейки.

Первый вариант отражает преимущественно хронический воспалительный процесс (рис. 1), который часто называют паникулитом брыжейки, но, тем не менее он является начальной стадией СМ. На компьютерных томограммах у 61 (80,3%) пациента выявлено повышение плотности жировой ткани брыжейки (симптом «мутной брыжейки») без смещения сосудов, которые были окружены ободком нормальной жировой ткани (симптом «жирового кольца», «fat ring» sign). Данный симптом наблюдали у 52 (68,4%) больных. Были также обнаружены псевдокапсулы у 31 (40,8%) пациента, увеличенные лимфатические узлы в брыжейке — у 15 (19,7%) больных и в забрюшинном пространстве — у 4 (5,3%) пациентов.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов со склерозирующим мезентеритом

Показатель	Значение показателя
Мужчины, <i>n</i> (%)	42 (55,3)
Женщины, <i>n</i> (%)	34 (44,7)
Средний возраст, лет	68
Склерозирующий мезентерит (случайное выявление), <i>n</i> (%)	53 (69,7)
Сопутствующие системные заболевания, <i>n</i> (%)	13 (17,1)
Повышение СОЭ, <i>n</i> (%)	11 (14,5)
Тонкокишечная непроходимость, <i>n</i> (%)	4 (5,3)
Тромбоз брыжеечных вен, <i>n</i> (%)	2 (2,6)
Кровотечение из варикозно расширенных вен толстой кишки, <i>n</i> (%)	1 (1,3)
Тромбоз ветвей верхней брыжеечной артерии, <i>n</i> (%)	1 (1,3)

Таблица 2. Клинические проявления склерозирующего мезентерита

Жалобы	Число больных, <i>n</i> (%)
Жалоб нет	53 (69,7)
Дискомфорт в животе	41 (53,9)
Боль в животе	17 (22,4)
Субфебрильная температура	13 (17,1)
Вздутие живота	12 (15,8)
Диарея	8 (10,5)
Потеря аппетита	7 (9,2)
Пальпируемое образование в животе	6 (7,9)
Потеря веса	5 (6,6)
Тошнота	3 (3,9)

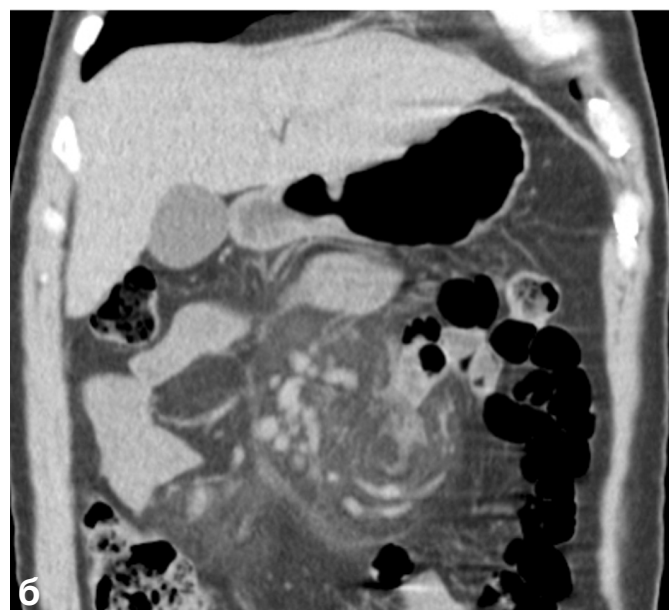


Рис. 1. Склерозирующий мезентерит с преимущественно воспалительными изменениями брыжейки. Компьютерная томограмма (а) и фронтальная реконструкция (б) абдоминальной области у пациента Ч., 68 лет. Выраженное повышение плотности жировой клетчатки брыжейки (симптом «мутной брыжейки») с сохраненной плотностью жира вокруг сосудов (симптом «жирового кольца»). Частично прослеживается псевдокапула.

Второй вариант отражает преобладание фиброза (рис. 2), чаще протекает с осложнениями и наиболее труден для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями (лимфомой, карциномой, мезотелиомой и проч.). На компьютерных томограммах у 15 (19,7%) пациентов выявлены мягкотканное образование в корне брыжейки тонкой кишки, окружающее мезентериальные сосуды, и нерезко выраженное уплотнение окружающей жировой клетчатки. Симптом «жирового кольца» отмечен значительно реже, у 5 (6,6%) больных. Коллатеральное кровообращение обнаружено у 2 (2,6%) пациентов.

По результатам компьютерной томографии установлено, что наиболее информативным признаком, отличающим СМ от других заболеваний, является симптом «жирового кольца». Сводные данные о диагностической ценности симптомов СМ представлены в табл. 3. Распространенность заболевания среди пациентов, обследованных на КТ, составила 14,7%.

В настоящее время нет единого мнения об эффективности диагностики склерозирующего мезентерита. Традицион-

ные рентгенологические методы малоинформативны. При ультразвуковом исследовании можно отличить нормальный брыжеечный жир от воспаленного. Для последнего характерны гомогенная эхогенность [8] и «гипертрофированная» брыжейка тонкой кишки с наличием в ее толще увеличенных лимфатических узлов и расширенных сосудов [9]. МРТ позволяет оценить состояние средних и больших сосудов брыжейки и установить наличие коллатералей, что может указывать на фиброз [8]; в режиме T2 или с подавлением жира можно отличить фиброзную и жировую ткани от злокачественных опухолей, таких как лимфома [6].

Несмотря на то, что точный диагноз СМ возможен лишь при биопсии, большинство случаев было выявлено с применением компьютерной томографии. В одном из исследований подтвержденный биопсией диагноз СМ имели только 8% пациентов [8]. При проведении КТ отличительная особенность СМ — повышение плотности брыжеечного жира до значений от -40 до -60 НУ, в то время как нормальный подкожный или забрюшинный жир имеет плотность от -100 до -300 НУ.

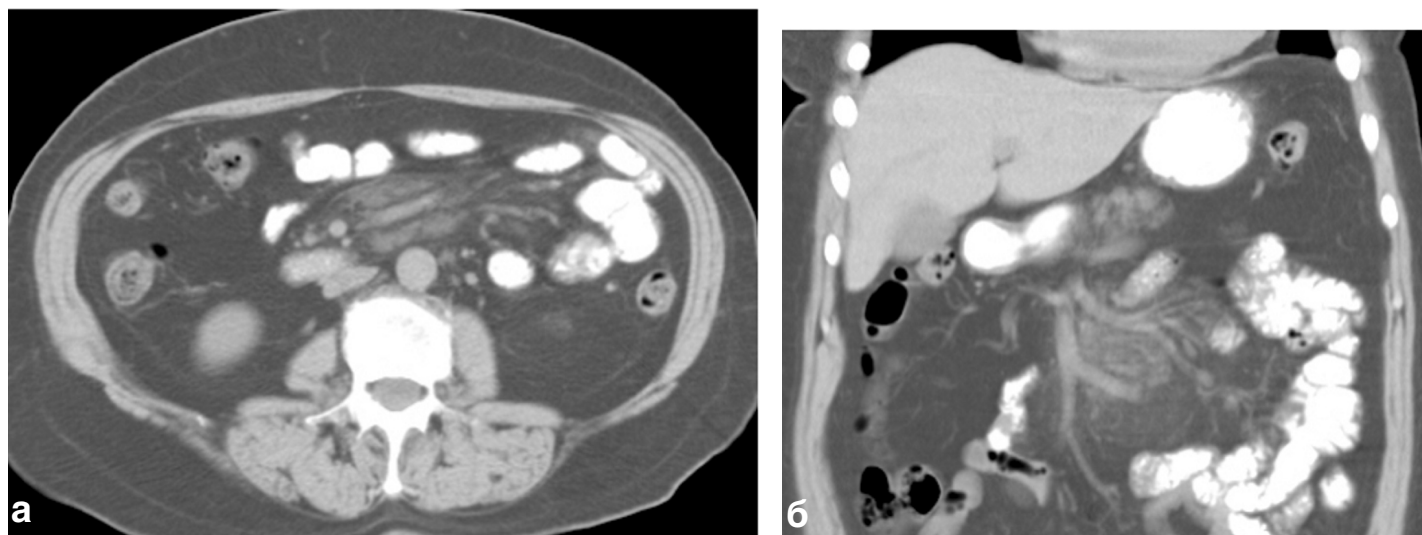


Рис. 2. Склерозирующий мезентерит с преимущественно фиброзными изменениями брыжейки. Компьютерная томограмма (а) и фронтальная реконструкция (б) абдоминальной области у пациента Р., 62 года. Мягкотканые узлы в корне брыжейки, сохраненные прослойки жира между узлами и сосудами. Фрагментарно прослеживается псевдокапсула.

Из-за сложной формы патологического процесса и его тесной связи с брыжеечными сосудами большую роль в топической диагностике играют мультипланарная реформация и трехмерное моделирование по результатам КТ. КТ-ангиография также полезна в визуализации брыжеечных сосудов, что важно при планировании хирургического вмешательства или биопсии [8].

Основным признаком СМ при КТ считают симптом «мутной брыжейки» — повышение плотности жировой ткани брыжейки без визуализации мягкотканного образования. Однако данная картина недостаточно специфична, ее наблюдают и при других процессах, приводящих к инфильтрации брыжейки (цирроз, гипоальбуминемия, сердечная недостаточность, тромбоз портальной или брыжеечных вен, васкулит, травма) [10].

Проявления мезентериального панникулита при рентгеновской компьютерной томографии зависят от степени его выраженности — выделяют диффузный и узловой (нодулярный) типы поражения. При диффузном поражении отмечают генерализованное тяжистое уплотнение жировой клетчатки брыжейки. Узловой тип поражения отображается в виде четко очерченного образования, состоящего из сливающихся неомогенных участков жировой ткани (относительно повышенной плотности) и участков иной плотности (жидкостной и/или мягкотканной). Мягкотканые участки представляют собой элементы воспалительной инфильтрации, фиброза и отека. Возможно наличие кальцинатов. В отдельных случаях нодулярный жировой некроз невозможно отличить от опухоли [9].

Размеры выявляемых узлов могут быть различными (от 2–3 мм до 15 см). Их часто окружает жировая клетчатка с повышенной плотностью и уплотненный тяж (по типу капсулы) толщиной 2–8 мм (в большинстве случаев — 3 мм). Выявляемое образование может окружать верхние мезентериальные сосуды (без их поражения) и смещать смежные петли тонкой кишки (без признаков инвазии). Узлы не накапливают контрастный препарат [7].

Вокруг узлов и сосудов нередко наблюдают жировой ободок низкой (практически нормальной) плотности. Передний или боковой контур выявляемых образований может быть дугообразным или дольчатым. При динамических исследованиях обычно констатируют стабилизацию выявленных при КТ изменений, изредка — некоторое увеличение размеров образования и утолщение фиброзных тяжей [9, 11].

Среди обследованных нами пациентов распространенность заболевания составила 14,7%, что значительно выше, чем отмечено в литературе [7], и может быть обусловлено выборкой пациентов старшего и старческого возрастов.

В лечении СМ положительные результаты получены при использовании тамоксифена (возможно, в комбинации с преднизолоном) [6].

Заключение

Склерозирующий мезентерит — воспалительное заболевание брыжейки неясного генеза, приводящее к фиброзным изменениям и, возможно, осложнениям ургентного характера. Начальные клинические проявления склерозирующего

Таблица 3. Показатели диагностической ценности симптомов склерозирующего мезентерита при проведении компьютерной томографии (%)

Симптом	Чувствительность	Специфичность	Положительная предсказательная ценность
Симптом «мутной брыжейки»	80,3	79,4	40,1
Мягкотканное образование в корне брыжейки	19,7	79,4	14,2
Симптом «жирового кольца»	75	100	100
Псевдокапсула	47	97,6	73,8

мезентерита неспецифичны, и компьютерная томография обычно служит первым методом диагностики данного состояния. При КТ симптомы достаточно специфичны для уверенной диагностики склерозирующего мезентерита в подавляющем большинстве случаев при обнаружении симптома «мутной брыжейки» в сочетании с симптомом «жирового кольца».

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Медицинские информационные технологии» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Emory T.S., Monihan J.M., Carr N.J. et al. Sclerosing mesenteritis, mesenteric panniculitis and mesenteric lipodystrophy: a single entity? // Am. J. Surg. Pathol. 1997. V.21. P.392–398.
2. Jura V. Sulla mesenterite e sclerosante // Policlinico (sezprat). 1924. V.31. P.575–581.
3. Kipfer R.E., Moertel C.G., Dahlin D.C. Mesenteric lipodystrophy // Ann. Intern. Med. 1974. V.80. P.582–588.
4. Durst A.L., Freund H., Rosenmann E. et al. Mesenteric panniculitis: review of the literature and presentation of cases // Surgery. 1977. V.81. P.203–211.
5. Kelly J.K., Hwang W.S. Idiopathic retractile (sclerosing) mesenteritis and its differential diagnosis // Am. J. Surg. Pathol. 1989. V.13. P.513–521.
6. Akram S., Pardi D.S., Schaffner J.A. et al. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V.5. P.589–596.

7. Daskalogiannaki M.E., Voloudaki A., Prassopoulos P. et al. CT evaluation of mesenteric panniculitis // AJR Am J Roentgenol. 2000. V.174. P.427–431.
8. Horton K.M., Lawler L.P., Fishman E.K. CT findings in sclerosing mesenteritis (panniculitis) spectrum of disease // Radiographics. 2003. V.23. P.1561–1567.
9. Лукьянченко А.Б., Долгушин Б.И., Стилиди И.С., Медведева Б.М. Мезентериальный паникулит (обзор литературы и собственные наблюдения) // Мед. визуал. 2005. №4. С.70–75.
10. Mindelzun R.E., Jeffrey R.B., Lane M.J., Silverman P.M. The misty mesentery on CT: differential diagnosis // AJR Am J Roentgenol. 1996. V.167. P.61–65.
11. Sabate J.M., Torrubia S., Maideu J. et al. Sclerosing mesenteritis: imaging findings in 17 patients // AJR Am J Roentgenol. 1999. V.172. P.625–629.

Информация об авторах:

Юдин Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (903) 779-4383
E-mail: prof_yudin@mail.ru

Сологубова Галина Федоровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующая рентгенологическим отделением Онкологического клинического диспансера № 1
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (903) 779-4383

Алиев Малик Магомедович, аспирант кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (903) 779-4383
E-mail: rentgenolog85@mail.ru

Учебники и монографии

Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 896 с.

В книге приведено подробное описание этиологии, патогенеза, клинико-лабораторной и инструментальной диагностики наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Особое внимание уделено подробному изложению клинической картины заболеваний и объяснению механизмов отдельных патологических симптомов и синдромов. Значительное место занимают сведения о фармакодинамике, механизмах действия, показаниях и противопоказаниях к назначению современных лекарственных средств, а также об основных принципах медикаментозного и немедикаментозного лечения болезней системы кровообращения. Издание входит в цикл трудов «Основы клинической диагностики и лечения заболеваний внутренних органов». Книга предназначена для семейных врачей, терапевтов, педиатров, врачей других специальностей, студентов медицинских вузов, слушателей учреждений дополнительного профессионального образования и повышения квалификации.

Медикаментозный гемостаз у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями: состояние проблемы и реальные перспективы

А.А.Щеголев, А.Е.Митичкин, О.А.Аль Сабунчи, С.А.Валетов, А.В.Павлычев, Е.А.Клочнева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра хирургических болезней № 2 педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.А.Щеголев)

Цель данного исследования — изучение эффективности применения парентеральной формы блокаторов протонной помпы у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. В исследование был включен 71 пациент. Пациенты 1-й группы (30 человек) получали в качестве антисекреторной терапии парентеральную форму омепразола, 2-й группы (41 больной) — таблетированную форму препарата. Результаты исследования подтвердили эффективность медикаментозного гемостаза с применением парентеральной формы блокаторов протонной помпы у пациентов данной группы в составе комплексной терапии, основанной на методе эндоскопической профилактики рецидива геморрагии.

Ключевые слова: язва, кровотечение, гемостаз, блокаторы протонной помпы

Medical Hemostasis in Patients with Gastroduodenal Ulcer Bleeding: State of the Problem and Real Prospects

A.A.Shchegolev, A.E.Mitichkin, O.A.Al Sabunchi, S.A.Valetov, A.V.Pavlychev, E.A.Klochneva

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Surgical Diseases № 2 of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.A.Shchegolev)

The aim of this study was to evaluate the efficacy of using intravenous form of proton pump inhibitors in treatment of patients with upper gastrointestinal bleeding. The study included 71 patients. 30 patients in the first group received parenteral antisecretory therapy with omeprazole and the second group of 41 patients received omeprazole in capsules. The study confirmed the effectiveness of medicinal hemostasis with the usage of intravenous proton pump inhibitors in patients of that group as a part of a combined therapy based on the method of endoscopic prevention of recurrent hemorrhage.

Key words: ulcer, bleeding, hemostasis, proton pump inhibitors

В настоящее время известно, что гастродуоденальные язвы осложняются кровотечением у 16,6–18,2% пациентов, причем количество подобных больных постоянно растет [1, 2].

Общая летальность при язвенных гастродуоденальных кровотечениях не имеет отчетливой тенденции к снижению уже на протяжении многих лет и находится на уровне 10–14% [3], а при рецидивах геморрагии достигает 30–40% [4]. Уровень послеоперационной летальности составляет от 5,8 до 35%, также резко возрастая до 30–75% при развитии рецидива кровотечения [5, 6].

Залогом успеха консервативной терапии кровотечений, возникающих на фоне кислотозависимых заболеваний, является проведение адекватной антисекреторной терапии. Гемо-

статический эффект препаратов, снижающих уровень желудочной кислотопродукции, обусловлен устранением факторов кислотно-пептической агрессии в желудке, которые, с одной стороны, способствуют лизису тромба, а с другой — прогрессированию некробиотических процессов в язве. Большое число научных исследований посвящено подавлению кислотопродуцирующей функции желудка с целью стабилизации значений интрагастрального рН выше 6,0 [7].

Последствия продолжающегося кровотечения связаны с непосредственной угрозой жизни пациентов и требуют неотложного проведения интенсивной терапии. Обязательный комплекс лечебных мероприятий при остром гастродуоденальном кровотечении традиционно включает в себя стабилизацию гемодинамических показателей, восполнение объема циркулирующей крови, проведение гемостатической терапии и выполнение эндоскопического гемостаза (диатермокоагуляция, аргоноплазменная коагуляция, обкалывание язвы и др.). Предполагается, что парентеральные формы ингибиторов протонной помпы (ИПП) намного эффективнее блокируют как стимулированную, так и базальную секрецию соляной кислоты, оказывают гораздо более продолжительный эффект, а также при парентеральном применении ИПП не развивается толе-

Для корреспонденции:

Павлычев Александр Владимирович, аспирант кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1

Телефон: (499) 369-3774

E-mail: pavlichev@yandex.ru

Статья поступила 13.07.2012, принята к печати 31.10.2012

рантность. Для того чтобы поддерживать ахлоргидрию, что обязательно для надежной профилактики рецидива кровотечения, можно также использовать постоянное внутривенное введение ИПП. Затем терапия может быть продолжена пероральными формами ингибиторов протонной помпы [8].

Метаанализ 11 рандомизированных контролируемых исследований показал, что эффективность ИПП в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений достоверно превышает таковую у H_2 -блокаторов. Так, персистенцию кровотечения или рецидив наблюдали в 7 и 13% случаев соответственно, разница в эффективности профилактики рецидива у больных с высоким риском его развития (типы Ia, Ib и IIa по Форресту) составила 13 и 35%, а у больных, которым не проводили эндоскопическую терапию, — 4 и 12% соответственно.

Хотя внутривенные формы ингибиторов протонной помпы представляют многообещающую дополнительную к эндоскопическому вмешательству терапию, необходимы дополнительные исследования для выделения групп пациентов, у которых использование парентеральных форм ингибиторов протонной помпы дало бы максимальный результат.

Цель исследования — оценка эффективности применения парентеральных форм ингибиторов протонной помпы у пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями в рамках комплексной терапии.

Пациенты и методы

В исследование включен 71 пациент с язвенными гастродуоденальными кровотечениями, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова (на базе ГКБ № 36). Возраст больных составлял от 21 до 70 лет (средний возраст — $46,35 \pm 3,21$ года); мужчин было 55 (77,46%), женщин — 16 (22,54%).

Источником кровотечения у 47 (66,20%) больных была язва желудка, у 22 (30,98%) — язва двенадцатиперстной кишки, 2 (2,82%) больных имели сочетанную (желудок и двенадцатиперстная кишка) локализацию язвы.

На момент поступления у 18 больных степень тяжести кровопотери по А.И.Горбашко была расценена как тяжелая, у 33 больных — как средняя и у 20 больных имела место легкая степень тяжести.

Степень угрозы рецидива кровотечения у 49 (69,02%) больных была высокой и у 22 (30,98%) — низкой. Прогноз рецидива кровотечения оценивали по критериям, основанным на ранее проводимых в клинике работах [9].

В соответствии с принятой в клинике тактикой лечения язвенных кровотечений все больные исследуемой группы подлежали консервативному лечению.

Режим дозирования	Пациенты с низким риском рецидива кровотечения	Пациенты с высоким риском рецидива кровотечения
Доза препарата, мг/сут	80	120–160
Способ введения	Внутривенно капельно	Через инфузомат
Продолжительность введения, ч	24–48	72

Критерии включения пациентов в настоящее исследование:

- пациенты обоего пола в возрасте 18–70 лет;
- наличие язвенного дефекта в верхних отделах желудочно-кишечного тракта независимо от этиологической формы (язва впервые выявленная, острая, хроническая, индуцированная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, стресс-индуцированная);
- подтвержденное при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) продолжающееся или состоявшееся кровотечение со стигмами (ia–iib по Форресту), диаметр аррозированной сосуда не более 2 мм;
- подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения пациентов из настоящего исследования:

- злокачественные поражения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
- заболевания, связанные с нарушением свертывающей системы крови;
- гастродуоденальные кровотечения, связанные с инородными телами желудка и двенадцатиперстной кишки, сифилитическими и туберкулезными язвами желудка, гипертрофической гастропатией (болезнь Менетрие), телеангиэктазиями (болезнь Ослера–Рандю–Вебера);
- портальная гипертензия, осложненная варикозным расширением вен пищевода или желудка;
- аллергические реакции на омепразол в анамнезе;
- беременность и кормление грудью;
- хроническая почечная/печеночная недостаточность;
- терминальная стадия любого заболевания;
- пациенты, которые по любой причине самостоятельно не могут принимать решения об участии в исследовании или не могут соблюдать требования протокола;
- участие пациента в другом исследовании на момент включения в данное исследование.

В соответствии с целью и задачами исследования больных разделили на две группы. В 1-ю (основную) группу вошли 30 пациентов, которые после включения в исследование получали в качестве антисекреторной терапии препарат Омез лиофилизат (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) в виде внутривенной инфузии 80–160 мг/сут. Во 2-ю (контрольную) группу вошел 41 пациент, которые в качестве антисекреторной терапии получали таблетированный препарат Омепразол в дозировке 20 мг два раза в день с 1-го дня исследования. Все пациенты также получали максимально унифицированную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным с острым гастродуоденальным кровотечением, которая включала:

- восстановление объема циркулирующей крови. Внутривенные инфузии солевых (изотонический раствор натрия хлорида) или коллоидных растворов;
- переливание эритроцитарной массы по показаниям;
- кислородотерапию по показаниям.

Режим дозирования препарата Омез у пациентов основной группы зависел от степени риска развития кровотечения, которую определяли в соответствии с принятой в клинике классификацией (таблица) [10]. Каких-либо других препаратов, влияющих на уровень желудочной кислотопroduкции, пациентам обеих групп не назначали.

С 3-х суток всем больным назначали тройную эрадикационную терапию по схеме: омепразол (40 мг), амоксициллин

(2000 мг), кларитромицин (1000 мг); курс лечения — 7 дней. Необходимо подчеркнуть, что обе группы не имели достоверных различий по полу, возрасту, локализации язв и тяжести кровопотери, что позволило отнести различия в полученных результатах исключительно к возможностям той или иной используемой лекарственной формы.

Оценку эффективности лечения проводили на 10-е сутки от момента госпитализации пациента. Критериями оценки эффективности были:

- общая субъективная оценка эффективности (хороший эффект, удовлетворительный, неудовлетворительный);
- достижение состояния стабильного местного гемостаза на фоне терапии препаратом Омез, лиофилизат для приготовления инфузий, в первые 72 ч от начала терапии по данным ЭГДС;
- частота наступления неблагоприятных событий в исследуемых группах (рецидив кровотечения, летальный исход, экстренная операция, количество гемотрансфузий);
- средний койко-день пребывания пациента в стационаре.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-й группе при экстренной ЭГДС продолжающееся кровотечение отмечено у 7 больных, у всех выполнен эффективный эндоскопический гемостаз.

Во 2-й группе продолжающееся кровотечение отмечено у 6 пациентов. Выполненный эндоскопический гемостаз также был эффективен во всех случаях у всех пациентов.

К моменту окончания исследования в 1-й группе на фоне проводимой терапии хороший клинический эффект отмечен у всех больных. Рецидивов кровотечения и летальных исходов зафиксировано не было. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 25 (83,3%) больных язвы зарубцевались, у остальных отмечена явная положительная динамика. Средний койко-день составил 16,5. Побочных эффектов на фоне приема исследуемого препарата не было. Гемотрансфузия потребовалась 10 больным (33,3%).

Во 2-й группе исследования у 4 (10%) больных возник рецидив кровотечения, который у 3 пациентов удалось остановить эндоскопически, а один пациент был экстренно оперирован. При контрольной ЭГДС на 10-й день у 32 (78,05%) больных язвы зарубцевались, у остальных отмечена явная положительная динамика. Средний койко-день составил 19,52. Гемотрансфузия потребовалась 18 больным (43,9%). Летальных исходов в данной группе также отмечено не было.

Заключение

Применение парентеральных форм ингибиторов протонной помпы у пациентов с гастродуоденальными кровотечениями язвенной этиологии в большинстве случаев позволяет избежать рецидивов кровотечения, снизить количество летальных исходов и экстренных операций. Использование ингибиторов протонной помпы целесообразно в рамках комплексной терапии, основой которой являются методы эндоскопической профилактики рецидива геморрагии и эрадикационная терапия.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и

гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.12–13.
2. Луцевич Э.В., Белов И.Н., Праздников Э.Н. Диагностика и лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. 50 лекций по хирургии / Под ред. В.С. Савельева. М.: Медиа Медика, 2003. С.258–261.
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных кровотечениях // Хирургия. 2007. №7. С.7–10.
4. Панцырев Ю.М., Федоров Е.Д. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений: Протокол 2494-го заседания хирургического общества Москвы и Московской области от 01.06.2000 // Хирургия. 2001. №5. С.69–70.
5. Кузьмин-Крутецкий М.И., Артемов В.В., Стяжкин Е.Н. Анализ применения первого отечественного аргонплазменного коагулятора в лечении желудочно-кишечных кровотечений // Актуальные вопросы неотложной эндоскопии: Мат-лы науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 14 декабря 2001 г. СПб.: Сев.-Зап. вестн. эндоскопии, 2001. С.7–9.
6. Назаров В.Е. Индивидуализация комплексного лечения хирургических осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2002. 40 с.
7. Collins R., Langman M. Treatment with histamine H antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage: implications of randomized trials // N. Engl. J. Med. 1985. №313. P.660–666.
8. Geus W.P. Are there indications for intravenous acid inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 2000. V.232. P.10–20.
9. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е., Аль Сабунчи О.А. Язвенные гастродуоденальные кровотечения; состояние проблемы и реальные перспективы // Рус. мед. журн. 1998. №2. С.3–8.
10. Гринберг А.А., Затевахин И.И., Щеголев А.А. Хирургическая тактика при язвенных гастродуоденальных кровотечениях. М.: Медицина, 1996. С.149.

Информация об авторах:

Щеголев Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Митичкин Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Аль Сабунчи Омар Абдул Маджид, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Валетов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Клочнева Елена Александровна аспирант кафедры хирургических болезней № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105058, Москва, ул. Фортунатовская, 1
Телефон: (499) 369-3774
E-mail: mossurgery@list.ru

Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта

В.А.Солодкий, Ю.В.Синев, О.В.Иванова, И.Б.Грунин, П.Б.Коломацкая

Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва
(директор — чл.-кор. РАМН, проф. В.А.Солодкий)

В обзоре рассматриваются потенциальные возможности клинического применения конфокальной лазерной эндомикроскопии в диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Это новая неинвазивная методика, которая позволяет посредством миниатюрного конфокального эндомикроскопа во время выполнения рутинной эндоскопической процедуры *in vivo* в режиме реального времени получать изображения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в высоком разрешении (так называемые виртуальные биопсии).

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, эндоскопия, предраковые заболевания органов желудочно-кишечного тракта

Confocal Laser Endomicroscopy in the Diagnosis of Gastrointestinal Tract Diseases

V.A.Solodkiy, Yu.V.Sinev, O.V.Ivanova, I.B.Grunin, P.B.Kolomatskaya

The Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow
(Director — Corr. Member of RAMS, Prof. V.A.Solodkiy)

There is reviewed the potential clinical application of confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of the gastrointestinal tract. This is a new noninvasive technique that allows with the help of a miniature confocal endomicroscopy routine endoscopic procedure *in vivo* in real time to obtain images of the mucous membrane of the gastrointestinal tract in high resolution (the so-called virtual biopsy).

Key words: confocal laser endomicroscopy, endoscopy, precancerous lesions of the gastrointestinal tract

В последние годы эндоскопия, благодаря развитию и совершенствованию медицинской техники и аппаратуры, появлению прогрессивных методик, существенно расширила свои возможности и выделилась в отдельную самостоятельную область медицины. Применение малоинвазивных технологий позволяет проводить эндоскопическое лечение ранних раков желудочно-кишечного и респираторного трактов, пищевода Барретта и т.д. Закономерно, что новые возможности лечебной эндоскопии предъявляют высокие требования к эндоскопии диагностической. Крайне важна точная и наиболее ранняя диагностика опухолевых и предраковых заболеваний, в частности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что, в свою очередь, служит предпосылкой к появлению и развитию новых направлений эндоскопических методов обследования.

Несмотря на то, что такие методики, как хромоэндоскопия, увеличительная эндоскопия (Zoom-эндоскопия), эндоскопия высокой четкости (HRE), узкоспектральная эндоскопия (NBI, Narrow Band Imaging), автофлуоресцентная эндоскопия (AFI), заметно улучшили детальную оценку мельчайших патологических изменений слизистой оболочки ЖКТ, выполне-

ние прицельных биопсий с последующим морфологическим исследованием биоптатов остается необходимым условием для постановки окончательного диагноза.

Однако выполнение множественных биопсий или эндоскопических резекций сопряжено с известными недостатками. К ним относятся как потенциальные осложнения (кровотечения, перфорации), так и частые ложноотрицательные результаты вследствие взятия нерепрезентативных биопсий, что требует проведения повторных и дополнительных исследований. Это, вместе с дорогостоящим, трудоемким, многоэтапным процессом изготовления гистологических препаратов, приводит к значительным временным и материальным затратам.

В 2006 г. была представлена новая эндоскопическая методика — конфокальная лазерная эндомикроскопия (confocal endomicroscopy — CEM или confocal laser endomicroscopy — CLE). CLE — неинвазивная методика, которая посредством встроенного в эндоскоп миниатюрного конфокального эндомикроскопа позволяет получать во время рутинной эндоскопической процедуры *in vivo* микроскопические изображения слизистой оболочки ЖКТ в высоком разрешении, приближенном к обычной световой микроскопии.

Технические принципы конфокальной лазерной сканирующей эндомикроскопии

Впервые основная концепция конфокальной микроскопии была разработана М. Minsky в середине 50-х годов прошлого столетия в целях исследования нейронной сети в нативном препарате ткани головного мозга без предварительного

Для корреспонденции:

Коломацкая Полина Борисовна, врач отделения эндоскопических и рентгенохирургических методов диагностики и лечения хирургического отдела Российского научного центра рентгенодиагностики

Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86
Телефон: (495) 120-8526
E-mail: annkol02@mail.ru

Статья поступила 04.06.2012, принята к печати 31.10.2012

окрашивания [1]. Его изобретение тогда осталось без внимания в силу отсутствия на тот момент мощного источника света, необходимого для получения изображения, и отсутствия должного компьютерного оборудования для обработки полученной информации.

Благодаря появившимся в конце 1990-х годов высокоскоростным компьютерным системам, мониторам с высоким разрешением наступил новый этап в развитии конфокальной микроскопии, что стимулировало значительный интерес к применению этого метода в клинической медицине.

Для создания конфокального изображения луч лазера определенной длины волны и низкой мощности (аргон-ионный лазер синего света, волна возбуждения 488 нм) наводится на исследуемый участок слизистой оболочки через объектив с использованием так называемого селективного зеркала. Специальное многослойное напыление из диэлектрических материалов обеспечивает высокоэффективное отражение света на длине волны генерации лазера и почти 100% пропускание света в остальном спектральном диапазоне. На образце ткани лазер освещает не все поле зрения, а фокусируется в точку. Предварительно введенные флуоресцентные вещества возбуждаются светом лазера и дают свечение, собираемое тем же объективом. Селективное зеркало отражает рассеянный образцом лазерный свет, пропуская через себя к системе детекции (фотоэлектронный умножитель, ФЭУ) флуоресцентное излучение, очищенное от паразитного светорассеяния. Для улучшения разрешения используется конфокальная диафрагма (конфокальная апертура, «pinhole»), которая помещается в той плоскости, где микроскоп фокусирует флуоресценцию, собранную из фокуса объектива. Через диафрагму проходит только та флуоресценция, которая излучается вблизи фокуса лазерного луча под объективом. Флуоресценция, испускаемая слоями выше и ниже фокуса, оказывается дефокусированной и к ФЭУ не поступает [2].

Миниатюрный конфокальный лазерный микроскоп может быть встроен либо в дистальный конец гибкого эндоскопа (гастроскоп Pentax EG-3870CIK, колоноскоп Pentax EC-3870CILK, Pentax, Япония), либо в автономный зонд, который подводится к исследуемому образцу ткани через «рабочий» канал обычного эндоскопа (минизонды CholangoFlex, GastroFlex, ColoFlex, GastroFlex-UHD, ColoFlex-UHD в системе Cellvizio производства Mauna Kea Technologies, Франция) [3, 4]. Краткая сравнительная характеристика конфокальных систем представлена в таблице.

Конфокальная эндомикроскопическая система Pentax ICS-1000 (Pentax EG-3870CIK и Pentax EC-3870CILK)

Система Pentax ICS-1000 оснащена двумя мониторами: сенсорным для эндомикроскопического изображения и монитором для эндоскопического изображения; запись проводимого исследования ведется одновременно с двух мониторов. Благодаря тому что микроскоп интегрирован непосредственно в эндоскоп, можно проводить забор биопсийного материала через свободный инструментальный канал одновременно с конфокальной записью. Данное устройство позволяет получать конфокальные изображения слизистой оболочки со скоростью 1,6 кадра в секунду (1024×512 пикселей) или 0,8 кадра в секунду (1024×1024 пикселей) с изменяемой глубиной сканирования в пределах от 0 до 250 мкм. При этом поле зрения составляет 475×474 мкм, боковое разрешение —

Характеристика	Pentax ICS-1000	Cellvizio
Тип излучения	Непрерывный	Непрерывный
Длина волны лазера	480 нм	488 нм
Степень увеличения	×1000	×1000
Разрешение	1 мкм	1–3,5 мкм
Глубина сканирования	250 мкм	190 мкм
Поле зрения	225 625 нм ²	282 600 нм ²
Частота кадров	0,8 в секунду	12 в секунду
Возможность мозаичной реконструкции поверхности изучаемого участка	Нет	Да
Совместимость с эндоскопами	Совместим только с Pentax	Совместим со всеми видами гибких и ригидных эндоскопов

0,7 мкм, осевое разрешение — 7 мкм. В иностранной литературе данную методику получения конфокальных изображений принято сокращенно именовать eCLE (от endoscope Confocal Laser Endomicroscopy) [4].

Конфокальная эндомикроскопическая система Cellvizio

Совершенно иная концепция используется французской фирмой «Mauna Kea Technologies». Система состоит из конфокального лазерного сканирующего блока, рабочей станции с программным обеспечением и конфокальных минизондов (рис. 1). Минизонды, содержащие десятки тысяч волокон и миниатюрный оптический объектив, передают сканирующий лазерный луч в зону наблюдения внутри ЖКТ или дыхательных путей и фиксируют флуоресцентный свет, отражаемый тканью [3]. Несомненным преимуществом Cellvizio является совместимость всех типов гибких и ригидных эндоскопов (Fujinon, Pentax, Olympus, Storz и др.), так как минизонды проводятся к исследуемому участку слизистой оболочки через инструментальный канал эндоскопа. При этом диаметр рабочего канала гастроскопа и колоноскопа должен составлять не менее 2,8 мм, а бронхоскопа — не менее 2,2 мм. Для исследования желчевыводящих путей диаметр инструментального канала холангиоскопа должен быть не менее 1,2 мм.

Сами зонды представлены тремя типами и несколькими моделями в зависимости от их предназначения и оптических свойств. Зонды типа S (ColoFlexTMS, GastroFlexTMS, AlveoFlexTM) подают свет лазера непосредственно на ткань из дистального конца волокна; диапазон глубины исследования ограничен первыми 50 мкм ткани (в зависимости от типа слизистой оболочки); латеральное разрешение составляет 3,5 мкм, а максимальное поле зрения — 600 мкм в диаметре. Зонды типа Z (ColoFlexTM, GastroFlexTM) позволяют проводить исследование слизистой оболочки с рабочего расстояния в несколько десятков микрон. Латеральное разрешение и поле зрения такие же, как у зондов типа S. Все зонды позволяют получать динамические (12 кадров в секунду) эндомикроскопические изображения, и отдельные кадры могут быть реконструированы по специальному компьютерному алгоритму в мозаичное изображение с расширенным полем зрения (4×2 мм).

В зарубежных литературных источниках за данной методикой получения конфокальных изображений закрепилось



Рис. 1. Эндомикроскопическая система Cellvizio.

сокращенное обозначение pCLE (от probe-based Confocal Laser Endomicroscopy) [3, 4].

Флуоресцентные вещества

Непременным условием для получения высококонтрастного конфокального изображения является использование флуоресцентных веществ, которые применяются как системно (внутривенное введение флуоресцеина или тетрациклина), так и местно (распыление через катетер акрифлавина и крезилового фиолетового). Из перечисленных контрастных агентов в клинической практике наиболее часто применяется 10% флуоресцеин натрия — препарат, традиционно используемый в офтальмологии для флюоресцентной ангиографии и ангиоскопии сетчатки и радужной оболочки глаза. Побочные эффекты при применении флуоресцеина не выражены и включают в себя кратковременную, в течение 1–2 ч, желтушность кожных покровов и окрашивание мочи в ярко-желтый цвет в течение 1–2 дней. После внутривенного введения флуоресцеин в сосудистом русле активно связывается сывороточным альбумином. Несвязанный флуоресцеин путем пассивной диффузии через капиллярные стенки поступает в межклеточное пространство, окрашивая его, а также клетки поверхностного эпителия и собственную пластинку слизистой оболочки. Продолжительность действия флуоресцеина составляет до 30 мин. Применение флуоресцеина дает возможность идентифицировать эпителиоциты, капилляры, эритроциты, межклеточное вещество. Ядра клеток не окрашиваются флуоресцеином и на конфокальных изображениях визуализируются в виде темных пятен.

Методика выполнения конфокальной лазерной эндомикроскопии и интерпретация конфокальных эндомикроскопических изображений

Через 7–10 мин после внутривенного введения от 2,5 до 5,0 мл 10% раствора флуоресцеина натрия можно приступить к исследованию. Для этого следует обеспечить довольно плотный контакт дистального конца эндоскопа (с интегрированным конфокальным микроскопом) или минизонда с интересующим участком слизистой оболочки, избегая при этом чрезмерного ее сдавливания. Важное условие для получения качественных четких конфокальных изображений или записей — минимизация артефактов, возникающих вследствие перистальтики, произвольных и дыхательных движений пациента. С этой целью исследование рекомендуется

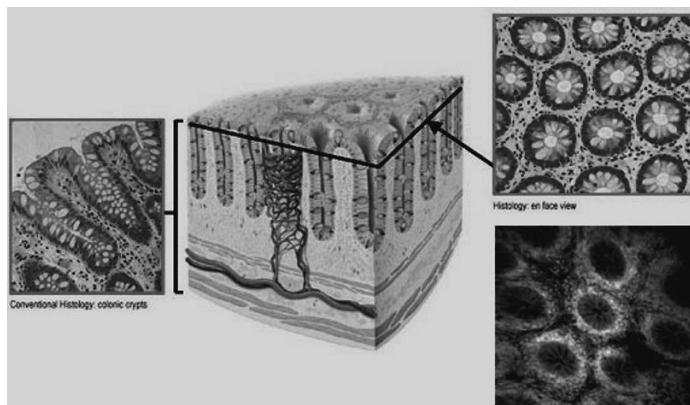


Рис. 2. Расположение ткани и плоскости сканирования (Images courtesy of Professor Adrian Polglase, Cabrini Hospital, Australia).

проводить в условиях медикаментозной седации, а также использовать съемный дистальный прозрачный колпачок на эндоскоп для фиксации слизистой оболочки.

Основные отличия конфокальной лазерной микроскопии от традиционного гистологического исследования заключаются в том, что получаемые изображения слизистой оболочки ориентированы параллельно ее поверхности (en face) и представляют собой полутоновые изображения (рис. 2). С помощью конфокального сканирующего лазерного микроскопа могут быть получены как отдельные изображения сечений, так и небольшие видеозаписи для демонстрации динамических процессов, например кровотока. Таким образом, ввиду собственных технических особенностей (глубина сканирования ограничена собственной пластинкой слизистой оболочки) и фармакокинетических свойств флуоресцеина (клеточные ядра не окрашиваются) конфокальная эндомикроскопия позволяет провести быструю дифференцировку между неизменной нормальной слизистой оболочкой и слизистой с регенеративными и опухолевыми изменениями. Определение же степени дисплазии эпителия в настоящее время пока невозможно.

Несмотря на то что от врача-эндоскописта, проводящего конфокальную микроскопию, требуются фундаментальные знания в области нормальной гистологии и патологической анатомии, через 20–30 самостоятельно проведенных процедур достигается высокая точность в постановке гистологического диагноза, например пищевода Барретта [3, 5].

Диагностическая достоверность метода конфокальной эндомикроскопии и области его применения

Показания к применению конфокальной эндомикроскопии довольно обширны и включают в себя все существующие в настоящий момент показания к выполнению биопсии.

Профессор Р.Кейсслих и его коллеги из Майна (Германия) имеют наибольший опыт работы с конфокальной системой Pentax. Они оценивали возможности и диагностическую точность метода эндомикроскопии в диагностике колоректальных аденом, пищевода Барретта, коллагенозных колитов, а также гастритов, ассоциированных с *Helicobacter pylori* [5–8]. И в целом можно признать, что даже первые результаты их исследований впечатляют: степень точности достигает 97% [7, 9]. Профессор С.Китабатаке с коллегами из Японии применил метод конфокальной эндомикроскопии при диагностике раннего рака желудка [10]. И в этом случае степень точности в постановке диагноза была высокой и достигала 95%.

У пациентов с подозрением на пищевод Барретта применение конфокальной эндомикроскопии, как в варианте pCLE, так и в варианте eCLE, позволяет поставить данный диагноз и выявить связанные с ним неопластические изменения с точностью, превышающей 90% [4, 5]. Во время эндомикроскопии при пищеводе Барретта определяется цилиндрический эпителий (кишечный тип эпителия) с темными бокаловидными клетками, содержащими муцин, и с характерной ворсинчатой структурой; под эпителием видны субэпителиальные капилляры правильной формы как в поверхностных, так и в более глубоких слоях слизистой оболочки.

