

# Вестник РГМУ

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

## Главный редактор

А.Г.Камкин

## Заместитель главного редактора

А.П.Эттингер

---

## Редколлегия

Г.П.Арутюнов  
И.В.Бабенкова  
(ответственный секретарь)  
Ю.В.Балякин  
М.Р.Богомильский  
Л.В.Ганковская  
С.П.Даренков  
Ю.Э.Доброхотова  
Л.И.Ильенко  
О.А.Кисляк

Н.А.Константинова  
В.И.Лапочкин  
В.И.Лучшев  
А.В.Матюшкин  
С.Д.Михайлова  
Ю.Г.Мухина  
А.Г.Пашинян  
С.Б.Петерсон  
Н.В.Полунина  
Б.А.Поляев

Г.В.Порядин  
Н.Г.Потешкина  
С.В.Свиридов  
А.В.Скороглядов  
Н.Н.Снежкова  
Е.В.Старых  
В.А.Стаханов  
В.М.Тиктинский-Шкловский  
И.З.Шишков

---

## Редакционный совет

Е.И.Гусев  
И.И.Затевахин  
Ю.Ф.Исаков  
Ю.М.Лопухин  
В.С.Савельев

Г.М.Савельева  
Ю.К.Скрипкин  
В.И.Стародубов  
Г.И.Сторожаков  
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

- Особенности воспалительного процесса при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы (обзор литературы)  
*Д.А.Белоносов, А.Ю.Лебедева, И.Г.Гордеев* . . . . . **5**
- Гендерные различия гормонального профиля у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом  
*А.В.Донцов* . . . . . **10**
- Старческая немощность: современное состояние проблемы (обзор литературы)  
*В.Ф.Семенов* . . . . . **13**

## Акушерство

- Поиск путей профилактики преждевременных родов  
*Г.М.Савельева, Е.Ю.Бугеренко, Р.И.Шалина, О.Б.Панина, С.А.Калашников, Е.Р.Плеханова, П.А.Клименко* . . . . . **18**

## Онкология

- Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы  
*С.Е.Малыгин, Е.Н.Малыгин, С.Б.Петерсон, А.В.Протасов, А.И.Беневский* . . . . . **24**
- Возможности ультразвуковой томографии в диагностике ограниченных жидкостных скоплений у больных, оперированных по поводу рака желудка  
*А.В.Егорова, С.В.Чулкова, Н.В.Лепкова, С.Б.Петерсон, В.Н.Шолохов, М.Н.Нариманов* . . . . . **28**
- Использование растительных адаптогенов в онкологии (обзор литературы)  
*С.В.Чулкова, М.А.Лыженкова, О.А.Бочарова, А.В.Егорова, Н.В.Лепкова* . . . . . **35**

## Инфекционные болезни

- Новое в патогенезе инфекционной болезни  
*В.Ф.Учайкин, О.В.Шамшева* . . . . . **39**
- Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, выявление и профилактика в современных условиях  
*О.П.Фролова, О.А.Новоселова, И.В.Щукина, В.А.Стаханов, А.Б.Казенный* . . . . . **44**

## Урология

- Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы)  
*С.П.Даренков, Г.Г.Кривобородов, С.В.Котов, В.К.Дзитиев, А.А.Проскоков, И.С.Пинчук* . . . . . **49**
- Роль рентгенэндоскопических операций в лечении больных с коралловидным нефролитиазом при единственной или единственно функционирующей почке (обзор литературы)  
*С.С.Зенков, А.А.Неменова, К.А.Берестенников, А.А.Притыко* . . . . . **54**

## Стоматология

- Эффективность применения озонотерапии в комплексном лечении ятрогенных пульпитов  
*И.А.Никольская, И.С.Копецкий, А.Г.Волков, Н.Ж.Дикопова, В.В.Носов* . . . . . **60**

## Медико-биологические проблемы

- Цитологические критерии воздействия гипоксии при местных воспалительных процессах в легких  
*Г.Г.Кругликов, В.Б.Суслов, Л.М.Лихачева, Н.Б.Странжа, А.П.Эттингер* . . . . . **64**
- Компьютерный прогноз взаимодействия низкомолекулярных органических соединений с белками-мишенями  
*П.В.Погодин, А.А.Лагунин, С.М.Иванов, В.И.Конова, Д.А.Филимонов, В.В.Поройков* . . . . . **69**
- Исследование влияния ванкомицина на слуховую функцию неполовозрелых животных  
*И.Н.Дьяконова, И.В.Рахманова, Д.С.Бурмистрова, Ю.С.Ишанова* . . . . . **75**

## Юбилей

- К юбилею академика РАМН, профессора Василия Федоровича Учайкина . . . . . **80**

# Bulletin of RSMU

Scientific Medical Journal  
of Pirogov Russian National Research Medical