У пациентов с подозрением на целиакию конфокальная эндомикроскопия может обеспечить диагностику этого заболевания при выявлении атрофии ворсинок и увеличенного числа интраэпителиальных лимфоцитов [11].

Опухолевые изменения слизистой оболочки толстой кишки можно предсказать с высокой точностью (>95%). Четко дифференцируются гиперпластические и аденоматозные полипы [8, 12].

Конфокальная эндомикроскопия может также использоваться у пациентов с хронической диареей для выявления микроскопических колитов. Известно, что у данной категории больных эндоскопическая и рентгенологическая картина толстой кишки остается нормальной, и для постановки точного диагноза необходимо проводить множественные биопсии слизистой оболочки различных областей толстой кишки. Конфокальная эндомикроскопия позволяет у пациентов с коллагенозным колитом непосредственно во время колоноскопии выявлять субэпителиальные отложения тяжелой коллагена, а у больных с лимфоцитарным колитом — внутриэпителиальную инфильтрацию лимфоцитами и исчезновение крипт. Таким образом, CLE дает возможность отказаться от взятия большого количества мультицентрических биопсий «наугад» и поставить точный диагноз в краткие сроки [6].

Для диагностики изменений в панкреато-билиарной системе применяется методика получения конфокальных изображений только с использованием минизондов (pCLE), и основная роль эндомикроскопии заключается в выявлении неопластических изменений в труднодоступных для взятия биопсии участках желчных протоков [13].

Заключение

Использование конфокальной лазерной сканирующей флуоресцентной эндомикроскопии значительно расширяет диагностические возможности современной гастроинтестинальной эндоскопии, позволяя получать микроскопические изображения с разрешением, близким к обычной световой микроскопии, непосредственно во время стандартного эндоскопического исследования в режиме реального времени. Конфокальная микроскопия не изменяет каким-либо образом ткани в ходе исследования, что минимизирует появление артефактов. Процедура сканирования безболезненна для пациента, проходит без повреждения слизистой оболочки, позволяет наблюдать за ее состоянием в динамике. Важнейшее преимущество метода — быстрота получения результата обследования в сравнении с классическим патогистологическим исследованием. Это позволяет не только быстро поставить точный морфологический диагноз и провести дифференциальную диагностику, выполнить предельно точную прицельную «умную» биопсию и заметно умень-

шить (в ряде случаев в 4 раза [8]) количество последующих диагностических биопсий, но и в случае необходимости безотлагательно приступить к рациональному лечению.

Литература

1. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscopy // *Scanning*. 1988. V.10. P.128–138.
2. Феофанов А.В. Спектральная лазерная сканирующая конфокальная микроскопия в биологических исследованиях // *Успехи биол. хим.* 2007. Т.47. С.371–410.
3. Osdoit A., Genet M., Perchant A. et al. In vivo fibered confocal reflectance imaging: totally non-invasive morphological cellular imaging brought to the endoscopist [Electronic resource] // SPIE Digital Library [Official website]. Proc. SPIE 6082. Endoscopic Microscopy. 608208 (Feb. 23, 2006). DOI: 10.1117/12.646659. URL: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/volume.aspx?conferenceid=2186&volumeid=250> (accessed: 20.06.2012).
4. Palma G.-P. Confocal laser endomicroscopy in the “in vivo” histological diagnosis of gastrointestinal tract // *World J. Gastroenterol.* 2009. V.15 (46). P.5770–5775.
5. Goetz M., Hoffman A., Galle P.R. et al. Confocal laser endoscopy: new approach to the early diagnosis of tumors of the esophagus and stomach // *Future Oncol.* 2006. V.2. P.469–476.
6. Kiesslich R., Hoffman A., Goetz M. et al. In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy // *Gut*. 2006. V.55. P.591–592.
7. Kiesslich R., Goetz M., Neurath M.F. Confocal laser endomicroscopy for gastrointestinal diseases // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2008. V.18. P.451–466.
8. Kiesslich R., Goetz M., Vieth M. et al. Technology insight: confocal laser endoscopy for in vivo diagnosis of colorectal cancer // *Nat Clin Pract Oncol.* 2007. V.4. P.480–490.
9. Meining A., Saur D., Bajbouj M. et al. In vivo histopathology for detection of gastrointestinal neoplasia with a portable, confocal miniprobe: an examiner blinded analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. V.5. P.1261–1267.
10. Kitabatake S., Niwa Y., Miyahara R. et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of gastric cancer in vivo // *Endoscopy*. 2006. V.38 (11). P.1110–1114.
11. Zambelli A., Villanacci V., Buscarini E. et al. Confocal laser endomicroscopy in celiac disease: description of findings in two cases // *Endoscopy*. 2007. V.39. P.1018–1020.
12. Hurlstone D.P., Baraza W., Brown S. et al. In vivo real-time confocal laser scanning endomicroscopic colonoscopy for the detection and characterization of colorectal neoplasia // *Br J Surg*. 2008. V.95 (5). P.636–645.
13. Meining A., Frimberger E., Becker V. et al. Detection of cholangiocarcinoma in vivo using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. V.6. P.1057–1060.

Информация об авторах:

Солодкий Владимир Алексеевич, член-корреспондент РАМН, профессор, директор Российского научного центра рентгенодиагностики
Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86
Телефон: (495) 333-9120

Синев Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эндоскопии и рентгенохирургии хирургического отдела Российского научного центра рентгенодиагностики
Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86
Телефон: (495) 128-0762

Иванова Оксана Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эндоскопии и рентгенохирургии хирургического отдела Российского научного центра рентгенодиагностики
Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86
Телефон: (495) 120-8526

Грунин Игорь Борисович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопических и рентгенохирургических методов диагностики и лечения хирургического отдела Российского научного центра рентгенодиагностики
Адрес: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86
Телефон: (495) 120-8526

Лечение задних блокированных вывихов плеча

А.В.Скороглядов¹, Э.А.Аскерко², В.В.Цушко²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.В.Скороглядов);

²Витебский государственный медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Республика Беларусь (зав. кафедрой — доц. Э.А.Аскерко)

У 55 больных с задними блокированными вывихами плеча оценивали исход лечения по индексным показателям в сроки от 1 до 24 мес (средний срок — $14,25 \pm 5,91$ мес). При анализе этих данных получены низкие значения индексных показателей по исходному фону (в среднем — $1,61 \pm 0,42$ балла), что у данного контингента больных было обусловлено обширностью анатомических повреждений, приведших к значительным функциональным нарушениям. Опыт восстановительных операций показал серьезные трудности в выборе объема оперативного пособия. В 21 случае выполнена пластика по разработанной в клинике методике. Это способствовало восстановлению анатомических взаимоотношений и существенно улучшило функцию верхней конечности. Сделан вывод о том, что через $9,00 \pm 0,97$ мес после операции и проведения реабилитационного лечения у больных (по индексной шкале) незначительно присутствовал или был полностью ликвидирован болевой синдром, произошло значительное увеличение объема активных движений с удовлетворительным и хорошим восстановлением функции плечевого сустава.

Ключевые слова: блокированный вывих плеча, реконструктивная операция, восстановление функции плечевого сустава

Treatment of Blocked Posterior Dislocations of Shoulder

A.V.Skoroglyadov¹, E.A.Askerko², V.V.Tsushko²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Traumatology, Orthopedics and Battle-Field Surgery of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.V.Skoroglyadov);

²Vitebsk State Medical University, Department of Traumatology, Orthopedics and Battle-Field Surgery, Republic of Belarus (Head of the Department — Assoc. Prof. E.A.Askerko)

The outcome of treatment of 55 patients with blocked posterior dislocation of shoulder was estimated in a period of 1–24 months (mean 14.25 ± 5.91 months). The analysis showed that the index was very low with a mean value of 1.61 ± 0.42 points. The low outcome was due to the vast anatomical injuries which brought to the functional disturbances. The experience of the recovery operations showed the difficulty in the selection of operative methods. In 21 cases plastic surgery was done which was worked out in the clinic. This allowed the recovery of the anatomical interrelations and significantly improved the function of the upper extremity. It was concluded that in 9.00 ± 0.97 months after surgery and rehabilitation treatment in patients (on index scale), the pain syndrome was slightly present or completely eliminated. There was a significant increase in active movements with satisfactory and good recovery of the shoulder joint function.

Key words: blocked dislocation of the shoulder, restoration operation, recovery of the shoulder joint function

Задние блокированные вывихи плеча (ЗБВП) характеризуются наличием дефекта головки плечевой кости в переднем секторе ее окружности, которым головка плеча наподобие «седла наездника» фиксируется на заднем крае суставного отростка лопатки. Не проведенная вовремя коррекция такой децентрации плечевого сустава приводит больных к отказу от трудовой деятельности и самообслуживания, гарантирует инвалидность для всех без исключения пациентов.

В классическом труде R.J.Hawkins и соавт. «Locked posterior dislocation of the shoulder», посвященном ЗБВП и изложенном в 1987 г. в Североамериканском журнале «Хирургия костей и суставов», описаны методики лечения 40 больных за 18-летний период (с 1965 по 1982 г.) [1]. По истечении четверти века с момента публикации статьи в хирургии ЗБВП мало что изменилось. По-прежнему лечение данной патологии представляет определенную сложность, что обусловлено анатомическими и функциональными особенностями плечевого сустава [2] и техническими затруднениями при выполнении оперативного вмешательства. Данные трудности сопряжены с необходимостью обеспечения стабильной фиксации костных структур при точной репозиции и центрации плечевого сустава с одновременной тонизацией сухожильной вращательной манжеты плеча, что является важнейшей биомеханической предпосылкой последующей нормализации функции плечевого сустава [3].

Для корреспонденции:

Аскерко Эдуард Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Витебского государственного медицинского университета

Адрес: 210023, Республика Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27

Телефон: (1037533) 614-2248

E-mail: ai97.askerko@ya.ru

Статья поступила 21.03.2012, принята к печати 31.10.2012

Цель исследования — анализ клинической эффективности различных вариантов оперативного лечения больных с задними блокированными вывихами плеча.

Пациенты и методы

Исследование основано на опыте лечения 55 пациентов с ЗБВП за период 1991–2012 гг. Среди больных был 51 (92,73%) мужчина и 4 (7,27%) женщины. Давность патологии составляла от 1 до 10 нед (в среднем — $4,28 \pm 2,30$ нед). Открытое вправление и трансартрикулярную фиксацию спицами выполнили в 7 (12,73%) случаях.

Корректирующую остеотомию верхней трети диафиза плечевой кости с накостным остеосинтезом применили у 12 (21,82%) пациентов, 5 (9,09%) больным выполнили укрепление заднего края суставного отростка лопатки костным аутотрансплантатом.

Транспозицию клювовидного отростка в дефект головки использовали у 2 (3,63%) больных, костную пластику дефекта свободным аутотрансплантатом и перемещенным малым бугорком осуществили 8 (14,55%) пациентам.

Способ лечения ЗБВП, разработанный в клинике (патент на изобретение ВУ № 11075 — способ лечения задних блокированных вывихов плеча), применили в 21 (38,18%) случае. Он состоял в следующем: после доступа к плечевому суставу проводили мобилизацию смещенной головки плеча и намечали линию остеотомии малого бугорка плеча с прикрепляющимся сухожилием подлопаточной мышцы (рис. 1, а). Затем выполняли остеотомию части малого бугорка (до кортикальной пластинки межбугорковой бороздки) и отделяли костный фрагмент вместе с прикрепляющейся мышцей (рис. 1, б), вправляли головку плечевой кости в суставную впадину (рис. 1, в). Выкраивали лоскут из внесуставной части сухожилия подлопаточной мышцы до половины его толщины и прошивали лигатурой (рис. 1, г). Затем выполняли транспозицию костного фрагмента малого бугорка в дефект головки плеча. В этом положении костный фрагмент фиксировали к плечевой кости спонгиозным винтом (рис. 1, д). Выкроенный и прошитый лоскут сухожилия подлопаточной мышцы трансоссально фиксировали к кортикальной части межбугорковой бороздки, перекрывая головку спонгиозного винта (рис. 1, е). Рану послойно ушивали. Конечность фиксировали в плечевом ортезе на 4 нед.

Обследование больных до и после лечения проводили с использованием клинических, рентгенологических методов исследования, МРТ и КТ. Оценку исходов лечения проводили по разработанной авторами шкале [4]. Результаты обработаны методами вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакетов прикладных статистических программ.

Результаты исследования и их обсуждение

Отдаленные результаты оперативных вмешательств оценены у всех больных в сроки от 1 до 24 мес (в среднем — $14,25 \pm 5,91$ мес). При анализе результатов лечения исходный фон по среднему клиническому индексу (СКИ) у больных с различной давностью патологии и по половому признаку достоверно не различался и составил $1,61 \pm 0,42$ балла. Однако необходимо отметить, что превалировал низкий балл ($1,00 \pm 0,00$) по индексам наружной ротации (ИНР) и

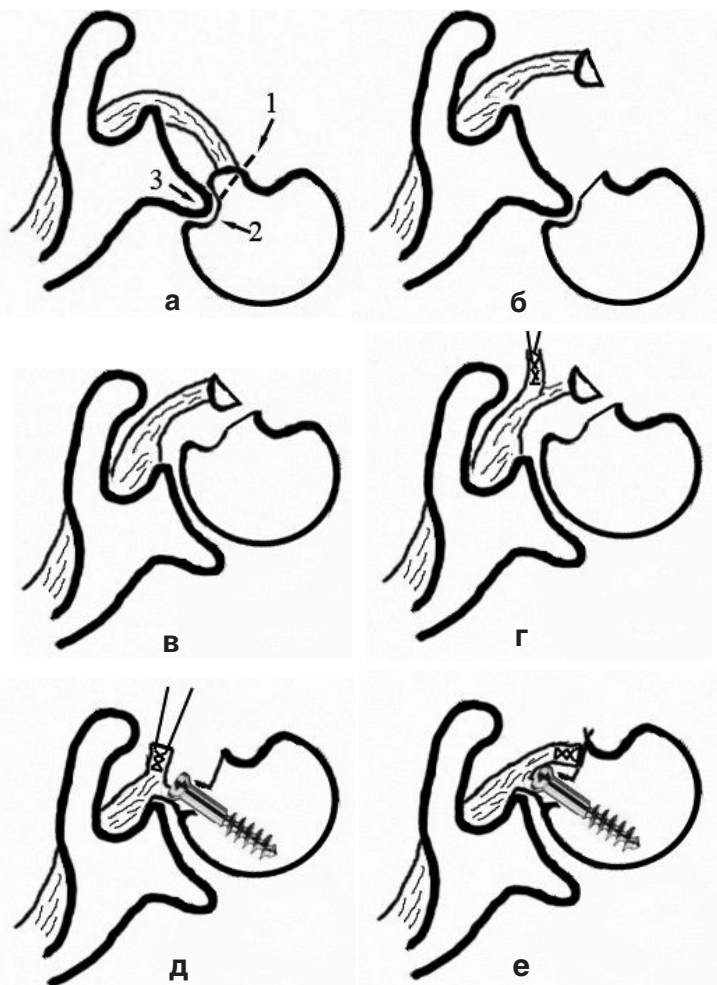


Рис. 1. Схема реконструктивно-восстановительного вмешательства при ЗБВП по методике авторов: а — блокирование головки плечевой кости на суставном отростке лопатки (1 — линия предполагаемой остеотомии малого бугорка, 2 — дефект головки плечевой кости, 3 — задний край суставного отростка лопатки); б — отсеченный малый бугорок с прикрепляющимся сухожилием подлопаточной мышцы; в — вправленный вывих плеча; г — сформированный и прошитый лоскут из внесуставной части сухожилия подлопаточной мышцы; д — транспозиция подлопаточной мышцы с малым бугорком в дефект головки плеча с фиксацией спонгиозным винтом; е — латеральное перемещение лоскута сухожилия подлопаточной мышцы с фиксацией трансоссальным швом в зоне остеотомированного малого бугорка плеча.

самообслуживания (ИСО). Пациенты с давностью патологии 1,5 мес и более болевым ощущениям особого значения не придавали — индекс боли (ИБ) составлял $2,90 \pm 0,92$ балла. Отмечена прямая зависимость между увеличением срока блокирования головки плеча и повышением балла индекса активности ($2,73 \pm 0,59$), как совокупности индексов наружной ротации, внутренней ротации (ИВР), элевации (ИЭ) и индекса плечелопаточного угла (ИПЛУ). Это было обусловлено увеличением дефекта головки, адаптацией контактирующих поверхностей и поэтому более свободным скольжением головки плечевой кости относительно заднего края суставного отростка лопатки под действием окружающих мышц. Именно поэтому при кажущейся центрации плечевого сустава при рентгенологическом исследовании в прямой проекции, наличии относительно незначительного болевого синдрома, а также способности больных к само-

обслуживанию (ИСО — $2,76 \pm 0,40$ балла) и выполнению какой-либо нетрудоемкой работы проводят консервативное лечение в амбулаторных условиях. Давность патологии у больных с ЗБВП, а именно то, что 21 больной до обращения в клинику получал необоснованное и неадекватное лечение в течение 3 нед и более, свидетельствует о пробелах в диагностике ЗБВП, существующих в поликлиническом звене учреждений здравоохранения. В застарелых случаях ЗБВП выбор объема оперативного пособия затруднителен, увеличиваются продолжительность вмешательства, риск осложнений и ухудшаются результаты лечения.

Длительная децентрация плечевого сустава и дисфункция мышц вращательной манжеты, дельтовидной мышцы, мышц надплечья и плеча усиливают дегенеративные процессы с развитием порочного положения и необратимых явлений. Так, у одного больного с давностью патологии 4,5 мес сформировался неоартроз с явлениями фиброзного анкилоза. Пациенту показано эндопротезирование.

Таким образом, больным с ограничением отведения, сгибания, разгибания, наружной и внутренней ротации в плечевом суставе и наличием болевого синдрома или его незначительной интенсивностью необходимо проводить рентгенологическое исследование в двух проекциях в целях дифференциальной диагностики.

Остеотомия плечевой кости с выведением головки из контакта с суставной поверхностью лопатки и фиксацией пластиной, выполненная нами в 12 случаях, позволила получить удовлетворительные результаты в сроки наблюдения (в среднем — $8,50 \pm 2,35$ мес) при СКИ, равном $3,40 \pm 0,55$, и величине раскрытия ПЛУ — $74,06 \pm 5,01^\circ$. Значительный срок (порой до 10 мес) улучшения функции плечевого сустава был обусловлен консолидацией фрагментов плечевой кости и длительной внешней иммобилизацией, причем в более отдаленные сроки (в среднем — $12,83 \pm 1,33$ мес), СКИ достоверно ($p < 0,05$) отличался от предыдущих данных (СКИ — $4,60 \pm 0,55$ балла, ПЛУ — $106 \pm 4,04^\circ$) (рис. 2). Однако выполнение ротационной остеотомии требует тщательной оперативной техники (из-за возможного ятрогенного повреждения подкрыльцового нерва), сама операция травматична (необходим значительный доступ для установки пластины) и требует повторного оперативного вмешательства для удаления металлоконструкций и устранения столкновения пластины с нижней поверхностью акромиального отростка лопатки, что предопределяет общий длительный срок реабилитации пациентов.

Анализ ближайших и отдаленных исходов лечения у больных с открытым вправлением головки и ее стабилизацией спицами показал, что процент улучшения в первые 2 мес после операции был незначительным. Так, ИНР, ИВР и ИЭ не возросли по сравнению с исходным уровнем (улучшение — 0%), болевой синдром уменьшился (ИБ исходный — $1,33 \pm 0,58$ балла, результирующий — $2,67 \pm 0,58$ балла), раскрытия ПЛУ не отмечено (увеличение ИПЛУ — 0%). В течение последующих 2 мес интенсивность болевого синдрома уменьшилась на 19,82% значения после операции, а в последующем (более 6 мес) снижение болевого синдрома было намного меньше и составило 9,12% исходного. Разница увеличения других клинических индексов составила в среднем $27,38 \pm 0,88\%$. Раскрытие ПЛУ у больных в первые 4 мес возросло на $46,67 \pm 6,11^\circ$, в дальнейшем отмечено менее значительное увеличение данного значения до $79,33 \pm 3,05^\circ$.

Таким образом, через 4 мес после операции и проведения реабилитационных мероприятий удовлетворительные результаты лечения не достигнуты (СКИ — $2,33 \pm 0,58$), в последующем прослежена небольшая тенденция к улучшению (СКИ — $2,66 \pm 0,58$). В итоге можно отметить, что способ временного удержания головки плечевой кости в суставной впадине посредством спиц не эффективен. Он не устраняет причину блокирования, а именно дефект головки. Фиксация головки спицами возможна в положении приведения плеча, поэтому развивается стойкая приводяще-ротационная контрактура, обусловленная реактивным артритом и жесткой иммобилизацией. Ее устранению препятствуют металлоконструкции, требующие удаления. Вышеперечисленное, а также разрушение задненижнего отдела хрящевой губы и боязнь релюкации, требуют проведения кинезотерапии в более отдаленные сроки. Поэтому результаты лечения больных с применением такой, на первый взгляд, простой методики неутешительны.

При анализе исходов лечения больных с транспозицией клювовидного отростка в дефект головки отмечено, что активность пациентов значительно возростала в более отдаленные сроки (10,00% — до 2 мес против 40,25% — в последующем). Это было связано с тем, что объем оперативного пособия, заключающийся в мобилизации головки и ее вправлении, расширялся за счет рассечения сухожилия подлопаточной мышцы и отсечения клювовидного отростка. Затем отросток с прикрепляющимися сухожилиями перемещали и фиксировали на подготовленную площадку в области дефекта головки плеча.

В целом у больных были получены удовлетворительные результаты в сроки более 4 мес с восстановлением активных движений и функции в плечевом суставе (СКИ — $3,71 \pm 0,11$ балла при величине раскрытия ПЛУ — $79,5 \pm 3,54^\circ$). При этом сохранялся болевой синдром (ИБ — $2,5 \pm 0,71$ балла), что, по нашему мнению, было определено несвойственным перемещением клювовидного отростка и травматизацией переднего отдела хрящевой губы в условиях внутренней ротации (рис. 3).

Исходы комплексной медицинской реабилитации 8 больных с использованием свободного костного аутотрансплантата и малого бугорка изучены в сроки от 6 до 12 мес (в среднем — $8,66 \pm 3,06$ мес). Анализ данных показал, что в целом отмечено восстановление отведения верхней конечности (ИЭ — $4,11 \pm 0,58$ балла, ПЛУ — $92 \pm 0,58^\circ$). По истечении 6 мес происходило восстановление объема наружной ротации (ИНР — $4,17 \pm 0,58$ балла). Однако в условиях внутренней ротации плеча отмечен резко выраженный болевой синдром (ИБ — $2,67 \pm 0,58$), что негативно влияло на самообслуживание пациентов (ИСО — $3,33 \pm 0,58$) и сгибание верхней конечности (рис. 4). Это было обусловлено развитием синдрома столкновения, т.е. конфликтом клювовидного отростка лопатки с головкой винта и потерявшей тонус подлопаточной мышцей в результате медиализации ее сухожилия.

Поэтому применение такого объема оперативного пособия позволяет закрыть дефект головки. Однако недостатком при этом служит смещение к центру точки приложения силы подлопаточной мышцы, что ведет к миграции винта и смещению костного фрагмента под ее действием. К тому же медиализация подлопаточной мышцы снижает ее тонус, способствует возникновению функциональной мышечной несостоятельности и, как следствие, нестабильности плечевого сустава.

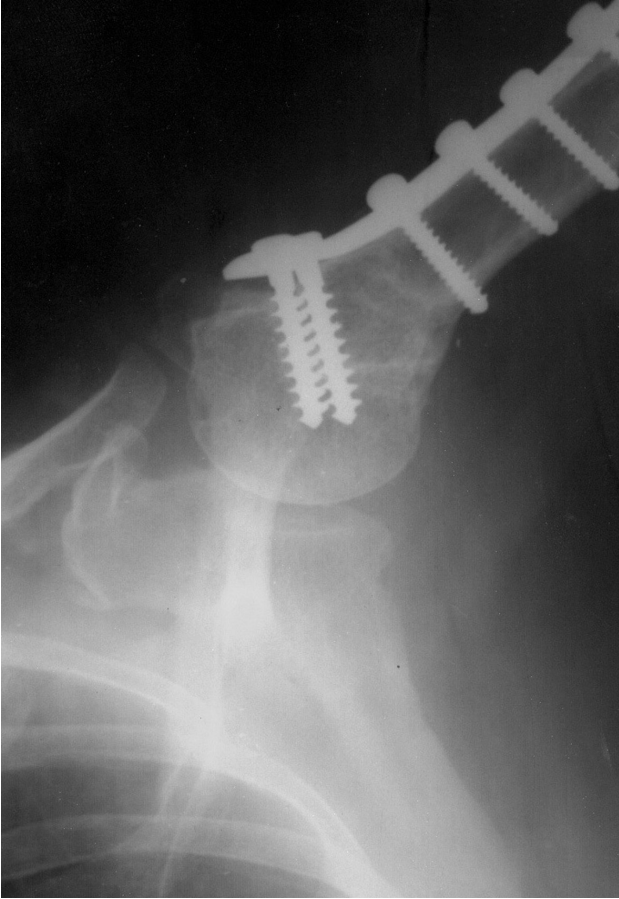


Рис. 2. Рентгенограмма плечевого сустава после корригирующей остеотомии верхней трети плечевой кости.

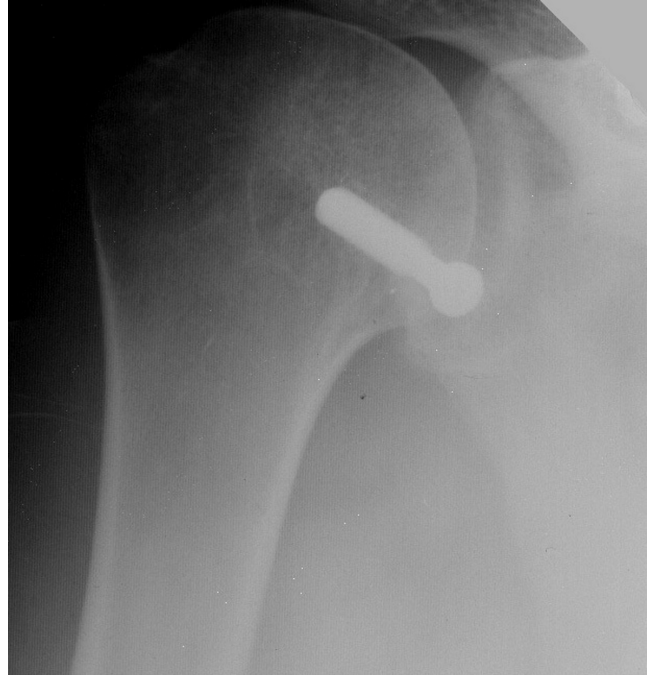


Рис. 3. Рентгенограмма плечевого сустава после транспозиции клювовидного отростка в дефект головки.

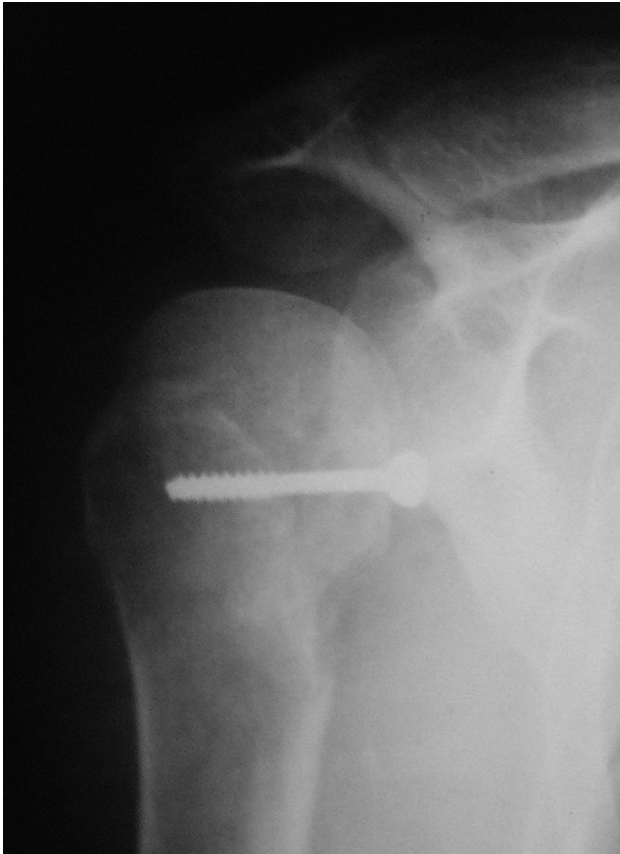


Рис. 4. Рентгенограмма плечевого сустава после заполнения дефекта свободным костным аутотрансплантатом и малым бугорком плечевой кости.

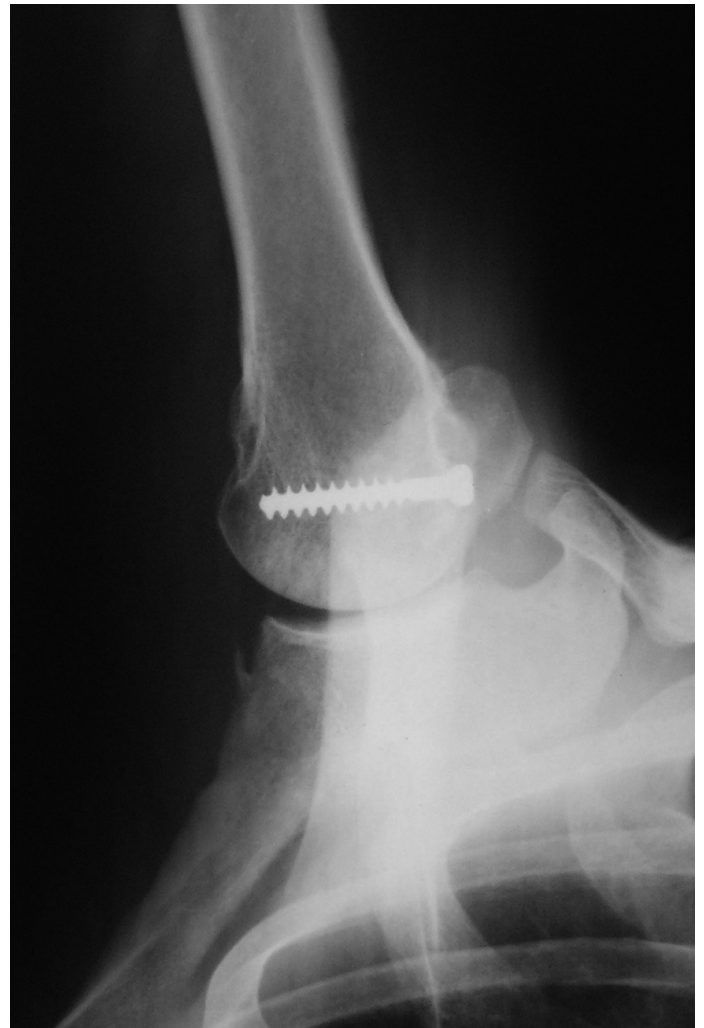


Рис. 5. Рентгенограмма плечевого сустава после реконструктивно-восстановительного вмешательства по методике авторов.

Укрепление заднего края суставного отростка лопатки аутокостью, которая служит барьером, препятствующим смещению головки плеча назад, технически затруднено. Велика вероятность повреждения подкрыльцового нерва, тяжело создать площадку на задней поверхности суставного отростка лопатки из-за ограниченного доступа и фиксировать аутотрансплантат, отсутствует специфический хирургический инструмент. Несмотря на это, у больных получены хорошие результаты к исходу 6 мес. Такая длительность была обусловлена боязнью разрешить больным использовать широкий диапазон движений из-за возможной несостоятельности артритоза.

По нашему мнению, подобного рода оперативные вмешательства показаны в тех немногих случаях, когда у больного имеет место мультинаправленная нестабильность плечевого сустава.

Устранение дефекта головки плечевой кости, как основного фактора нестабильности плечевого сустава при ЗБВП, и создание функциональной полноценности подлопаточной мышцы являются первоочередными задачами. Это достижимо при использовании предложенной нами методики, что ведет к стабилизации плечевого сустава, а также позволяет проводить адекватное восстановительное лечение данного контингента больных. Так, исходы оперативного лечения с использованием нашей методики позволили получить хорошие результаты в сроки $5,53 \pm 0,94$ мес при СКИ — $4,26 \pm 0,45$ и величине раскрытия ПЛУ — $87,42 \pm 8,61^\circ$, с улучшением в дальнейшем — в срок $9,00 \pm 0,97$ мес при СКИ — $4,53 \pm 0,51$ и величине раскрытия ПЛУ — $100,37 \pm 9,91^\circ$ (рис. 5).

Таким образом, при лечении больных с ЗБВП предпочтительнее использовать две методики — ротационную субкапитальную остеотомию плечевой кости (операция Саха–Вебера) с учетом скрупулезного выполнения техники операции и предложенный нами способ рационального устранения дефекта методом костной пластики и тонизации подлопаточной мышцы.

Применение данного способа для лечения задних блокированных вывихов плеча приводит к закрытию дефекта головки здоровой тканью, препятствует возникновению функ-

циональной несостоятельности подлопаточной мышцы, так как лоскут из внесуставной части этой мышцы фиксируется в месте ее естественной инсерции, перекрывает головку винта и тем самым препятствует миграции конструкции. Помимо этого, закрывается дефект головки в месте отсечения малого бугорка и отсутствует возможность конфликта головки металлоконструкции с хрящевой губой суставной впадины лопатки при внутренней ротации плеча.

Поэтому, учитывая большую социальную и медицинскую значимость проблемы лечения больных с задними блокированными вывихами плеча, считаем целесообразным проводить реконструкцию проксимального отдела плеча с учетом вышеизложенного.

Литература

1. Hawkins R.J., Neer C.S. 2nd, Pianta R.M., Mendoza F.X. Locked posterior dislocation of the shoulder // *J Bone Joint Surg.* 1987. V.69-A. №1. P.9–18.
2. Gerber C. Chronic, Locked Anterior, and Posterior Dislocations // *Complex and Revision Problems in Shoulder Surgery* / Ed. by J.P.Warner, J.P.Iannotti, E.L.Flatow. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. P.90–96.
3. Griggs S.M., Holloway G.B., Williams G.R., Iannotti J.P. Chronic Dislocations // *Disorders of the Shoulder: Diagnosis and Management* / Ed. by J.P.Iannotti, G.R.Williams. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P.463–486.
4. Аскерко Э.А., Дейкало В.П., Цушко В.В. Индексная шкала оценки функции плечевого сустава // *Новости хир.* 2012. №1. С.100–106.

Информация об авторах:

Скороглядов Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 952-5461
E-mail: traumaRSMU@gmail.com

Цушко Виктория Владимировна, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии Витебского государственного медицинского университета
Адрес: 210023, Республика Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27
Телефон: (10375212) 224-084
E-mail: pobeda07@mail.ru

Оперативное лечение околосуставных и внутрисуставных переломов плечевой кости с применением биокомпозитных материалов и пластин с угловой стабильностью

Г.Д.Лазишвили^{1,2}, А.В.Блинов¹, Д.И.Гордиенко², Д.С.Морозов², А.С.Корнаев^{1,2},
Э.Р.Шукюр-Заде¹, В.Р.Затикян¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.В.Скороглядов);

²Городская клиническая больница № 1 им. Н.И.Пирогова, Москва (главный врач — А.В.Шабунин)

В статье рассмотрены особенности применения пластин с угловой стабильностью и биокомпозитных материалов при оперативном лечении переломов проксимального и дистального отделов плечевой кости. Подробно описаны основные материалы и методы, хирургическая техника. Полученные данные демонстрируют, что предлагаемая методика позволяет малоинвазивно добиваться репозиции и стабилизации сегмента с возможностью ранней реабилитации.

Ключевые слова: перелом плечевой кости, остеосинтез, пластина с угловой стабильностью, биокомпозитные материалы

Surgical Treatment of Proximal and Distal Humerus Fractures Using Biocomposite Materials and Interlocking Plates

G.D.Lazishvili^{1,2}, A.V.Blinov¹, D.I.Gordienko², D.S.Morozov², A.S.Kornayev^{1,2},
E.R.Shukyur-Zade¹, V.R.Zatikyan¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Traumatology, Orthopedics and Battle-Field Surgery of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.V.Skoroglyadov);

²Municipal Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Moscow (Chief Doctor — Prof. A.V.Shabunin)

The article deals with the peculiarities of using interlocking plates and biocomposite materials in the operative treatment of proximal and distal humerus fractures. The authors in details describe basic materials and methods, surgical technology. The data obtained demonstrate that the above method allows to achieve minimally invasive humerus reposition, stabilization and early rehabilitation.

Key words: humerus fracture, osteosynthesis, plate angularly stable, biocomposite materials

Рост числа повреждений опорно-двигательного аппарата, множественной и сочетанной травмы, необходимость ранней реабилитации и современные требования к качеству жизни требуют более широкого внедрения оперативного лечения при около- и внутрисуставных переломах плечевой кости в целях восстановления функции верхней конечности [1–3].

Переломы проксимального отдела плечевой кости составляют 4–5% всех переломов [4, 5]. Переломы данной локализации встречаются в 80% случаев переломов пле-

чевой кости и в 17% случаев переломов костей у больных старше 60 лет [6].

Среди таких переломов 13–16% — нестабильные и с большим количеством отломков. Результаты лечения данных переломов нередко неудовлетворительны, частые их исходы — резкое ограничение движений в плечевом суставе, постоянные боли, крайне затрудняющие жизнь этим больным [7, 8].

Переломы дистального отдела плечевой кости встречаются у 0,5–2,0% пострадавших с переломами костей опорно-двигательного аппарата [9]. По данным различных авторов, повреждения дистального отдела плечевой кости составляют 7,8–24,0% всех переломов верхней конечности, переломы костей в области локтевого сустава — 18,8–19,8% всех внутрисуставных переломов [10], среди последних число внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости составляет 36,5% [11].

Для корреспонденции:

Лазишвили Гурам Давидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 536-9669

E-mail: guramlaz@mail.ru

Статья поступила 12.12.2011, принята к печати 31.10.2012

Несмотря на накопленный опыт и успехи травматологии, остается высоким процент неудач в лечении около- и внутрисуставных переломов плечевой кости. На долю посредственных и неудовлетворяющих как больного, так и врача результатов при данном виде повреждений приходится 8,3–67,0% [12].

С появлением блокируемых пластин расширились возможности оказания помощи пациентам с данными повреждениями. В статье систематизирован опыт использования блокируемых пластин при остеосинтезе около- и внутрисуставных переломов плечевой кости у 60 пациентов.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находился 31 пациент (в том числе 18 пациентов (58,1%) — мужчины, 13 (41,9%) — женщины) с переломами проксимального отдела плечевой кости, оперированных в ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова в период 2007–2010 гг. У всех пациентов переломы носили закрытый характер. Средний возраст пациентов — 41,3 года (от 20 до 68 лет). Средний возраст мужчин — 36,4 года (от 28 до 68 лет), средний возраст женщин — 44,7 года (от 20 до 68 лет).

В основу классификации переломов в нашем исследовании была положена классификация Ассоциации остеосинтеза. Переломы проксимального отдела плечевой кости типа А отмечены у 20 пациентов (64,5%), типа В — у 11 (35,5%).

Используемая рабочая классификация внутрисуставных переломов дистального отдела плечевой кости на основе классификации Ассоциации остеосинтеза помогает выбрать оптимальную тактику лечения при разных видах повреждений дистального отдела плечевой кости. Анализ клинических наблюдений больных позволил выделить несколько групп переломов дистального отдела плечевой кости: 1) чрезмыщелковые переломы — 8 больных (10,4%); 2) односторонние переломы мыщелка — 8 больных (10,4%); 3) чрезнадмыщелковые многооскольчатые переломы мыщелка плечевой кости — 53 больных (68,8%); 4) переломы мыщелка и колонн плечевой кости — 4 больных (5,2%); 5) вертикальные переломы головчатого возвышения и блока плечевой кости — 4 больных (5,2%).

Переломы дистального отдела плечевой кости были отмечены у 77 больных, поступивших в ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова с 2004 по 2010 г. Из них 53 больным с различными типами переломов дистального отдела плеча был выполнен остеосинтез (в том числе 26 больным — остеосинтез пластинами с угловой стабильностью).

На основании клинических наблюдений и статистических исследований показаниями к операции при переломах проксимального отдела плечевой кости считали нестабильный характер перелома, угловое смещение более 40°, поперечное смещение диафиза более 10 мм, смещение бугорков более 5 мм. Показанием для оперативного лечения переломов дистального отдела плечевой кости было наличие любого смещения отломков.

Предоперационную подготовку пациентов при наличии смещения отломков, как правило, начинали с момента поступления больного в стационар. Она включала в себя временную иммобилизацию перелома, обследование больного, подготовку кожного покрова в зоне предполагаемого опе-

ративного вмешательства. Больным проводили ежедневный туалет кожи. В качестве профилактики инфекционных осложнений пациентам вводили парентеральным путем антибактериальные препараты широкого спектра действия (обычно цефалоспорины II–III поколения) в течение 5 дней. Первую дозу вводили накануне операции.

Стандартные методы рентгенологического исследования не всегда давали полную информацию. В качестве вспомогательного метода при обследовании больных с переломами как проксимального, так и дистального отделов плечевой кости применяли компьютерную томографию локтевого и плечевого суставов, которая позволяла оценить точное положение костных отломков, размер костных фрагментов, наличие дефектов костной ткани. С помощью предоперационного планирования компьютерной томографии локтевого сустава можно правильно выбрать тактику и объем оперативного лечения. Трехмерная реконструкция позволяет получить объемное представление обо всех компонентах сустава.

Особенность пластин с угловой стабильностью — наличие резьбы в отверстиях пластины и на головках соответствующих винтов. При закручивании головка винта блокируется в отверстии пластины, образуя с ней единую жесткую конструкцию.

Блокирование винта в пластине исключает его дальнейшее затягивание. Поэтому кость не притягивается к пластине и область перелома может быть надежно фиксирована к пластине в том положении, в котором она находится на момент блокирования, даже в случае с недостаточно смоделированной пластиной. В результате снижается риск потери первичной репозиции.

Винты, заблокированные в пластине, противодействуют силам нагрузки в пределах своих механических характеристик и обеспечивают перенос сил через пластину, уменьшая риск потери вторичной репозиции. Блокирование винтов предотвращает компрессию между пластиной и костью, периостальный слой подвергается меньшему давлению и сохраняется кровоснабжение кости.

В своей работе мы использовали преформированные пластины с угловой стабильностью для дистального и проксимального отделов плечевой кости LCP (**locking compression plate**, блокируемая компрессирующая пластина), LC-DCP (**locking compression-dynamic compression plate**, динамическая компрессирующая пластина с ограниченным контактом). Блокируемые пластины для переломов проксимального и дистального отделов плечевой кости имеют анатомическую форму, что ограничивает необходимость моделирования.

Дополнительные маленькие отверстия в пластинах для проксимального отдела плечевой кости позволяют осуществить временную фиксацию отломков спицами, а также фиксировать отломки к пластине при помощи швов или проволоки. Все отверстия диафизарной части пластин комбинированные.

Особенностью пластин LCP являются комбинированные отверстия, позволяющие использовать как блокируемые винты, усиливая жесткость конструкции, так и традиционные винты, создавая межфрагментарную компрессию. Часть отверстия имеет форму, как у динамической компрессирующей пластины с ограниченным контактом LC-DCP, и динамической компрессии достигают путем эксцентричного введения стандартных кортикальных и спонгиозных винтов.

Таким образом, пластины LCP позволяют сочетать две техники — использование блокируемых винтов для увеличения жесткости конструкции и традиционных винтов для создания межфрагментарной компрессии.

Применяемые нами биокompозитные кальциево-сульфатные и фосфатные комплексы вводили без дополнительного разреза — через специальные троакары. Основными достоинствами подобных трансплантационных процедур являются их малоинвазивность, простая и доступная техника выполнения и отсутствие интра- и послеоперационных осложнений. Были использованы синтетические остеоинтегрирующие материалы на основе сульфата и фосфата кальция, которые вводятся в область дефекта инъекционным путем. После затвердевания они обеспечивали временную интраоперационную стабильность и восприимчивость к дополнительным трансплантационным компонентам.

Добавление костной аутоостружки и аутопунктата костного мозга позволяет сочетать преимущества костной аутопластики и биокompозитных материалов. Подобные комбинированные методики характеризуются в настоящее время как тканевая инженерия и сочетают в себе три необходимых для роста кости элемента: остеоиндукцию, остеоиндукцию и клеточный компонент. Препараты вводили интраоперационно в случаях образования костного дефекта после репозиции перелома. Метод использован у 17 пациентов с переломами проксимального отдела плечевой кости типов А и В, а также у 23 пациентов с переломами дистального отдела плеча различных групп.

Техника операций.

Проксимальный отдел плечевой кости

Пациента укладывали на спину или в положение пляжного кресла (с изголовьем, поднятым на 30°). Выполняли стандартный дельтовидно-грудной доступ. У пациентов с небольшой мышечной массой репозиция и внутренняя фиксация может быть выполнена без отделения передней порции дельтовидной мышцы от ключицы. Плечо отводили на 70–90°; головку плеча, бугорки и плечелопаточный сустав выделяли отведением передней порции дельтовидной мышцы латерально и вверх. Если экспозиция не затруднена, предпочтительно не отделять место прикрепления передней порции дельтовидной мышцы от ключицы, так как реабилитация в этом случае может быть начата раньше и более энергично. У пациентов с большой мышечной массой, а также в случаях, когда экспозиция трудна, осуществляли отделение передней порции (от 7,5 до 10 см) дельтовидной мышцы от ключицы — от места ее прикрепления к дельтовидному бугорку (*deltoid tubercle*) ключицы. Дельтовидную мышцу отводили латерально, большую грудную мышцу — медиально. Затем идентифицировали сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча, расположенное в межбугорковой борозде, и использовали его как ориентир для поиска большого и малого бугорков (при необходимости фрагменты большого и малого бугорков можно помечать плетеной нерассасывающейся нитью). Удаляли все нежизнеспособные ткани, осколки губчатой кости, гематому. Осуществляли репозицию перелома и временную фиксацию спицами, репозицию контролировали с помощью электронно-оптического преобразователя. Метки-швы пропускали через отверстия в пластине, пластину устанавливали точно по центру латеральной поверхности кости.

В переднезадней проекции пластина должна быть расположена приблизительно на 8 мм дистальнее верхушки большого бугорка (прикрепление вращательной манжеты). Чем проксимальнее установлена пластина, тем выше риск субакромиального импиджмент-синдрома. Размещение пластины слишком дистально может помешать оптимальному расположению винтов в головке плеча. В боковой проекции пластина должна быть установлена по центру латеральной поверхности большого бугорка, что обеспечивает достаточное пространство между пластиной и сухожилием длинной головки двуглавой мышцы плеча.

Для фиксации к пластине сухожилий *m.supraspinatus* и *m.subscapularis* при переломах с четырьмя фрагментами использовали серкляжную проволоку. Проволоку протягивали через специальные отверстия в проксимальной части пластины перед установкой пластины на кость. После фиксации пластины швы туго затягивали.

Направление введения винтов должно точно соответствовать направлению резьбы в отверстиях для их блокирования в пластине. Выполнение этого условия можно обеспечить с помощью резьбового направителя, который задает направление рассверливания отверстий под винты.

Проксимальная часть пластины должна быть зафиксирована как минимум 4–6 блокируемыми винтами, особенно при плохом качестве кости.

Для стабильной фиксации в дистальный отломок необходимо ввести не менее 3-х бикортикальных блокируемых или 4-х бикортикальных стандартных винта.

Техника операций.

Дистальный отдел плечевой кости

При выборе операционного доступа для лечения больных с внутрисуставными переломами дистального отдела плечевой кости соблюдали следующие требования:

- полная визуализация локтевого сустава;
- возможность проведения манипуляций в полости сустава на обоих отделах мышечка с его суставными поверхностями, а также обеих колоннах плечевой кости независимо от типа повреждения дистального отдела плечевой кости;
- безопасность по отношению к нервно-сосудистым образованиям.

Перечисленным требованиям соответствует задний срединный доступ к локтевому суставу с остеотомией локтевого отростка в виде «ласточкин хвоста» и мобилизацией локтевого нерва. Операцию проводили под эндотрахеальным наркозом или проводниковой анестезией в положении больного на боку или животе с отведенной поврежденной верхней конечностью, которую укладывали на боковую подставку, монтируемую на операционный стол. Выполняли срединный разрез, огибающий снаружи локтевой отросток, мобилизовали и отводили кнутри на резиновых держалках локтевой нерв. Производили шевронную остеотомию локтевого отростка и формировали костно-мышечный лоскут, который отводили проксимально. Таким образом обнажали локтевой сустав и метафиз плечевой кости. Производили ревизию сустава, во время которой удаляли мелкие свободно лежащие костные фрагменты и гематому.

Для лечения чрезмыщелковых переломов выполняли репозицию и провизорную фиксацию отломков спицами. Затем отломки фиксировали двумя отмоделированными

пластинами в соответствии с анатомическими изгибами плечевой кости.

В рамках лечения односторонних переломов дистального отдела плечевой кости выполняли репозицию суставной поверхности и фиксацию костными цапками. Затем осуществляли провизорную этапную фиксацию спицами и вводили межфрагментарный винт. Единый отломок с суставной поверхностью фиксировали пластиной.

Для лечения чрезнадмыщелковых многооскольчатых переломов дистального отдела плечевой кости в первую очередь восстанавливали суставную поверхность, отломки провизорно фиксировали костной цапкой или спицами, межфрагментарные винты вводили параллельно суставной поверхности блока плечевой кости. Затем выполняли провизорную фиксацию мыщелка плечевой кости с помощью спиц к проксимальному отломку. В заключение перелом фиксировали двумя пластинами.

Лечение переломов мыщелка и колонн плечевой кости осуществляли следующим образом. Использовали расширенный задний операционный доступ с мобилизацией локтевого нерва и остеотомией локтевого отростка, который обеспечивал возможность манипуляций на всем протяжении перелома плечевой кости. Первый этап репозиции — восстановление суставной поверхности плечевой кости. Второй этап — провизорная фиксация отломков. Параллельно суставной поверхности блока плечевой кости вводили винты, а проксимально в перпендикулярном направлении к сагиттальной линии перелома — 1 или 2 компрессирующих винта. Таким образом, был создан единый дистальный отломок. Третий этап — репозиция и остеосинтез плечевой кости двумя пластинами, который выполняли по всем законам стабильного накостного остеосинтеза. Можно также использовать одну, но более мощную плечевую пластину.

Немаловажную роль в восстановлении функции плечевого и локтевого суставов играет правильно построенная комплексная терапия в послеоперационном периоде. Всем пациентам после выполнения остеосинтеза не проводили иммобилизацию в послеоперационном периоде. Реабилитационные мероприятия начинали со 2–3 дня после операции, увеличивая их интенсивность по мере стихания болевого синдрома. Больным рекомендовали начинать активные и пассивные движения в локтевом, плечевом и лучезапястном суставах. Больным с чрезнадмыщелковыми многооскольчатыми переломами выполняли курс проводниковых блокад на уровне плечевого сплетения. Курс состоял из трех инъекций 1% раствора лидокаина в количестве 20 мл один раз в неделю. По достижении анестезии начинали движения в локтевом суставе. Однако редрессации больным не выполняли, также не назначали физиопроцедуры, исходя из представлений об угрозе развития гетеротопической оссификации.

Результаты исследования и их обсуждение

Срок наблюдения от полугода до года мы считаем достаточным для оценки результатов лечения. К этому времени больные полностью восстанавливают свою трудоспособность. Результаты были изучены у всех оперированных больных. При оценке результатов учитывали наличие консолидации, объем движений в поврежденном суставе, неврологический дефицит, уровень повседневной активности пациента, степень реабилитации, сохраняющиеся болевые ощущения, удовлетворенность пациента.

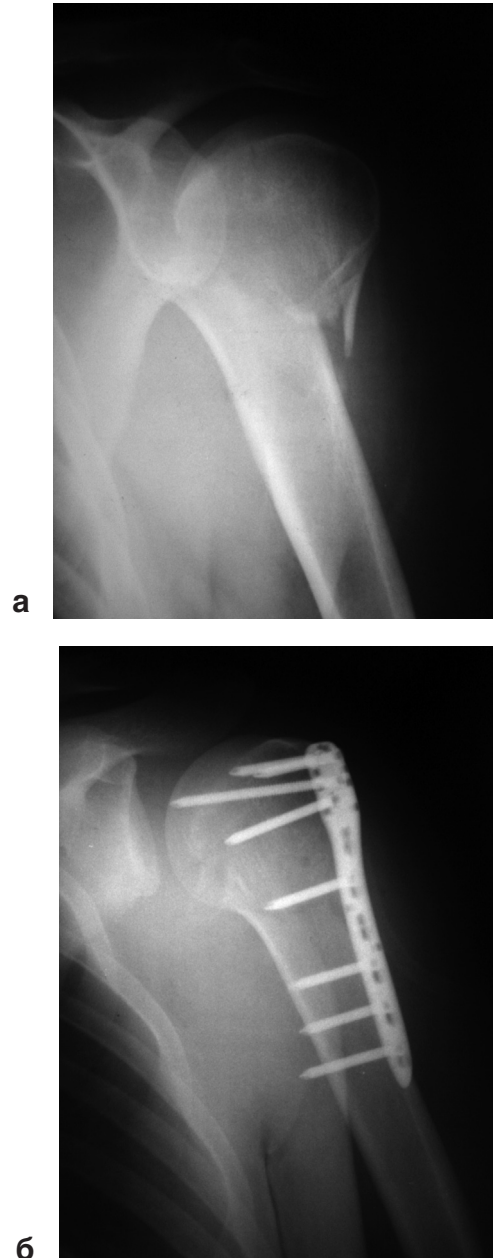


Рис. 1. Рентгенограммы перелома проксимального отдела плечевой кости до (а) и после остеосинтеза (б).

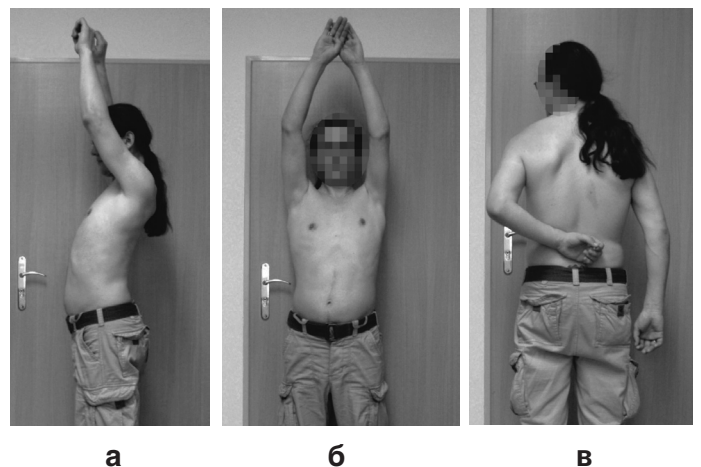


Рис. 2. Функциональный результат через 1 год после операции: а, б — полное активное отведение верхней конечности; в — заведение оперированной верхней конечности за спину.



Рис. 3. Чрезнадмыщелковый перелом плечевой кости до (а, б) и после остеосинтеза (в, г).



Рис. 4. Функциональный результат через год после операции: полное разгибание и полное сгибание в локтевом суставе.

В наших наблюдениях после остеосинтеза около- и внутрисуставных переломов плечевой кости (всего 57 пациентов) консолидация отломков достигнута во всех случаях.

Клинический исход оценили как отличный у 15 пациентов (48,4%). У 10 больных (32,3%) результат оперативного лечения данных переломов оценили как хороший. У 5 больных (16,1%) исход лечения — удовлетворительный. Неудовлетворительные результаты у 1 больного (3,2%) были связаны с повторной травмой и смещением костных фрагментов.

Клинический пример 1. Больной К., 30 лет. Диагноз: перелом проксимального метаэпифиза левой плечевой кости, тип АЗ. Выполнена открытая репозиция, остеосинтез плечевой кости пластиной LCP. Функциональный результат через 1 год после операции расценен как отличный (рис. 1 и 2). Функцию оперированного сустава оценивали по характеру активного отведения верхней конечности и возможности завести ее за спину.

Клинический пример 2. Больной Б., 70 лет. Диагноз: открытый чрезнадмыщелковый перелом плечевой кости, оперирован через 3 недели после травмы. Выполнен остеосинтез премоделированной мыщелковой и реконструктивной пластинами с угловой стабильностью с применением биокompозитного материала на основе сульфата кальция. Функциональный результат (возможность полного сгибания и разгибания в локтевом суставе) оценен как отличный через 1 год после операции (рис. 3 и 4).

Выводы

1. Анатомичная репозиция, стабильная фиксация отломков в сочетании с атравматичной техникой и ранним началом реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде для предотвращения развития рубцово-спаечного процесса в периартикулярных тканях способствуют успешному лечению переломов проксимального и дистального отделов плечевой кости.

2. Стабильная фиксация отломков методами внутреннего остеосинтеза позволяет начать движения в плечевом суставе с первых дней после операции, что обеспечивает возможность проведения полноценного комплекса лечебной гимнастики. Применение данного дифференцированного подхода при лечении переломов проксимального метаэпифиза плечевой кости позволяет в большинстве случаев добиться хороших и отличных результатов.

Литература

1. Анкин Л.Н., Анкин Н.Л. Практическая травматология. Европейские стандарты диагностики и лечения. М.: Книга плюс, 2002. 480 с.
2. Афанасьев Д.С., Соков Е.Л., Скорогляд А.В. и др. Применение внутрикостных блокад в комплексной реабилитации пациентов с переломами и вывихами плеча, осложненными травмами нервных стволов // Всерос. юбил. науч.-практ. конф. «Лечение сочетанных травм и заболеваний конечностей»: Тез. докл. М., 2003. С.20–22.
3. Ключевский В.В. Хирургия повреждений. Ярославль: ДИА-пресс, 1999. 646 с.
4. Norris T.R. Fractures of the proximal humerus and dislocations of the shoulder // Skeletal Trauma. Fractures, Dislocations, Ligamentous Injuries / Ed. by B.D.Browner, J.B.Jupiter, A.M.Levine, P.G.Trafton. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. V.2. P.1201–1290.
5. Szyskowitz R., Segg W., Schleifer P. et al. Proximal humeral fractures. Management techniques and expected results // Clin Orthop. 1993. V.292. P.13–25.
6. Russo R., Vernaglia Lombardi L., Giudice G. et al. Surgical treatment of sequelae of fractures of the proximal third of the humerus. The role of osteotomies // Chir Organi Mov. 2005 Apr–Jun. V.90 (2). P.159–169.

7. Лирцман В.М., Паршиков М.В., Елизаров П.Е. и др. Ошибки и осложнения в лечении переломов длинных трубчатых костей и пути их устранения // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. памяти лауреата Гос. премии СССР, засл. изобретателя РСФСР, проф. К.М. Сиваша: Тез. докл. М., 2005. С.219–220.
8. Насыров У.И., Кудайкулов М.К., Исаков Б.Д. Хирургическое лечение переломов проксимального отдела плечевой кости: Сб. тез. докл. VIII съезда травматологов-ортопедов России, Самара, 6–8 июня 2006 г. / Под ред. акад. РАН и РАМН С.П. Миронова и акад. РАМН Г.П. Котельникова. Самара, 2006. Т.1. С.274–275.
9. Wainwright A. Interobserver and interobserver variation in classification systems for fractures of the distal humerus // J Bone Joint Surgery. 2000. V.82-B. №4. P.636–642.
10. Никитин Г.Д. Оперативное лечение переломов костей локтевого сустава // Ортопед., травматол. и протезир. 1957. №2. С.7–11.
11. Кондрашова А.Н. Вопросы лечения переломов костей, образующих локтевой сустав, и профилактика возникающих осложнений // Ортопед., травматол. и протезир. 1988. №8. С.23–26.
12. Fama G. Supraintercondilar fractures of the humerus treatment by the Vigliani osteosynthesis // J Orthop Trauma. 1987. V.13. №1. P.35–65.
13. McLaughlin J.A., Light R., Lustrin I. Axillary artery injury as a complication of proximal humerus fractures // J Shoulder Elbow Surg. 1998 May–Jun. V.7 (3). P.292–294.

Информация об авторах:

Блинов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 952-5461
E-mail: bavva65@mail.ru

Гордиенко Дмитрий Игоревич, заведующий травматологическим отделением Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 10, корп. 7
Телефон: (495) 536-9264

Морозов Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 10, корп. 7
Телефон: (495) 536-9264
E-mail: bavva65@mail.ru

Корнаев Аниан Салаватович, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, врач травматолог-ортопед экстренной помощи Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 952-5461
E-mail: kornaev82@gmail.com

Шукюр-Заде Эмиль Рашидович, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 536-9264
E-mail: doktoremil@mail.ru

Затикян Виктор Рубенович, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 952-5461
E-mail: bavva65@mail.ru

Физическое развитие детей грудного и раннего возраста в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни

Н.И.Зрячкин, Т.В.Елизарова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (зав. кафедрой — проф. Н.И.Зрячкин)

Цель исследования — определить наличие особенностей физического развития детей в возрасте от 1 мес до 3 лет в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни. Обследованы 2136 детей, проживающих на территории Энгельсского муниципального образования Саратовской области. Проанализировано влияние характера вскармливания на первом году жизни на формирование физического развития обследованных детей. Выявлены отклонения в физическом развитии детей от принятой нормы при различных видах вскармливания.

Ключевые слова: физическое развитие, вскармливание, антропометрия, морфотип

Physical Development of Infants and Early Age Children Depending on the Character of Feeding in the First Year of Life

N.I.Zryachkin, T.V.Elizarova

Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Department of Pediatrics, Doctors Improvement Faculty of Advanced Training and Retraining of Specialists (Head of the Department — Prof. N.I.Zryachkin)

The research objective the work was to define the presence of features of physical development of children at the age from 1 month till 3 years depending on the character of feeding in the first year of life. 2136 children living in the municipality of Engels in the Saratov region were under study. It was carried out the analysis of the influence of the nature of feeding in the first year of life on the formation of physical development of the surveyed children. Deviations in the physical development of children from the accepted norm at various types of feeding were revealed.

Keywords: physical development, feeding, anthropometry, morphotype

Физическое развитие — это процесс реализации генетической информации под воздействием средовых факторов. Его показатели входят в число наиболее информативных критериев, характеризующих состояние роста и развития детей [1, 2], и являются главными индикаторами состояния их здоровья [3]. Исследование физического развития — самый полезный инструмент для определения здоровья и пищевого статуса у детей как в индивидуальном, так и в популяционном аспекте. Нарушения в питании, независимо от экологических условий, почти всегда негативно сказываются на развитии [4].

Характер питания относят к наиболее изменчивому и регулируемому фактору внешнего воздействия, особенно на

первом году жизни, в периоде становления пищеварения и обменных процессов. Пищевые нарушения, возникшие на первом году жизни, вызывают стойкие изменения здоровья, не поддающиеся восстановлению в последующие годы даже при нормализации питания.

Цель исследования — определить наличие особенностей физического развития детей в возрасте от 1 мес до 3 лет в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни.

Пациенты и методы

Обследованы 2136 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, проживающих на территории Энгельсского муниципального образования Саратовской области. В исследовании участвовали дети только 1-й и 2-й групп здоровья.

Данные о характере питания были получены из анкет-опросников и методом выкопировки данных из истории развития ребенка (формы № 112, 26). Скрининг-анкетирование проводили анонимно среди матерей, дети которых проходили обследование в кабинете «Здоровый ребенок».

Для корреспонденции:

Зрячкин Николай Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского

Адрес: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Телефон: (8452) 511-532

E-mail: nizryach@yandex.ru

Статья поступила 23.05.2012, принята к печати 31.10.2012

Для определения уровня физического развития детей измеряли такие антропометрические показатели, как длина и масса тела, окружность груди. Детей обследовали в 1-й половине дня в комфортных условиях, обнаженными, тщательно выверенным инструментарием с соблюдением антропометрических точек.

Для оценки и анализа результатов полученных измерений все показатели были рассмотрены у детей двух возрастов — от 1 мес до 1 года и от 1 года до 3 лет. Критериями формирования групп были определены: декретированный возраст, пол и антропометрические показатели (вес, рост и окружность груди). Для сравнения и оценки антропометрические показатели, учитывая их изменчивость с возрастом у детей, приведены к единой шкале центильных коридоров (центильные таблицы А.В.Мазурина, И.М.Воронцова [5]). Для проверки нормальности распределения использовали *W*-критерий Шапиро–Уилка.

Учитывая, что отдельно взятые одномерные антропометрические показатели не дают полного представления о вариантах телосложения детей, проживающих в регионе, обследованных детей распределили по вариантам телосложения на основании соотношения полученных антропометрических измерений. Для этой цели использовали классификацию Ю.А.Князева [цит. по: 6], которая включает все разнообразие вариантов телосложения, выделяя девять морфотипов.

Для каждого ребенка определяли гармоничность физического развития на основании результатов центильных оценок. В случае если разность номеров областей между двумя показателями составляла: не более 1 — ребенка относили к группе детей с гармоничным развитием; 2 — развитие считали дисгармоничным; 3 и более — развитие считали резко дисгармоничным. Достоверность различия признаков оценивали вычислением *t*-критерия Стьюдента.

С целью определить влияние характера питания на первом году жизни на формирование физического развития детей региона, обследованных детей распределили на три группы по виду вскармливания (естественное, смешанное и искусственное).

Значимость связи между двумя категоризированными переменными проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Для установления различий детей по показателям морфотипа и гармоничности развития в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни использовали процедуру многофакторного дисперсионного анализа. Одним из факторов дисперсии служила половая принадлежность исследуемых детей, что позволило разделить влияние половых различий и фактора вскармливания. В ходе анализа статистическую достоверность долей дисперсии оценивали с помощью *F*-критерия Фишера.

Группировку данных и автоматизированные табличные расчеты проводили с помощью программы «Microsoft Excel» и надстройки для статистических расчетов. Для статистической обработки данных использовали программу «SPSS 13.0 for Windows».

Результаты исследования и их обсуждение

Наибольшую долю в структуре питания обследованных детей первого года жизни занимало искусственное вскармливание — 47,6%, грудное молоко получали 42%, на смешанном вскармливании были 10,4% детей.

Доли грудного и искусственного видов вскармливания на первом году жизни у мальчиков практически равны — 44,6 и 46% соответственно, и значительно больше доли смешанного вскармливания — 9,4% ($p < 0,001$).

Количество девочек, находившихся на искусственном вскармливании (49,3%), было достоверно выше, чем на естественном (39,2%; $p < 0,05$) и на смешанном вскармливании (11,5%; $p < 0,001$).

Анализ структуры заменителей грудного молока, использованных при вскармливании обследованных детей на первом году жизни, указывает на преобладание адаптированных сухих смесей (61,3%) над неадаптированными заменителями грудного молока (37,7%; $p < 0,002$). Использование донорского молока в среднем не превышало 1%.

Проведено сравнение структуры заменителей грудного молока при различных видах вскармливания на первом году жизни в зависимости от пола. Выявлено, что у мальчиков при разных видах вскармливания различия в структуре незначительны. У девочек, находившихся на искусственном вскармливании, родители использовали адаптированные сухие молочные смеси в 71,1% случаев, при смешанном вскармливании — лишь в 44,4% ($p < 0,05$). Доля девочек, получавших на первом году жизни неадаптированные заменители грудного молока, при смешанном вскармливании была в 2,1 раза больше, чем при искусственном ($p < 0,05$). У 48,9% девочек, находившихся на смешанном вскармливании, и только у 17,8% — на искусственном, в рацион было включено коровье молоко ($p < 0,01$). Доля коровьего молока в рационе мальчиков при искусственном и смешанном вскармливании составляла 27,1 и 22,6% соответственно.

Центильное распределение детей по массе тела в зависимости от возраста и пола представлено в табл. 1. Согласно этим данным, показатели веса соответствовали 4-му центильному коридору у наибольшего количества детей, но оно не превышало половины общего числа обследованных. Для детей, проживающих в регионе и прошедших обследование, характерен высокий показатель избыточного веса, сравнимый с показателем детей с соответствующим возрастной нормой («нормальным») весом. Среди детей с «нормальным» и избыточным весом число мальчиков было на 7,7% больше, чем девочек. Низкая масса тела у девочек отмечена в 1,7 раза чаще, чем у мальчиков, и это преобладание сохранялось в обеих возрастных группах.

Показатель веса, в зависимости от возраста, у девочек был стабильнее, чем у мальчиков. Однако положительная динамика изменения веса была выявлена у мальчиков — среди них количество детей с «нормальным» весом с возрастом возросло на 5%, а среди девочек — снизилось на 1,3%.

Данные о распределении детей по длине тела в зависимости от возраста и пола наглядно демонстрируют, что число детей с «нормальной» длиной тела в 1,5 раза меньше, чем с опережением роста (табл. 2).

В младшей группе доля высокорослых мальчиков была в 2,3 раза больше, чем мальчиков с нормальными показателями роста. В группе от 1 года до 3 лет эта разница не превышала 5%, поскольку доля мальчиков с нормальными показателями роста возросла в 1,5 раза.

Показатель роста у девочек, так же как и показатель веса, был стабилен и практически не менялся в зависимости от воз-

Центильный коридор	От 1 мес до 1 года			От 1 года до 3 лет			От 1 мес до 3 лет		
	мальчики	девочки	всево	мальчики	девочки	всево	мальчики	девочки	всево
1 (менее 3%)	1,6	3,1	2,3	4,3	3,4	3,9	2,8	3,2	3,0
2 (3–10%)	1,3	5,2	3,1	3,5	4,8	4,2	2,3	5,0	3,6
3 (10–25%)	5,5	9,4	7,2	8,1	12,9	10,5	6,6	11,1	8,8
Итого (менее 25%)	8,4	17,7	12,6	15,9	21,1	18,6	11,7	19,3	15,4
4 (25–75%)	48,6	41,3	45,3	53,5	40,0	46,6	50,8	40,6	45,9
5 (75–90%)	21,2	17,3	19,4	12,0	17,1	14,6	17,1	17,2	17,1
6 (90–97%)	11,1	10,7	11,0	6,4	9,8	8,1	9,1	10,3	9,7
7 (более 97%)	10,7	13,1	11,7	12,2	12,1	12,1	11,3	12,6	11,9
Итого (более 75%)	43,0	41,1	42,1	30,6	39,0	34,8	37,5	40,1	38,7

Центильный коридор	От 1 мес до 1 года			От 1 года до 3 лет			От 1 мес до 3 лет		
	мальчики	девочки	всево	мальчики	девочки	всево	мальчики	девочки	всево
1 (менее 3%)	1,6	1,9	1,8	2,3	3,8	3,0	1,9	2,8	2,4
2 (3–10%)	1,8	2,5	2,1	4,5	2,4	3,5	3,0	2,5	2,7
3 (10–25%)	2,7	8,7	5,4	5,6	7,5	6,5	4,0	8,1	5,9
Итого (менее 25%)	6,1	13,1	9,3	12,4	13,7	13,0	8,9	13,4	11,0
4 (25–75%)	28,3	37,1	32,3	41,3	36,5	38,9	34,0	36,8	35,4
5 (75–90%)	25,2	23,8	24,6	18,8	28,5	23,7	22,4	26,1	24,2
6 (90–97%)	21,5	14,8	18,4	22,5	12,5	17,4	21,9	13,7	18,0
7 (более 97%)	18,9	11,2	15,4	5,0	8,8	7,0	12,8	10,0	11,4
Итого (более 75%)	65,6	49,8	58,4	46,3	49,8	48,1	57,1	49,8	53,6

Центильный коридор	От 1 мес до 1 года			От 1 года до 3 лет			От 1 мес до 3 лет		
	мальчики	девочки	всево	мальчики	девочки	всево	мальчики	девочки	всево
1 (менее 3%)	7,6	13,0	10,0	13,2	16,6	14,9	9,1	14,0	11,4
2 (3–10%)	8,2	10,8	9,4	12,6	8,9	10,7	9,2	10,4	9,8
3 (10–25%)	11,8	14,6	13,0	11,9	13,4	12,7	11,7	14,2	12,8
Итого (менее 25%)	27,6	38,4	32,4	37,7	38,9	38,3	30,0	38,6	34,0
4 (25–75%)	46,4	37,8	42,6	46,5	44,6	45,6	46,8	39,9	43,6
5 (75–90%)	15,6	11,6	13,8	11,3	5,7	8,5	14,3	9,9	12,2
6 (90–97%)	5,1	6,2	5,6	3,1	7,6	5,4	4,7	6,5	5,6
7 (более 97%)	5,3	6,0	5,6	1,3	3,2	2,2	4,2	5,1	4,6
Итого (более 75%)	26,0	23,8	25,0	15,7	16,5	16,1	23,2	21,5	22,4

раста, однако отмечено незначительное уменьшение девочек с «нормальным» ростом в группе от 1 года до 3 лет.

Третий антропометрический показатель, характеризующий уровень физического развития, — окружность грудной клетки. Его значимость не так велика, как у предыдущих, однако данный показатель необходим для корректной оценки гармоничности физического развития ребенка.

В табл. 3 приведено центильное распределение обследованных детей региона по окружности груди в зависимости от возраста и пола. Количество детей со средними показателями окружности грудной клетки не превышало половины выборки.

Для трети детей региона была характерна узкая грудная клетка, данный показатель с возрастом увеличился в 1,2 раза. Однако количество мальчиков с нормальными показателями окружности грудной клетки больше, чем девочек, в среднем на 7% в обеих возрастных группах.

Учитывая высокий процент детей с высоким ростом и узкой грудной клеткой, можно предположить, что для региона характерно преобладание детей с астеническим типом телосложения.

Проведенный анализ показал, что распределение эмпирических показателей ребенка (вес, рост, окружность груди) соответствует нормальному распределению при $p < 0,05$.

В соответствии с классификацией Ю.А.Князева [цит. по: 6], обследованные дети региона были распределены по морфотипам.

На рисунке отражено процентное распределение детей по морфотипам при рождении и на момент обследования. При рождении дети соответствовали нормосоматическому типу телосложения в 42,9%, что значительно больше, чем количество детей с другими типами телосложения ($p < 0,001$). Однако в процессе роста и развития детей данный показатель снизился более чем в 2 раза и на момент обследования составил всего 20,9% ($p < 0,001$).

Результаты анализа свидетельствуют, что морфотипы обследованных детей значимо связаны с фактором вскармливания на первом году жизни ($\chi^2 = 47,3$; $p < 0,0001$). И частоту морфотипа в процентах можно интерпретировать как вероятность его проявления в зависимости от характера вскармливания на первом году жизни.

Наиболее многочисленную группу составили дети с гиперсомией (32,6% — при грудном вскармливании, 28,5% — при смешанном, 35,6% — при искусственном), затем следуют дети с макросомией (20,1, 24,4 и 21,5% соответственно) и нормосомией (19,1, 13,8 и 21,5% соответственно). Различия между показателями морфотипов при разных видах вскармливания незначительны ($p > 0,05$).

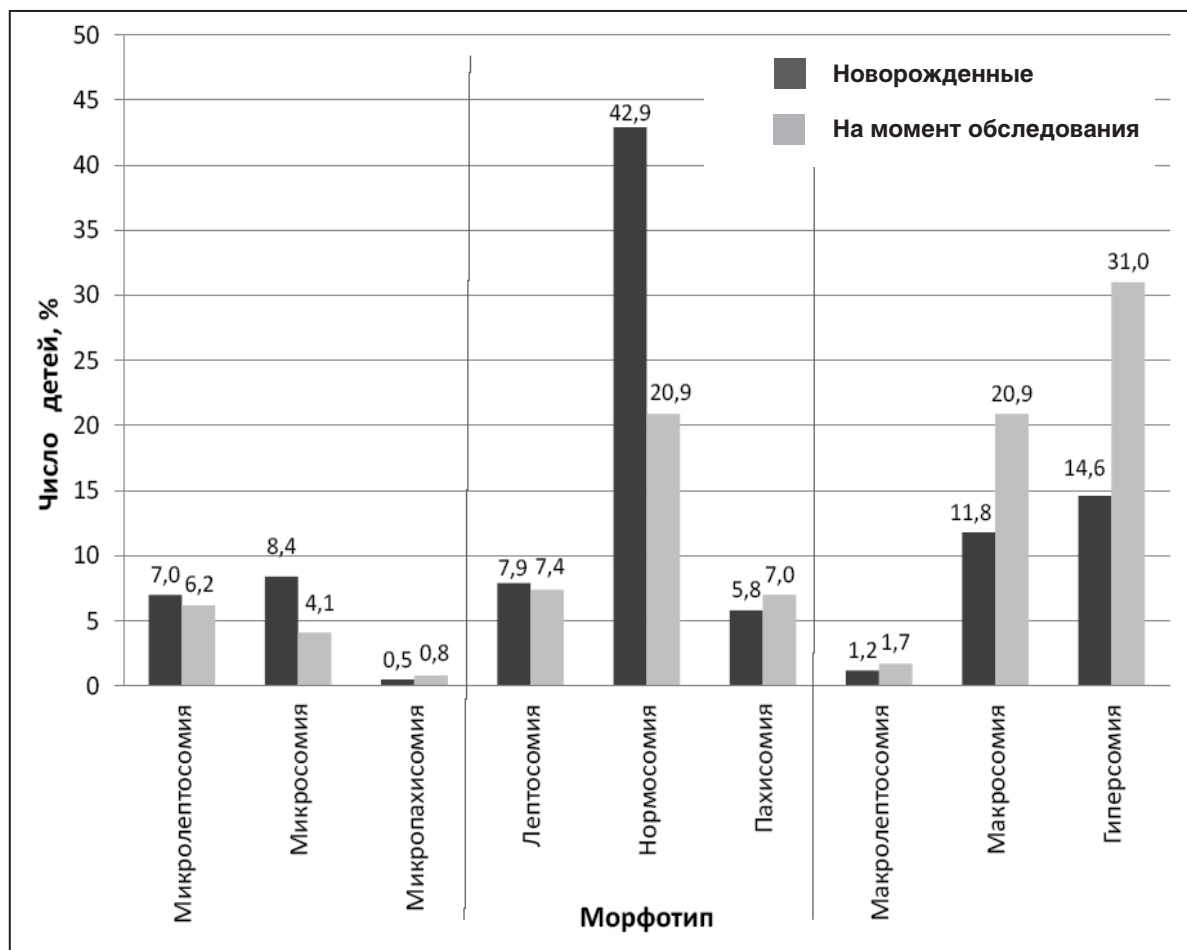


Рисунок. Распределение детей по морфотипам при рождении и на момент обследования.

В группе детей с гиперсомией, находившихся на смешанном и искусственном вскармливании, процентное различие числа мальчиков и девочек невелико, но среди детей, находившихся на грудном вскармливании, мальчиков с гиперсомией было в 1,5 раза больше, чем девочек (37,9 и 25,8% соответственно; $p < 0,01$). Подобное различие наблюдали и среди детей с макросомией. В группе детей, получавших на первом году жизни грудное молоко, мальчиков с макросоматическим морфотипом было в 2 раза больше, чем девочек (25,7 и 12,9% соответственно; $p < 0,01$).

В группе детей с нормосомией также отмечали преобладание мальчиков, особенно среди детей, находившихся на смешанном вскармливании; доля мальчиков составила 20,3%, девочек — 7,8% ($p < 0,05$).

Преобладание доли девочек над мальчиками установлено при морфотипах, характеризующих низкие показатели физического развития. Доля девочек с микролептосомией при грудном типе вскармливания составила 11,1%, мальчиков — 6,8%. При смешанном вскармливании не было ни одного мальчика с микролептосомией, тогда как у девочек данный показатель составлял 7,8%, при искусственном вскармливании доля мальчиков была 2,4%, девочек — 6,6%.

В группе детей с лептосомией также зарегистрировано почти двукратное преобладание доли девочек над долей мальчиков при всех видах вскармливания. Так, показатель лептосомии при грудном вскармливании у девочек составил 9,7%, у мальчиков — 4,6%, при смешанном — 9,4 и 3,4%, при искусственном — 7,7 и 3,8% соответственно.

Результаты многофакторного дисперсионного анализа показали, что влияние характера вскармливания на первом году жизни на формирование морфотипа значимо только в возрасте от 1 мес до 1 года (табл. 4).

По данным оценки гармоничности развития обследованных детей, проживающих в регионе, доля гармонично развитых детей составила 71,6%, детей с дисгармоничным развитием — 20,4%, с резко дисгармоничным развитием — 8%. Структура показателя гармоничности с возрастом менялась незначительно. Количество гармонично развитых детей в обеих возрастных группах значительно преобладало над долями детей с дисгармоничным и резко дисгармоничным развитием.

Максимальное число детей с показателем гармоничного развития выявлено в группе мальчиков, находившихся на искусственном вскармливании (72,1%), минимальное — у мальчиков, получавших на первом году жизни смешанное вскармливание (53,3%; $p < 0,01$).

В группе девочек максимальное число детей с гармоничным развитием было среди тех, кто находился на грудном вскармливании (72%), а минимальное — в группе смешанного вскармливания (65,5%).

Максимальное число детей с дисгармоничным развитием также было выявлено в группе, находившейся на смешанном вскармливании (26%). Наиболее высокий показатель дисгармоничного развития при смешанном вскармливании был в 1,2 раза больше у мальчиков (28,9%), чем у девочек.

Таблица 4. Результаты дисперсионного анализа показателей морфотипа детей

Показатели дисперсионного анализа	Источник дисперсии			
	дети от 1 мес до 1 года		дети от 1 года до 3 лет	
	пол	характер вскармливания	пол	характер вскармливания
Сумма квадратов	18,61	32,31	0,19	0,52
Степень свободы	1	2	1	2
Средние квадраты	18,61	16,15	0,19	0,26
F-критерий	6,43	5,58	0,04	0,06
<i>p</i>	0,011	0,004	0,836	0,942

Наибольшее число детей с резко дисгармоничным развитием также обнаружено в группе смешанного вскармливания (14%). Основную долю составили мальчики, получавшие на первом году смешанное вскармливание (17,8%), наименьшую — мальчики на грудном вскармливании (6,7%; $p < 0,01$). При смешанном вскармливании девочки с резко дисгармоничным развитием составляли 10,9%, при грудном вскармливании — 8%.

Доля детей с резко дисгармоничным развитием, находившихся на искусственном вскармливании, составила у мальчиков 7,7%, у девочек — 7,1%.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на значимость характера вскармливания на первом году жизни для формирования показателей физического здоровья обследованных детей региона.

При анализе характера питания обследованных детей было установлено, что доля детей, в рационе которых имел место золотой стандарт вскармливания, составила только половину выборки. Следовательно, половина обследованных детей в периоде становления метаболических и ростовых процессов были лишены факторов, передающихся с материнским молоком, способствующим дозреванию организма ребенка после рождения. Однако полученные результаты свидетельствуют о значимости использования не столько заменителей грудного молока в рационе детей на первом году жизни, сколько грудного вскармливания. Наибольшее расхождение в показателях физического развития зафиксировано именно в группе грудного вскармливания. Таким образом, можно предположить, что причины нарушений физического развития обследованных детей лежат значительно глубже и зависят не только от характера питания на первом году жизни, но и от нутритивных качеств материнского молока, напрямую зависящих от питания матери в периоде беременности и кормления грудью.

Вероятно, большая доля естественного вскармливания на первом году жизни у обследованных мальчиков региона привела к столь динамичным изменениям в показателях физического развития при формировании физического здоровья в обеих возрастных группах.

При анализе характера питания на первом году жизни у девочек, проживающих в регионе, было установлено, что их чаще, чем мальчиков, вскармливали заменителями грудного молока. И в рационе обследованных девочек доля неадаптированного питания была в 1,2 раза больше. По всей вероятности, это и послужило причиной ухудшения показателей физического развития у девочек, которое усугублялось с возрастом.

Наихудшие показатели гармоничности были выявлены у обследованных детей, получавших на первом году жизни смешанное вскармливание, что, по-видимому, связано

с тем, что родители при данном виде вскармливания чаще, чем при других, использовали неадаптированные заменители грудного молока.

Заключение

Полученные результаты позволили выявить региональные особенности физического развития здоровых детей, проживающих в г. Энгельсе и Энгельском районе Саратовской области. Для региона характерно преобладание детей с высокими показателями физического развития, астенического типа телосложения.

Установлено влияние характера вскармливания на первом году жизни на формирование показателей физического развития обследованных детей.

Выявленные отклонения в физическом развитии детей от принятой нормы при различных видах вскармливания указывают на необходимость дальнейшего исследования характера питания беременной и кормящей матери, а также состава используемых адаптированных смесей.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция: лекция для врачей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. Приложение. М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, 2000. 97 с.
2. Литвинова Л.П. К вопросу об оценке физического развития детей 5 лет // Валеология. 2000. №2. С.64.
3. Трушкин А.Г. Комплексная оценка физического развития детей и подростков г. Ростова-на-Дону // Валеология. 2000. №1. С.61–72.
4. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al.; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmers // Public Health Nutr. 2006. №7. P.943-947.
5. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней / 2-е изд., доп., расш. и перераб. СПб.: Фолиант, 2001. 928 с.
6. Соловьева И.Е., Гребова Л.П. Психологический портрет девочек-подростков различных морфотипов // Мат-лы 2-го Междунар. конгресса «Молодое поколение XXI века: актуальные проблемы социально-психологического здоровья», Минск, 3–6 ноября 2003 г. Минск: Ритм. Социальный проект, 2003. С.96–97.

Информация об авторе:

Елизарова Татьяна Викторовна, аспирант кафедры педиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И.Разумовского
 Адрес: 413106, Саратовская обл., Энгельс, ул. Новая, 41
 Телефон: (8453) 545-547
 E-mail: anta-eliz@yandex.ru

Роботизированные аппараты «Армео» и «Тера витал» в реабилитации детей с опухолями головного мозга после комплексного лечения

Е.Ю.Сергеенко¹, О.Г.Желудкова², М.Ю.Ковалева¹, М.М.Фрадкина³, О.Ю.Белых³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра реабилитологии и физиотерапии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. Е.Ю.Сергеенко);

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева, отделение нейроонкологии, Москва (директор — акад. РАМН, проф. А.Г.Румянцев);

³Российская детская клиническая больница, Москва (главный врач — проф. Н.Н.Ваганов)

Целью исследования была разработка технологии реабилитации детей с опухолями головного мозга после комплексного лечения на основе сочетанного применения роботизированных комплексов и кинезотерапевтических методик. В исследование были включены 40 детей. Комплексную реабилитацию с включением тренинга на аппаратах «Армео», «Тера витал», онтогенетическую и координаторную гимнастику получали 15 больных. У 25 пациентов в реабилитационный комплекс вошли только кинезотерапевтические методики. Проведена оценка степени спастичности, динамики показателей теста Хаузера и Френчай, координаторного тестирования, а также изменений функциональной активности верхних и нижних конечностей. Доказана высокая эффективность сочетанного применения роботизированных комплексов и кинезотерапевтических методик в реабилитации детей после комплексного лечения опухолей головного мозга.

Ключевые слова: опухоль, головной мозг, кинезотерапия, координаторная гимнастика, Армео, Тера витал, клиническая эффективность, педиатрия

Robotized Trainers «Armeo» and «Thera Vital» in Rehabilitation of Children with Brain Tumors after Combined Treatment

E.Yu.Sergeenko¹, O.G.Zheludkova², M.Yu.Kovaleva¹, M.M.Fradkina³, O.Yu.Belykh³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Rehabilitology and Physiotherapy, Doctors' Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. E.Yu.Sergeenko);

²Federal Scientific and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after D.Rogachev, Department of Neurooncology, Moscow (Director — Acad. of RAMS, Prof. A.G.Rumyantsev);

³Russian Children's Clinical Hospital, Moscow (Chief Doctor — Prof. N.N.Vaganov)

The aim of the study was the development of rehabilitation technology for children with brain tumors after combined treatment based on combined employment of robotized complexes and kinesiotherapeutic techniques. 40 children were included in the study. 15 of them got rehabilitational complex which included training on robotized trainers «Armeo» and «Thera vital», ontogenetic and coordination gymnastics, other 25 patients got only kinesiotherapeutic techniques. The estimate of spasticity degree, dynamics of Frenchay arm test, Hauser ambulation index, coordination tests and also changes of functional activities of upper and lower extremities was performed. High effectiveness of combined employment of robotized complexes and kinesiotherapeutic techniques in rehabilitation for children after the combined treatment of brain tumors was confirmed in the study.

Key words: tumor, brain, kinesitherapy, coordination gymnastics, Armeo, Thera vital, clinical effectiveness, pediatrics

Для корреспонденции:

Ковалева Мария Юрьевна, ассистент кафедры реабилитологии и физиотерапии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117

Телефон: (499) 792-8167

E-mail: kovalevamu@gmail.com

Статья поступила 15.06.2012, принята к печати 31.10.2012

Реабилитация детей после лечения опухолей центральной нервной системы (ЦНС) — важный этап в цепи медицинских мероприятий. Сегодня онкорехабилитация должна стать закономерным продолжением радикального интервенционного лечения онкологического пациента. Ее главная задача — улучшение качества жизни подобных больных, тем более что около двух третей всех пролеченных онкологических пациентов нуждаются в восстановительном лечении. Особенную значимость

данной проблеме придает то, что опухоли ЦНС занимают 2-е место по частоте в структуре злокачественных новообразований детского возраста и 1-е — среди всех солидных опухолей. По данным регистров, они составляют около 20% всех злокачественных новообразований детского возраста и представлены главным образом опухолями головного мозга. Заболеваемость новообразованиями ЦНС у детей от 0 до 19 лет составляет 3,5–4,0 на 100 000 детского населения. Ежегодно в России регистрируют около 1000–1200 новых случаев опухолей головного мозга у детей этого возраста [1, 2].

Опухоли ЦНС у детей — это большая гетерогенная группа новообразований, разнообразие гистологических вариантов которых зависит от возраста пациента. У детей до 15 лет преобладают эмбриональные опухоли и астроцитомы различной степени дифференцировки, остальные варианты встречаются в незначительном проценте случаев. В подростковой группе отмечают уменьшение частоты типичных для детей эмбриональных опухолей и увеличение числа новообразований, характерных для взрослых пациентов. В 70% случаев опухоли ЦНС у детей представлены инфратенториальной локализацией, супратенториальные опухоли выявляют у 30% больных [2–4].

Среди злокачественных опухолей ЦНС у детей 1-е место по частоте занимает медуллобластома, за ней следуют злокачественные глиомы (мультиформная глиобластома и анапластическая астроцитомы) и анапластическая эпендимомы; среди опухолей низкой степени злокачественности преобладают пилоидная астроцитомы и краниофарингиомы. Около 45% больных со злокачественными опухолями головного мозга при первичной диагностике имеют метастазирование в другие отделы ЦНС, чаще всего это больные с медуллобластомой [1, 3–5].

Диагностика опухолей ЦНС требует обязательного проведения магнитно-резонансной и компьютерной томографий (МРТ и КТ) с контрастным усилением и без, а также цитологического метода исследования и определения онкомаркеров в сыворотке крови и люмбальном ликворе [1, 3, 6].

Тактику лечения опухолей ЦНС определяет их гистологический вариант. Первым этапом лечения является хирургическая резекция опухоли, цель которой — максимальное удаление опухоли, уточнение гистологического варианта и уменьшение неврологических симптомов. Лучевая терапия (ЛТ) включает облучение опухоли или послеоперационного ложа, и дополнительно безопасной области, страхующей от потенциального распространения опухоли [6]. Для усиления эффекта лучевой терапии применяют химиотерапию. Она позволяет также избежать или отложить лучевую терапию у маленьких детей, у которых крайне велик риск токсического действия облучения [6]. Комплексный подход в лечении медуллобластомы с выполнением после хирургического лечения полихимиотерапии и лучевой терапии обязателен у детей старше 3 лет.

В последние десятилетия значительно вырос процент детей, излеченных от опухолей ЦНС, пятилетняя выживаемость составляет 60–70%. Поэтому главный интерес на сегодняшний день представляет качество жизни пациентов после лечения.

К сожалению, больные с опухолью ЦНС имеют высокий риск развития побочных эффектов, обусловленных как лечением, так и самой опухолью в зависимости от ее локализации в ЦНС. Возможные побочные эффекты ЛТ: отклонения в развитии, неврологические расстройства, ухудшение слуха, замедление роста, дисфункция гипофиза и щитовидной железы, психосоциальные проблемы [7]. Неврологические расстройства могут быть обусловлены также оперативным вмешательством.

Среди неврологических расстройств у детей данной группы преобладает двигательный дефицит в виде спастического тетрапареза, динамической и статической атаксии. Несомненно, детям данной группы необходима двигательная реабилитация, которую можно проводить только после заключения онколога о возможности использования средств и методов, направленных на восстановление утраченных моторных и бытовых навыков.

В настоящее время в литературе, как правило, рассматривают психологическую реабилитацию и социальную адаптацию, хотя программы двигательной коррекции для детей, перенесших комплексное лечение по поводу опухоли головного мозга, имеют социально-экономическую направленность, и разработка подобных технологий представляется чрезвычайно актуальной [8]. Следует отметить, что в литературных источниках не представлены работы, касающиеся применения использованных в данном исследовании роботизированных, а также кинезотерапевтических технологий у детей данной группы.

Учитывая отсутствие сформулированной точки зрения на сроки, объем и методы реабилитации у детей, перенесших комплексное лечение в связи с опухолью головного мозга, нами проведено исследование, целью которого была разработка технологии медицинской реабилитации с включением тренировок с использованием роботизированных комплексов «Армео» и «Тера витал» для детей данной группы.

Пациенты и методы

Проанализированы результаты реабилитации 40 детей, перенесших комплексное лечение в связи с онкологическим процессом головного мозга. С учетом реабилитационной программы обследуемых разделили на две группы. В 1-ю (основную) группу вошли 15 детей, реабилитационная программа которых включала тренинг с использованием роботизированного тренажера «Армео» (10 процедур), занятия на роботизированном комплексе «Тера витал» (12 процедур), онтогенетическую гимнастику по методу Войта (10 процедур), координаторную гимнастику (20 процедур). Во 2-ю группу (сравнения) были включены 25 детей, получавших только онтогенетическую (по методу Войта) и координаторную гимнастику с аналогичным количеством процедур. Возрастной диапазон составил от 7 до 16 лет, средний возраст — $11,2 \pm 2,2$ года. Распределение детей по локализации опухоли до комплексного лечения: инфратенториальная локализация — 85%, супратенториальная — 15%. В обеих группах преобладали пациенты с медуллобластомой (85 и 90% соответственно).

На момент госпитализации в отделение восстановительного лечения у большинства пациентов (95%) ведущим в неврологическом статусе был спастический тетрапарез, атаксический синдром.

Всех пациентов обеих групп перед проведением двигательной реабилитации проконсультировал онколог. Они были обследованы с включением МРТ-диагностики с контрастным усилением (отрицательная динамика по сравнению с данными предыдущих МРТ не определена, участков патологического накопления контрастного вещества не выявлено), имели заключение об отсутствии рецидива, метастазирования, полной ремиссии и возможности проведения реабилитационных мероприятий. Распределение пациентов на группы осуществляли методом рандомизации.

Программа двигательной реабилитации в обеих группах включала онтогенетическую гимнастику по Войта, основанную на терапевтическом применении рефлекторной локомоции с координированной, ритмичной активацией скелетной мускулатуры, и координаторную гимнастику «Баланс», направленную на улучшение координационных показателей у детей после комплексного лечения в связи с опухолью головного мозга.

В основной группе использовали роботизированный тренажер «Армео». Его особенностью является поддержка верхней конечности в комбинации с обратной связью, которая облегчает процесс обучения, и трехмерным изображением рабочего пространства, что позволяет ребенку успешно манипулировать рукой и совершенствовать функциональные возможности в условиях виртуальной реальности. В ходе реабилитационного курса определяли степень компенсации веса верхней конечности и размер рабочего пространства, которые помогали судить об эффективности проводимых мероприятий.

Всем пациентам предлагали стандартный пакет заданий по принципу «от простого к сложному», включавший 10 упражнений. Оценивали время освоения каждого упражнения (например, упражнения «На рыбалку») при стопроцентном выполнении задания либо количество элементов, выполненных в течение заданного времени (упражнение «Снежки»).

Наряду с роботизированным комплексом «Армео» в основной группе использовали роботизированный тренажер «Тера витал» для пассивной (с помощью силы мотора) и активной (за счет мышечной силы больного) тренировки нижних конечностей пациентов. В итоге тренировки на дисплее выводилась таблица, позволявшая анализировать результаты на этапах. Оценивалась общая активность пациента в процентах; «левая и правая активность» в процентах (показатель равнозначности участия левой и правой ноги в процессе тренировки); путь, освоенный в течение заданного времени (км); мощность мотора в начале и в конце процедуры (Нм), которая характеризует мышечную напряженность в первые и последние 60 с.

На фоне проводимой двигательной реабилитации оценивали мышечный тонус по пятибалльной шкале спастичности Ашфорта, индекс ходьбы Хаузера и результаты теста Френчай, проводили координаторное тестирование. В основной группе также определяли функциональные возможности верхних и нижних конечностей на основе данных, полученных в результате анализа показателей роботизированных аппаратов «Армео» и «Тера витал».

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы «Microsoft Excel» методом Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В клинической картине у пациентов обеих групп диагностировали двигательные расстройства, преимущественно представленные спастическим тетрапарезом, более выраженным в нижних конечностях, и атаксией. У детей были выявлены нарушение походки, опоры, снижение объема активных движений в суставах, пошатывание при ходьбе.

При оценке показателей, полученных на основе биологической обратной связи и предоставляемых компьютеризированным роботизированным аппаратом «Тера витал» в виде таблицы-отчета, во время первой и последней процедуры в основной группе отмечено увеличение минимального (в 1,7 раза) и максимального количества оборотов (в 1,2 раза), об-

Таблица 1. Динамика изменений показателей функций руки у пациентов основной группы

Функция руки	Увеличение, кратность
Отведение руки в плечевом суставе, см	1,8
Приведение руки в плечевом суставе, см	1,6
Сгибание в локтевом и плечевом суставах, см	1,8
Разгибание в локтевом и плечевом суставах, см	1,2
Отведение руки кнаружи при разогнутом локтевом суставе, см	1,2
Приведение руки кнутри при согнутом локтевом суставе, см	1,7
Пронация предплечья, °	2,8
Супинация предплечья, °	1,3
Сгибание в лучезапястном суставе, см	1,2
Разгибание в лучезапястном суставе, см	1,4

щая активность практически не менялась, равнозначность участия левой и правой ноги возросла (в 1,3–1,4 раза), произошло увеличение пути в течение заданного времени (в среднем в 1,6 раза). Показатель изменения минимального и максимального количества оборотов (об/мин) опосредованно характеризует динамику роста мышечной силы в ходе реабилитационного процесса. Учитывая наличие у детей спастического тетрапареза с преимущественным поражением нижних конечностей и преобладанием спастичности чаще на одной стороне, важно было оценить равнозначность участия обеих ног, что отражали цифровые значения (%) на дисплее аппарата в отчете. При равнозначности участия показатели приближались к соотношению 50 на 50%, что позволяло говорить о снижении спастичности и в комплексе с другими показателями о нарастании мышечной силы на фоне реабилитационных мероприятий.

Каждый пациент основной группы участвовал в тренинге на роботизированном комплексе «Армео», который позволял оценить степень изменений в сантиметрах или градусах основных функций верхних конечностей, включая объем активных движений (табл. 1).

На основании приведенных данных можно полагать, что в результате включения процедур с использованием роботизированного комплекса «Армео» увеличивается амплитуда произвольных движений в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах у детей после комплексного лечения в связи с опухолью головного мозга.

Оценку результативности проведенного комплекса двигательной реабилитации проводили на основе сравнительного анализа изменений мышечного тонуса в группах (табл. 2).

После проведенного комплекса реабилитации в основной группе отмечено снижение мышечного тонуса по шкале спастичности Ашфорта на 0,8–1,0 балла в нижних и на 0,8–0,9 балла в верхних конечностях. Данные изменения являются достоверно значимыми ($p < 0,05$) по сравнению с исходными. В контрольной группе также отмечено достоверное снижение мышечного тонуса в ногах ($p < 0,05$), в руках показатели не достигли достоверной значимости.

Для оценки локомоторной функции нижних конечностей использовали индекс ходьбы Хаузера (Hauser S., 1983; Wade D., 1992), включающий ранжирование пациентов по десяти градациям в зависимости от необходимости внешней помощи, использования приспособлений для передвижения и времени прохождения тестового расстояния. Тест состоит в том, что больной проходит заданное расстояние (8 м) с возможной для него скоростью и, если нужно, использует вспомогательные средства. Регистрируют время в секундах,

Таблица 2. Сравнительный анализ изменений мышечного тонуса в исследуемых группах до и после реабилитационного курса ($M \pm m$, баллы)

Группа	Мышечный тонус							
	правая нога		правая рука		левая нога		левая рука	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Основная	3,7 ± 0,4	2,7 ± 0,3*	3,6 ± 0,4	2,7 ± 0,1*	3,5 ± 0,3	2,7 ± 0,3*	3,4 ± 0,4	2,6 ± 0,3*
Сравнения	3,5 ± 0,3	2,8 ± 0,2*	3,1 ± 0,4	2,6 ± 0,3	3,4 ± 0,4	2,6 ± 0,2*	3,0 ± 0,2	2,5 ± 0,4

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем до реабилитационного курса

затраченное для прохождения данного расстояния, а также делают отметку об использовании вспомогательных средств, если они применялись. В основной группе до начала реабилитационных мероприятий средний индекс составил $4,2 \pm 0,8$ балла, после окончания курса лечения — $3,1 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$), в группе сравнения аналогичные индексы были — $3,7 \pm 0,9$ и $3,2 \pm 0,5$ балла. Полученные результаты позволяют говорить о более высокой эффективности использованных методов в основной группе и их направленности на изменение показателей, характеризующих ходьбу пациентов.

Курс комплексной коррекции двигательных нарушений у обследованных больных способствовал повышению показателей теста функциональных возможностей руки согласно тесту Френчай (Frenchay Arm Test). При этом наибольшие изменения выявлены в основной группе в виде расширения функциональных возможностей рук в среднем в 2,1 раза, тогда как в группе сравнения исходные показатели изменились в меньшей степени — в 0,8 раза. Ребенку предлагали выполнить пять заданий каждой рукой и по количеству выполненных заданий проводили оценку в баллах (максимальное количество баллов — 5). Полученные данные позволяют полагать, что включение тренинга с использованием роботизированного аппарата «Армео» в комплекс лечебных процедур у детей основной группы достоверно улучшает функциональные возможности рук за счет коррекции степени спастичности и воздействия на объем движений во всех суставах.

Координаторные изменения на фоне проводимого курса реабилитации оценивали в баллах при помощи теста удержания равновесия в простой позе Ромберга до и после курса реабилитации. Статистически значимые результаты ($p < 0,05$) были получены в основной группе, где кинезотерапевтические технологии сочетали с тренингом с использованием роботизированных комплексов. В группе сравнения изменения были выражены по уровню значимости как тенденция ($p > 0,05$, но $p < 0,1$), в связи с чем можно полагать, что занятия на роботизированных тренажерах способствуют более эффективной выработке координаторных навыков. С нашей точки зрения, в большей степени данное утверждение относится к использованию комплекса «Армео» в связи с необходимостью осуществлять точные координированные движения во время освоения программы.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение роботизированных технологий на основе использования тренажеров «Армео» и «Тера витал» в комплексе с известными кинезотерапевтическими методиками является клинически эффективным и обоснованным у детей с опухолью головного мозга после комплексного лечения. Эффект лечения характеризуется существенными изменениями показателей спастичности, улучшением локомоторной функции нижних и верхних конечностей, положительной динамикой координа-

торного тестирования, что в значительной мере способствует улучшению качества жизни пациентов данной группы.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

- Kühl J., Doz F., Taylor R. Embryonic tumors // Walker D.A., Perilongo G., Punt J.A.G., Taylor R.E. Principles and practices of pediatric oncology / 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P.786–864.
- McNeil D., Cote T., Clegg L. Incidence and trends pediatric malignancies medulloblastoma / primitive neuroectodermal tumor: Surveillance epidemiology and results // Med. Pediatr. Oncol. 2002. V.39(3). P.190–194.
- Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. СПб.: Медицина, 1998. С.76–80.
- Kleihues P. World Health Organization classification of tumors // Pathology and genetics of the tumors of the central nervous system / Ed. by P.Kleihues, W.K.Cauance. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer Press, 2000. P.208–241.
- Kellie S.J. Chemotherapy of central nervous system tumours in infants // Childs Nerv Syst. 1999. V.15. P.592–612.
- Blaney S.M., Kun L.E., Hunter J. et al. Tumors of central nervous system // Principles and Practices of Pediatric oncology / Ed. by P.A.Pizzo, D.G.Poplack. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P.786–864.
- Gajjar A., Sanford R., Bhargava R. et al. Medulloblastoma with brain stem involvement: the impact of gross total resection on outcome // Pediatr Neurosurg. 1996. V.25(4). P.182–187.
- Bruce B.S., Chapman A., MacDonald A., Newcombe J. School experiences of families of children with brain tumors // J Pediatr Oncol Nurs. 2008 Nov–Dec. V.25(6). P.331–339.

Информация об авторах:

Сергеенко Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой реабилитологии и физиотерапии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117
Телефон: (499) 792-8167
E-mail: elenarsmu@mail.com

Желудкова Ольга Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением нейроонкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева
Адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6581
E-mail: clelud@mail.ru

Фрадкина Марина Марковна, заведующая отделением восстановительного лечения Российской детской клинической больницы
Адрес: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117
Телефон: (495) 936-9444

Белых Ольга Юрьевна, врач лечебной физкультуры отделения восстановительного лечения Российской детской клинической больницы
Адрес: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117
Телефон: (495) 936-9444
E-mail: belykh.ol@gmail.com

Оценка исходного и транзиторного индекса одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения методов легочной реабилитации

Н.Н.Мещерякова¹, А.С.Белевский¹, Ю.К.Новиков¹, А.Н.Авдеев², А.В.Черняк²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра пульмонологии факультета усовершенствования врачей, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.К.Новиков);

²Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва (директор — акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалин)

Цель исследования — оценка изменения одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне физической тренировки. В исследовании приняли участие 39 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: 21 пациенту проводили традиционную медикаментозную терапию и физическую тренировку с использованием дыхательных тренажеров, 18 пациентам — только медикаментозную терапию. Выраженность и изменение одышки оценивали при помощи исходного и транзиторного индекса одышки. В группе с физической тренировкой отмечены достоверное улучшение физической работоспособности (увеличение пройденного в течение 6 мин расстояния на 103 м) и легочной функции (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 9,6%долж., уменьшение функциональной остаточной емкости и остаточного объема легких на 10,4 и 17,5%долж. соответственно). Выявлено достоверное снижение тяжести одышки (уменьшение транзиторного индекса одышки на 3,3 балла). В контрольной группе достоверного изменения данных показателей не выявлено.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, реабилитация, физическая тренировка, исходный и транзиторный уровень одышки, одышка у больных хронической обструктивной болезнью легких, легочная реабилитация

Baseline and Transition Dyspnea Index Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients During Pulmonary Rehabilitation

N.N.Meshcheryakova¹, A.S.Belevsky¹, Yu.K.Novikov¹, S.N.Avdeev², A.V.Cherniak²

¹Pirogov Russian National Medical Research University, Department of Pulmonology of Doctors Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.K.Novikov);

²Pulmonary Research Institute, Moscow (Director — Acad. of RAMS, Prof. A.G.Chuchalin)

The aim of our study was to assess the dyspnea changes in chronic obstructive pulmonary disease patients during physical rehabilitation. 39 patients with obstructive pulmonary disease participated in this study: 21 patients were treated with standard medications and physical rehabilitation with the use of respiratory muscles training devices, 18 patients were treated with medications only. The intensity and changes of dyspnea were measured by baseline dyspnea index and transition dyspnea index. The exercise tolerance increased significantly (distance during 6-min walking test increased by 103 m) in the first group as well as lung function (forced expiratory volume increased in the 1st second by 9.6%pred., functional residual capacity and residual volume decreased by 10.4 and 17.5%pred., respectively). Significant decrease of dyspnea severity (transition dyspnea index changed by 3.3 points) was noted. There were no significant reliable changes in the control group.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, rehabilitation, physical training, baseline and transition dyspnea index, dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients, pulmonary rehabilitation

Для корреспонденции:

Мещерякова Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32/4

Телефон: (495) 465-5264

E-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Статья поступила 30.06.2012, принята к печати 31.10.2012

Одышка и снижение толерантности к физической нагрузке — наиболее важные симптомы, характерные для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Оба этих феномена связаны со снижением потока выдыхаемого воздуха, что характерно для ХОБЛ и является как проявлением бронхиальной обструкции, так и снижением эластической тяги альвеол и нарушением легочной перфузии [1, 2].

Однако в формировании одышки не менее важна дисфункция дыхательной мускулатуры [3]. У больных ХОБЛ отмечают нарушение функции всех респираторных, а в большей степени инспираторных мышц, в связи с налагаемой резистивной и эластической нагрузкой в условиях ограничения воздушного потока [4]. При прогрессировании ХОБЛ происходит накопление продуктов обмена и молочной кислоты при усиленной работе дыхания. Во время выполнения физической нагрузки молочная кислота, продуцируемая скелетными мышцами, усиливает респираторные потребности, повышает вентиляцию и усиливает одышку [5].

Одышка, как один из главных клинических симптомов ХОБЛ, является одним из критериев оценки тяжести состояния пациентов. Поэтому крайне важна оценка степени выраженности одышки. Одним из методов такой оценки служит шкала исходного и транзитного индекса одышки (ИИО/ТИО) [6]. Применение данной шкалы дает возможность оценить изменение одышки при обычной повседневной деятельности, при сложной деятельности (подъем по лестнице, несение груза и т.п.) и при выраженных усилиях, тем самым затрагивая разные стороны жизнедеятельности пациента.

К сожалению, медикаментозная терапия мало влияет на дисфункцию дыхательной и периферической мускулатуры. Поэтому применение физической тренировки как метода легочной реабилитации может повлиять на состояние мышечной системы и увеличение толерантности к физической нагрузке. Целью данного исследования послужила оценка изменения одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне физической тренировки.

Пациенты и методы

Данное проспективное открытое, сравнительное, нерандомизированное исследование выполнено в НИИ пульмонологии на базе 1-го терапевтического и пульмонологического отделений ГКБ № 57 г. Москвы. В исследовании приняли участие 39 пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в возрасте 46–72 лет (средний возраст — 63 ± 9 лет). Критериями включения в исследование были наличие диагноза ХОБЛ не менее 12 мес, терапия ингаляционными глюкокортикоидами в дозе 750–1000 мкг в пересчете на беклометазон дипропионат, β_2 -агонистами длительного действия и тиотропия бромидом, способность больного выполнить исследование. К критериям исключения относили наличие у больных ХОБЛ крайне тяжелой степени с признаками утомления дыхательной мускулатуры, а также присутствие сопутствующих декомпенсированных заболеваний, которые могли бы повлиять на результат исследования.

Всех пациентов, входивших в исследование, поделили на две группы, сопоставимые по возрасту, степени тяжести заболевания, стажу курения, функциональным показателям (табл. 1). В 1-й группе (21 пациент) к базисной терапии была подключена физическая реабилитация. Во 2-й группе (18 пациентов) проводимую терапию продолжали согласно тяжести состояния. У всех пациентов в начале исследования (на фоне стихающего обострения) изучали функцию легких (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный легочный тест), толерантность к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой (6-MWT), оценивали одышку по шкалам MRC и ИИО/ТИО. Все исследования повторяли через 1 мес от начала исследования.

В связи с тем, что пациенты были тяжелого и крайне тяжелого течения, проведение кардио-респираторного нагрузочного теста было затруднено, поскольку такие больные, как правило, не могут достигнуть анаэробного порога [7]. Поэтому исследование толерантности к физической нагрузке проводили с помощью стандартного 6-минутного нагрузочного теста ходьбы в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [8]. Тест выполняли в коридоре длиной 42 м. Перед началом и в конце теста измеряли артериальное давление, частоту пульса, частоту дыхательных движений, одышку по шкале Борга. Сатурацию артериальной крови (SpO_2) оценивали с помощью пульсоксиметра **Onyx 9500 (Nonin, США) в течение всего исследования.** Показателем физической толерантности служило расстояние, пройденное пациентом за 6 мин.

Программа физической реабилитации больных ХОБЛ включала 26 ± 2 мин ежедневных занятий на госпитальном этапе и 32 ± 13 мин — на амбулаторном в зависимости от тяжести состояния. Все занятия делили на четыре этапа. На 1-м этапе проводили дыхательные упражнения в течение 7 ± 3 мин. Затем следовали упражнения, направленные на тренировку силы и выносливости различных верхних групп мышц (упражнения с гантелями по $1,2 \pm 0,3$ кг совместно с оптимизацией дыхательного цикла), занимающие 15 ± 3 мин. После каждого упражнения проводили диафрагмальное дыхание. На 3-м этапе следовали упражнения, направленные на тренировку нижней группы мышц (ходьба по ровной поверхности, упражнения на беговой дорожке — тредмиле, упражнения с мячом), занимавшие 15 ± 2 мин. Для тренировки на тредмиле максимальную переносимость физической нагрузки определяли по ЧСС и брали 60% предельного значения, учитывая индивидуальные особенности переносимости нагрузки. Достижение максимальной ЧСС вычисляли по формуле: $ЧСС = 210 - (0,65 \times \text{возраст, годы})$ [7]. На начальном этапе тренировки мощность нагрузки соответствовала 36 ± 23 Вт (протокол Брюса, 1971), длительность тренировки составляла 10 мин. Мощность нагрузки постепенно наращивали, одновременно проводили оптимизацию дыхательного цикла.

Последний этап тренировки включал в себя упражнения, направленные на улучшение функции крупных суставов и мелкой моторики, занимавшие 10 ± 5 мин, после которых выполняли дыхательные упражнения.

Тренировку дыхательной мускулатуры проводили с помощью дыхательных тренажеров (ДТ). Применяли ДТ **Threshold IMT** и **Threshold PEP (Respironics, США)** для тренировки инспираторной и экспираторной мускулатуры соответственно. Данные тренажеры имеют пружинный клапан, который открывается только тогда, когда инспираторное или экспираторное давление, создаваемое пациентом, превышает сопротивление пружины. Тренировки дыхательной мускулатуры проходили 3 раза в день по 5 мин каждым тренажером с заданной нагрузкой.

Все занятия проводили в аэробном режиме, что позволило избежать утомления дыхательной и скелетной мускулатуры.

Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография) и легочной диффузионной способности проводили по стандартной методике на аппарате **MasterScreen Body (Erich Jaeger, Германия)** в соответствии с объединенными рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ [9]. Анализировали следующие параметры: форсированную жизненную ем-

кость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковую скорость выдоха (ПСВ), общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем (ООЛ), функциональную остаточную емкость (ФОЕ). Все параметры выражали в процентах должных величин (%долж.), кроме отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, выражаемого в процентах.

Для исследования динамики переносимости физической нагрузки пациентов применяли тест 6-MWT.

Выраженность одышки оценивали с помощью шкал ИИО и ТИО. Во время начального визита измеряли ИИО. Для оценки изменений тяжести одышки по сравнению с исходным уровнем в конце исследования вычисляли ТИО. Каждый из индексов включал в себя три категории нарушений (функциональные нарушения, сложность деятельности и степень усилий). При измерении ИИО каждую категорию оценивали по пятибалльной шкале — от 0 (очень значительные нарушения или отсутствие деятельности/усилий) до 4 (нет нарушений).

Показатель	1-я группа (основная) n = 21	2-я группа (контрольная) n = 18	p
Возраст, лет	61,2 ± 8,2	63,4 ± 10,8	0,675
Пол, М/Ж	19/2	16/2	
Стаж курения, пачко-лет	36,0 ± 10,4	36,8 ± 16,2	0,789
ОФВ ₁ , %долж.	41,9 ± 17,5	44,5 ± 25,5	0,533
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	40,4 ± 8,4	45,9 ± 13,4	0,348
ПСВ, %долж.	42,1 ± 15,0	47,6 ± 29,2	0,431
ФОЕ, %долж.	171,2 ± 28,7	162,2 ± 25,1	0,103
ЖЕЛ, %долж.	83,1 ± 22,6	76,9 ± 18,9	0,0597
ОЕЛ, %долж.	126,9 ± 14,6	121,8 ± 14,8	0,860
ООЛ, %долж.	213,4 ± 49,3	205,1 ± 36,9	0,612
ООЛ/ОЕЛ, %	160,3 ± 30,0	162,5 ± 30,1	0,836
DLCO, %долж.	46,9 ± 29,3	49,3 ± 34,1	0,675
PI _{max} , кПа	64,2 ± 23,3	60,9 ± 27,9	0,885
PE _{max} , кПа	77,5 ± 19,0	79,3 ± 26,4	0,671
6-MWT, м	340,8 ± 133,6	332,4 ± 120,8	0,567
Одышка по шкале MRC, баллы	4,3 ± 0,9	4,0 ± 0,8	0,234
Одышка по шкале ИИО, баллы	3,1 ± 2,2	2,9 ± 2,0	0,143
Исходные нарушения деятельности, баллы	1,0 ± 0,89	0,72 ± 0,23	0,089
Исходная сложность деятельности, баллы	1,0 ± 0,85	1,36 ± 0,27	0,056
Исходная степень усилий, баллы	1,0 ± 0,77	1,0 ± 0,13	0,238

Результаты по категориям суммировали в итоговое значение ИИО — от 0 (очень тяжелая одышка) до 12 (отсутствие одышки). При измерении ТИО каждая категория принимала значение от -3 (сильное ухудшение) до +3 (сильное улучшение), включая 0 (без изменений). Результаты по трем категориям также суммировали, ТИО мог составлять от -9 до +9 [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического программного обеспечения — «Statsoft Statistica, v. 6.0». Рассчитывали средние величины и 95% доверительный интервал (ДИ), для непараметрических показателей — медиану и интерквартильный разброс. Для сравнения данных между группами использовали t-критерий Стьюдента, для непараметрических показателей — критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Спирмена.

Результаты исследований и их обсуждения

В нашем исследовании на фоне применения тренировки скелетной и респираторной мускулатуры отмечено значительное, по сравнению с исходными показателями, увеличение толерантности к физической нагрузке по данным 6-MWT (на 103 м; $p < 0,001$) в отличие от группы, получавшей только медикаментозную терапию (на 20 м; $p < 0,05$) (табл. 2).

Применение методов легочной реабилитации также привело к существенному улучшению как спирометрических показателей (увеличение ОФВ₁ на 9,6%долж., $p < 0,001$; ОФВ₁/ФЖЕЛ — на 5,6%, $p < 0,05$; ПСВ — на 6,0%долж., $p < 0,010$), так и статических легочных объемов и емкостей (снижение ФОЕ на 10,4%долж., $p < 0,001$; ОЕЛ — на 7,6%долж., $p < 0,05$; ООЛ — на 17,5%долж., $p < 0,05$; ООЛ/ОЕЛ — на 16,6%, $p < 0,05$). Выявлено достоверное увеличение диффузионной способности легких (DLCO) на 5,6%долж., $p < 0,05$. В контрольной группе отмечено достоверное улучшение только ЖЕЛ на 5,0%долж., $p < 0,01$ (см. табл. 2).

Увеличение физической активности пациентов на фоне физической тренировки и тренировки дыхательных мышц привело к увеличению силы инспираторной и экспираторной мускулатуры: PI_{max} — на 15,5 кПа ($p < 0,001$), PE_{max} — на 28,0 кПа ($p < 0,001$) (см. табл. 2). В группе, получающей только медикаментозную терапию, данных изменений не наблюдали.

Улучшение функциональных показателей легких, увеличение силы дыхательной мускулатуры и повышение то-

Таблица 2. Изменение вентиляционной способности легких, силы дыхательных мышц, толерантности к физической нагрузке и одышки в основной и контрольной группах

Показатель	1-я группа (основная) n = 21		2-я группа (контрольная) n = 18	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
ОФВ ₁ , %долж.	41,9 ± 17,5	51,5 ± 16,6***	44,5 ± 25,5	45,3 ± 26,7
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	40,4 ± 8,4	46,0 ± 9,4*	45,9 ± 13,4	47,1 ± 14,2
ПСВ, %долж.	42,1 ± 15,0	48,2 ± 13,3**	47,6 ± 29,2	48,8 ± 30,3
ФОЕ, %долж.	171,2 ± 28,7	160,8 ± 28,0***	162,2 ± 25,1	163,8 ± 25,5
ЖЕЛ, %долж.	83,1 ± 22,6	86,0 ± 30,7	76,9 ± 18,9	81,9 ± 22,7**
ОЕЛ, %долж.	126,9 ± 14,6	119,3 ± 12,4*	121,8 ± 14,8	123,7 ± 17,5
ООЛ, %долж.	213,4 ± 49,3	195,9 ± 44,8*	205,1 ± 36,9	197,3 ± 30,4
ООЛ/ОЕЛ, %	160,3 ± 30,0	143,7 ± 17,7*	162,5 ± 30,1	159,6 ± 28,2
DLCO, %долж.	46,9 ± 29,3	52,5 ± 30,6*	49,3 ± 34,1	49,5 ± 34,4
PI _{max} , кПа	64,2 ± 23,3	79,7 ± 25,6***	60,9 ± 27,9	60,4 ± 26,8
PE _{max} , кПа	77,5 ± 19,0	105,5 ± 22,7***	79,3 ± 26,4	87,0 ± 32,8
6-MWT, м	340,8 ± 133,6	443,8 ± 148,7***	332,4 ± 120,8	352,8 ± 136,5*
Одышка по шкале MRC, баллы	4,3 ± 0,9	2,8 ± 0,7***	4,0 ± 0,8	3,5 ± 0,5

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим показателем 1-го визита

лерантности к физической нагрузке оказали значительное влияние на уменьшение одышки в группе с физической тренировкой. По шкале MRC выявлено уменьшение одышки на 1,5 балла ($p < 0,001$), что для данной группы больных является очень существенным результатом (см. табл. 2). Исходный уровень одышки по шкале ИИО в двух группах оценивали примерно в 3 балла (3,1 балла в основной группе и 2,9 балла — в контрольной), что соответствует значительно выраженной одышке.

На фоне применения методов легочной реабилитации выявлено уменьшение одышки по общей сумме баллов ТИО на 3,3 балла, тогда как в группе контроля — только на 1,4 балла ($p < 0,009$). При оценке ТИО по каждому из критериев отмечено уменьшение одышки более чем на 1 балл в группе с физической тренировкой. Так, у больных в основной группе зафиксировано достоверное улучшение в изменениях нарушения деятельности (1,0 балла), позволяющее вернуться к повседневной деятельности, возросли сложность деятельности (1,25 балла), что дает возможность больным расширить физическую нагрузку, и степень усилий (1,06 балла), т.е. пациентам стали доступны действия, требующие заметно больших усилий, чем повседневная нагрузка. В контрольной группе на фоне медикаментозной терапии отмечено достоверное изменение степени усилий, сопоставимое с показателями основной группы (табл. 3).

Улучшение функциональных показателей легких, включая гиперинфляцию и силу дыхательной мускулатуры, без сомнения, связаны с тренировкой инспираторной и экспираторной мускулатуры на фоне применения ДТ.

Тренировка скелетной мускулатуры улучшает толерантность к физической нагрузке по данным теста 6-MWT. Совместная тренировка скелетной и дыхательной мускулатуры приводит к значительному уменьшению одышки по шкалам MRC и ИИО/ТИО, в отличие от группы с только медикаментозной терапией. Однако такой критерий шкалы ТИО, как степень усилий, в двух группах снизился одинаково, что говорит о затруднении для больных ХОБЛ переносить большие нагрузки, несмотря на тренировки. Возможно, более длительный, чем месяц, период физической тренировки позволит улучшить данный показатель.

Заключение

Оценка одышки, как одного из основных клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких, крайне важна для характеристики тяжести больного. Поэтому применение шкалы исходного и транзитного индекса одышки, благодаря своим критериям, позволяет оценить одышку с

Показатель	1-я группа (основная) $n = 21$	2-я группа (контрольная) $n = 18$	p
Одышка по шкале ТИО, баллы	$3,3 \pm 2,3$	$1,4 \pm 0,9$	0,009
Изменения нарушения деятельности, баллы	$1,0 \pm 0,81^*$	$0,09 \pm 0,34$	0,003
Изменения сложности деятельности, баллы	$1,25 \pm 0,68^{**}$	$0,27 \pm 0,27$	0,006
Изменения степени усилий, баллы	$1,06 \pm 0,77^*$	$1,02 \pm 0,33^*$	0,05

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ при сравнении показателей 1-го и 2-го визитов

различных сторон жизнедеятельности больных и очень важно для понимания здравоохранительных инициатив у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Применение такого метода легочной реабилитации как физическая тренировка с совместной тренировкой дыхательных мышц при помощи дыхательных тренажеров позволяет влиять на толерантность к физической нагрузке, функциональные легочные показатели, паттерн дыхания и за счет этого значительно уменьшить тяжесть одышки по разным аспектам жизнедеятельности больных хронической обструктивной болезнью легких.

Литература

1. Celli B.R., MacNee W., Agusti A.G. et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. 2004. V.23. P.932–946.
2. Parker C.M., Voduc N., Aaron S.D. et al. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbation of COPD // Eur. Respir. J. 2005. V.26. №3. P.420–428.
3. Buck M., Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants // EMBO J. 1996. V.15. P.1753–1765.
4. Marchand E., Decramer M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Chest Med. 2000. V.21. №4. P.679–692.
5. Hill K., Jenkins S., Hillman D. et al. Dyspnoea in COPD: can inspiratory muscle training help? // Aust J Physiother. 2004. V.50. №1. P.169–180.
6. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K., Feinstein A.R. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes // Chest. 1984. V.85. P.751–758.
7. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.—СПб.: БИНОМ—Невский диалект, 1999. С.267–271, 284.
8. ANS statement: guidelines for the six-minute walk test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V.166. P.111–117.
9. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J. 2005. V.26. P.511–522.

Информация об авторах:

Белевский Андрей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32/4
Телефон: (495) 465-7415
E-mail: pulmobas@yandex.ru

Новиков Юрий Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32/4
Телефон: (495) 465-7415
E-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Авдеев Сергей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32/4
Телефон: (495) 465-5264
E-mail: serg_avdeev@list.ru

Черняк Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института пульмонологии
Адрес: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32/4
Телефон: (495) 465-5384
E-mail: achi2000@mail.ru

Новые подходы к количественной обработке результатов позитронной эмиссионной томографии с [¹⁸F]фтордезоксиглюкозой у пациентов с различными заболеваниями бронхолегочной системы

М.С.Тлостанова¹, П.К.Яблонский^{2,5}, В.Г.Пищик^{4,5}, Е.В.Левченко³, А.О.Аветисян², А.С.Петров⁵

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург (директор — акад. РАМН, проф. А.М.Гранов);

²Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии (директор — проф. П.К.Яблонский);

³НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, Санкт-Петербург (директор — проф. А.М.Беляев);

⁴Клиническая больница № 122 им. Л.Г.Соколова, Санкт-Петербург (главный врач — Я.А.Накатис);

⁵Санкт-Петербургский государственный университет (ректор — проф. Н.М.Кропачев)

Цель исследования — изучение диагностической эффективности позитронной эмиссионной томографии с [¹⁸F]фтордезоксиглюкозой у пациентов с различными заболеваниями бронхолегочной системы с учетом размеров патологического образования и уровня метаболической активности. Проведен ретроспективный анализ данных 615 больных с очаговыми или инфильтративными изменениями в легких. У 443 из 615 больных с очаговым гиперметаболизмом глюкозы измерен максимальный уровень стандартизованного показателя захвата (Standardized Uptake Value — SUV). Предложен новый способ расчета пороговых значений SUV в зависимости от размера патологического образования. С учетом размера выявленного очага вычислены чувствительность, специфичность, отрицательное и положительное прогностические значения метода. Установлено, что в интервале значений SUV от 1,9 до 4,3 может быть получено наибольшее число ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В зависимости от величины SUV методом построения классификационных деревьев определены уровни метаболической активности, при которых частота выявления рака легкого наиболее высока.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, [¹⁸F]фтордезоксиглюкоза, [¹⁸F]ФДГ, рак легкого, пороговые значения SUV

The New Approaches to Quantitative Analysis of Positron Emission Tomography with [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose Data in Patients with Various Diseases of the Bronchopulmonary System

M.S.Tlostanova¹, P.K.Yablonsky^{2,5}, V.G.Pishchik^{4,5}, E.V.Levchenko³, A.O.Avetisyan², A.S.Petrov⁵

¹The Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg (Director — Acad of RAMS, Prof. A.M.Granov);

²Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, (Director — Prof. P.K.Yablonsky);

³N.N.Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg (Director — Prof. A.M.Belyaev);

⁴L.G.Sokolov Clinical Hospital № 122, Saint-Petersburg (Chief Doctor — Ya.A.Nakatis);

⁵Saint-Petersburg State University (Rector — Prof. N.M.Kropachev)

The aim of the investigation was to study the efficiency of positron emission tomography with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose in diagnosis of various bronchopulmonary diseases taking into account the mass size of a pathological formation and the level of metabolic activity. A retrospective analysis of 615 patients with focal or infiltrative changes in the lungs was performed. The maximum level of Standardized Uptake Value (SUV) was measured in 443 of 615 patients with focal glucose hypermetabolism uptake. There was proposed the new method of calculating the SUV threshold depending on the size of the pathological formation. On the basis of the size of the pathological formation the new method of SUV threshold calculating was proposed depending on the mass size. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the method were calculated taking into account the mass size. The greatest number of false-positive and false-negative results was obtained in the SUV range from 1.9 to 4.3. The optimal SUV threshold for lung cancer revelation was defined by trees classification method.

Key words: positron emission tomography, [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose, [¹⁸F]FDG, lung cancer, SUV threshold

В последнее десятилетие вследствие непрерывного совершенствования методов лучевой диагностики происходит постоянная корректировка в алгоритмах неинвазивного обследования больных с заболеваниями легких. Все чаще как в зарубежных, так и в российских клиниках при подозрении на рак легкого (РЛ), наряду с обязательной рентгеновской компьютерной томографией, применяют позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ) с [¹⁸F]фтордезоксиглюкозой ([¹⁸F]ФДГ). По мнению большинства авторов, к главным преимуществам ПЭТ относится не только возможность выявления метаболически активного патологического процесса в легком, но и высокая диагностическая точность метода в дифференциальной диагностике РЛ и большинства доброкачественных опухолей [1–4]. При этом существенным недостатком использования неспецифического радиофармпрепарата [¹⁸F]ФДГ при выполнении ПЭТ остается отсутствие патогномичных признаков РЛ и воспалительных заболеваний. К сожалению, как РЛ, так и некоторые воспалительные заболевания могут сопровождаться гиперфиксацией [¹⁸F]ФДГ. Результаты многочисленных исследований, посвященных этой проблеме, свидетельствуют о том, что наиболее распространенным дифференциально-диагностическим критерием РЛ при ПЭТ является уровень стандартизованного показателя захвата (Standardized Uptake Value — SUV) более 2,5 [5–7].

В данной работе проанализирована информативность ПЭТ с [¹⁸F]ФДГ в выявлении РЛ при использовании общепринятого порогового SUV $\geq 2,5$, а также предложены новые подходы к количественной обработке полученных результатов для повышения эффективности метода в разграничении опухолевого и воспалительных процессов.

Материал и методы

В основу исследования положены результаты ретроспективного анализа данных ПЭТ с [¹⁸F]ФДГ 615 больных с различными заболеваниями легких, которые были получены в период 2005–2012 гг. на базе РНЦ РХТ при непосредственном участии нескольких торакальных клиник г. Санкт-Петербурга. Распределение больных в зависимости от морфологического диагноза представлено в табл. 1.

ПЭТ во всех случаях проводилась по стандартной программе через 100–120 мин после внутривенного введения радиофармпрепарата и заключалась в сканировании шеи, грудной клетки, брюшной полости, таза. Количественная обработка полученных результатов включала определение наибольшего сцинтиграфического размера патологического очага и вычисление SUV.

Помимо ПЭТ в алгоритм комплексного обследования больных были включены бактериологическое исследование мокроты или промывных вод бронхов, проведение диаскинтеста, серологических реакций и полимеразной

цепной реакции для выявления антигенов компонентов плазмы крови и ДНК микобактерии туберкулеза, а также выполнение фибробронхоскопии, рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки. Для установления морфологического диагноза использовали различные способы забора гистологического материала. В случаях, когда патологическое образование располагалось вблизи крупных бронхов, проводили чрезбронхиальную биопсию. При этом в 23,5% случаев гистологический материал оказался малоинформативным. Трансторакальную биопсию легких выполняли при субплевральном расположении образований. При этом у 11,3% больных полученный материал был признан неинформативным. При невозможности исключения злокачественного процесса больным с периферическим расположением инфильтрата и небольшим (менее 2,0 см) размером патологического очага с лечебно-диагностической целью проведены оперативные вмешательства со срочным гистологическим исследованием. В случаях подтверждения РЛ объем операции был расширен до радикального. Пациентам с пневмонией диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных, которые оценивали в динамике на фоне антибактериальной терапии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета «MedCalc 11.0.1 for Windows», при этом использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего арифметического (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также определение частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от диагноза ($n = 615$)

Диагноз	Число больных
Злокачественные опухоли ($n = 309$)	
Плоскоклеточный рак	144
Аденокарцинома	111
Бронхиолоальвеолярный рак	15
Мелкоклеточный рак	19
Крупноклеточный рак	5
Мукоэпидермоидный рак	2
Диморфный рак	4
Типичный карциноид	8
Базалоидная карцинома	1
Доброкачественные опухоли ($n = 156$)	
Гамартома	150
Ангиолейомиома	1
Ангиоперицитомы	1
Невринома	4
Неопухольевые заболевания ($n = 150$)	
Различные клинические формы туберкулеза	89
Пневмосклероз (посттуберкулезный)	30
Острая пневмония	4
Хроническая (карнифицирующая) пневмония, гранулематоз Вегенера	8
Альвеолит	8
Саркоидоз	7
Тромбоз мелких ветвей легочной артерии	1
Грибковое поражение, эхинококковая киста	2
Гиперплазия внутрилегочного узла	1

Для корреспонденции:

Тлостанова Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радиоизотопной позитронной эмиссионной томографии, старший научный сотрудник отдела магнитно-резонансной и компьютерной томографии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70
Телефон: (812) 596-6649
E-mail: lipex69@yandex.ru

Статья поступила 05.09.2012, принята к печати 31.10.2012

факторных влияний) принимали равным 0,05. Чувствительность, специфичность, диагностическая точность (ДТ), положительное и отрицательное прогностические значения (ППЗ, ОПЗ) метода определялись с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) характеристических кривых. При этом точками отсечения (cut-off value) или числовыми классификаторами были пороговые показатели SUV.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении ПЭТ патологическое накопление [¹⁸F]ФДГ было зарегистрировано у 305 из 309 больных злокачественными опухолями. В 4 случаях у пациентов с карциноидами были получены ложноотрицательные результаты, которые, по-видимому, были обусловлены низкой степенью злокачественности опухолевых клеток. В группе больных с доброкачественными опухолями легких повышенное накопление радиофармпрепарата было обнаружено лишь в 1 из 156 случаев — у пациентки с доброкачественной ангиолейомиомой, характеризующейся высоким пролиферативным индексом опухолевых клеток. У пациентов с неопухолевыми заболеваниями патологический захват радиофармпрепарата был выявлен в 137 из 150 случаев.

В табл. 2 представлены средние значения SUV у больных РЛ и воспалительными бронхолегочными заболеваниями, рассчитанные в группах с наибольшим количеством наблюдений.

Сравнительный анализ значений SUV в группе больных РЛ выявил достоверно более высокий уровень метаболической активности при плоскоклеточной карциноме ($p < 0,05$). Среди пациентов с воспалительными заболеваниями максимальные значения SUV зарегистрированы при туберкулезе, саркоидозе, гранулематозе Вегенера и карнифицирующих пневмониях. Сопоставление стандартизированных показателей захвата при различных морфологических типах РЛ и воспалительных заболеваниях во всех случаях выявило статистически значимые различия в пользу злокачественных опухолей ($p < 0,05$).

Сопоставление зарегистрированной нами метаболической активности в выявленных патологических очагах и общепринятого порогового критерия SUV $\geq 2,5$ показало, что у больных РЛ в 280 из 305 случаев стандартизированный показатель захвата радиофармпрепарата превышал указанное значение. В то же время у 25 больных РЛ уровни SUV были ниже заданного показателя, что привело к по-

лучению ложноотрицательных результатов. В группе пациентов с неопухолевыми заболеваниями в 66 из 137 случаев уровень метаболической активности, так же как и у большинства больных РЛ, был выше 2,5. Основную группу среди этих больных составили пациенты с различными заболеваниями легких, сопровождающимися гранулематозным воспалением. Лишь у пациентов с пневмосклерозом уровни SUV во всех случаях не превышали пороговое значение 2,5. Проведенный анализ морфологической картины ложноположительных и ложноотрицательных результатов позволил установить интервал наиболее трудно классифицируемых, перекрестных значений SUV, встречающихся как при РЛ, так и при неопухолевых заболеваниях. Именно в диапазоне SUV от 1,9 до 4,3 нами были получены ошибочные данные с наибольшей частотой в обеих исследуемых группах. Это объясняет низкие показатели диагностической эффективности ПЭТ, полученные нами при использовании общепринятого порогового значения SUV $\geq 2,5$. Так, чувствительность ПЭТ в нашем исследовании составила 91,8%, специфичность не превысила 52,2%, ДТ — 79,5%, ППЗ — 80,9%, ОПЗ — 74,2% ($p < 0,001$).

Обобщая изложенные результаты, хотелось бы отметить, что в условиях, когда средний уровень захвата [¹⁸F]ФДГ при туберкулезе, гранулематозе Вегенера, альвеолитах и других часто встречающихся неопухолевых заболеваниях легких значительно превышает заявленное пороговое значение SUV $\geq 2,5$, дифференциальная диагностика с использованием универсального критерия представляется не корректной. Применение данного уровня отсечки, по нашим данным, является эффективным лишь в случаях разграничения пневмосклероза и РЛ.

Одним из способов повышения дифференциально-диагностических возможностей метода может быть использование значений SUV в качестве категориальных предикторных переменных. В основу предлагаемого нами способа легли результаты проведенного статистического анализа, который позволил установить прямую сильную статистическую взаимосвязь между уровнями SUV и частотой выявления онкологической патологии ($r = 0,82$, $p < 0,001$). Путем построения «классификационного дерева», позволяющего определять принадлежность наблюдений к тому или иному классу, нами были установлены пороговые уровни SUV, при которых частота диагностики РЛ наиболее высока. Анализ рисков выявления онкологической патологии в сформированных группах проводили по сравнению с группой благоприятного интервала, в которую вошли больные со значениями SUV $\leq 1,9$ (табл. 3).

Приведенные в табл. 3 данные убедительно демонстрируют рост частоты онкологической патологии в исследуемых группах при уровнях SUV, превышающих значения, вошед-

Морфологический диагноз	SUV ($M \pm m$)
Злокачественные опухоли	
Плоскоклеточный рак, $n = 144$	9,80 \pm 0,50
Аденокарцинома, $n = 111$	8,20 \pm 0,62
Бронхиолоальвеолярный рак, $n = 15$	4,65 \pm 0,72
Мелкоклеточный рак, $n = 19$	8,68 \pm 1,93
Воспалительные заболевания	
Туберкулез, $n = 89$	4,01 \pm 0,22
Пневмосклероз, $n = 30$	1,40 \pm 0,06
Карнифицирующая пневмония, гранулематоз Вегенера, $n = 8$	3,96 \pm 0,45
Саркоидоз, $n = 7$	3,13 \pm 0,25
Альвеолит, $n = 8$	3,41 \pm 0,11

Интервал пороговых значений SUV	Отношение рисков обнаружения РЛ по сравнению с группой благоприятного интервала
$\leq 1,9$	1,0
2,0–2,5	5,84
2,6–4,3	8,97
4,4–6,2	24,50
$\geq 7,0$	141,30

Таблица 4. Эффективность ПЭТ с [¹⁸F]ФДГ в диагностике РЛ при использовании пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от размеров очагов

Размер очага, см	Пороговое значение SUV	Чувствительность, %	Специфичность, %	ДТ, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
≤2	≥2,9	77,6	74,4	76,2	80,4	71,1
2,1–3,5	≥4,3	75,5	88,6	79,2	94,3	59,1
3,6–5,0	≥5,25	74,6	85,7	76,5	96,4	40,0
≥5,1	≥8,5	72,7	89,2	78,6	92,3	64,7

шие в благоприятный интервал. Следует подчеркнуть, что частота выявления РЛ при общепринятых пороговых значениях SUV от 2,0 до 2,5, по нашим данным, возрастает в 5,84 раза по сравнению с группой благоприятного интервала. При пороговом значении SUV более 7,0 риск злокачественного новообразования увеличивается в 141,3 раза.

Другим способом повышения эффективности ПЭТ с [¹⁸F]ФДГ в дифференциальной диагностике заболеваний легких является использование пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от размера очагов. Некоторые авторы указывают на имеющуюся статистическую взаимосвязь между значениями SUV и размером патологических очагов [8, 9]. По нашим данным, коэффициент корреляции между указанными параметрами у больных РЛ составил 0,41, у пациентов с воспалительными заболеваниями — 0,21 ($p < 0,001$). В табл. 3 представлены показатели диагностической эффективности ПЭТ с [¹⁸F]ФДГ в выявлении РЛ при использовании пороговых значений SUV, рассчитанных в зависимости от сцинтиграфических размеров очагов.

Из табл. 4 видно, что ранжирование данных в зависимости от размера патологических очагов привело к снижению чувствительности ПЭТ с 91,8 (при общепринятом SUV ≥2,5) до 72,7% (при SUV ≥8,5). В то же время повышение минимального значения порогового уровня SUV с 2,5 до 2,9 и выше обеспечило значимое увеличение показателя специфичности с 52,2 до 89,2% (при SUV ≥8,5).

Таким образом, оптимальный выбор пороговых значений SUV, осуществляемый с учетом размера и интенсивности зарегистрированного метаболического процесса, позволяет существенно повысить эффективность ПЭТ с [¹⁸F]ФДГ в дифференциальной диагностике различных заболеваний бронхолегочной системы. Использование предикторного значения показателя SUV даст возможность в ряде случаев отказаться от длительного рентгенологического наблюдения за больным и послужит дополнительным аргументом для проведения инвазивной диагностики.

Литература

1. Chun E.J., Lee H.J., Kang W.J. et al. Differentiation between malignancy and inflammation in pulmonary ground-glass nodules: The feasibility of integrated (18)F-FDG PET/CT // *Lung Cancer*. 2009. V. 65 (2). P.180–186.
2. Mavi A., Lakhani P., Zhuang H. et al. Fluorodeoxyglucose-PET in characterizing solitary pulmonary nodules, assessing pleural diseases, and the initial staging, restaging, therapy planning, and monitoring response of lung cancer // *Radiol Clin North Am*. 2005. V.43 (1). P.1–21.

3. Barger R.L. Jr, Nandalur K.R. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis // *Acad Radiol*. 2012. V.19 (2). P.153–158.
4. Li Y., Su M., Kuang A., Tian R. The value of 18F-FDG PET/KT in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules in areas with a high incidence of tuberculosis // *Ann Nucl Med*. 2011. V.25 (10). P.804–811.
5. Hashimoto Y., Tsujikawa T., Kondo C. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5 // *Eur J Nucl Med*. 2006 Mar. V.47 (3). P.426–431.
6. Chen C., Lee B., Yao W. Dual-phase 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5 // *AJR*. 2008 Aug. V.191 (2). P.475–479.
7. Macdonald K., Searle J., Lyburn I. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5 // *Clin Radiol*. 2011 Mar. V.66 (3). P.244–250.
8. Khalaf M., Abdel-Nabi H., Baker J. et al. Relation between nodule size and 18F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules // *J Hematol Oncol*. 2008 Sep. V.22 (1). P.13.
9. Hatt M., Cheze-le Rest C., van Baardwijk A. Impact of tumor size uptake heterogeneity in 18F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation // *J Nucl Med*. 2011 Nov. V.52 (11). P.1690–1697.

Информация об авторах:

Яблонский Петр Казимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
Адрес: 193036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2/4, корп. 4
Телефон: (812) 579-2554
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Пищик Вадим Григорьевич, доктор медицинских наук, врач-хирург, руководитель центра торакальной хирургии Клинической больницы № 122 им. Л.Г.Соколова, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
Адрес: 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4
Телефон: (812) 558-8745
E-mail: vadim.pischik@mail.ru

Левченко Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68
Телефон: (812) 596-6645
E-mail: onco.lev@gmail.com

Аветисян Армен Оникович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-хирург, заведующий отделением торакальной хирургии и дифференциальной диагностики НИИ фтизиопульмонологии
Адрес: 193036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, 2, корп. 4
Телефон: (812) 579-2222
E-mail: avetisyan.armen7@gmail.com

Петров Андрей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета
Адрес: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 21-я линия, 8А
Телефон: (812) 591-8295
E-mail: petrov15@mail.ru

Эффективность применения комбинированного перевязочного материала, приготовленного с использованием гидроальгинатных и покрытых серебром волокон, в лечении пациентов с атопическим дерматитом

А.В.Кузовова¹, Б.А.Ефимов², Е.В.Кулагина², Н.Г.Короткий¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Н.Г.Короткий);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра микробиологии и вирусологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Л.И.Кафарская)

Цель исследования — изучение клинических и лабораторных показателей, включая оценку уровня обсемененности кожи *S. aureus*, у 25 детей, страдающих атопическим дерматитом, до и после применения комбинированных повязок, приготовленных с применением гидроальгинатных и покрытых серебром волокон. Индекс SCORAD до лечения в среднем составил $34,4 \pm 4,0$. *S. aureus* были обнаружены у 18 (72%) пациентов в средней концентрации $4,3 \pm 0,4$ КОЕ/см². Больным на поверхность пораженной кожи накладывали повязки «Silvercel» (Johnson & Johnson, США) на 7 сут. По истечении этого срока повторяли микробиологическое исследование. После лечения *S. aureus* были обнаружены только у 8 пациентов. При этом показатель обсемененности кожи *S. aureus* составил $2,3 \pm 0,2$ КОЕ/см² ($p < 0,05$). У всех детей была хорошая переносимость лечения. У 20 (80%) больных отмечено улучшение кожного процесса. SCORAD после лечения составил $20,35 \pm 8,5$ ($p < 0,05$). Положительная динамика клинических и лабораторных показателей позволяет заключить, что данный подход является эффективным и безопасным методом терапии атопического дерматита, отягощенного бактериальной инфекцией.

Ключевые слова: атопический дерматит, *S. aureus*, этиотропная терапия, альгинатные повязки, покрытые серебром волокна

Assessment of Efficacy of Composite Dressing Manufactured from Hydroalginate and Silver-Coated Fibers in Treatment of Patients with Atopic Dermatitis

A.V.Kuzovova¹, B.A.Efimov², E.V.Kulagina², N.G.Korotkiy¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Dermatology and Venereology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. N.G.Korotkiy);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Microbiology and Virology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. L.I.Kafarskaya)

The aim of the research was studying of the clinical and laboratory parameters, including the assessment of a level of skin contamination with *S. aureus* in 25 children with atopic dermatitis, before and after the use of composite dressings manufactured from hydroalginate and silver-coated fibers. The SCORAD index before the treatment was, on average, 34.4 ± 4.0 . *S. aureus* was detected in 18 children (72%) with a mean concentration of 4.3 ± 4.0 CFU/cm². Patients' affected skin areas were covered with Silvercel dressings (Johnson & Johnson) for 7 days. A microbiological test was repeated thereafter. *S. aureus* was detected only in 8 patients after the treatment, the level of skin contamination with *S. aureus* being 2.3 ± 0.2 CFU/cm² ($p < 0.05$). The treatment was well-tolerated by all children. Twenty patients (80%) had an improvement of their skin condition. The SCORAD index after the treatment was 20.35 ± 8.5 ($p < 0.05$). Positive changes in clinical and laboratory parameters allows to conclude that this approach is effective and safe in treatment for atopic dermatitis aggravated by a bacterial infection.

Key words: atopic dermatitis, *S. aureus*, causal treatment, alginate dressings, silver-coated fibers

Атопический дерматит (АД) — многофакторное хроническое аллергическое заболевание всего организма с преимущественным поражением кожи, характеризуется возрастными особенностями течения патологического процесса и выраженной генетической предрасположенностью. На

сегодняшний день проблема атопического дерматита чрезвычайно актуальна не только для дерматологии, но и для медицинской науки в целом в связи с высокой распространенностью и неуклонным ростом частоты встречаемости данного заболевания. Так, например, по данным проведенного

недавно статистического исследования, заболеваемость atopическим дерматитом в Московской области в 2008 г., по сравнению с 1999 г., выросла у детей 0–14 лет и подростков 15–17 лет на 35 и 27% соответственно [1].

Распространенность atopического дерматита среди детей индустриально развитых стран колеблется от 10 до 30% [2]. В общей структуре аллергических заболеваний у детей доля atopического дерматита составляет 50–70%, причем у детей первого года жизни достигает 90% всей аллергической патологии. В России и странах СНГ распространенность АД у детей колеблется от 5,2 до 15,5% [3].

Факторы, провоцирующие возникновение и обострение АД, принято разделять на две группы. К 1-й группе относят специфические факторы, такие как пищевые и аэроаллергены, а также аллергены некоторых бактерий и грибов. Пищевая аллергия играет одну из ключевых ролей в развитии АД. Наибольшее значение имеют аллергены молочных продуктов, рыбы, злаков. Повторяющееся воздействие пищевых аллергенов провоцирует возникновение воспаления и зуда, вызывающих эксфолиацию с последующим формированием лихенифицирующего повреждения кожи. У детей старшего возраста и взрослых ведущую роль в патогенезе atopического дерматита играют аэроаллергены. Ко 2-й группе относят неспецифические триггерные факторы, провоцирующие обострения АД. Такими факторами могут быть раздражители (табачный дым, одежда из шерсти, детергенты), климатические факторы (холодное время года, смена климата), психоэмоциональное состояние [2, 4].

Один из триггерных факторов, запускающих каскад иммунологических реакций при АД, — это воздействие микроорганизмов, колонизирующих кожные покровы. Так, многочисленные исследования показали, что бактериальная колонизация кожи *Staphylococcus aureus*, является характерной чертой atopического дерматита с корреляцией между количеством бактерий на коже и тяжестью течения заболевания [5, 6]. Кроме того, антибактериальная терапия приводит к улучшению течения заболевания, что также подтверждает причинно-следственную связь между параметрами микробной колонизации кожи и тяжестью течения заболевания.

В последние годы происходит интенсивное изучение терапевтической активности различных лекарственных препаратов, включающих в свой состав ионы серебра, а также тканевых изделий, приготовленных с использованием покрытых серебром или его солями волокон. В частности, исследуют их влияние на параметры, характеризующие течение патологического процесса у больных atopическим дерматитом или процессы заживления ран в хирургии [7–9].

Антибактериальная активность серебра хорошо известна, так же как и низкая частота возникновения побочных эффектов при его применении. Противомикробный механизм действия серебра пока до конца не раскрыт. Однако проведенные ранее исследования показывают, что под действием ионов серебра происходит выраженное изменение морфологии бактериаль-

ных клеток. Так, при воздействии на бактерии нитрата серебра у них наблюдали отслоение цитоплазматической мембраны от клеточной стенки. При электронной микроскопии в центре клеток была обнаружена обширная электронопрозрачная область, содержащая конденсированные молекулы ДНК. Наличие элементов серебра и серы в электроноплотных гранулах и цитоплазме, выявленных путем рентгеновского микроанализа, позволило предположить, что антибактериальное действие серебра связано с нарушением процесса репликации ДНК и инактивацией ионами серебра клеточных белков [10, 11]. Это дает основание полагать, что использование тканей, в состав которых входит серебро, может стать новым эффективным способом терапевтического воздействия при лечении atopического дерматита, так как имеет два неоспоримых преимущества, а именно: обладает широким спектром противомикробной активности и в то же время низкой степенью лекарственной устойчивости со стороны бактериальных агентов [12].

В нашем исследовании мы изучали клинические и лабораторные показатели, характеризующие состояние кожи у детей, страдающих atopическим дерматитом, при наложении на пораженные участки кожи повязок «Silvercel» (Johnson & Johnson, США). Эти повязки приготовлены из нетканого материала, состоящего из гидроалгинатных волокон и волокон карбоксиметилцеллюлозы с добавлением нейлоновых волокон, покрытых серебром.

Опыт применения этих повязок в лечении ран показал, что они обладают выраженными абсорбирующими и бактерицидными свойствами за счет наличия гидроалгинатных волокон и высвобождения ионов серебра. Отмечено терапевтическое действие повязок в течение продолжительного времени, кроме того, они не окрашивают кожу, имеют легко уловимый запах и просты в применении (их легко накладывать и снимать). Ранее полученный опыт применения подобных повязок при ведении хирургических больных показал, что они не вызывают болевых ощущений у пациентов при замене и снижают болевой синдром [7]. В связи с этим целью нашей работы было изучение клинической и лабораторной эффективности применения перевязочного материала, приготовленного с использованием гидроалгинатных и покрытых серебром волокон, в качестве этиотропной терапии atopического дерматита у детей. Насколько нам известно, изучение эффективности использования комбинированных повязок, состоящих из гидроалгинатных и покрытых серебром волокон в лечении atopического дерматита, сопровождаемого контаминацией кожных покровов пациентов *S. aureus*, ранее не проводили.

Пациенты и методы

Под наблюдением в Российской детской клинической больнице (Москва) в отделении дерматологии и аллергологии находились 28 детей (12 мальчиков и 16 девочек), страдающих АД легкой и средней степени тяжести. Возраст больных детей составлял от 1,2 года до 17 лет (средний возраст — 7,6 года), количество обострений основного заболевания (atopический дерматит) в анамнезе — 2–3 раза в год. Обострения заболевания в большинстве случаев были связаны с нарушениями в питании, реже со стрессами (2 человека), у одного пациента возможные причины обострений установлены не были. Суммарная продолжительность обострений АД в год в среднем составляла 2–3 нед. У всех пациентов были родственники 1-й степени родства с atopическими заболеваниями. У трех на-

Для корреспонденции:

Короткий Николай Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр-т, 117
Телефон: (495) 936-9016

Статья поступила 13.07.2012, принята к печати 31.10.2012

блюдаемых детей в анамнезе отмечены сопутствующие аллергические заболевания — аллергический ринит (один ребенок) и бронхиальная астма (двое детей).

Для объективной оценки степени тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии у наблюдаемых детей мы использовали индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [13]. Данный коэффициент объединяет показатели, характеризующие площадь поражения кожи, степень выраженности объективных (эритема, образование папул/везикул, мокнутие, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи) и субъективных (зуд кожи, нарушение сна) симптомов. Используя индекс SCORAD (kS), оценивали степень тяжести кожного процесса у каждого обследуемого ребенка: при kS не более 20 — легкая степень; при kS более 20, но не более 40 — средняя степень; при kS более 40 — тяжелая степень заболевания [13].

Материалом для бактериологического исследования были смывы с 1 см² пораженных участков кожи обследуемых. Тампоны со смывами помещали в транспортные пробирки, содержащие 2 мл стерильного физиологического раствора. Выделение стафилококков из образцов кожных смывов до и после лечения проводили в микробиологической лаборатории на селективной среде *Staphylococcus agar* (Difco, США). После посева чашки Петри инкубировали в течение 48 ч при температуре 37 °С. Морфологию микроорганизмов изучали микроскопией мазков, окрашенных по Граму. Определение родовой и видовой принадлежности выделенных микроорганизмов проводили на основании изучения каталазной активности и теста на плазмокоагуляцию. Для биохимической идентификации использовали тест-систему «API-20 Staph» (API-system, Франция).

Все пациенты получали комплексную терапию АД, включавшую назначение индивидуальной элиминационной диеты, антигистаминных препаратов. В качестве наружного противовоспалительного лечения патологического процесса были использованы повязки «Silvercel» (Johnson & Johnson, США), которые накладывали на сгибательные поверхности локтевых и/или коленных суставов на 7 дней. До и после наложения повязок проводили микробиологическое исследование смыва с пораженного участка кожи.

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами с использованием однофакторного дисперсионного анализа и *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При осмотре у всех пациентов патологический процесс был локализован симметрично на коже сгибательной поверхности локтевых и/или коленных суставов. Высыпания были представлены папулами на эритематозно-инфильтративном фоне, эксфолиациями, покрытыми серозно-геморрагическими корочками, лихенификацией. Больных беспокоили зуд, нарушение сна. Таким образом, данные анамнеза и клинические наблюдения позволили сделать заключение о средне-тяжелом течении АД у обследованных детей. Среднее значение индекса SCORAD составило $34,4 \pm 4,0$.

Проведенные бактериологические исследования показали, что участки пораженной кожи детей, страдающих atopическим дерматитом, были колонизированы *S. aureus* у 21 (75%) из 28 пациентов. Количественный уровень *S. aureus* у этих детей в среднем составлял $4,3 \pm 0,4$ КОЕ/см² кожной

поверхности. Таким образом, микробиологическое исследование смывов, полученных с пораженных участков кожи 21 больного atopическим дерматитом, служило основанием для наружного применения у них испытуемого перевязочного материала.

Во время лечения два пациента были исключены из исследования в течение 1-х суток из-за механических повреждений повязок. Кроме того, одному ребенку отменили использование повязок по прошествии двух дней в связи с усилением клинических проявлений atopического дерматита. У остальных 18 детей на 3–4 день после наложения повязок наблюдали уменьшение зуда и нормализацию сна. В дальнейшем по завершении лечения (на 7-й день) и снятия повязок у детей на коже патологический процесс практически полностью разрешился, что выражалось в исчезновении папул, эритемы, эксфолиаций, лихенификации. Однако у больных наблюдали гиперемию и легкую сухость кожи. При оценке индекса SCORAD после лечения отмечено снижение его среднего значения до $20,3 \pm 8,5$, что свидетельствовало о значительном улучшении после проведенного лечения ($p < 0,05$) и было расценено как легкая степень течения АД. Бактериологическое исследование показало, что после завершения лечения *S. aureus* на коже были обнаружены только у 8 из 18 пациентов ($p < 0,05$). При этом среднее количество *S. aureus* у этих пациентов составило $2,3 \pm 0,2$ КОЕ/см², что также было статистически ниже показателя до лечения ($p < 0,05$).

В ходе проведенного исследования полученные данные микробиологического анализа в совокупности с данными клинических наблюдений показали улучшение состояния пораженной кожи у детей, страдающих atopическим дерматитом, при использовании повязок, приготовленных из гидроальгинатного нетканого материала с добавлением волокон с серебряным покрытием. Это было выражено в снижении уровня обсемененности кожи *S. aureus* на 7-й день после начала применения повязок, сопровождаемого уменьшением клинической тяжести патологического процесса.

Существует несколько возможных объяснений механизма антимикробного действия ионов серебра: интерференция с компонентами системы электронного транспорта микробной клетки; ингибирование репликации бактериальной ДНК; модификация бактериальной цитоплазматической мембраны [10]. Кроме того, недавно *in vitro* была показана выраженная способность получаемых из водорослей и искусственно покрытых серебром целлюлозных волокон к дозозависимому удалению индуцированных активных форм кислорода. Поскольку образование свободных радикалов играет важную роль при воспалительных заболеваниях кожи (например, при atopическом дерматите или псориазе), антиоксидантные свойства покрытого серебром волокна могут быть потенциально полезными для таких пациентов [12].

Нарушение функции кожного барьера у пациентов с atopическим дерматитом, является, как известно, одним из основных патофизиологических аспектов болезни. Количественные и качественные изменения липидного состава приводят не только к увеличению трансэпидермальной потери воды, но и к более высокой чувствительности к внешним раздражителям, причем как пораженной, так и непораженной кожи [14]. Посредством искусственной защиты воздействие со стороны внешних провоцирующих atopический процесс факторов, такими как контаминация кожи микроорганизмами, воздействие аэроаллергенов или УФ-облучения, а также

контакт с раздражающими материалами, например одежды, могут быть уменьшены. Кроме того, тканевая защита может помочь разорвать порочный круг — зуд–расчесы–царапины–зуд [12, 15–17].

Наши результаты демонстрируют клиническое улучшение, сопровождаемое снижением числа золотистых стафилококков, и подтверждают, что антисептическая терапия имеет большое значение для эффективного лечения пораженных участков кожи при атопическом дерматите. Эти данные согласуются с более ранними исследованиями, показавшими, что использование антибиотиков и антисептиков или применение целлюлозных тканей с включением серебра в терапии атопического дерматита способствует более быстрому разрешению патологического процесса [12, 16]. Использованные в работе повязки отличало не только включение в их состав серебра, но и то, что они были изготовлены с применением нетканого материала на основе гидроальгинатных волокон. Такие повязки относят к так называемому активному перевязочному материалу. Повязки, приготовленные из этого материала, помогают поддерживать постоянный уровень влажности между раной и повязкой, связывают излишний экссудат и накапливающиеся токсичные компоненты микробного происхождения, позволяют поддерживать газообмен между раневой поверхностью и окружающей средой, играют роль эффективного барьера для микроорганизмов и других внешних раздражителей, свободны от токсичных веществ, защищают новообразованную ткань, могут быть легко удалены с раневой поверхности, не вызывая травм [15].

Абсорбционные гидроальгинатные повязки включают кальциевые или кальциево-натриевые альгинаты, получаемые из солей альгинатной кислоты. Поглощение экссудата приводит к образованию геля вокруг каждого волокна, который связывает как сам экссудат, так и содержащиеся в нем бактерии [15]. Обычно волокна, попавшие в рану, легко подвергаются биодеградации, не вызывая симптомов непереносимости или аллергических реакций. Альгинат — природный полисахарид, получаемый из морских водорослей, в основном бурых рода *Phaeophyceae*. Кроме того, этот полисахарид внеклеточно продуцируют некоторые бактерии. Химически альгинатная кислота — это линейный гетерополимер, состоящий из чередующихся остатков β-D-маннуриновой кислоты и α-L-гулуриновой кислоты, которые соединены β-1,4-гликозидной связью. Благодаря своим уникальным свойствам, таким как природное происхождение, биосовместимость и относительно низкая стоимость получения, альгинатные макромолекулы широко используют в фармацевтической промышленности [15].

Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать выводы о том, что перевязочный материал, приготовленный из гидроальгинатных с включением покрытых серебром волокон, оказывает выраженное противомикробное действие в отношении *S. aureus*, обладает противовоспалительной и противозудной активностью, удобен в применении. Может быть рекомендован при лечении атопического дерматита, отягощенного контаминацией кожных покровов золотистыми стафилококками.

Литература

1. Семенов В.Ю., Руголь Л.В., Матвеев Э.Н. Повозрастные показатели нуждаемости детского населения в специализированной стационарной

2. медицинской помощи на примере Московской области // Соц. аспекты здоровья насел. (электронный журн.). 2010. Т.4. №16.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2010. V.22. №2. P.125–137.
4. Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. М: Медицина, 1999. 240 с.
5. Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С. Клиническая дерматовенерология: Руководство для врачей. В 2 т. М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т.2. С.120–170.
6. Mempel M. Staphylococcus aureus and atopic eczema // *Handbook of Atopic Eczema* / Ed. by J. Ring, B. Przybilla, T. Ruzicka. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2006. P.406–409.
7. Ефимов Б.А., Короткий Н.Г., Постникова Е.А. и др. Изучение качественного состава стафилококков кожи у больных атопическим дерматитом // Стерилизация и госпитальные инфекции. 2007. Т.2. №5. С.17–20.
8. Castellano J.J., Shafii S.M., Ko F. et al. Comparative evaluation of silver-containing antimicrobial dressings and drugs // *Int Wound J.* 2007. V.4. P.114–122.
9. Juenger M., Ladwig A., Staecker S. et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD) // *Curr Med Res Opin.* Apr 2006. V.22. №4. P.739–750.
10. Daeschlein G., Assadian O., Arnold A. et al. Bacterial burden of worn therapeutic silver textiles for neurodermitis patients and evaluation of efficacy of washing // *Skin Pharmacol Physio.* 2010. V.23. №2. P.86–90.
11. Cuin A., Massabni A.C., Pereira G.A. et al. 6-Mercaptopurine complexes with silver and gold ions: Anti-tuberculosis and anti-cancer activities // *Biomed. Pharmacother.* 2011. V.65. P.334–338.
12. Kasuga N.C. Syntheses, Structures, and Antimicrobial Activities of Remarkably Light-Stable and Water-Soluble Silver Complexes with Amino Acid Derivatives, Silver(I) N-Acetylmethioninates // *Inorg Chem.* 2012. V.51. P.1640–1647.
13. Fluhr J.W., Breternitz M., Kowatzki D. et al. Silver-loaded seaweed-based cellulosic fiber improves epidermal skin physiology in atopic dermatitis: safety assessment, mode of action and controlled, randomized single-blinded exploratory in vivo study // *Exp. Dermatol.* Aug 2010. V.19(8). P.e9–e15.
14. European task force on atopic dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index // *Dermatology.* 1993. V.186. P.23–31.
15. Elias P.M., Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009. V.9. №5. P.437–446.
16. Pielesz A., Katarzyna B., Klimczak M. Physico-chemical properties of commercial active alginate dressings // *Polim Med.* 2008. V.38. №4. P.3–17.
17. Gauger A., Fischer S., Mempel M. et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006. V.18. P.534–541.
18. Haug S., Roll A., Schmid-Grendelmeier P. et al. Coated textiles in the treatment of atopic dermatitis // *Curr. Probl. Dermatol.* 2006. V.33. P.144–151.

Информация об авторах:

Кузובה Алена Васильевна, аспирант кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, Ленинский пр-т, 117
Телефон: (495) 936-9016

Ефимов Борис Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1766

Кулагина Елена Валерьевна, научный сотрудник кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1766

Анализ ассоциации аллельного полиморфизма гена *CTLA4* с предрасположенностью к рассеянному склерозу и с особенностями его клинического течения

В.В.Башинская¹, О.Г.Кулакова¹, Е.Ю.Царева¹, А.Н.Бойко^{2,3}, С.Г.Щур³, М.В.Давыдовская², Н.В.Хачанова², Е.И.Гусев², О.О.Фаворова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета, Москва

(зав. кафедрой — проф. О.О.Фаворова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Е.И.Гусев);

³Московский городской центр рассеянного склероза (зав. центром — проф. А.Н.Бойко)

На выборке из 508 больных рассеянным склерозом (РС) и 210 здоровых индивидов (все исследуемые — русские по этнической принадлежности) проведен анализ ассоциации полиморфизма 49A>G (rs231775) гена *CTLA4* с развитием заболевания и с особенностями его клинического течения, такими как тяжесть течения РС по шкале MSSS, варианты манифестации РС и длительность первой ремиссии. Геномное типирование проводили методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов продуктов ПЦР. Ассоциации полиморфизма rs231775 с развитием РС не выявлено. При стратификации больных по длительности первой ремиссии наблюдали значимую ассоциацию носительства аллеля G с короткой первой ремиссией (не более 1 года; $p = 0,044$, ОШ = 1,5) и генотипа A/A — с длительной первой ремиссией (более 1 года). Не выявлено ассоциации исследуемого полиморфного участка с тяжестью РС и с вариантами манифестации заболевания. Носительство вариантов гена *CTLA4* можно использовать для прогнозирования частоты дальнейших обострений у больных РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, *CTLA4*, аллельный полиморфизм, генетическая предрасположенность, клиническое течение

Analysis of Allelic *CTLA4* Gene Polymorphism Association with Susceptibility to Multiple Sclerosis and its Clinical Features

V.V.Bashinskaya¹, O.G.Kulakova¹, E.Yu.Tsareva¹, A.N.Boyko^{2,3}, S.G.Shchur³, M.V.Davydovskaya², N.V.Khachanova², E.I.Gusev², O.O.Favorova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Molecular Biology and Medical Biotechnology of Medical and Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. O.O.Favorova);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. E.I.Gusev);

³Moscow City Multiple Sclerosis Center (Head of the Center — Prof. A.N.Boyko)

We investigated whether single nucleotide polymorphism (SNP) 49A>G (rs231775) in *CTLA4* gene was associated with multiple sclerosis (MS) susceptibility and MS clinical features, such as disease severity estimated by MSSS scale, onset symptoms and the duration of the first remission. DNA samples of 508 multiple sclerosis (MS) patients and 210 healthy individuals (all individuals were Russians by ethnicity) were analyzed. Genotyping was performed using PCR method with the analysis of restriction fragment length polymorphism. No association of SNP rs231775 with MS susceptibility was found. After stratification of patients according to their first remission duration reliable associations of G allele carriage with the short first remission (≤ 1 year; $p = 0.044$, odds ratio = 1.5), and A/A genotype carriage with the long first remission (> 1 year) were observed. No reliable associations of SNP rs231775 with MS severity or onset symptoms were revealed. Carriage of *CTLA4**G allele may be used as the prognostic marker for evaluation of subsequent relapses frequency in MS patients.

Key words: multiple sclerosis, *CTLA4*, allelic polymorphism, genetic susceptibility, clinical features

Рассеянный склероз (РС) — тяжелое заболевание центральной нервной системы, характеризующееся хроническим воспалением, демиелинизацией, повреждением аксонов и олигодендроцитов и прогрессирующей неврологической дисфункцией [1]. Хотя этиология данного заболевания до настоящего времени неизвестна, общепризнано, что РС — комплексное заболевание, в развитие которого существенный вклад вносит наследственная предрасположенность с полигенным типом наследования [1].

Для течения РС характерна выраженная клиническая гетерогенность. Даже при классическом ремиттирующем течении заболевания отмечают значительную вариабельность вариантов манифестации РС, возраста дебюта, длительности ремиссий и обострений и других клинических характеристик заболевания, что затрудняет прогнозирование темпа развития заболевания и скорости инвалидизации [2]. Многочисленные исследования, направленные на выявление генетической составляющей предрасположенности к РС, свидетельствуют также о влиянии последней и на клиническое течение заболевания. Возможно, клиническая гетерогенность РС обусловлена наличием множества субформ, возникающих вследствие гетерогенного набора факторов генетической предрасположенности [1, 3].

Исходя из свойств белкового продукта, одним из генов-кандидатов, который может быть вовлечен в формирование предрасположенности и особенностей клинического течения РС, служит ген *CTLA4*, кодирующий корецептор Т-лимфоцитов *CTLA4* (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) [4]. Ассоциация гена *CTLA4* с предрасположенностью к РС была показана в ряде исследований на различных этносах, но полученные результаты неоднозначны [5–8]. В нескольких работах также была обнаружена связь между носительством определенных аллелей гена *CTLA4* и тяжестью РС, однако и в них данные противоречивы [7, 9, 10]. В исследованиях, проведенных нами ранее на русских больных РС, не было выявлено одиночной ассоциации полиморфных вариантов 49A>G гена *CTLA4* с предрасположенностью к данному заболеванию [11], однако было найдено аллельное сочетание, включающее аллель *CTLA4*G*, значимо ассоциированное с РС [12]. В соответствии с требованиями современной геномики, необходима валидация этих результатов на независимых выборках.

В настоящей работе проведен анализ ассоциации полиморфизма гена *CTLA4* с развитием РС и особенностями его клинического течения. Для исследования выбран однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP) 49A>G в первом экзоне гена *CTLA4* (rs231775), определяющий несинонимичную замену треонина на аланин (T17A), что приводит к уменьшению экспрессии рецептора *CTLA4* на поверхности Т-лимфоцитов [13].

Для корреспонденции:

Башинская Виталина Валериевна, аспирант кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А

Телефон: (495) 414-6717

E-mail: vitalina8714@yandex.ru

Статья поступила 09.07.2012, принята к печати 31.10.2012

Материалы и методы

Для проведенного ретроспективного исследования использовали образцы из коллекции геномной ДНК 508 больных РС, русских по этнической принадлежности. Образцы крови собраны в Московском городском центре рассеянного склероза (на базе ГКБ № 11). Диагноз «рассеянный склероз» был поставлен согласно критериям Мак-Дональда. Среди больных мужчин было 158, женщин — 350. Для всех больных была собрана демографическая и клиническая информация, включающая показатели инвалидизации (по шкале Expanded Disability Status Scale, EDSS) и тяжести РС (по шкале Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS), возраст дебюта, длительность заболевания, клинический вариант манифестации РС, длительность первой ремиссии (промежуток времени между 1-м и 2-м обострениями) и др. В табл. 1 приведены основные характеристики больных РС. Контрольную группу составили 210 здоровых добровольцев (84 мужчины и 126 женщин, средний возраст — 50,0 ± 19,3 года), русских по этнической принадлежности. Все индивиды давали информированное согласие на использование их ДНК для исследования и сообщали необходимую эпидемиологическую информацию.

Геномную ДНК выделяли из мононуклеарных клеток периферической крови с использованием экстракции смесью фенол-хлороформа с помощью модифицированного метода [14]. Геномное типирование SNP 49A>G гена *CTLA4* (rs231775) проводили методом анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов продуктов ПЦР (ПЦР–ПДРФ) как описано ранее [15]; вместо эндонуклеазы рестрикции *BstEII* использовали ее изоизомер *PspEI*.

Отклонение частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Сравнение распределений клинических параметров в группах больных РС проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни, рассчитанного с применением программы «GraphPad InStat v. 3». Анализ ассоциации исследуемого SNP с предрасположенностью к РС и с его клиническими характеристиками проводили, оценивая значимость различий частот аллелей и частот встречаемости аллелей и генотипов в сравниваемых группах по двустороннему критерию Фишера с помощью четырехпольной таблицы сопряженности (использовали программу «GraphPad InStat v.3»). Силу ассоциаций выражали величиной отношения шансов (ОШ). Значимыми считали ассоциации, у которых 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ не пересекал 1, а значение *p* было меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено генотипирование 508 больных РС и 210 здоровых индивидов русской этнической принадлежности по SNP 49A>G гена *CTLA4* (rs231775). Для частот всех генотипов в выборках больных РС и здоровых индивидов соблюдалось равновесие Харди–Вайнберга. При анализе аллельных частот, частот встречаемости аллелей и генотипов значимых различий между больными РС и контрольной группой выявлено не было (табл. 2). Таким образом, полученные ранее результаты, свидетельствующие об отсутствии ассоциации SNP 49A>G гена *CTLA4* с разви-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных РС

Показатели	Больные РС, <i>n</i> = 508
Средний возраст (\pm SD), лет	42,0 \pm 10,7
Средний возраст дебюта РС (\pm SD), лет	27,3 \pm 9,2
Длительность РС (\pm SD), лет	11,6 \pm 7,5
Показатель инвалидизации по шкале EDSS, медиана (диапазон)	2,5 (1,0–7,5)
Показатель тяжести РС по шкале MSSS, медиана (диапазон)	3,1 (0,13–9,09)

SD (standard deviation) — стандартное отклонение

Таблица 2. Частоты аллелей, встречаемости аллелей и генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4* у больных РС и здоровых индивидов

Аллели и генотипы	Больные РС, <i>n</i> = 508	Контрольная группа, <i>n</i> = 210
Частоты аллелей, число (%)		
A	564 (55,5)	233 (55,5)
G	452 (44,5)	187 (44,5)
Частоты встречаемости аллелей, число (%) носителей		
A	407 (80,1)	169 (80,5)
G	351 (69,1)	146 (69,5)
Частоты генотипов, число (%) носителей		
A/A	157 (30,9)	64 (30,5)
A/G	250 (49,2)	105 (50)
G/G	101 (19,9)	41 (19,5)

Различия при сравнении частот в группах статистически не значимы

ем РС у русских, валидированы на новых и существенно больших выборках больных РС и здоровых индивидов. Мы провели также анализ ассоциации SNP 49A>G гена *CTLA4* с особенностями клинического течения РС — тяжестью заболевания и двумя ранними клиническими характеристиками, а именно: различными вариантами манифестации (BM) РС и длительностью первой ремиссии (ПР).

У включенных в исследование больных значения показателей тяжести течения РС, рассчитанных по шкале MSSS, варьировали от 0,13 до 9,09, медиана равна 3,1 (см. табл. 1). В соответствии с этим показателем мы стратифицировали больных РС на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с показателем MSSS больше 3 баллов (260 человек), что характеризует среднее и тяжелое течение РС, во 2-ю группу — больные с показателем до 3 баллов включительно (248 человек), что соответствует относительно легкому течению РС. Значимых различий в аллельных частотах, частотах встречаемости аллелей и генотипов SNP 49A>G между этими группами выявлено не было (данные не приводятся).

Некоторые наблюдения указывают на то, что варианты манифестации РС ассоциированы с его дальнейшим течением и прогнозом развития [2]. К прогностически благоприятным BM РС относят оптический неврит и нарушения чувствительности, к неблагоприятным — прочие виды нарушений (двигательные, стволовые, тазовые, психические и др.), а также полисимптомное начало заболевания. Для анализа ассоциации SNP 49A>G гена *CTLA4* с различными BM больные РС были разделены на две группы: 1-ю группу составили 272 больных с неблагоприятными BM, 2-ю группу — 236 больных с благоприятными BM. В табл. 3А представлено сравнение клинического течения

Таблица 3. Характеристики клинического течения РС у групп больных с различными ранними характеристиками заболевания: вариантами манифестации (А) и длительностью первой ремиссии (Б)

Показатель	А. Варианты манифестации РС	
	неблагоприятные, <i>n</i> = 272	благоприятные, <i>n</i> = 236
Медиана EDSS (диапазон)	2,5 (1,0–6,5)	2,0 (1,0–7,5)
Величина <i>p</i> при сравнении EDSS	0,0042	
Медиана MSSS (диапазон)	3,34 (0,13–8,95)	2,70 (0,19–9,09)
Величина <i>p</i> при сравнении MSSS	0,0013	
Б. Длительность первой ремиссии		
	не более 1 года, <i>n</i> = 262	более 1 года, <i>n</i> = 246
Медиана EDSS (диапазон)	2,5 (1,0–7,5)	2,5 (1,0–6,5)
Величина <i>p</i> при сравнении EDSS	Н.з.	
Медиана MSSS (диапазон)	3,54 (0,19–9,09)	2,44 (0,13–8,31)
Величина <i>p</i> при сравнении MSSS	<0,0001	

Н.з. — различие статистически не значимо

заболевания в группах больных РС, разделенных по BM. Между группами обнаружены значимые различия как в показателях инвалидизации (EDSS), так и в показателях тяжести РС (MSSS). Значения этих показателей выше у больных с неблагоприятными BM, что свидетельствует о более высокой степени прогрессирования заболевания у больных этой группы.

В некоторых исследованиях было показано, что длительность первой ремиссии может быть связана с дальнейшим клиническим течением РС [2]. Так, длительную ПР (более 1 года) считают благоприятным прогностическим фактором в отличие от короткой ПР (не более 1 года), ассоциированной с неблагоприятным течением РС. Для анализа ассоциации полиморфизма rs231775 с различной длительностью ПР больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 262 больных с длительностью ПР не более 1 года и во 2-ю группу — 246 больных с ПР более 1 года. Сравнение клинических характеристик этих групп больных РС представлено в табл. 3Б. Группы значительно не различались по величине EDSS, но было отмечено значимое различие по показателю тяжести РС — MSSS. У больных РС с короткой ПР показатель MSSS выше, чем у больных с длительной ПР, что свидетельствует о более выраженной степени прогрессирования РС у больных с короткой ПР.

Проведен сравнительный анализ аллельных частот, частот встречаемости аллелей и генотипов по SNP 49A>G гена *CTLA4* в группах больных РС, разделенных по BM и длительности ПР. Не выявлено значимых различий в группах с неблагоприятными и благоприятными BM (данные не приводятся). В то же время показано, что носительство аллеля *CTLA4**G значимо ассоциировано с короткой ПР (не более 1 года), а носительство генотипа *CTLA4**A/A — с длительной ПР (более 1 года; *p* = 0,044) (табл. 4).

В целом в нашей работе на репрезентативной выборке из 508 больных РС проведен поиск аллелей/генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4*, ассоциированных с предрасположенностью к данному заболеванию и с особенностями его клинического течения.

Таблица 4. Частоты аллелей, встречаемости аллелей и генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4* у больных РС с разной длительностью первой ремиссии

Аллели и генотипы	Больные РС с длительностью ПР не более 1 года, n = 262	Больные РС с длительностью ПР более 1 года, n = 246	Значение p при сравнении частот (ОШ; 95% ДИ)
Частоты аллелей, число (%)			
A	278 (53,1)	286 (58,1)	Н.з.
G	246 (46,9)	206 (41,9)	Н.з.
Частоты встречаемости аллелей, число (%) носителей			
A	208 (79,4)	199 (80,9)	Н.з.
G	192 (73,3)	159 (64,6)	0,044 (1,5; 1–2,2)
Частоты генотипов, число (%) носителей			
A/A	70 (26,7)	87 (35,4)	0,044 (0,7; 0,5–1)
A/G	138 (52,7)	112 (45,5)	Н.з.
G/G	54 (20,6)	47 (19,1)	Н.з.

Н.з. — различие статистически не значимо

Значимых ассоциаций аллелей/генотипов SNP 49A>G гена *CTLA4* с предрасположенностью к РС обнаружено не было. Таким образом, в нашей работе на независимой выборке больных РС и группе здоровых индивидов русского происхождения подтверждены полученные ранее результаты, свидетельствующие об отсутствии индивидуальной ассоциации этого SNP с развитием РС у русских [11]. Результаты проведенного исследования согласуются с данными, полученными для некоторых европеоидных этносов: канадского, голландского, австралийского, польского [8].

В то же время в работе выявлена ассоциация аллеля *CTLA4**G с такой неблагоприятной характеристикой клинического течения РС, как короткая первая ремиссия (до 1 года). Соответственно, носительство генотипа A/A ассоциировано с благоприятным признаком — длительной первой ремиссией (более 1 года). Эти результаты, в свою очередь, согласуются с некоторыми предыдущими исследованиями — так, наблюдали ассоциацию аллеля G гена *CTLA4* с тяжелыми обострениями у японских больных РС [9]. Полученные данные указывают на то, что этот ген может быть одним из важных генов-модификаторов клинического течения РС. Тот факт, что не выявлена ассоциация этого гена с другими клиническими характеристиками, дает основание говорить об участии многих генов не только в развитии РС, но и в формировании различного фенотипа этого заболевания.

Костимулирующая молекула *CTLA4* является важным негативным регулятором активности Т-лимфоцитов и участвует в поддержании периферической Т-клеточной толерантности. SNP 49A>G обуславливает замену треонина на аланин в лидирующем пептиде молекулы. Было показано, что эта замена также влияет на гликозилирование рецептора по некоторым сайтам, что приводит к уменьшению экспрессии рецептора *CTLA4* на поверхности Т-лимфоцитов у носителей аллеля G [13]. Нами выявлено, что короткая первая ремиссия ассоциирована с носительством аллеля G и тем самым со снижением уровня экспрессии *CTLA4* на клеточной поверхности. Понижение уровня экспрессии молекулы *CTLA4* приводит к нарушению ингибирования активации Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, может оказывать влияние на скорость развития аутоиммунного процесса, приводя к развитию нового обострения через более короткий промежуток времени.

Выяснение молекулярно-генетических основ вариативности клинического течения РС открывает возможность идентификации различающихся, а, возможно, даже альтернативных

механизмов его патогенеза и может приобрести реальную практическую значимость, определяя индивидуальный выбор своевременного и адекватного лечения больного.

Заключение

Не выявлено влияния генетического полиморфизма 49A>G гена *CTLA4* на предрасположенность к рассеянному склерозу у русских больных. В то же время показано, что генетические варианты гена *CTLA4*, белковый продукт которого участвует в поддержании периферической Т-клеточной толерантности, ассоциированы с клиническим течением заболевания. Носительство вариантов гена *CTLA4* можно использовать для прогнозирования частоты дальнейших обострений у больных рассеянным склерозом.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Инновационные технологии в изучении живых систем» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

- Oksenberg J.R., Baranzini S.E. Multiple sclerosis genetics — is the glass half full, or half empty? // *Nat Rev Neurol*. 2010. V.6. №8. P.429–437.
- Гусев Е.И., Бойко А.Н., Силюянова В.А. и др. Варианты течения и прогноз при рассеянном склерозе // *Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания* / Под ред. Е.И.Гусева, И.А.Завалишина, А.Н.Бойко. М.: Миклош, 2004. С.158–180.
- Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Бойко А.Н. Рассеянный склероз как полигенное заболевание: современное состояние проблемы // *Генетика*. 2010. Т.46. №3. С.302–313.
- Racke M.K., Ratts R.B., Arredondo L. et al. The role of costimulation in autoimmune demyelination // *J. Neuroimmunol*. 2000. V.107. №2. P.205–215.
- Ligers A., Xu C., Saarinen S. et al. The CTLA-4 gene is associated with multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol*. 1999. V.1. №97(1–2). P.182–190.
- Suppiah V., Alloza I., Heggarty S. et al. The CTLA4 +49 A/G*G-CT60*G haplotype is associated with susceptibility to multiple sclerosis in Flanders // *J. Neuroimmunol*. 2005. V.164. №1–2. P.148–153.
- Dincic E., Zivkovic M., Stankovic A. et al. Association of polymorphisms in CTLA-4, IL-1ra and IL-1beta genes with multiple sclerosis in Serbian population // *J. Neuroimmunol*. 2006. V.177. №1–2. P.146–150.
- Yousefipour G., Erfani N., Momtahan M. et al. CTLA4 exon 1 and promoter polymorphisms in patients with multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand*. 2009. V.120. №6. P.424–429.

9. Fukazawa T., Kikuchi S., Niino M. et al. Attack-related severity: a key factor in understanding the spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disorders // *J. Neurol. Sci.* 2004. №225. P.71–78.
10. Roxburgh R.H., Sawcer S., Maranian M. et al. No evidence of a significant role for CTLA-4 in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2006. V.171. №1–2. P.193–197.
11. Андреевский Т.В., Судомоина М.А., Гусев Е.И. и др. Полиморфизм A/G в положении +49 первого экзона гена *CTLA4* при рассеянном склерозе у русских // *Мол. биол.* 2002. Т.36. №4. С.643–648.
12. Favorova O.O., Favorov A.V., Boiko A.N. et al. Three allele combinations associated with multiple sclerosis // *BMC Med. Genet.* 2006. V.7. P.63–71.
13. Anjos S., Nguyen A., Ounissi-Benkhalha H. et al. A common autoimmunity predisposing signal peptide variant of the cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 results in inefficient glycosylation of the susceptibility allele // *J. Biol. Chem.* 2002. V.277. №48. P.46478–46486.
14. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Preparation and analysis of eukaryotic genomic DNA // *Molecular Cloning / Ed. by C.Nolan. Chapt.6.4–6.5.* NY: Cold Spring Harbor Lab Press, 1989.
15. Marron M.P., Raffel L.J., Garchon H.J. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA4 polymorphisms in multiple ethnic groups // *Hum. Mol. Genet.* 1997. V.6. №8. P.1275–1282.
- Бойко Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий Московским городским центром рассеянного склероза
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: boykoan13@gmail.com
- Щур Сергей Геннадьевич, врач-невролог Московского городского центра рассеянного склероза
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: nerv2005@mail.ru
- Давыдовская Мария Вафаевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: info@gkb11.mosgorzdrav.ru
- Хачанова Наталья Валерьевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6
Телефон: (495) 689-1231
E-mail: info@gkb11.mosgorzdrav.ru
- Гусев Евгений Иванович, академик РАМН, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 8
Телефон: (499) 236-9226
E-mail: rsmu@rsmu.ru
- Фаворова Ольга Олеговна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А
Телефон: (495) 414-6715
E-mail: olga_favorova@mail.ru

Информация об авторах:

Кулакова Ольга Георгиевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А
Телефон: (495) 414-6717
E-mail: olga.koulakova@gmail.com

Царева Екатерина Юрьевна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры молекулярной биологии и медицинской биотехнологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А
Телефон: (495) 414-6717
E-mail: kateritsa@mail.ru

Учебники и монографии

Коган Е.А., Кругликов Г.Г., Пауков В.С., Соколова И.А., Целуйко С.С. Патология органов дыхания / Под ред. акад. РАЕН, проф. В.С. Паукова. М.: Литтерра, 2013. 272 с.

Атлас является наиболее полным отечественным сборником иллюстраций морфологических и рентгенологических изменений, возникающих в системе дыхания, начиная от заболеваний носа и заканчивая патологией плевры. Он включает около 1200 иллюстраций, демонстрирующих морфологические изменения всех отделов дыхательной системы на различных уровнях, а также современные лучевые методы их диагностики. Главы атласа предваряют краткие сведения о современных аспектах заболеваний системы дыхания. Основными разделами атласа являются иллюстрации острых и хронических воспалительных заболеваний легких, включая специфическое воспаление, диффузные интерстициальные воспалительные процессы, изменения легких, возникающие при различных васкулитах, а также изменения бронхов и легких, вызванные факторами окружающей среды — запылениями легких (пневмокониозы), воздействием алкоголя и наркотиков. Значительную часть объема атласа составляют иллюстрации предопухолевых, опухолевых и опухолеподобных заболеваний системы дыхания. Кроме того, показаны особенности онтогенеза бронхолегочной системы, а также врожденная и приобретенная патология легких у детей различного возраста. Атлас может представлять интерес для врачей различных специальностей — патологоанатомов, лучевых диагностов, терапевтов, пульмонологов, онкологов, педиатров, а также для студентов, ординаторов и аспирантов медицинских вузов.

Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких

Г.Г.Кругликов, В.Б.Суслов, Л.М.Лихачева, Н.Б.Странжа, А.П.Эттингер

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, Москва (директор — проф. А.П.Эттингер)

Хронические воспалительные реакции в легких приводят к нарушению кровообращения в микрососудах, вызывающему повышение проницаемости эндотелия, отек и гипоксию интерстициальной ткани и респираторных отделов легких. Воспаление поддерживается постоянной секрецией цитокинов из специфических гранул тучных клеток и эозинофилов. Защитную иммунную реакцию реализует бласттрансформация лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела. При пневмокониозах незавершенный фагоцитоз инородных частиц, постоянное разрушение макрофагов и обогащение ткани продуктами распада стимулируют аутоиммунную реакцию и интенсивность фиброза.

Ключевые слова: хроническое воспаление, проницаемость эндотелия, туберкулез, пневмокониоз

Structural Features of Chronic Inflammatory Reactions in the Lungs

G.G.Kruglikov, V.B.Suslov, L.M.Likhatcheva, N.B.Stranzha, A.P.Oettinger

Pirogov Russian National Research Medical University, Institute for Fundamental and Applied Biomedical Research, Moscow (Director — Prof. A.P.Oettinger)

Chronic inflammatory reactions in the lungs lead to circulatory problems in the microvessels, causing increased permeability of endothelial cells, edema and interstitial tissue hypoxia and respiratory tracts of lungs. Inflammation is kept by constant secretion of cytokines from specific granules of mast cells and eosinophils. Protective immune response is implemented by blast transformation of lymphocytes into plasma cells secreting antibodies. With pneumoconioses incomplete phagocytosis of foreign particles, permanent destruction of macrophages and tissue saturation with decay products stimulate an autoimmune response and the intensity of fibrosis.

Keywords: chronic inflammation, endothelial permeability, tuberculosis, pneumoconiosis

Развитие воспалительных реакций направлено на ликвидацию вызывающих их цитотоксических факторов и восстановление поврежденных тканей. В настоящее время, в связи с развитием промышленности, органы дыхания стали основным путем поступления антигенов в организм. При этом существующие защитные структуры не справляются с массовыми потоками антигенов и пылевых частиц, попадающих в органы дыхания [1, 2].

Факторами, вызывающими хронические воспалительные реакции в легких, могут быть микробы, вирусы, пыльца растений, грибы, микрочастицы, образующиеся при добыче ископаемых, выхлопные газы двигателей, выбросы вулканов и лесных пожаров, пылевые бури, табакокурение и т.д. [3–5].

Помимо названных факторов, во вдыхаемом воздухе всегда присутствуют частицы нанометрового диапазона различного химического состава. Они оказывают токсическое воздействие на клетки, но пока совсем не учитываются при

анализе причин заболевания [6]. Выявление перечисленных агентов является сложной методической задачей, так как они практически всегда воздействуют комплексно, сочетанно с другими факторами. Использование метода электронной микроскопии позволяет выявить значительную часть экзогенных возбудителей и реакции различных клеточных и неклеточных структур легких при выполнении ими защитных функций.

Целью данного исследования было выявление основных защитных механизмов при развитии хронических воспалительных реакций инфекционного и неинфекционного генеза.

Материалы и методы

Материал для исследования хронической обструктивной болезни легких получен с помощью чрезбронхиальной биопсии у 6 больных среднего возраста, не курящих и не имеющих профессионального контакта с производственными минеральными пылями и токсическими веществами. Хроническое воспаление изучали также в туберкулезных гранулемах в операционном материале от 8 больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза.

Экспериментальным воспалением служили развивающиеся пневмокониозы, которые моделировали у белых крыс. Животным интратрахеальным способом вводили в легкие пылевые частицы в дозе 50 мг/мл физраствора. Использовали пылевые образцы кварца, каменного угля, цеолитов, лун-

Для корреспонденции:

Кругликов Герман Григорьевич, доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии и эмбриологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4174
E-mail: oett@rsmu.ru

Статья поступила 27.06.2012, принята к печати 31.10.2012

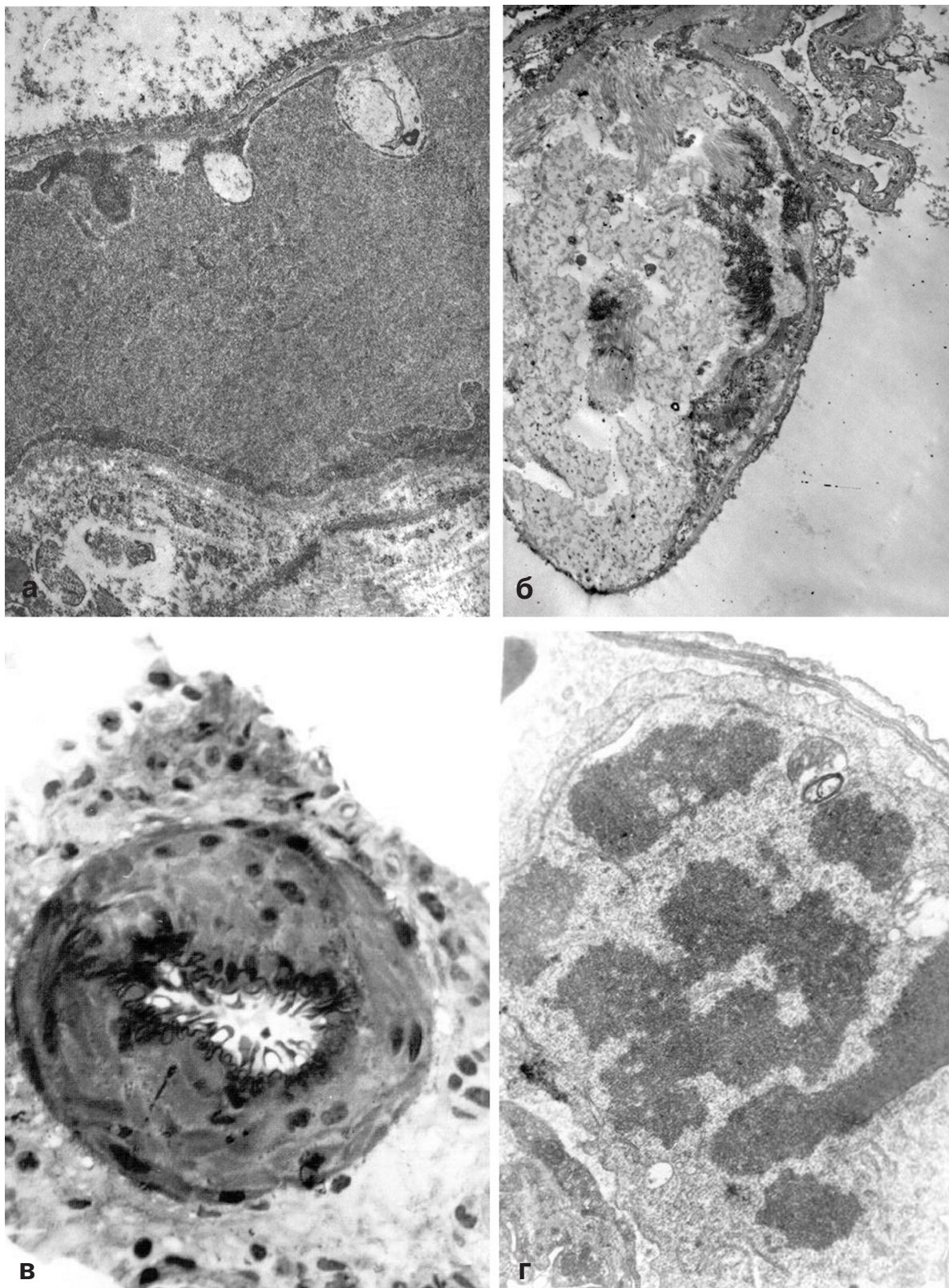


Рис. 1. Структурно-функциональные изменения в азрогематическом барьере: а — деструктивные процессы в эндотелии кровеносного капилляра и альвеолоците I типа; б — облитерация альвеолярного капилляра; в — гипертрофия гладкомышечных клеток в меди артерии малого калибра (окраска гематоксилином и эозином, ув. 300); г — митоз моноцита в просвете альвеолярного капилляра.

ного грунта, доставленного на Землю советскими автоматическими станциями «Луна-16» и «Луна-20». Воспалительную реакцию исследовали через 1–2, 5, 7, 14 сут; 1, 3, 5 мес от начала эксперимента в группах от 16 до 40 животных.

Материал изучали методом световой микроскопии после окраски срезов гематоксилином и эозином для обзорного

анализа и пикрофуксином для выявления коллагеновых волокон, при увеличении 300. Использовали полутонкие срезы и отпечатки легких для цитологического исследования и оценки фагоцитарной активности макрофагов.

Внутриклеточные процессы изучали методом электронной микроскопии на микроскопе HU-12 (Hitachi, Япония).

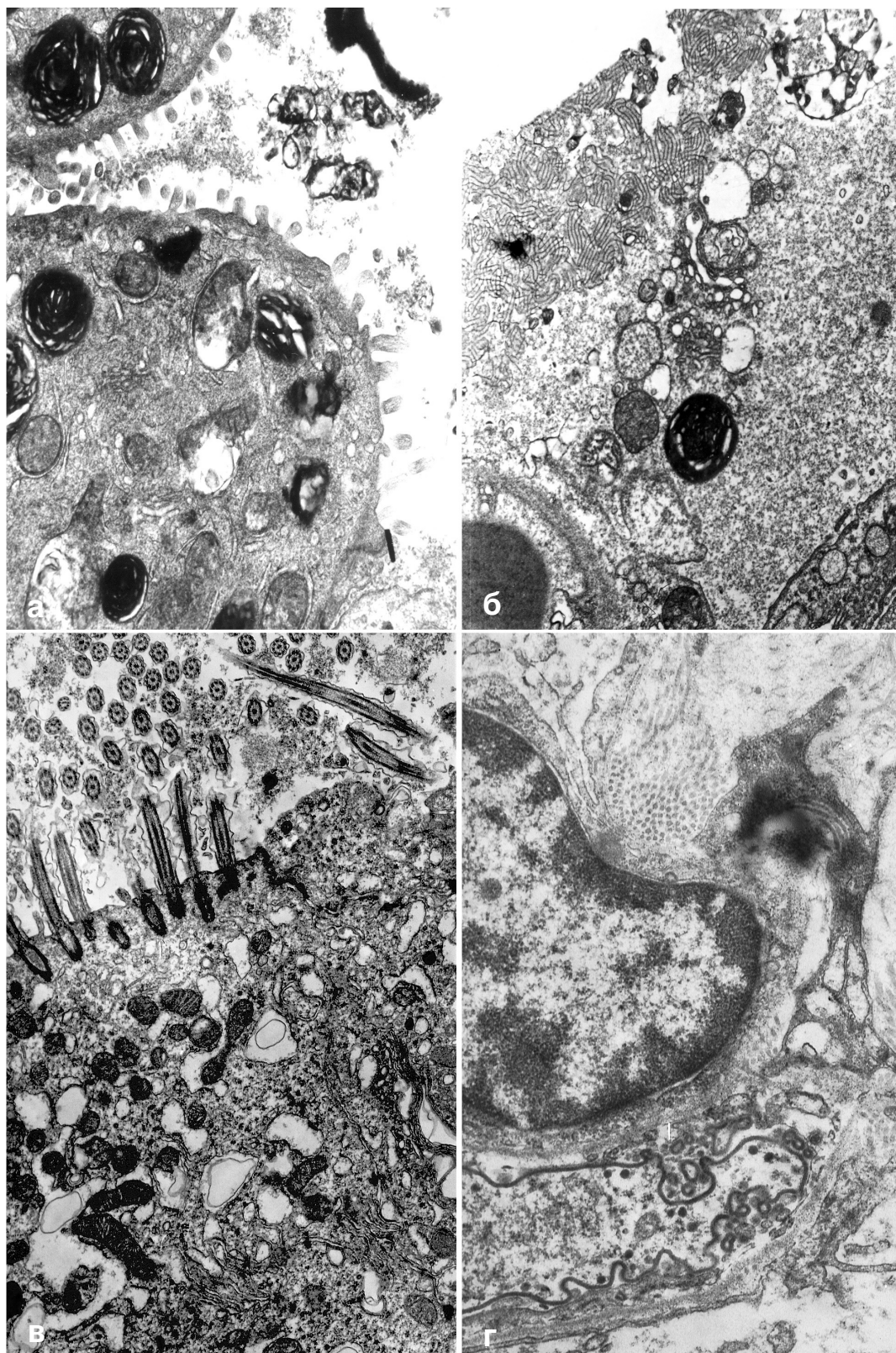


Рис. 2. **Реактивные изменения в клетках:** а — гиперсекреция пластинчатых телец в альвеолоцитах II типа; б — сурфактантный комплекс в альвеоле; в — реснитчатая клетка, десквамация ресничек, деструкция митохондрий в области базальных телец; г — пневмоциты в альвеолярной полости.

Микрокусочки легочной ткани фиксировали 2,5% раствором глутаральдегида и дофиксировали 1% раствором четырехоксида осмия. Материал заливали в эпоксидную смолу «Аралдит». Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме ЛКВ-3 (Швеция). Исследовали при увеличении 4000–12 000.

Результаты исследования и их обсуждение

Воспалительная реакция при хроническом обструктивном бронхите проявляется нарушением кровообращения в микрососудах слизистой оболочки бронхов и респираторном отделе (рис. 1). Вены и капилляры переполняются клетка-

ми крови, наблюдается остановка кровотока, агглютинация эритроцитов, развитие стаза. Сквозь стенку капилляров происходит повышенная экссудация плазмы пиноцитозными пузырьками и через расширенные контакты эндотелиальных клеток, возникает отек ткани. На поле воспаления среди белков плазмы выявляются фибриновые волокна, характеризующиеся специфической поперечной исчерченностью. Наличие фибриновых волокон указывает на продолжение экссудации плазмы.

В результате эмиграции клеток крови в интерстициальной ткани накапливается большое количество эозинофилов и агранулоцитов крови. Секреция цитокинов эозинофилами и тучными клетками преимущественно протекает по замедленному мерокриновому типу в результате внутриклеточной деструкции специфических гранул. В процессе быстрой дегрануляции (выброс гранул) эозинофилов происходит разрушение клеток. Макрофаги фагоцитируют волокна фибрина и клеточный детрит. В соединительной ткани встречаются группы крупных плазматических клеток с признаками интенсивной секреции.

При изучении легочной ткани на полутонких срезах во круг бронхов встречались колонии пневмококков и палочковидные формы микробов. Электронно-микроскопический анализ выявил деструктивные процессы в клетках аэрогемаического барьера и микрососудах, а в нейтрофильных лейкоцитах, фагоцитирующих кокки, — признаки лизиса и полного переваривания. Кроме того, на поверхности альвеолоцитов, вблизи бронхов, были обнаружены пневмоцисты на разных стадиях развития, осложнявшие воспалительный процесс (рис. 2, г).

В альвеолах, прилежащих к бронхам, в альвеолоцитах II типа выявлено повышенное содержание крупных пластинчатых телец, которые секретировались на альвеолярную выстилку и образовывали мембранные структуры сурфактантного комплекса в качестве защитной компенсаторной реакции (рис. 2, а, б).

Защитно-приспособительные реакции также активизировались в однослойном реснитчатом эпителии, выстилающем поверхность бронхов. Реснитчатые клетки теряли реснички, происходило их замещение большим числом гипертрофированных бокаловидных клеток с хорошо развитым комплексом Гольджи и цитоплазмой, заполненной крупными вакуолями со слизистым секретом, которые при слиянии формировали гигантские пузырьвидные структуры. Вакуоли со слизью постоянно обнаруживали в просвете бронхов вместе с десквамированным эпителием, фибрином, эритроцитами, лейкоцитами и ресничками (рис. 2, в).

Другой защитный механизм проявлялся дифференцировкой однослойного реснитчатого эпителия в многослойный плоский — метаплазией эпителиальной ткани. Образование большого количества слизи бокаловидными клетками и утолщение эпителиального слоя обеспечивало улучшение барьерной функции при проникновении антигенов сквозь эпителиальную выстилку. Однако в связи с замещением реснитчатых клеток бокаловидными происходило нарушение работы очистительного мукоцилиарного аппарата. В клетках эпителия бронхов, альвеол, соединительной ткани и эндотелия микрососудов развивалась деструкция митохондрий (отек, разрушение крист), что служило главным признаком нарушения энергетического обмена и возможной последующей гибели клеток.

Исследование туберкулезных гранул при обострении заболевания выявило активацию клеточных форм. Нарушение кровотока в микрососудах вызывало отек ткани, эмиграцию лейкоцитов и гипоксию. Среди лимфоцитов преобладали клетки с увеличенной цитоплазмой, заполненной рибосомами, полирибосомами, короткими канальцами гранулярной эндоплазматической сети (ГЭПС), и с большим числом крупных отечных митохондрий, т.е. признаками бласттрансформации в молодые плазмоциты. Лимфоциты образовывали кооперации с макрофагами. На периферии гранулемы были расположены гигантские многоядерные клетки, кровеносные капилляры, переполненные большим количеством лейкоцитов, очень крупные плазматические клетки с признаками интенсивной секреции. Плазмоциты формировали группы из 3–5 клеток. В гранулеме отмечено большое число эпителиоидных клеток, которые, возможно, дифференцировались из альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов микрососудов.

Наличие активированных лимфоцитов с признаками бласттрансформации, заполненных множеством канальцев ГЭПС, секреторирующих антитела, и групповое расположение данных лимфоцитов рядом с дифференцированными плазматическими клетками может свидетельствовать о развитии местной иммунной реакции. В тучных клетках и эозинофилах функциональная активность проявлялась интенсивной внутриклеточной секрецией цитокинов из специфических гранул в очаг воспаления, поступление цитокинов способствовало хроническому развитию процесса. В гранулеме отмечали макрофаги с фагоцитированными микобактериями с признаками лизиса. Частично переваренные микобактерии также встречали в межклеточном веществе. На периферии гранулемы фибробласты синтезировали коллагеновые волокна, а подрастающие микрососуды обеспечивали метаболизм клеток. В неповрежденных отделах ацинусов в альвеолоцитах II типа выявлено множество пластинчатых телец и их экзоцитоз в альвеолярную полость. Формирующийся сурфактант способствовал выполнению обменных и защитных функций в процессе газообмена. В альвеолярных полостях отмечены условно патогенные пневмоцисты. Патологический процесс захватывал и нервные волокна. В миелиновых волокнах наблюдали отслоение аксолеммы от миелина и заполнение полости отечной жидкостью, в безмиелиновых волокнах — лизис отдельных осевых цилиндров.

Хроническая воспалительная реакция в условиях развития экспериментальных пневмокониозов проходила все фазы патологического процесса, что позволило проанализировать их в динамике.

Ведущей клеточной формой в данном воспалении были макрофаги. Они интенсивно фагоцитировали пылевые частицы размером до 5 мкм, и часто всю клетку заполнял фагоцитированный материал. В цитоплазме к инородным частицам перемещались лизосомы, обволакивали их и формировали гигантские фаголизосомы. Однако в связи с отсутствием ферментов для переваривания минеральных частиц процесс фагоцитоза оставался незавершенным. Под влиянием цитотоксического действия частиц происходило разрушение макрофагов. Фагоцитоз многократно повторялся, и часть частиц удалялась из респираторных отделов по мукоцилиарному эскалатору в ротовую полость. Другие частицы с макрофагами перемещались по лимфатическим сосудам в региональные лимфатические узлы, где депонировались. Крупные частицы размером до 10 мкм изолировались путем

обрастания несколькими макрофагами, происходило образование гигантских многоядерных клеток инородных тел. Обилие инородных частиц вызывало интенсивный фагоцитоз и разрушение макрофагов, поэтому их образование происходило не только дифференцировкой из моноцитов крови, но и путем деления митозом непосредственно в очаге воспаления (рис. 1, г). Макрофаги при фагоцитозе частиц часто погибали и выделяли при этом факторы, стимулирующие деление фибробластов и образование ими коллагеновых волокон для защитного фиброзного процесса.

Проведенные исследования показали интенсивное участие всех защитных структур в воспалительном процессе. Реакция однослойного реснитчатого эпителия бронхов проявлялась структурной перестройкой в интенсивно секреторные бокаловидные клетки и в многослойный плоский со значительной десквамацией деструктивных клеток в полость. В результате активации клеточных процессов происходило нарушение очистительной функции мукоцилиарного аппарата, депонирование слизи, нарушалось поступление воздуха в альвеолы [7].

В аэрогематическом барьере альвеолоциты II типа интенсивно в большом количестве секретировали пластинчатые тельца сурфактантного комплекса, а альвеолоциты I типа участвовали в трансудации плазмы крови в альвеолярные полости, где происходило накопление отечной жидкости. Отмеченные защитные процессы затрудняли газообмен в респираторных отделах.

Воспалительные реакции, развивающиеся под действием повреждающих факторов, проявлялись нарушением кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла. В них замедлялся кровоток, происходило развитие стаза, резкое повышение экссудации плазмы и лейкоцитов сквозь деструктивный эндотелиальный барьер. Возникали отек и гипоксия ткани, вызывавшая в клетках очага воспаления патологические изменения в митохондриях, накопление токсических форм кислорода и последующие разрушения [8–10].

В популяции короткоживущих клеток (лимфоциты, макрофаги) потери компенсировало новообразование молодых форм. В клетках с длительным жизненным циклом, например в альвеолацитах I типа и эндотелиоцитах, нарушения энергетического обмена проявлялись обеднением органеллами, отеком, фрагментацией цитоплазмы и полной деструкцией с оголением базальной мембраны, что облегчало процесс инвазии микроорганизмов в респираторные отделы. Макрофаги очага воспаления служили главной клеточной формой, от функциональной активности которой зависела специфичность и длительность воспаления, что особенно четко проявлялось при туберкулезе и пневмокониозах.

Выводы

При хронических воспалительных реакциях происходит нарушение кровообращения в микрососудах, вызывающее повышение проницаемости эндотелия, отек и гипоксию интерстициальной ткани и респираторных отделов легких.

Защитная реакция реснитчатого эпителия при хроническом обструктивном бронхите реализуется увеличением числа бокаловидных клеток и повышенной секрецией слизи, дифференцировкой однослойного в многослойный, однако при этом происходит нарушение очистительной функции мукоцилиарного аппарата.

При фагоцитозе макрофагами неорганических частиц лизосомальная реакция выражена сильнее, чем при фагоцитозе микобактерий туберкулеза, но процесс в обоих случаях остается незавершенным.

Действие микробных антигенов вызывает хорошо выраженную иммунную реакцию в очагах воспаления. Экспериментальные пневмокониозы порождают местную незначительную аутоиммунную реакцию.

Интенсивность фиброзного процесса обусловлена степенью цитотоксичности действующего фактора. Минеральные частицы вызывают интенсивный склероз, бактериальную инвазию сопровождает незначительный фиброз.

Литература

1. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Екатеринбург, 2003. 139 с.
2. Кругликов Г.Г., Сулов В.Б., Эттингер А.П. Субклеточные механизмы развития воспалительных реакций // Вестн. РГМУ. 2011. №2. С.58–61.
3. Мартынова А.П. Анализ заболеваемости инвазивными нозологическими формами пневмококковых инфекций в различных группах населения // Вестн. РГМУ. 2008. №5. С.38–40.
4. Васильева О.С., Гусаков А.А. Влияние задымления атмосферного воздуха в период аномальной жары на показатели заболеваемости и смертности по причине острых и хронических болезней дыхательной системы // Пульмонология. 2011. №4. С.38–43.
5. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Тишкевич О.А. Патология легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях // Арх. патол. 2008. №6. С.44–48.
6. Величковский Б.Т., Кругликов Г.Г. Дискуссионные вопросы о влиянии частиц нанометрового диапазона на органы дыхания // Пульмонология. 2011. №3. С.5–8.
7. Кругликов Г.Г., Величковский Б.Т., Чучалин А.Г. Морфологическая характеристика хронического обструктивного бронхита // Пульмонология. 2003. №3. С.16–19.
8. Coraux C., Roux J., Jolly T. Epithelial cell extracellular matrix interaction and stem cells in airway epithelial regeneration // Proc Am Thorac Soc. 2008. №5. P.689–694.
9. Гушин И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии // Пульмонология. 2006. №3. С.5–13.
10. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2011. №4. С.109–117.

Информация об авторах:

Сулов Владимир Борисович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429

Эттингер Александр Павлович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1401

Лихачева Лидия Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429

Странжа Наталия Борисовна, младший научный сотрудник отдела электронной микроскопии НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-6429

Апоптоз кардиомиоцитов и гипертрофия миокарда в динамике генетически обусловленной артериальной гипертензии у крыс

М.М.Азова¹, М.Л.Благоднаров², В.А.Фролов², О.Б.Гигани¹, О.О.Гигани¹

¹Российский университет дружбы народов, кафедра биологии и общей генетики, Москва (и.о. зав. кафедрой — проф. В.П.Щипков);

²Российский университет дружбы народов, кафедра общей патологии и патологической физиологии, Москва (зав. кафедрой — проф. В.А.Фролов)

В кардиомиоцитах спонтанно гипертензивных крыс исследованы интенсивность апоптоза с помощью метода TUNEL и ядерно-цитоплазматическое отношение, отражающее степень гипертрофии миокарда желудочков сердца. Обнаружено, что генетически обусловленную артериальную гипертензию у крыс сопровождает достоверное повышение индекса апоптоза кардиомиоцитов желудочков сердца, причем динамика клеточной гибели в правом и левом желудочках различна. Гипертрофия миокарда начинает развиваться в первые недели жизни крыс линии SHR на фоне сниженного апоптоза, и ее влияние на программированную гибель кардиомиоцитов более существенно в левом желудочке сердца.

Ключевые слова: апоптоз, кардиомиоциты, гипертрофия, артериальная гипертензия

Apoptosis of Cardiomyocytes and Myocardial Hypertrophy in Dynamics of Genetically Determined Hypertension in Rats

M.M.Azova¹, M.L.Blagonravov², V.A.Frolov², O.B.Gigani¹, O.O.Gigani¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Department of Biology and General Genetics, Moscow (Acting Head of the Department — Prof. V.P.Schipkov);

²Peoples' Friendship University of Russia, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Moscow (Head of the Department — Prof. V.A.Frolov)

The rates of cardiomyocyte apoptosis and myocardial hypertrophy were investigated in spontaneously hypertensive rats by TUNEL-assay and evaluation of nuclear-cytoplasmic ratio relatively. It was found that genetic hypertension in rats was accompanied by a significant increase in apoptotic index of ventricular cardiomyocytes, and the dynamics of programmed cell death in the right and left ventricles was different. Myocardial hypertrophy began to develop in SHR rats within the first weeks of life and was associated with reduced apoptosis rate. Moreover its effect on the programmed death of cardiomyocytes was more marked in the left ventricle of the heart.

Key words: apoptosis, cardiomyocytes, hypertrophy, arterial hypertension

Апоптоз представляет собой одну из форм клеточной гибели, свойственную эукариотическим организмам, находящимся на разных ступенях эволюционного развития [1]. Этот регулируемый процесс, который сопровождается изменением экспрессии определенных генов и фор-

мирование специфического клеточного фенотипа, возник для обеспечения тканевого гомеостаза и, главное, постоянства генетического материала [2]. Нарушения в механизмах инициации и реализации апоптотической гибели клеток могут способствовать развитию различных патологических процессов, особенно если это касается клеток с низким пролиферативным потенциалом, к числу которых относят и кардиомиоциты (КМЦ). В последние десятилетия интерес ученых во всем мире привлекает исследование роли апоптоза КМЦ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Уже накоплено немало экспериментальных доказательств усиления апоптоза в миокарде при ишемии, острой и хронической перегрузке, миокардитах [3–6].

Для корреспонденции:

Азова Мадина Мухамедовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и общей генетики Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8

Телефон: (495) 434-5288

E-mail: azovam@mail.ru

Статья поступила 25.06.2012, принята к печати 31.10.2012

Артериальная гипертензия (АГ) — один из наиболее распространенных видов патологии сердечно-сосудистой системы, создающий условия для повышения интенсивности программированной гибели клеток миокарда. Апоптогенными стимулами при этом могут быть активные формы кислорода, цитокины, ангиотензин II, растяжение кардиомиоцитов и другие факторы [7, 8]. Возможно также, что существенное влияние на гибель КМЦ оказывает развивающаяся при АГ гипертрофия миокарда [3, 9].

Целью данной работы было исследование интенсивности апоптоза и степени гипертрофии кардиомиоцитов правого и левого желудочков сердца в динамике генетически обусловленной артериальной гипертензии у крыс.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на приобретенных в питомнике «Пушино» лабораторных животных — самцах спонтанно гипертензивных крыс (SHR) трех возрастов (8, 15 и 52 нед). В качестве контроля к крысам линии SHR использовали выращенных в виварии РУДН нормотензивных животных линии Wistar–Kyoto соответствующих возрастов. Численность каждой группы составляла 3 особи.

Под общим обезболиванием крысам вскрывали грудную клетку и производили экстирпацию сердца. Содержание животных и работу с ними проводили в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977. На проведение экспериментальной работы получено разрешение Этического комитета медицинского факультета РУДН (протокол № 92 от 15.04.2009). Образцы миокарда левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков фиксировали в течение 72 ч в 10% растворе забуференного нейтрального формалина. Далее проводили обработку материала и заливку в парафин по общепринятой методике.

Иммуногистохимическое исследование. Гистологические срезы толщиной 5 мкм наносили на стекла с поли-L-лизинным покрытием. Апоптоз кардиомиоцитов оценивали по интенсивности фрагментации ДНК в ядрах, определяемой методом TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dUTP Nick End Labeling) с использованием набора реактивов Apo-BrdU-IHC In Situ DNA Fragmentation Assay Kit (BioVision, США). Препараты докрасивали гематоксилином. Реакцию считали положительной при появлении коричневой окраски в ядрах кардиомиоцитов. Анализировали 20 полей зрения в каждом препарате. Для количественной оценки интенсивности апоптоза определяли его индекс, представляющий собой отношение числа TUNEL-позитивных ядер к общему количеству ядер кардиомиоцитов в поле зрения.

Гистологическое исследование. Срезы миокарда толщиной 5–7 мкм окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. Анализировали 15 полей зрения в каждом препарате и с помощью сетки Автандилова определяли содержание ядер и миофибрилл. Затем на основании полученных данных вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО), отражающее степень гипертрофии миокарда.

Исследования проводили на оборудовании Центра коллективного пользования (НОЦ) РУДН и кафедры общей патологии и патологической физиологии медицинского факультета РУДН.

Статистические расчеты осуществляли с использованием программы «Statsoft Statistica v. 6.0», для оценки достоверности различий изучаемых выборок применяли *t*-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты оценки фрагментации ДНК в КМЦ крыс контрольных и опытных групп представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, у спонтанно гипертензивных крыс в первые недели жизни интенсивность апоптоза КМЦ левого и правого желудочков сердца значимо ниже, чем у нормотензивных животных. Затем по мере развития АГ индекс апоптоза у них возрастает и у 15-недельных животных становится достоверно выше контроля. Однако далее динамика процесса в ЛЖ и ПЖ различна. В ЛЖ у годовалых крыс линии SHR индекс апоптоза снижается до контрольных значений, в то время как в ПЖ продолжает статистически значимо возрастать. Вероятно, миокард ЛЖ, в отличие от ПЖ, более эффективно адаптируется к хронической перегрузке, вследствие чего она практически перестает оказывать апоптогенное действие. В ранее проведенном в тех же группах исследовании активности каспазы 3, являющейся одним из ключевых проапоптотических ферментов, в ЛЖ нами были получены аналогичные результаты, тогда как в ПЖ отличий от контроля ни на одном из сроков исследования не обнаружено [10]. Сравнение результатов обоих экспериментов позволяет предположить наличие некаспазных механизмов в реализации программированной гибели КМЦ в условиях генетически обусловленной АГ, причем наиболее существенна их роль в миокарде ПЖ.

В связи с тем, что многие исследователи связывают апоптотическую гибель клеток миокарда с развивающейся гипертрофией, в данной работе мы определяли ядерно-цитоплазматическое отношение в КМЦ желудочков сердца, отражающее степень гипертрофии миокарда (табл. 2).

Таблица 1. Индекс апоптоза кардиомиоцитов в желудочках сердца крыс, % ($M \pm m$)

Возраст крыс, нед	Контрольная группа		Группа SHR	
	левый желудочек	правый желудочек	левый желудочек	правый желудочек
8	7,50 ± 0,73	3,81 ± 0,55	4,95 ± 0,41*	2,05 ± 0,36*
15	10,12 ± 0,86	4,49 ± 0,85	25,98 ± 0,94*	11,37 ± 0,85*
52	11,53 ± 0,90	7,44 ± 0,77	10,23 ± 0,73	18,96 ± 1,14*

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

Таблица 2. Ядерно-цитоплазматическое отношение в кардиомиоцитах желудочков сердца крыс ($M \pm m$)

Возраст крыс, нед	Контрольная группа		Группа SHR	
	левый желудочек	правый желудочек	левый желудочек	правый желудочек
8	0,28 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,17 ± 0,01*	0,16 ± 0,01*
15	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,11 ± 0,01*	0,21 ± 0,01*
52	0,15 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01*	0,14 ± 0,01

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

В ЛЖ спонтанно гипертензивных крыс ЯЦО на всех сроках исследования было достоверно ниже контрольных значений, что подтверждает наличие гипертрофии миокарда, причем у 15-недельных животных с АГ данный показатель достигает минимума и выходит на плато. В ПЖ 8- и 15-недельных крыс линии SHR ЯЦО статистически значимо ниже контроля, однако у годовалых гипертензивных и нормотензивных животных различий не обнаружено. Таким образом, у крыс с АГ гипертрофические процессы в миокарде начинаются в первые недели жизни на фоне снижения апоптотической гибели КМЦ.

Существуют литературные данные, показывающие, что развитие гипертрофии миокарда у крыс линии SHR происходит раньше, чем формирование артериальной гипертензии [11]. Более того, проведенные в ходе ряда исследований скрещивания спонтанно гипертензивных и нормотензивных крыс показали независимость генетических детерминант, определяющих артериальное давление и гипертрофию миокарда [12, 13]. Полученные нами результаты и данные других исследователей демонстрируют, что ростовые стимулы, активируя разные киназы, оказывают на апоптотическую гибель КМЦ противоположный эффект [3, 9]. Следовательно, можно предположить, что сигнальные пути, опосредующие развитие гипертрофии миокарда у крыс линии SHR, по крайней мере на начальных этапах ее развития, также подавляют запрограммированную клеточную гибель. Однако, по мере дальнейшего развития гипертрофии и повышения артериального давления, индукторы апоптоза начинают преобладать над его супрессорами, стимулируя гибель КМЦ, причем в ЛЖ и ПЖ апоптогенные сигналы, видимо, различны. Так, исходя из полученных результатов, можно предположить, что влияние гипертрофии миокарда на апоптотическую гибель КМЦ более значимо в ЛЖ, поскольку прекращение ее нарастания в ЛЖ сопровождается падением индекса апоптоза до контрольных значений. В ПЖ корреляции между интенсивностью апоптоза и степенью гипертрофии миокарда не обнаружено.

Выводы

1. Генетически обусловленную артериальную гипертензию у крыс сопровождает достоверное повышение интенсивности апоптоза кардиомиоцитов левого и правого желудочков сердца.

2. Динамика интенсивности апоптотических процессов в левом и правом желудочках сердца различна.

3. Гипертрофия миокарда левого и правого желудочков начинает развиваться в первые недели жизни крыс линии SHR на фоне сниженного апоптоза, и ее влияние на запрограммированную гибель кардиомиоцитов более существенно в левом желудочке сердца.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

Литература

1. Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция // Биохимия. 2004. Т.69. №10. С.1301–1313.
2. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death // Toxicol Pathol. 2007. V.35. №4. P.495–516.
3. Bishopric N.H., Andrecka P., Stepak T., Webster K.A. Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte // Curr Opin Pharmacol. 2001. №1. P.141–150.
4. Благодоров М.Л., Азова М.М., Ковязин В.А. и др. Апоптоз кардиомиоцитов при диффузном токсическом поражении миокарда в эксперименте // Фундаментальн. исслед. 2012. №5(2). С.252–255.
5. Благодоров М.Л., Азова М.М., Фролов В.А. Биохимическое исследование апоптоза клеток миокарда при острой перегрузке левого желудочка в эксперименте // Вопр. биол. мед. и фарм. хим. 2010. №8. С.49–53.
6. Благодоров М.Л., Онуфриев М.В., Азова М.М., Фролов В.А. Активность некоторых ферментов каспазного каскада и сократительная функция миокарда при экспериментальной очаговой ишемии левого желудочка // Бюл. экспер. биол. и мед. 2010. Т.150. №12. С.612–615.
7. Hamet R., Richard L., Dam T.V. et al. Apoptosis in target organs in hypertension // Hypertension. 1995. №26. P.642–648.
8. Fortuno M.A., Ravassa S., Fortuno A. et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension. Mechanisms and potential management // Hypertension. 2001. №38. P.1406–1412.
9. Bernardo B.C., Weeks K.L., Pretorius L., McMullen J.R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies // Pharmacol. Ther. 2010. №128. P.191–227.
10. Азова М.М., Благодоров М.Л., Фролов В.А. Апоптоз клеток миокарда крыс при генетически обусловленной артериальной гипертензии // Биол. мембраны. 2012. Т.29. №4. С.227–230.
11. Hamet P., Thorin-Trescases N., Moreau P. et al. Workshop: excess growth and apoptosis: is hypertension a case of accelerated aging of cardiovascular cells? // Hypertension. 2001. V.37. №2(2). P.760–766.
12. Innes B.A., McLaughlin M.G., Kapuscinski M.K. et al. Independent genetic susceptibility to cardiac hypertrophy in inherited hypertension // Hypertension. 1998. V.31. №3. P.261–267.
13. Постнов А.Ю., Фомина О.П., Петрухина В.А. и др. Генетическая модель гипертрофии миокарда без повышенного артериального давления у крыс // Артериал. гипертен. 2003. Т.9. №4. С.115–116.

Информация об авторах:

Благодоров Михаил Львович, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей патологии и патологической физиологии Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8
Телефон: (495) 433-1211
E-mail: blagonravovm@mail.ru

Фролов Виктор Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8
Телефон: (495) 434-7303
E-mail: frolov@med.rudn.ru

Гигани Ольга Борисовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и общей генетики Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8
Телефон: (495) 434-5288
E-mail: giolga@yandex.ru

Гигани Ольга Олеговна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и общей генетики Российского университета дружбы народов
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8
Телефон: (495) 434-5288
E-mail: ogigani@front.ru

Антиоксидантная активность растений, используемых в этномедицине Тувы

Н.Р.Чехани¹, Ю.О.Теселкин², Л.А.Павлова^{1,4}, С.В.Козин¹, О.Б.Любичский³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, НИИ фармации, лаборатория биологически активных соединений, Москва (зав. лабораторией — доц. Л.А.Павлова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, отдел медицинской биофизики, Москва

(зав. отделом — проф. А.Н.Осипов);

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Н.Осипов);

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра организации фармацевтической деятельности фармацевтического факультета, Москва (зав. кафедрой — доц. Н.В.Иващенко)

Изучена антиоксидантная активность (АОА) водных извлечений из некоторых растений, применяемых в этномедицине Тувы. В качестве модельной системы была использована система, в которой реакции свободнорадикального окисления люминола индуцировали добавлением 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП). За процессом окисления люминола наблюдали с помощью регистрации хемилюминесценции. Обнаружено, что введение водных извлечений из исследуемых растений в систему АБАП-люминол приводило к ингибированию хемилюминесценции люминола и появлению латентного периода, длительность которого была прямо пропорциональна количеству добавленного образца. Наибольшей АОА обладала трава таволги вязолистной (*Filipendula ulmaria* L.), а наименьшей — листья березы бородавчатой (*Betula pendula* Roth.) и смородины черной (*Ribes nigrum* L.). Предполагается, что АОА водных извлечений из исследованных растений обусловлена входящими в их состав соединениями фенольной и полифенольной природы.

Ключевые слова: растительное сырье, водные извлечения, антиоксиданты, антиоксидантная активность, хемилюминесценция

The Antioxidant Activity of Plants Used in Tuvan Ethnomedicine

N.R.Chekhani¹, Yu.O.Teselkin², L.A.Pavlova^{1,4}, S.V.Kosin¹, O.B.Lyubitsky³

¹The First Moscow State Medical University named after I.M.Sechenov, Institute of Pharmacy, Laboratory of Bioactive Compounds, Moscow (Head of the Laboratory — Assoc. Prof. L.A.Pavlova);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Institute for Fundamental and Applied Biomedical Research, Department of Medical Biophysics, Moscow (Head of the Department — Prof. A.N.Osipov);

³Pirogov Russian National Research Medical University, Department of General and Medical Biophysics of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.N.Osipov);

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Organization of Pharmaceutical Activity of Pharmaceutical Faculty, Moscow (Head of the Department — Assoc. Prof. N.V.Ivashchenko)

In this study the antioxidant activity (AOA) of water extracts of some plants used in Tuva ethnomedicine was investigated. As a model system there was used a system in which the reaction of free radical oxidation of luminol was induced by adding 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride (ABAP). The process of luminol oxidation was observed by recording its chemiluminescence. It was found that addition of water extracts from the studied plants to ABAP-luminol system resulted in the inhibition of luminol chemiluminescence and the appearance of the latent period, the duration of which was directly proportional to the amount of the added sample. Water extracts of herb meadowsweet (*Filipendula ulmaria* L.) had the highest AOA, and the least — the leaves of warty birch (*Betula pendula* Roth.) and black currant (*Ribes nigrum* L.). It is assumed that the AOA of water plants extracts is due to phenol and polyphenol compounds.

Key words: plant material, water extracts, antioxidants, antioxidant activity, chemiluminescence

Для корреспонденции:

Чехани Нино Рамазовна, аспирант лаборатории биологически активных соединений НИИ фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Телефон: (495) 708-3971

E-mail: chehaninino@mail.ru

Статья поступила 09.07.2012, принята к печати 31.10.2012

Известно, что оксидативный стресс, или неконтролируемое усиление свободнорадикальных реакций, является важным патогенетическим фактором развития многих заболеваний человека: сердечно-сосудистых, бронхолегочных, онкологических, ревматических, нейродегенеративных и др. [1]. В результате активации свободнорадикальных процессов происходит окислительная

модификация различных биомолекул (липидов, белков, нуклеиновых кислот), что в конечном итоге приводит к повреждению и гибели клеток тканей и органов [2].

Поскольку ключевую роль в усилении свободнорадикальных реакций играет ослабление антиоксидантных механизмов защиты, одной из актуальных задач медико-биологических исследований является разработка лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, обладающих антиоксидантными свойствами, с целью применения их для профилактики и лечения подобных заболеваний [3]. В настоящее время в качестве наиболее перспективных антиоксидантов рассматриваются вещества природного, и в частности, растительного происхождения, поскольку они менее токсичны для организма человека, чем синтетические антиоксиданты, такие, например, как дибунол, пробукол, цистамин, мексамин, которые не нашли применения в клинической практике [4]. Показано, что некоторые растительные экстракты проявляют выраженную антиоксидантную активность (АОА) [5–8]. Это создает хорошие перспективы для их дальнейшего использования в качестве источника природных антиоксидантов.

Уникальными целебными свойствами обладают многие растения, произрастающие на территории Тувы. Настои и отвары, полученные на основе различных сборов, издавна используются местным населением для лечения различных заболеваний.

Цель исследования — изучение АОА некоторых видов растительного сырья, собранного на территории Республики Тыва.

Материалы и методы

В исследовании использовали сырье, собранное в Республике Тыва летом 2011 г.: листья малины обыкновенной (*Rubus idaeus* L.), смородины черной (*Ribes nigrum* L.), березы бородавчатой (*Betula pendula* Roth.), березы карликовой (*Betula nana* L.), а также траву кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium* L.) и таволги вязолистной (*Filipendula ulmaria* L.). Для приготовления водных извлечений к навеске сырья добавляли дистиллированную воду (из расчета 1 мг/мл), полученный образец перемешивали и инкубировали в течение 30 мин на кипящей водяной бане. Далее пробы охлаждали, восстанавливали общий объем дистиллированной водой и использовали для дальнейших исследований.

Антиоксидантную активность приготовленных образцов определяли по торможению ими окисления люминола, которое индуцировали водорастворимыми пероксильными радикалами, образующимися при термическом разложении 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП) [9]. Реакционная среда имела следующий состав: 50 мкМ люминола, 200 мкМ ЭДТА и 1 мМ АБАП в 0,1 М Трис-НСI буфере, содержащем 0,1 М КСI, рН 8,0. Процесс окисления люминола сопровождался развитием хемилуминесценции (ХЛ), интенсивность которой достигала стационарного уровня через 10 мин после добавления АБАП. Для оценки АОА водных извлечений из растительного сырья их добавляли в реакционную среду после достижения стационарного уровня кинетики ХЛ и регистрировали латентный период свечения. В качестве антиоксиданта

сравнения использовали тролокс. АОА водных извлечений из растительного сырья выражали в виде количества ммоль тролокса на 1 г сухого вещества сырья («тролокс-овый эквивалент» АОА). Измерение ХЛ люминола проводили на хемилюминометре ХЛМ-3 (ОАО «Бикап», Москва) при постоянном перемешивании и температуре 37°C.

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и представлены как средняя величина ± стандартная ошибка средней ($M \pm m$).

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 показана типичная кинетика ХЛ системы АБАП-люминол при добавлении к ней водных извлечений из исследованных растений. Видно, что введение образцов в модельную систему приводило к ингибированию свечения и появлению латентного периода (τ). Появление латентного периода ХЛ связано с тем, что антиоксиданты, входящие в состав водных извлечений из растительного сырья, перехватывают пероксильные радикалы, образующиеся при термическом разложении АБАП, что вызывает торможение окисления люминола. Как только все антиоксиданты инактивируются, латентный период заканчивается, и процесс окисления люминола продолжается.

Обнаружено, что латентный период ХЛ системы АБАП-люминол увеличивался прямо пропорционально концентрации исследуемых образцов. На рис. 2 а в качестве примера показано изменение латентного периода ХЛ модельной системы в присутствии водных извлечений из травы таволги вязолистной, а также из листьев малины обыкновенной и смородины черной. Аналогичная зависимость была получена и для тролокса (рис. 2 б), который является водорастворимым структурным аналогом витамина Е и обычно применяется в качестве стандартного антиоксиданта при проведении подобных исследований [10].

Антиоксидантную активность водных извлечений из растительного сырья вычисляли исходя из отношения тангенсов угла наклона прямых, полученных для соответству-

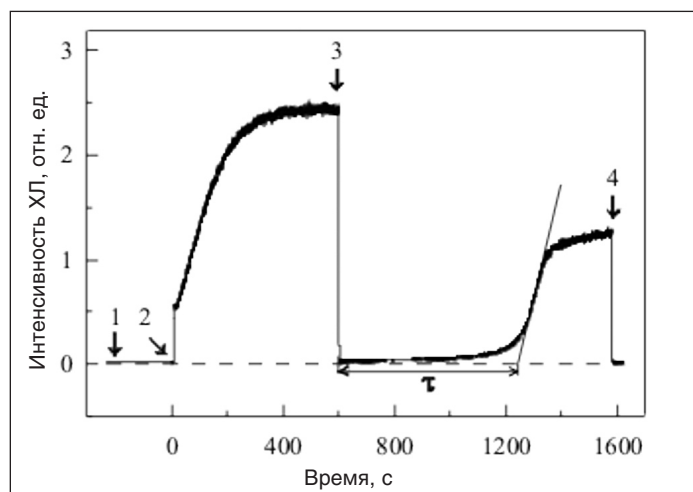


Рис. 1. Типичная кинетика ХЛ системы АБАП-люминол в присутствии исследуемых образцов растительного сырья. Обозначения: 1, 4 — открытие и закрытие шторки хемилюминометра соответственно; 2 — введение АБАП; 3 — введение исследуемого образца; τ — латентный период.

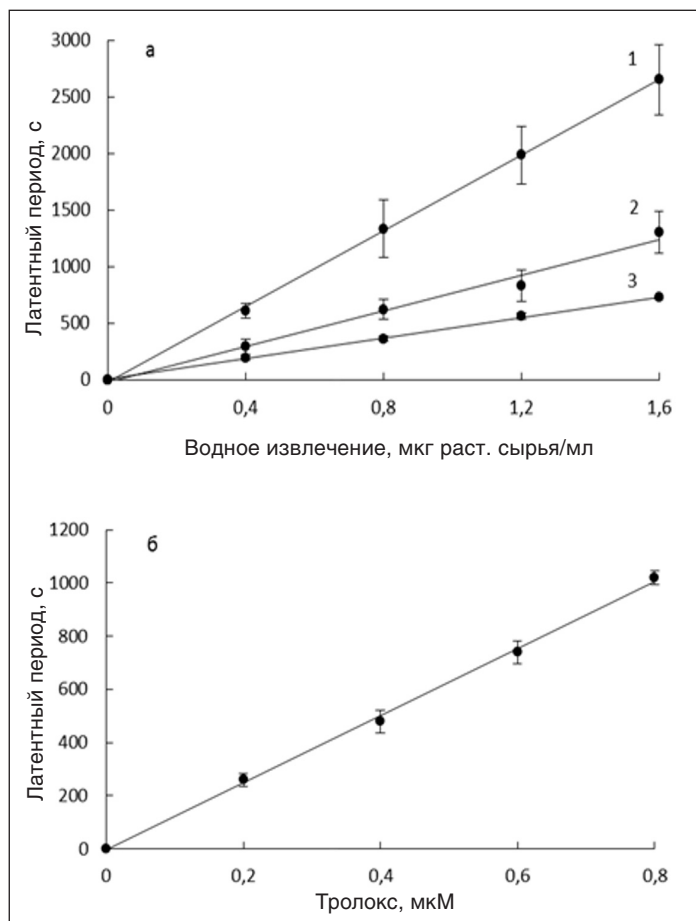


Рис. 2. Изменение латентного периода ХЛ системы АБАП–люминол: а — в присутствии водных извлечений из травы таволги вязолистной (1), листьев малины обыкновенной (2), листьев смородины черной (3); б — в присутствии тролокса.

ющего образца сырья и тролокса (таблица). Как следует из таблицы, наибольшей АОА обладали водные извлечения из травы таволги вязолистной и кипрея узколистного (иван-чай), а наименьшей — водные извлечения из листьев березы бородавчатой и смородины черной. Данный показатель, рассчитанный для травы таволги вязолистной, был в 3,6 раза больше, чем таковой для березы бородавчатой и смородины черной, тогда как в случае кипрея узколистного это превышение было в 2 раза ($p < 0,01$). Не обнаружено достоверных различий между антиоксидантными свойствами водных извлечений из травы кипрея узколистного и малины обыкновенной, а также листьев малины обыкновенной и березы карликовой.

Таблица. АОА водных извлечений из растительного сырья ($M \pm m$)

Образец растительного сырья	АОА, ммоль/г
Трава таволги вязолистной	1,33 ± 0,06*
Трава кипрея узколистного (иван-чай)	0,72 ± 0,03*
Листья малины обыкновенной	0,62 ± 0,03*
Листья березы карликовой	0,58 ± 0,03*
Листья березы бородавчатой	0,37 ± 0,02
Листья смородины черной	0,36 ± 0,02

* — $p < 0,01$ по отношению к АОА водных извлечений из листьев смородины черной

В настоящее время большое внимание уделяется поиску новых профилактических и лечебных антиоксидантных средств природного происхождения, основными преимуществами которых перед синтетическими антиоксидантами являются многостороннее и щадящее воздействие на организм человека и относительно невысокая токсичность. Это особенно важно при лечении хронических заболеваний, когда реабилитация больных может осуществляться в течение длительного времени.

В нашем исследовании обнаружено, что водные извлечения из некоторых растений Тувы проявляют АОА, которая заключается в их способности перехватывать водорастворимые пероксильные радикалы, образующиеся при термогидролизе АБАП. Анализ данных литературы позволяет предположить, что существенный вклад в эту активность вносят вещества фенольной и полифенольной природы — фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды, кумарины и др. Так, например, в работе F.L.Song и соавт. [8] была исследована АОА 56 лекарственных растений, произрастающих на территории КНР. АОА определяли методами TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity) и FRAP (ferric reducing antioxidant power). Метод TEAC основан на обесцвечивании антиоксидантами катион-радикала аммонийной соли 2,2'-азинобис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоукислоты). В основе метода FRAP лежит способность антиоксидантов восстанавливать ионы Fe (III), входящие в состав комплекса с 2,4,6-трипиридил-*s*-триазином, до ионов Fe (II). Авторами установлена сильная положительная корреляция между значениями TEAC и FRAP, полученными для экстрактов исследованных растений ($r = +0,954$, $p < 0,05$), а также между значениями TEAC или FRAP и общим содержанием фенольных соединений в этих экстрактах ($r = +0,940$, $p < 0,05$ и $r = +0,949$, $p < 0,05$). А.А.Федосеевой и соавт. [6] обнаружена положительная взаимосвязь между АОА чайных экстрактов и содержанием в них фенольных соединений ($r = +0,755$, $p < 0,001$).

Таким образом, нами исследована АОА водных извлечений из некоторых растений, произрастающих на территории Тувы. АОА водных извлечений из растений увеличивается в ряду: смородина черная, береза бородавчатая < береза карликовая, малина обыкновенная, кипрей узколистный < таволга вязолистная. Полученные результаты показывают, что наиболее перспективными для дальнейшего изучения антиоксидантных свойств и состава природных антиоксидантов являются трава таволги вязолистной и кипрея узколистного.

Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Менщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284 с.
2. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // Успехи биол. хим. 2009. Т.49. С.341–388.

3. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному и доклиническому изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.
4. Колесова В.Г., Дадали В.А., Лойко В.И. и др. Антиоксидантная терапия растениями // Эфферент. тер. 1996. Т.2. №1. С.67–70.
5. Лапин А.А., Борисенков М.Ф., Карманов А.П. и др. Антиоксидантные свойства продуктов растительного происхождения // Хим. раст. сырья. 2007. №2. С.79–83.
6. Федосеева А.А., Лебедева О.С., Каниболоцкая Л.В., Шендрик А.Н. Антиоксидантная активность настоев чая // Хим. раст. сырья. 2008. №3. С.123–127.
7. Zhu Y.Z., Huang S.H., Tan B.K.H. et al. Antioxidants in Chinese herbal medicines: a biochemical perspective // Nat Prod Rep. 2004. V.21 (4). P.478–489.
8. Song, F.L., Gan R.Y., Zhang Y. et al. Total phenolic contents and antioxidant capacities of selected Chinese medicinal plants // Int J Mol Sci. 2010. V.11 (6). P.2362–2372.
9. Antonenko Y.N., Roginsky V.A., Pashkovskaya A.A. et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidant SkQ in aqueous and lipid membrane environments // J Membr Biol. 2008. V.222 (3). P.141–149.
10. Dresch M.T.K., Rossato S.B., Kappel V.D. et al. Optimization and validation of an alternative method to evaluate total reactive antioxidant potential // Anal Biochem. 2009. V.385 (1). P.107–114.

Информация об авторах:

Теселкин Юрий Олегович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник отдела медицинской биофизики НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-8192

Павлова Людмила Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая лабораторией биологически активных соединений НИИ фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, доцент кафедры организации фармацевтической деятельности фармацевтического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (495) 708-3971

Козин Сергей Валерьевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений НИИ фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Телефон: (495) 708-3971

Любичкий Олег Борисович, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-8192

Информационное сообщение о создании Российского общества медицинской биофизики

В сентябре 2012 г. в Москве проходил симпозиум с международным участием «Проблемы медицинской биофизики», на котором присутствовали ученые не только из всех регионов России, но также из США, Австрии, Германии, Израиля, Белоруссии. Одним из важных итогов симпозиума стало принятие его участниками решения об организации «Российского общества медицинской биофизики» (РОМБ). Инициатором организации РОМБ выступил академик РАМН Ю.А.Владимиров.

Основная идея РОМБ – объединение всех областей науки и практики, к которым имеет отношение современная медицинская биофизика, в единое информационное пространство.

Общество ставит перед собой следующие задачи:

- активное сотрудничество с рядом зарубежных профильных научных и практических объединений;
- организация регулярных съездов по проблемам медицинской биофизики; информирование научного сообщества о проводимых на территории РФ и за рубежом научных мероприятиях, касающихся медицинской биофизики;
- определение наиболее перспективных направлений развития медицинской биофизики; разработка российских и международных грантов;
- участие в различных медицинских и образовательных государственных программах в качестве научных экспертов;
- повышение публикационной активности посредством создания разделов по различным аспектам медицинской биофизики в рецензируемых журналах медико-биологического профиля.

Соучредителем РОМБ является РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Председатель РОМБ – академик РАМН, проф. Ю.А.Владимиров, зам. председателя – зав. кафедрой общей и медицинской биофизики МБФ РНИМУ им. Н.И.Пирогова – проф., д.б.н. А.Н.Осипов.

Подробная информация о Российском обществе медицинской биофизики размещена на сайте www.society.medbiophys.ru/

Синтез, строение и биологическая активность новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α -амино- и α -гидроксикислот

А.А.Николин¹, С.И.Крупина⁴, Д.Е.Архипов³, Е.П.Крамарова¹, А.А.Корлюков³, А.Н.Шкопоров², А.Г.Шипов¹, Л.И.Кафарская², Ю.И.Бауков¹, В.В.Негребецкий¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра химии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. В.В.Негребецкий);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра микробиологии и вирусологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Л.И.Кафарская);

³Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова, Москва (директор — акад. РАН, проф. Ю.Н.Бубнов);

⁴Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Москва (ректор — проф. В.А.Колесников)

Осуществлен синтез восьми новых соединений гипервалентного кремния. Строение соединений подтверждено современными физико-химическими методами — мультиядерной спектроскопией ядерного магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопией, рентгеноструктурным анализом. Выполненный прогноз биологической активности свидетельствует о том, что комплексы гипервалентного кремния могут проявлять кардиопротекторные свойства, а также на их основе могут быть разработаны лекарственные средства для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза. Для всех исследованных соединений прогнозируемая низкая токсичность подтверждена изучением цитотоксичности веществ на модели тканевых и бактериальных культур.

Ключевые слова: соединения гиперкоординированного кремния, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, биологическая активность

Synthesis, Structure and Biological Activity of Novel Pentacoordinated Zwitter-Ionic Complexes of Silicon on the Base of α -Amino- and α -Hydroxyacids

A.A.Nikolin¹, S.I.Krupina⁴, D.E.Arhipov³, E.P.Kramarova¹, A.A.Korlykov³, A.N.Shkoporov², A.G.Shipov¹, L.I.Kafarskaya², Yu.I.Baukov¹, V.V.Negrebetskiy¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Chemistry of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. V.V.Negrebetskiy);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Microbiology and Virology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. L.I.Kafarskaya);

³A.N.Nesmeyanov Institute of Element Organic Compounds, Moscow (Director — Acad. of RAN, Prof. Yu.N.Bubnov);

⁴D.I.Mendeleev Russian Chemical-Technological University, Moscow (Rector — Prof. V.A.Kolesnikov)

Eight novel hypercoordinated silicon compounds were synthesized. Their structures were confirmed by multinuclear spectroscopy of nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy and X-ray diffraction study. The prognosis of biological activity indicated that complexes of hypercoordinated silicon could be screened as cardioprotective agents, and drugs for side (lateral) amyotrophic sclerosis treatment based on these complexes could be developed. All studied compounds had low predicted toxicity, which was confirmed by cytotoxicity tests on the model of tissue and bacterial cultures.

Key words: compounds of hypercoordinated silicon, spectroscopy of nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy, X-ray analysis, biological activity

Интенсивное развитие химии гипервалентных органических производных элементов 14-й группы, в частности кремния, обусловлено рядом факторов, среди которых повышенная реакционная способность, а также проявляемая ими в ряде случаев высокая биологическая

активность [1, 2]. Соединения кремния находят широкое применение для лечения таких заболеваний, как остеопороз, старение кожи, волос, ногтей, а также артериосклероз (например, работа [3] и цитированная в ней литература).

Целью проводимых на кафедре химии РНИМУ им. Н.И.Пирогова исследований является синтез новых гипервалентных комплексов кремния для дальнейшего поиска среди них биологически активных веществ. Включение в состав таких комплексов природных потенциально биологически активных α -амино- и α -гидроксикислот может привести к созданию лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью и широким спектром биологического действия.

Материалы и методы

Монокристаллы для рентгеноструктурного анализа (РСА) получены кристаллизацией образцов **5b**, **6a** и **6d** из MeCN. Рентгенодифракционные исследования проводили на дифрактометрах фирмы Bruker, Германия (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование): соединений **5b** и **6d** — на «Smart APEX II», соединения **6a** — на «Smart 1000». Основные кристаллографические данные и результаты уточнения исследованных методом РСА комплексов приведены в табл. 1.

Структуры решены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода алкильных и арильных фрагментов рассчитаны исходя из геометрических соображений и включены в уточнение со значениями эквивалентных тепловых параметров, зависящими от связанных с ними атомов углерода — $U_{eq}(H) = 1,2U_{eq}(C)$, $1,5U_{eq}(C_{Me})$. Атомы H1N в аммониевых фрагментах выявлены из разностных Фурье-синтезов электронной плотности, величины их тепловых параметров уточнены аналогично — $U_{eq}(H) = 1,2U_{eq}(N)$. Все расчеты выполнены по программному комплексу SHELXTL-97 v.5.10 [4]. Координаты атомов и их температурные параметры для соединений **5b**, **6a** и **6d** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 833653–833662).

Клеточную линию HT-29 (карцинома кишечника человека) культивировали с использованием питательной среды DMEM (БиолоТ, Россия). К среде добавляли фетальную бычью сыворотку до 10% (HyClone, США), пенициллин G (до 100 Ед/мл), стрептомицин (до 100 мкг/мл). Культуры клеток инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 37 °С. Количество жизнеспособных клеток оценивали с помощью окрашивания трипановым синим.

Цитотоксичность веществ изучали с помощью МТТ-теста. Для этого культуру HT-29 выращивали в полной среде в 96-луночном планшете до достижения 100% конфлюентности. После этого полную среду заменяли на бессывороточную и инкубировали культуру в течение суток. Затем клетки однократно промывали раствором DPBS и добавляли к ним серийные двукратные разведения веществ в воде или диметилсульфоксид (ДМСО) до концентрации 0,005–10 мг/мл. Через 24 ч инкубации клетки окрашивали раствором

3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтеразолиум бромида (МТТ) в концентрации 0,5 мг/мл в фосфатно-солевом буфере в течение 3 ч при 37 °С. Затем раствор МТТ удаляли, лизировали клетки добавлением диметилсульфоксида и измеряли оптическую плотность в лунках планшета при длине волны 595 нм. Полученные значения использовали для расчета индекса цитотоксичности (IC₅₀).

Использованный в работе штамм бактерий *E. coli* ER2738 культивировали на среде LB (Amresco, США) при 37 °С в аэробных условиях. Ночную культуру бактерий засеивали в лунки 96-луночного планшета в бульонную среду в разведении 1:1000 и добавляли серийные двукратные разведения веществ до конечной концентрации 0,005–10 мг/мл. После инкубации планшетов при 37 °С в течение 18 ч рост культуры оценивали качественно и определяли значение минимальной ингибирующей концентрации.

Инфракрасные (ИК) спектры соединений в твердой фазе (с использованием модуля нарушенного полного внутреннего отражения) получены на спектрометре «Tensor 27» (Bruker). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ²⁹Si зарегистрированы на спектрометре «Avance II 600» (Bruker) — 600, 151 и 119 МГц соответственно. Исходные этиловые эфиры саркозина (**1**) и пролина (**2**) синтезированы по описанным методикам, их константы соответствуют литературным [5].

Синтез этиловых эфиров N-(триэтоксисиллилметил)- α -аминокислот **3, **4**** (общая методика). В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, поместили 100 мл абсолютного бензола, 21,95 г (0,22 моль, 31 мл) абсолютного триэтиламина и 0,15 моль этилового эфира α -аминокислоты (**1**, **2**). К реакционной массе при перемешивании по каплям добавляют раствор 31,15 г (0,15 моль, 30,52 мл) хлорметилтриэтоксисилана в 40 мл бензола. Реакционную массу кипятят в течение 6 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают бензолом. Объединенные бензольные фракции упаривают на ротационном вакуумном испарителе. Остаток фракционируют в вакууме.

Синтез пентакоординированных производных **5, **6**** (общая методика). К раствору 0,006 моль 2-гидроксикислоты в 5 мл абсолютного ацетонитрила при перемешивании добавляют 0,003 моль этилового эфира N-триэтоксисиллилметил- α -аминокислоты **3**, **4**. Через неделю образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают CH₃CN и высушивают.

Этиловый эфир N-(триэтоксисиллилметил)саркозина (3**)**. Выход — 22 г (50%). T_{кип} 125–128 °С (10 мм рт.ст.). n_D²⁰ 1,4224. Найдено, %: C — 48,95, H — 9,10, N — 4,93. C₁₂H₂₇NO₅Si. Вычислено, %: C — 49,12, H — 9,27, N — 4,77. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1739 (C=O), 1074 (SiO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,19 (т, 9H, ³J_{HH} 7,26 Гц, CH₂CH₃), 1,23 (т, 3H, SiOCH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц), 2,18 (с, 2H, NCH₂Si), 2,42 (с, 3H, NCH₃), 3,27 (с, 2H, NCH₂), 3,83 (кв, 6H, SiOCH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц), 4,12 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д., CDCl₃): 14,12 (CH₂CH₃), 18,06 (SiOCH₂CH₃), 41,93 (NCH₂Si), 45,83 (NCH₃), 58,45 (SiOCH₂CH₃), 59,94 (OCH₂CH₃), 60,81 (NCH₂), 170,78 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ , м.д., CDCl₃): -53,0.

Этиловый эфир N-триэтоксисиллилметил-D,L-пролина (4**)**. Выход — 27,58 г (58%). T_{кип} 150–154 °С (11 мм рт.ст.). n_D²⁰ 1,4359. Найдено, %: C — 52,64, H — 9,27, N — 4,37. C₁₄H₂₉NO₅Si. Вычислено, %: C — 52,63, H — 9,15, N — 4,38. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1738 (C=O), 1075 (SiO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,05–1,25 (м, 12H, 4 CH₂CH₃), 1,6–2,08 (м, 6H, C³H₂,

Для корреспонденции:

Негребецкий Вадим Витальевич, доктор химических наук, заведующий кафедрой химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-0465

E-mail: negrebetsky1@rsmu.ru

Статья поступила 11.07.2012, принята к печати 31.10.2012

Параметр	5b	6a	6d
Брутто формула	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₈ Si	C ₁₂ H ₁₉ NO ₈ Si	C ₃₆ H ₃₅ NO ₈ Si
Молекулярная масса	404,49	333,37	637,74
T, К	100	120	100
Кристаллическая система	Ромбическая	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	Pba2	P2 ₁ /n	P-1
Z	4	4	2
a, Å	18,528(3)	8,545(2)	10,4052(7)
b, Å	10,6546(17)	19,785(5)	13,1794(9)
c, Å	10,7899(17)	9,304(2)	13,3113(9)
α, °	90,00	90,00	65,8880(10)
β, °	90,00	109,986(4)	74,3700(10)
γ, °	90,00	90,00	72,9240(10)
V, Å ³	2130,0(6)	1478,3(7)	1569,17(18)
d _{выч.} , г×см ⁻³	1,261	1,498	1,350
μ, см ⁻¹	1,52	2	1,31
F(000)	864	704	672
2θ _{max} , °	61	58	61
Число измеренных отражений	26398	7653	21109
Число независимых отражений	6512	3954	9724
Число отражений с I > 2σ(I)	5061	3326	5676
Количество уточняемых параметров	272	207	485
R1	0,0472	0,0528	0,0629
wR2	0,1187	0,1173	0,1595
GOF	1,015	1,010	1,019
Остаточная электронная плотность, е×Å ⁻³ (d _{min} /d _{max})	0,426/-0,278	0,548/-0,414	0,613/-0,428

C⁴H₂, NCH₂Si), 2,28–2,49 (м, 2H, C⁵H₂), 2,97–3,22 (м, H, C²H), 3,77 (кв, 6H, SiOCH₂CH₃, ³J_{HH} 6,93 Гц), 4,04 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,93 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 14,05 (CH₂CH₃), 17,99 (SiOCH₂CH₃), 23,20 (C⁴), 28,91 (C³), 38,03 (N–CH₂–Si), 55,38 (C⁵), 58,31 (SiOCH₂CH₃), 59,92 (OCH₂CH₃), 68,58 (C²), 173,64 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., CDCl₃): -53,0.

λ⁵Si-Бис(гликолято-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонил-метиламонио)метил]силикат (5a). Выход — 0,81 г (89%), с T_{пл} 207–209 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 39,25, Н – 5,41, N – 4,49. C₁₀H₁₇NO₅Si. Вычислено, %: С – 39,08, Н – 5,58, N – 4,56. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2930–3050 (N⁺H), 1751 (C=O эфирная), 1710 (O–C=O–C). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д.): 1,15–1,20 (м, 3H, CH₂CH₃), 2,57–2,68 (м, 2H, NCH₂Si), 2,81 (с, 3H, NCH₃), 3,24 (с, 2H, NCH₂), 4,22 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц). Сигналы остальных протонов лежат в узкой области 3,8–4,1 и перекрыты сильно уширенным сигналом H₂O. Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., DMSO): 14,06 (CH₂CH₃), 44,88 (NHCH₂Si), 48,63 (NCH₃), 59,76 (SiOCH₂), 62,15 (OCH₂CH₃), 63,1 (NCH₂), 166,54 (C=O, сл. эф.), 174,45 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., DMSO): -91,1.

λ⁵Si-Бис(диметилгликолято-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонилметиламонио)метил]силикат (5b). Выход — 0,99 г (91%), с T_{пл} 224–225 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 46,50, Н – 6,87, N – 3,94. C₁₄H₂₅NO₈Si. Вычислено, %: С – 46,27, Н – 6,93, N – 3,85. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2870–3000 (N⁺H), 1748 (C=O эфирная), 1716 (O–C=O–C). Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN, δ, м.д.): 1,30 (т, 3H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7,26 Гц), 1,33 и 1,38 (два с, 12H, C(CH₃)₂), 2,63 (уш. с, 2H, NCH₂), 2,98 (уш. с, 3H, NCH₃), 3,91 (уш. м, 2H, SiCH₂N), 4,3 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц), 7,24 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN, δ, м.д.): 14,36 (CH₂CH₃), 27,13, 28,28 (C(CH₃)₂), 46,06 (уш. NHCH₂Si), 51,37 (NCH₃), 60,1 (уш. NCH₂), 63,69 (OCH₂CH₃), 75,75 (C(CH₃)₂), 166,96 (C=O, сл. эф.), 179,93 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (CD₃CN, δ, м.д.): -103,2.

λ⁵Si-Бис(манделато-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонил-метиламонио)метил]силикат (5c). Выход — 1,16 г (79%), с T_{пл} 134–136 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 59,39, Н – 5,94, N – 2,81. C₂₄H₂₉NO₈Si. Вычислено, %: С – 59,12, Н – 6,00, N –

2,87. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2900–3000 (N⁺H), 1747 (C=O эфирная), 1701 (O–C=O–C), 1590 (Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д.): 1,15–1,30 (м, 3H, CH₂CH₃), 1,70–2,45 (м, 4H, C³H₂, C⁴H₂), 2,65–3,15 (м, 2H, C⁵H₂), 3,52–3,7 (м, 1H, C²H), 4,12–4,38 (м, 4H, SiCH₂N, CH₂CH₃), 5,01, 5,12, 5,15, 5,16, 5,24, 5,26 (с, 2H, Si(OCH₂)₂), 7,24–7,56 (10H, 2 C₆H₅), 9,3 (уш. с, 2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN, δ, м.д.): 13,22 (CH₂CH₃), 28,44, 28,57 (C(CH₃)₂), 47,16 (уш. NHCH₂Si), 49,66 (NCH₃), 62,09 (уш. с, NCH₂), 62,15 (OCH₂CH₃), 75,12 (C(CH₃)₂), 165,96 (C=O, сл. эф.), 173,57 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (DMSO, δ, м.д.): -95,5.

λ⁵Si-Бис(бензилато-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонил-метиламонио)метил]силикат (5d). Выход — 1,65 г (90%), с T_{пл} 251–254 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 66,84, Н – 5,47, N – 2,44. C₃₄H₃₃NO₈Si. Вычислено, %: С – 66,76, Н – 5,44, N – 2,29. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2900–3100 (N⁺H), 1752 (C=O эфирная), 1728 (O–C=O–C), 1599 (Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д.): 1,15 (т, 3H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7,26 Гц), 4,1–4,22 (м, 2H, CH₂CH₃), 7,1–7,6 (суперпозиция 20H, 4 C₆H₅), 8,8 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO, δ, м.д.): 14,02 (CH₂CH₃), 44,45 (NCH₃), 48,85 (NHCH₂Si), 57,94 (уш. с, NCH₂), 61,97 (OCH₂CH₃), 82,4 (Si(OCHPh)₂), 126,48–128,18 и 142,63, 143,37 (4 C₆H₅), 165,99 (C=O, сл. эф.), 173,97 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., DMSO): -99,0.

λ⁵Si-Бис(гликолято-О,О') [(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]-силикат (6a). Выход — 0,84 г (80%), с T_{пл} 201–203 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 41,20, Н – 5,67, N – 4,00. C₁₂H₂₁NO₉Si. Вычислено, %: С – 41,02, Н – 6,02, N – 9,98. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2960–3000 (N⁺H), 1740 (C=O эфирная), 1709 (O–C=O–C). Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN, δ, м.д.): 1,18–1,40 (3H, м, CH₂CH₃), 1,8–2,2 (м, 4H, C³H₂, C⁴H₂), 2,30–2,49 и 2,97–3,22 (м, 2H, C⁵H₂), 3,6–3,7 (м, 1H, C²H), 4,0–4,06 (м, 2H, SiCH₂N), 4,10–4,22 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4,25–4,35 (4H, OCH₂), 7,35 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CD₃CN): 13,31 (CH₃), 22,73, 23,06 (C⁴), 27,91, 28,36 (C³), 48,26, 48,44 (NHCH₂Si), 57,99 (C⁵), 59,22 (OCH₂CH₃), 63,19 (Si–O–CH₂), 69,58 (C²), 168,68, 169,27 (2 сигнала, C=O, сл. эф.), 174,27 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., CD₃CN): -91,2.

Результаты исследования и их обсуждение

$\lambda^5\text{Si}$ -Бис(диметилгликолято- O, O')[(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]силикат (6b). Выход — 0,98 г (84%), с $T_{\text{пл}}$ 238–240 °С (CH_3CN). Найдено, %: С — 49,68, Н — 6,89, N — 3,47. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{Si}$. Вычислено, %: С — 49,34, Н — 6,99, N — 3,60. ИК спектр (ν , см^{-1}): 2930–2980 (N^+H), 1745 ($\text{C}=\text{O}$ эфирная), 1704 ($\text{O}=\text{C}=\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,24–1,48 (м, 15H, CH_2CH_3), $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 2,06–2,34 (м, 4H, C^3H_2 , C^4H_2), 2,46–2,70 и 2,95–3,0 (м, 2H, C^5H_2), 3,23–3,43 (м, H, C^2H), 4,26–4,40 (м, 4H, CH_2CH_3 , SiCH_2N), 8,7 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13,98 (CH_3), 22,0 (C^4), 26,57, 26,69, 27,11, 27,33 ($\text{C}-(\text{CH}_2)_2$), 27,79 (C^3), 48,66 (NHCH_2Si), 57,43 (C^5), 62,86 (OCH_2CH_3), 70,0 (C^2), 75,15 ($\text{C}-(\text{CH}_2)_2$), 167,44 ($\text{C}=\text{O}$, сл. эф.), 180,68 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{29}Si (δ , м.д., CDCl_3): -101,2.

$\lambda^5\text{Si}$ -Бис(манделато- O, O')[(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]силикат (6c). Выход — 1,1 г (75%), с $T_{\text{пл}}$ 188–191 °С (CH_3CN). Найдено, %: С — 59,61, Н — 5,80, N — 2,84. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{Si}$. Вычислено, %: С — 59,37, Н — 5,60, N — 2,88. ИК спектр (ν , см^{-1}): 2900–3000 (N^+H), 1747 ($\text{C}=\text{O}$ эфирная), 1701 ($\text{O}=\text{C}=\text{O}-\text{C}$), 1590 (Ph). Спектр ЯМР ^1H (DMSO , δ , м.д.): 1,15–1,30 (м, 3H, CH_2CH_3), 1,70–2,45 (м, 4H, C^3H_2 , C^4H_2), 2,65–3,15 (м, 2H, C^5H_2), 3,52–3,7 (м, 1H, C^2H), 4,12–4,38 (м, 4H, SiCH_2N , CH_2CH_3), 5,01, 5,12, 5,15, 5,16, 5,24, 5,26 (с, 2H, $\text{Si}(\text{OCH}_2)_2$), 7,24–7,56 (10H, 2 C_6H_5), 9,2 (уш. с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO , δ , м.д.): 14,39 (CH_3), 22,35, 23,11 (C^4), 27,78, 28,10 (C^3), 46,27–47,81 (NHCH_2Si), 57,39 (C^5), 62,54–62,64 (NHCH_2Si), 72,97–75,67 ($\text{Si}(\text{OCHPh})_2$), 126,79, 127,05, 128,53, 139,96, 140,06, 140,25 (2 C_6H_5), 168,78, 169,56 (2 сигнала, $\text{C}=\text{O}$, сл. эф.), 174,24, 174,29 (2 сигнала, $\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{29}Si (DMSO , δ , м.д.): -94,8, -94,7, -93,9.

$\lambda^5\text{Si}$ -Бис(бензилато- O, O')[(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]силикат (6d). Выход — 1,66 г (87%), с $T_{\text{пл}}$ 273–275 °С (CH_3CN). Найдено, %: С — 67,71, Н — 5,45, N — 2,15. $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{Si}$. Вычислено, %: С — 67,80, Н — 5,53, N — 2,20. ИК спектр (ν , см^{-1}): 2980–3180 (N^+H), 1715–1725 ($\text{C}=\text{O}$ эфирная, $\text{O}=\text{C}=\text{O}-\text{C}$), 1582 (Ph). Спектр ЯМР ^1H (DMSO , δ , м.д.): 1,08, 1,16 (два т, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7,3 Гц), 1,58–2,18 (м, 4H, C^3H_2 , C^4H_2), 2,38–3,16 (м, 2H, C^5H_2), 3,52–3,7 (м, 1H, C^2H), 3,8–4,2 (м, 4H, SiCH_2N , CH_2CH_3), 7,1–7,6 (суперпозиция 20H, 4 C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO , δ , м.д.): 13,31 (CH_3), 22,35, 23,11 (C^4), 27,78, 28,10 (C^3), 46,27–47,81 (NHCH_2Si), 57,39 (C^5), 59,22 (OCH_2CH_3), 62,54–62,64 (NHCH_2Si), 69,58 (C^2), 126,66–128,71 (10 сигналов), 139,20–140,83 (4 сигнала) (4 C_6H_5), 166,66, 166,72 (2 сигнала, $\text{C}=\text{O}$, сл. эф.), 174,42, 174,44, 174,71 (3 сигнала $\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{29}Si (DMSO , δ , м.д.): -99,2.

Синтез и строение новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния. В качестве исходных соединений нами использованы этиловые эфиры N замещенных аминокислот — саркозина (1) и пролина (2) (рис. 1).

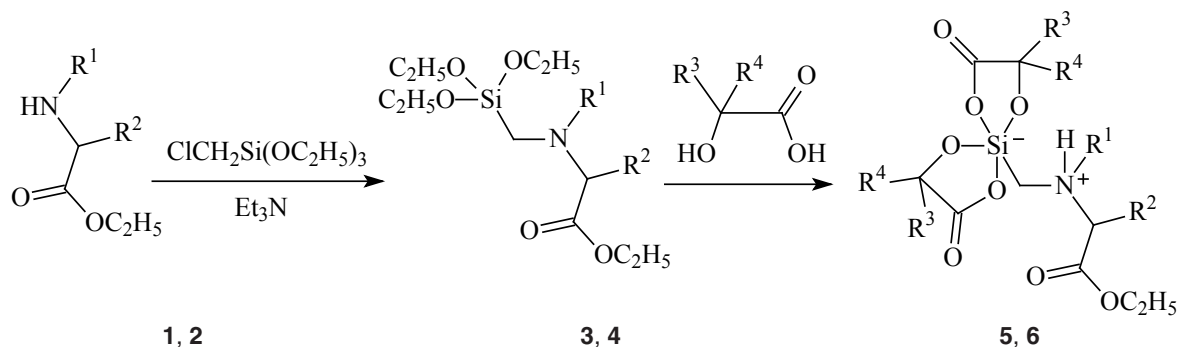
Эфиры 1, 2 были подвергнуты силлилметилрованию хлорметилтриэтоксисиланом в присутствии эквимольного количества Et_3N . При этом с хорошими выходами получены N-триэтоксисилиметильные производные 3, 4.

С целью получения новых гиперкоординированных соединений кремния на основе широко представленных в природе α -гидроксикислот нами изучено взаимодействие соединений 3, 4 с α -гидроксикислотами (a — гликолевой, b — диметилгликолевой, c — миндальной и d — дифенилгликолевой). В результате были получены пентакоординированные цвиттер-ионные комплексы 5, 6. Реакции проводили путем выдерживания реагентов в растворе ацетонитрила в течение 1 нед до образования осадка. Синтезированные комплексы 5, 6 были выделены с высокими выходами.

Строение целевых продуктов установлено на основании элементного анализа, данных спектроскопии ИК и ЯМР, а для соединений 5b, 6a и 6d — методом рентгеноструктурного анализа. Кроме слабых полос в области 3100–2900 см^{-1} , относящихся к колебаниям группы N^+H , в ИК спектрах соединений 5, 6 в твердой фазе обнаружены характеристические полосы колебаний эфирных карбоксигрупп аминокислот (1740–1750 см^{-1} , сильная), а также полосы колебаний карбоксигрупп α -гидроксокислот (1700–1720 см^{-1} , сильная).

О пентакоординированном состоянии атома кремния в растворах соединений 5, 6 свидетельствуют химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР ^{29}Si (диапазон от -91,1 для 5a до -103,5 для 5b), близкие к наблюдавшимся ранее для сходных по строению соединений [6].

Рентгеноструктурный анализ. По данным PCA в соединениях 5b, 6a и 6d атом кремния пентакоординирован. Координационный полиэдр во всех структурах соответствует искаженной тригональной бипирамиде (ТБП). В аксиальных положениях находятся атомы кислорода карбоксильных групп, тогда как экваториальными заместителями являются атомы кислорода гидроксильных групп соответствующих α -гидроксикислот и метиленовая группа. Длины апикальных связей $\text{Si}-\text{O}$ больше экваториальных на



1, 3, 5: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **2, 4, 6:** $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-$;
a: $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; **b:** $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$; **c:** $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$; **d:** $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}$

Рис. 1. Схема синтеза цвиттер-ионных комплексов 5, 6.

Таблица 2. Геометрические параметры координационного полиэдра кремния в соединениях 5b, 6a и 6d

Параметр	5b	6a	6d
$\Delta Si, \text{ \AA}$	0,0082(6)	0,0365(8)	0,0039(7)
Si1–O1	1,8017(15)	1,7907(18)	1,7876(15)
Si1–O3	1,6611(15)	1,6631(19)	1,6595(14)
Si1–O4	1,7951(15)	1,8060(18)	1,7924(15)
Si1–O6	1,6549(16)	1,6786(19)	1,6559(15)
Si1–C5	1,887(2)	1,893(3)	1,906(2)
O1–Si1–O4	176,85(7)	174,35(9)	176,65(7)
O3–Si1–O1	89,08(7)	89,66(9)	89,36(7)
O6–Si1–O1	89,42(8)	87,55(8)	89,60(7)
O3–Si1–O4	88,71(7)	89,52(9)	88,63(7)
O3–Si1–O6	124,56(8)	125,85(10)	124,15(8)
O6–Si1–O4	89,98(8)	88,40(9)	89,32(7)
O1–Si1–C5	92,47(7)	96,85(10)	90,70(8)
O3–Si1–C5	118,31(9)	119,21(11)	121,12(9)
O4–Si1–C5	90,56(8)	88,43(10)	92,63(9)
O6–Si1–C5	117,12(9)	114,80(10)	114,73(10)

0,11–0,15 Å, значение выхода атома Si из плоскости экваториальных атомов варьирует в интервале 0,004–0,036 Å (табл. 2, рис. 2).

В рамках формализма Холмса [7] возможно рассмотрение координационных полиэдров в качестве точек на поверхности потенциальной энергии гипотетической политопной перегруппировки. В ходе перегруппировки координационный полиэдр атома Si изменяется от идеальной ТБП до идеальной квадратной пирамиды. Рассматривая серию комплексов с одинаковым координационным полиэдром, можно описать участок траектории псевдповращения. Отклонения полиэдров атома кремния от идеальной ТБП составляют 8,6, 13,7 и 9,1% для комплексов 5b, 6a и 6d, что соответствует начальной стадии псевдповращения Берри.

Потенциальная биологическая активность. Для комплексов 3–6 нами выполнен прогноз спектра биологической активности по 921 виду активности по структурной формуле соединения с использованием программы «Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS-Online)» [8], разработанной профессором В.В.Поройковым (НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича). Полученные данные свидетельствуют о том, что синтезированные комплексы на основе пролина перспективны для поиска лекарственных средств для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза, известного также как болезнь моторных нейронов (болезнь Шарко или Лу Герига). Заболевание заключается в медленно прогрессирующем неизлечимом дегенеративном заболевании ЦНС и является достаточно распространенным (средний уровень заболеваемости составляет 1–5 случаев на 100 000 человек в год без учета эндемичных территорий) [9]. Данное заболевание поражает преимущественно лиц зрелого возраста и быстро приводит пациента к инвалидизации и неизбежной гибели, что и обуславливает большую медико-социальную значимость этой проблемы в современной неврологии [9].

Для комплексов на основе саркозина с вероятностью более 90% можно прогнозировать кардиопротекторные свойства.

Необходимо отметить, что ни для одного из исследованных комплексов 1–6 токсический эффект не прогнозируется с вероятностью выше 50%, что делает их перспективными в качестве базовых структур для создания новых лекарственных средств. Вместе с тем для комплексов 3, 5,

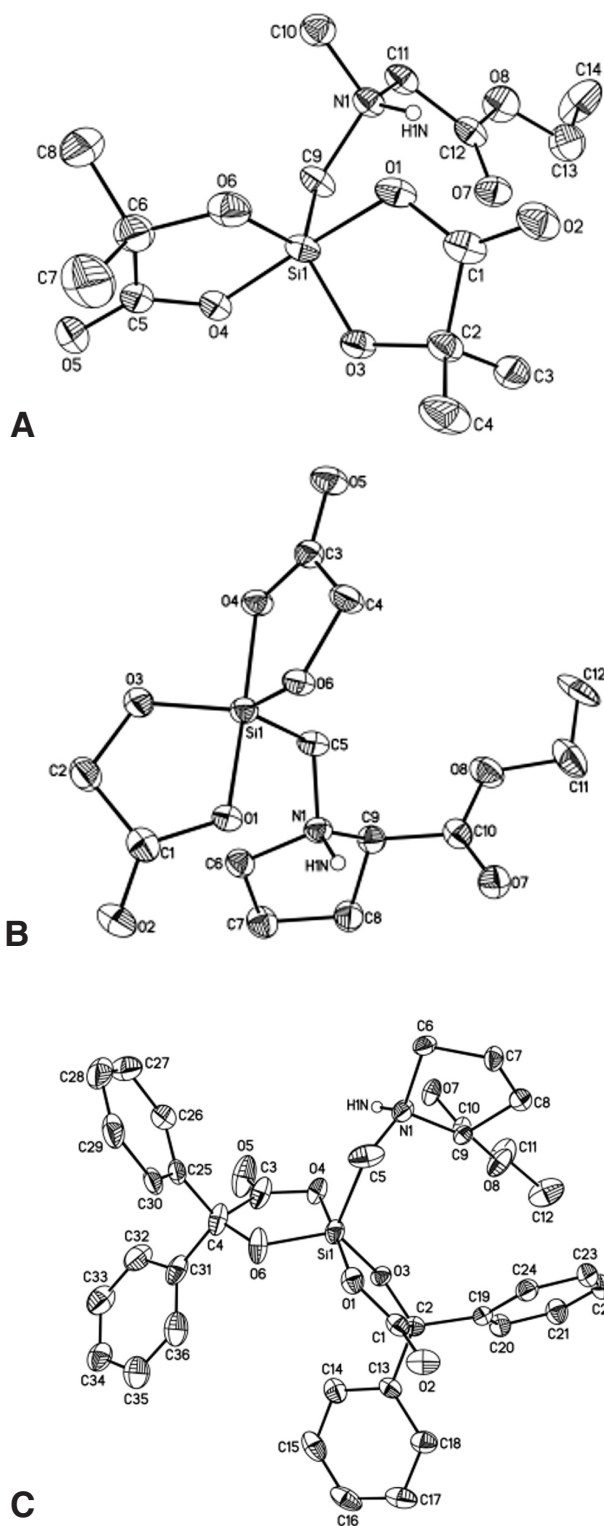


Рис. 2. Общий вид комплексов 5b (A), 6a (B) и 6d (C) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%. Атомы водорода, за исключением H1N, не показаны.

содержащих фрагмент саркозина, с высокой вероятностью (приблизительно 70%) возможно проявление нейротоксичности.

Изучение цитотоксичности и бактерицидной активности веществ было проведено с использованием клеточной линии аденокарциномы толстого кишечника человека HT-29 и культуры бактерий *E. coli* ER2738. В тестах использовали

Синтез, строение и биологическая активность новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α -амино- и α -гидроксикислот

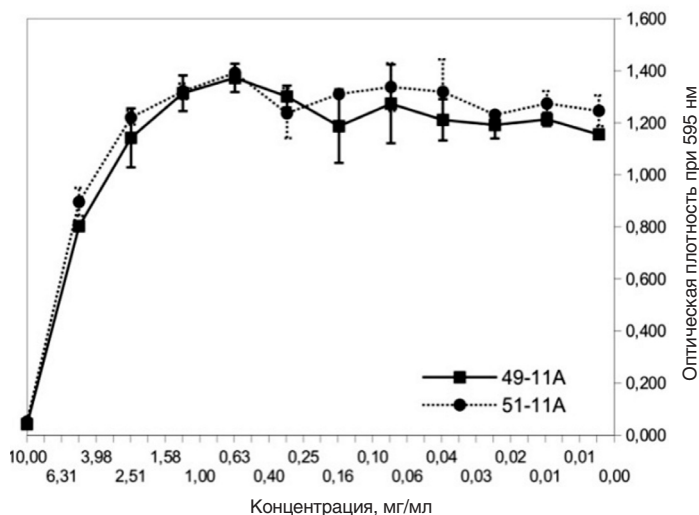


Рис. 3. Зависимость оптической плотности при 595 нм (отражает метаболическую активность клеток) от концентрации веществ. Экспериментальные обозначения 49-11A и 51-11A соответствуют комплексам **5a** и **5b** соответственно.

водные растворы веществ **5a** и **5b**, а также вещества **5d** и **6d**, растворенные в диметилсульфоксиде.

Для всех четырех веществ был определен низкий уровень цитотоксичности. В тесте на клеточной культуре HT-29 значения индекса цитотоксичности (IC_{50}) для веществ **5a** и **5b** были приблизительно равны 6 мг/мл (рис. 3).

В то же время цитотоксичность веществ **5d** и **6d** не превышала эффект растворителя ДМСО (данные не представлены). Бактериостатическая активность веществ была низкой. Значение минимальной ингибирующей концентрации для всех четырех веществ для культуры *E. coli* ER2738 превышало 10 мг/мл.

Заключение

Синтезированы новые соединения гиперкоординированного кремния, содержащие остатки α -амино- и α -гидроксикислот. Вследствие низкой токсичности полученных комплексов установлена перспективность поиска среди них биологически активных веществ для создания кардиопротекторов, а также лекарственных средств для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 11-03-00655, 13-03-01084) в рамках деятельности Научно-образовательного центра РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Rezanka T., Sigler K. Biologically Active Compounds of Semi-Metals // Studies in Natural Products Chemistry. V.35 / Ed. by Atta-ur-Rahman. Amsterdam: Elsevier, 2008. P.856–870.
2. Lukevics E., Abele E., Ignatovich L. Biologically Active Silacyclanes // Advances in Heterocyclic Chemistry. V.99 / Ed. by A.R. Katritzky. Amsterdam: Elsevier, 2010. P.107–141.
3. Theis B., Weiß J., Lippert W.P. et al. Zwitterionic and Anionic Multinuclear Pentacoordinate Silicon(IV) Complexes with Bridging (R,R)-Tartrato(4-)

Ligands and SiO₅ Skeletons: Synthesis and Reactivity in Aqueous Solution // Chem — Eur J. 2012. V.18. P.2202–2206.

4. Sheldrick G.M. A Short History of SHELX // Acta Crystallogr. Sect.A. 2008. V.64. P.112–122.
5. Потехин А.А. Свойства органических соединений. Справочник. Л.: Химия, 1984. 298 с.
6. Theis B., Burschka C., Tacke R. Optically Active Zwitterionic λ 5Si, λ 5Si'-Disilicates: Syntheses, Crystal Structures, and Behavior in Aqueous Solution // Chem — Eur J. 2008. V.14. P.4618–4630.
7. Holmes R.R., Deiters J.A. Structural distortions of cyclic phosphoranes and the Berry exchange coordinate. A quantitative description // J. Am. Chem. Soc. 1977. V.99. P.3318–3326.
8. PharmaExpert [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/> (дата обращения: 20.12.2012).
9. Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.

Информация об авторах:

Николин Алексей Александрович, инженер кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: nikson111@rambler.ru

Крупина Станислава Ивановна, студентка кафедры химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева
Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 20/2
Телефон: (495) 496-6058
E-mail: stasya_haker@mail.ru

Крамарова Евгения Петровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: rsmu@rsmu.ru

Шипов Александр Геннадьевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: agshipov@deol.ru

Бауков Юрий Иванович, доктор химических наук, профессор кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: baukov@rsmu.ru

Шкопоров Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1774
E-mail: a.shkoporov@gmail.com

Кафарская Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1774
E-mail: rsmu@rsmu.ru

Корлюков Александр Александрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории рентгеноструктурных исследований Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Телефон: (499) 135-9214
E-mail: alex@xrlab.ineos.ac.ru

Архипов Дмитрий Евгеньевич, инженер-исследователь лаборатории рентгеноструктурных исследований Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Телефон: (499) 135-9214
E-mail: hiprow@rambler.ru

Эффективность реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи женщинам с неблагоприятным течением беременности

Н.В.Полунина¹, М.А.Курцер², Ю.Ю.Кутакова³, А.С.Чемезов¹, А.Л.Черепнина³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета, Москва

(зав. кафедрой — чл.-кор. РАМН, проф. Н.В.Полунина);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Москва

(зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Г.М.Савельева);

³Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач — чл.-кор. РАМН, проф. М.А.Курцер)

Разработана программа по поддержке беременных с неблагоприятными медико-социальными факторами. Актуальность задачи обусловлена ростом уровня соматической патологии среди беременных, а также числа социально неблагополучных беременных, страдающих наркоманией, алкоголизмом, ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, в г. Москве. В программу были включены 153 беременные, имеющие вышеуказанные факторы. В основной группе женщин, выполнявших все рекомендации врачей в рамках предложенной программы, течение беременности, интранатального периода и перинатальные исходы были более благоприятными, чем у пациенток контрольной группы, не соблюдавших в полном объеме полученные рекомендации.

Ключевые слова: беременность, факторы риска, экстрагенитальная патология, оздоровительные мероприятия

Efficiency of the Implementation of Measures to Improve Medical Care for Women with Adverse Pregnancy

N.V.Polunina¹, M.A.Kurtser², Yu.Yu.Kutakova³, A.S.Chemezov¹, A.L.Cherepnina³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Public Health Service, Health Economics of Pediatrics Faculty, Moscow (Head of the Department — Corr. Member of RAMS, Prof. N.V.Polunina);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatrics Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. G.M.Savelyeva);

³Center for Family Planning and Reproduction, Moscow Health Service (Chief Doctor — Corr. Member of RAMS, Prof. M.A.Kurtser)

The program to support pregnant women with adverse medical and social factors was developed. The urgency of the problem was due to the increasing levels of somatic diseases in pregnant women, as well as the number of socially disadvantaged pregnant women suffering from drug addiction, alcoholism, HIV-infection and tuberculosis in Moscow. Due to the increased level of women with medical co-morbidities, narcomania, alcoholism, HIV-infection, tuberculosis it was developed the program aimed to support women with complicated pregnancy. There were examined 153 pregnant women with above-mentioned risk factors. In the main group of women doing all the recommendations of doctors under the proposed program, during pregnancy, intranatal period and perinatal outcomes were more favourable than those of the control group of patients who did not comply in full the recommendations received.

Key words: pregnancy, risk factors, extragenital pathology, health program

В последнее время многие отечественные и зарубежные исследователи указывают на рост числа экстрагенитальной патологии среди беременных, что неблагоприятным образом

влияет на течение беременности и перинатальные исходы [1–4]. Помимо этого, в развитых странах, включая Российскую Федерацию, ведущей причиной материнской смертности является сопутствующая соматическая патология [3, 5].

Отмечают значительное число социально неблагополучных беременных, страдающих наркоманией, алкоголизмом, ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, в г. Москве, а также низкий уровень медицинской активности и грамотности женщин, готовящихся стать матерями, которые в качестве источника информации чаще всего выбирают интернет-ресурсы, а не советы и рекомендации врача. Учитывая вышеизложенное, нами предложена программа по поддержке беременных,

Для корреспонденции:

Черепнина Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая оргметодотделом по акушерству и гинекологии Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24А

Телефон: (495) 331-9808

E-mail: metodotdel@list.ru

Статья поступила 09.07.2012, принята к печати 31.10.2012

имеющих неблагоприятные медико-социальные факторы. Она направлена на выработку у беременной женщины мотивации следовать рекомендациям врача, на раннее выявление и своевременное лечение соматической патологии у женщин с неблагоприятными социально-гигиеническими факторами.

Целью настоящего исследования было обоснование и разработка медико-организационных мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи беременным женщинам, имеющим факторы риска.

Пациенты и методы

Принципы проведения программы состоят в индивидуальном подходе, комплексности используемых методов, непрерывности, длительности, последовательности и регулярности осуществления всех этапов программы с учетом состояния здоровья женщин, течения беременности.

Всего в исследование были включены 153 беременные, имеющие соматическую патологию и неблагоприятные социально-гигиенические факторы. Для выявления подобных факторов все женщины помимо стандартного перечня обследования были проконсультированы терапевтом (минимум 3 раза за весь период беременности). При выявлении соматической патологии беременную безотлагательно направляли на консультацию к врачам смежных специальностей (кардиолог, гематолог, гастроэнтеролог, эндокринолог) в клинко-диагностические отделения городских клинических больниц, специализирующихся на ведении беременности у женщин с соответствующей патологией. В ряде случаев врачи-специалисты назначали дополнительное обследование и медикаментозную коррекцию выявленной патологии. Они также определяли место, сроки и методы родоразрешения (обычный родильный дом или специализированный акушерский стационар).

Кроме того, всем женщинам проводили инструментальное обследование: УЗИ органов брюшной полости, эхокардиография в I и II триместрах беременности, дистанционная кардиотокография плода 1 раз в нед после 32-й недели беременности.

Это позволило выявить женщин с неблагоприятными медико-социальными и психологическими факторами и сформировать группу высокого риска по развитию неблагоприятного течения беременности и перинатальных исходов. Осуществление среди данной группы женщин реабилитационных мероприятий дает возможность не только улучшить показатели их здоровья, но способствует рождению здоровых детей.

Результаты исследования и их обсуждение

В целях реализации оздоровительных мероприятий была разработана программа по совершенствованию медицинской помощи беременным с неблагоприятными медико-социальными факторами, которая включала три раздела — медицинская помощь, психологическая помощь, просветительная работа.

Медицинская помощь женщинам с неблагоприятными медико-социальными факторами представляла собой совокупность мероприятий и видов помощи, необходимых для раннего выявления, своевременного лечения соматической патологии и направления при необходимости обследованно-

го контингента для родоразрешения в специализированные стационары городских клинических больниц.

Женщин, у которых были выявлены неблагоприятные социально-психологические факторы, в обязательном порядке направляли на беседу с психологом в женскую консультацию, а при необходимости — в окружной центр медико-социальной поддержки для женщин, оказавшихся в трудной жизненной ситуации.

Просветительная работа в женской консультации состояла в активном привлечении вышеуказанного контингента к занятиям в школе будущих матерей, которые проводили врач акушер-гинеколог, терапевт и психолог по специально разработанному плану. На занятия приглашали не только самих беременных, но и их ближайших родственников. Особое внимание уделяли влиянию на организм женщины и развивающегося плода таких вредных факторов, как курение и употребление спиртных напитков. Кроме того, важное место в работе с беременными и их окружением занимала пропаганда соответствующего образа жизни и формирование наиболее значимых критериев здорового образа жизни (контроль веса, полноценное питание, физическая активность, режим сна и отдыха, закаливающие процедуры и др.) с применением доступных для восприятия наглядных пособий и видеоматериалов.

Дополнительные методы обследования (УЗИ брюшной полости, эхокардиография) были проведены всем беременным, дистанционная кардиотокография плода — только 59,2% женщин по причине материальных затрат, связанных с данным методом. При УЗИ органов брюшной полости у 11,8% беременных впервые выявлена патология желчного пузыря.

Все пациентки прошли обследование у гастроэнтеролога, который дал соответствующие рекомендации по диете, а лицам, страдающим заболеваниями желудочно-кишечного тракта, назначил лечение. Патология со стороны почек, а именно: опущение почки, пиелозктазия почки, впервые диагностирована у 5,9% женщин. Все беременные с патологией почек состояли под наблюдением уролога и соблюдали данные им рекомендации.

При проведении эхокардиографии впервые были выявлены такие изменения, как пролапс митрального клапана различной степени (21,2%), гипертрофия стенок миокарда левого желудочка (9,4%), стеноз аортального клапана (0,6%). Всех беременных с выявленной патологией проконсультировали в клинко-диагностическом центре, двум пациенткам предложили родоразрешение путем операции кесарева сечения в акушерском стационаре.

Дистанционное кардиомониторирование плода, проводимое пациенткой дома самостоятельно, позволяло врачу выявлять начальные признаки нарушения маточно-плацентарного кровообращения и назначать вовремя соответствующую терапию. У 11,2% всех беременных, обследованных данным методом, выявлены признаки нарушения маточно-плацентарного кровотока I степени (им проводили амбулаторное лечение с положительным эффектом), у 4,8% — II степени, что потребовало госпитализации в стационар.

Все беременные, взятые под наблюдение, проходили консультацию у эндокринолога. У 14,2% общего числа беременных с патологией эндокринной системы диагностировали не выявленное при биохимическом анализе крови нарушение толерантности к глюкозе. В течение всей беременности их

наблюдал эндокринолог и давал соответствующие рекомендации, гестационного сахарного диабета ни у одной пациентки не выявлено. У 5,9% женщин диагностировали не выявленную ранее гипопункцию щитовидной железы, которая была медикаментозно скорректирована, что не повлияло на течение беременности.

Консультацию терапевта не реже одного раза в триместр прошли 87,3% женщин. Терапевты проводили корректировку назначенного ранее лечения, а также наблюдение за течением беременности.

Консультацию психолога получили 89,4% участвовавших в исследовании женщин. Положительную оценку полученной консультации дали 88,3% беременных, из них 70,2% — обратились к психологу повторно. Посчитали обращение к специалисту ненужным 10,6% беременных.

Особое внимание было уделено женщинам, имевшим неблагоприятные социально-гигиенические факторы (курение и употребление алкоголя во время беременности, отсутствие мужа, малоподвижный образ жизни, отсутствие закаливания, нерациональное питание, несоблюдение режима сна и отдыха и др.).

В рамках проведения занятий в школе для будущих мам была сформирована группа курящих во время беременности женщин — 47,9% всех участвующих в программе. При сборе анамнеза у данного контингента беременных выявлено, что 94,3% их мужей также курят, поэтому женщинам этой группы рекомендовали присутствовать на занятиях вместе с мужьями. Последовали данной рекомендации 17,5%, посетили занятие на тему «Неблагоприятное воздействие никотина на здоровье матери и плода» 79,2% женщин сформированной группы. Важно то, что отказались от курения около половины посетивших занятие женщин (47,5%), большая часть из которых приходила вместе с мужьями. Среди беременных, не посетивших занятие, отказавшихся от курения не было.

Была также сформирована группа женщин, имевших нарушение жирового обмена, низкую двигательную активность и питавшихся нерационально (53,2% всех беременных). В процессе занятий детально в доступной форме были изложены факты негативного влияния избыточной массы тела на течение беременности, родов и на развитие плода. Одновременно был сделан акцент на важности систематического контроля своего веса, определения степени его соответствия росту женщины и сроку беременности, даны рекомендации по питанию. Занятия посетили 69,2% общего числа женщин, причем к концу беременности у большей части из них (у 87,3%) общая прибавка в весе за беременность составила не более 5 кг.

Более половины беременных (58,3%), не имевших по состоянию здоровья противопоказаний, систематически посещали занятия, где врачи лечебной физкультуры обучали специальной гимнастике, которую следовало делать ежедневно в удобное время.

Для оценки эффективности вышеуказанной программы мы провели сравнительный анализ течения гестационного и интранатального периодов, а также перинатальных исходов у женщин с неблагоприятными медико-социальными факторами, согласившихся проходить обследования по предложенной программе и соблюдавших все рекомендации специалистов. Эта женщины были объединены в основную группу (99 беременных). Женщины, не соблюдавшие в пол-

ном объеме полученные рекомендации (54 человека), составили контрольную группу.

При анализе гестационного периода выявлено, что средняя прибавка массы тела в основной группе составила 11,9 кг, что почти на 4 кг ниже, чем в контрольной — 15,7 кг.

Осложненное течение беременности было выявлено у 15,2% женщин, соблюдавших все рекомендации врачей (таблица), что достоверно в 4 раза превышает этот показатель в группе беременных, не следовавших рекомендациям врачей (61,1%). Течение гестационного периода в основной группе наиболее часто было осложнено угрозой прерывания беременности — у четверти женщин этой группы, имевших осложненное течение беременности. В целом у 68,6% всех обследованных беременных обеих групп признаки угрозы прерывания выявлялись в I или начале II триместра.

Таблица. Течение гестационного периода у обследованных женщин (на 100 обследованных)

Осложнения беременности	Группы	
	основная (n = 99)	контрольная (n = 54)
Угроза прерывания беременности	25,3*	27,8
Токсикоз	17,2**	38,8
Гестоз	14,1**	42,6
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	13,1**	50,0

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой

В контрольной группе наиболее частым осложнением был гестоз, который выявили у 42,6% женщин. При этом гестоз тяжелой степени был выявлен у 10,6%, что потребовало госпитализации в специализированный стационар. В основной группе гестоз в тяжелой форме был установлен лишь у 4,6% пациенток, а у остальных 10,1% женщин он протекал в легкой и средней степени.

Анализ особенностей течения самопроизвольных родов у обследованных женщин показал, что своевременные роды в основной группе были у 90,9%, в контрольной группе — у 77,7% женщин. В то же время в контрольной группе преждевременные роды отмечены у 14,8% женщин, что более чем в 2,4 раза выше по сравнению с основной группой (6,1% рожениц). Кроме того, в контрольной группе достоверно в 3,7 раза чаще в сравнении с основной имели место роды с признаками перенашивания (7,4 и 2,0% соответственно, $p < 0,001$). Доля неосложненных самопроизвольных родов была достоверно в 1,8 раза выше в основной группе по сравнению с контрольной (68,7 и 38,9% соответственно, $p < 0,001$).

В обеих группах большая часть новорожденных появилась на свет в удовлетворительном состоянии с оценкой 8–9 баллов по шкале Апгар. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в группе беременных, не соблюдавших рекомендации врача, по сравнению с женщинами, их выполнявшими, у новорожденных достоверно в 2,5 раза чаще регистрировали асфиксию различной степени тяжести (20,4 и 8,1% новорожденных соответственно, $p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют также, что тяжелая степень асфиксии была установлена у 7,4% новорожденных от матерей контрольной группы и только у 2,0% — основной группы.

При анализе методов родоразрешения в сравниваемых группах выявлено, что процент кесарева сечения в контроль-

ной группе был выше, чем в основной — 38,9 против 19,2% ($p < 0,001$).

Таким образом, беременность и интранатальный период у женщин, выполнявших все рекомендации врачей в рамках предложенной программы, протекали с меньшей частотой осложнений, а перинатальные исходы были более благоприятными, чем у пациенток контрольной группы. Следовательно, для совершенствования медицинской помощи беременным с неблагоприятными медико-социальными факторами здоровья необходима не только оптимизация лечебно-диагностической помощи, но и грамотная просветительская работа, которую надлежит проводить на начальном этапе оказания помощи данной группе беременных в женских консультациях.

Литература

1. Савельева Г.М., Караганова Е.И., Курцер М.А. и др. Некоторые актуальные вопросы акушерства // Акуш. и гин. 2006. №3. С.3–7.
2. Мысяков В.Б. Обоснование региональной системы мер по оптимизации медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным в условиях модернизации здравоохранения (на модели Пензенской области): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Рязань, 2011. 46 с.
3. Sommerkamp S.K., Gibson A. Cardiovascular disasters in pregnancy // Emerg. Med. Clin. North Am. 2012 Nov. V.30. №4. P.949–959.
4. Liu H., Huang T.T., Lin J.H. Risk factors and risk index of cardiac events in pregnant women with heart disease // Chin. Med. J. 2012 Oct. V.125. №19. P.3410–3415.

5. Hagan M.C., Foreman K.J., Naghavi M. et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5 // Lancet. 2010. V.375. №9726. P.1609.

Информация об авторах:

Полунина Наталья Валентиновна, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-3788

Курцер Марк Аркадьевич, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24А
Телефон: (495) 718-2070
E-mail: info@cpsr.mosgorzdrav.ru

Кутакова Юлия Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог оргметодотдела по акушерству и гинекологии Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы
Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24А
Телефон: (495) 331-9808
E-mail: metodotdel@list.ru

Чемезов Александр Сергеевич, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-3788

СТРАНИЧКА УЧЕНОГО СОВЕТА РНИМУ им. Н.И.ПИРОГОВА

Информация о защитах диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России

Автор	Тема	Специальность
Звездина Марианна Владимировна	Лечение укушенных повреждений конечностей	14.01.15 – травматология и ортопедия (медицинские науки)
<i>Работа выполнена в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского». Научный консультант – д.м.н., проф. И.Ю.Клюквин. Защита состоится 11.02.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.11 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Шамалов Николай Анатольевич	Оптимизация реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом	14.01.11 – нервные болезни (медицинские науки)
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – чл.-кор. РАМН, проф. В.И.Скворцова. Защита состоится 25.02.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
Гончарова Людмила Никитична	Стратегия лечения первичной артериальной гипертонии в популяциях Республики Мордовия на основе эпидемиологического и молекулярно-генетического анализа	14.01.05 – кардиология (медицинские науки)
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. Г.П.Арутюнов. Защита состоится 11.03.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		

Правила оформления статей при направлении в редакцию

Журнал «Вестник РГМУ» публикует оригинальные исследования, обзорные и общетеоретические статьи по актуальным проблемам медицины и биологии.

При направлении статьи в журнал редакционная коллегия просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Редакция принимает на рассмотрение рукописи в напечатанном виде (2 экземпляра) в сопровождении электронных носителей. Рукопись должна иметь визу заведующего кафедрой или руководителя подразделения (на первой странице, в верхнем левом углу) и направление от учреждения (с печатью), где работают авторы. Рукопись должна быть подписана всеми авторами в конце текста (ФИО автора – подпись). В конце статьи приводится информация о каждом авторе, которая включает: фамилию, имя, отчество полностью, ученую степень, ученое звание, должность, рабочий адрес с почтовым индексом, служебный телефон, адрес электронной почты. Следует обозначить автора для корреспонденции.

2. Статья печатается на компьютере через 1,5 интервала, шрифтом Times, кеглем 12, на листе формата А4. Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,0 см, правое – 1,5 см. Иллюстративный материал в виде рисунков, таблиц, фотографий, рентгенограмм следует размещать после текста статьи. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. Фотокопии рентгенограмм представляются в позитивном изображении. Электронный вариант статьи должен быть идентичным предоставляемой в редакцию распечатке статьи. Все страницы должны быть пронумерованы.

3. Общий объем оригинальной статьи, включая иллюстрации, список литературы, резюме, информацию об авторах, не должен превышать 10 страниц. Общий объем обзора литературы не должен превышать 12 страниц. Число иллюстраций на одну статью – не более 5.

4. В начале первой страницы статьи пишутся: 1) название статьи, 2) инициалы и фамилии авторов, 3) полное наименование учреждения, затем наименование кафедры или лаборатории (в скобках указать ученое звание, инициалы и фамилию руководителя). Если авторы статьи из разных учреждений, то следует указать (надстрочными цифрами), в каком учреждении работает каждый из авторов. Структура оригинальной статьи: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение), литература, информация об авторах, резюме с ключевыми словами (см. п. 7).

5. В тексте сокращения и аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании. Не допускается использование сокращений в названии работы, а также употребление необщепринятых сокращений. Номера библиографических ссылок даются в тексте в квадратных скобках в соответствии с приставленным списком литературы. Единицы измерения даются в системе СИ. При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименование показателей. Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и рисунках не допускается.

6. Список литературы приводится в порядке цитирования автором (не по алфавиту!). Число источников в оригинальной статье – не более 15, в обзоре – не более 35. В списке литера-

туры указывается: при цитировании книги – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы; при цитировании статьи – фамилии и инициалы авторов (если авторов пять и более, то указывают первых трех авторов и ставят «и др.» или «et al.» соответственно для русского или английского языка), полное название статьи, сокращенное название журнала (использовать сокращения, принятые в **Index Medicus** или **Medline**), год, том, номер выпуска, номера страниц (первая и последняя). Примеры: 1. Насонова В.А. Ревматология. М.: Медицина, 2008. 457 с. 2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С.603–605. 3. Кораблев А.В. Гемоциркуляторное русло: формирование в онтогенезе, патология при недоношенности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 23 с. 4. Анисимов В.Н. Лечение разрыва надостной мышцы // Ортопед., травматол. и протезир. 1988. №8. С.30–34. 5. Гельфанд Б.Р., Винницкий Л.И., Гриненко Т.Ф. Унилатеральная субарахноидальная блокада бупивакаина гидрохлоридом в хирургии вен нижних конечностей // Материалы Конгресса анестезиологов и реаниматологов Центрального федерального округа. М., 2003. С.75. Допускаются ссылки на авторефераты диссертаций, но не на сами диссертации, поскольку последние являются рукописями.

7. Статья должна включать резюме с ключевыми словами (объемом до 900 знаков без пробелов) на русском и английском языках. Структура английского резюме: название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное наименование учреждения, наименование кафедры или лаборатории (в скобках указать ученое звание, инициалы и фамилию руководителя), текст резюме, ключевые слова. Если авторы статьи из разных учреждений, то следует указать (надстрочными цифрами), в каком учреждении работает каждый из авторов. Текст резюме должен содержать краткое указание цели исследования, использованных материалов и методов, основных полученных результатов и выводов. Число ключевых слов и словосочетаний – не более 7.

8. Статья должна быть тщательно проверена автором. Все названия, химические формулы, дозировки, цифровые данные в таблицах и на рисунках, размерности лабораторных и клинических показателей должны быть выверены.

9. Журнал является рецензируемым изданием. К статье должны прилагаться внешняя и внутренняя рецензии. В рецензии указываются ученое звание и должность рецензента. Подпись рецензента должна быть заверена. Каждая рецензия должна быть представлена в двух экземплярах.

10. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки ее к изданию, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

11. Плата с аспирантов за публикацию статей не взимается.

12. Не допускается направление статей, ранее опубликованных или направленных в другие журналы или сборники. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, возвращаются без рассмотрения.

Дополнительная информация о журнале размещена на сайте РНИМУ им. Н.И.Пирогова www.rsmu.ru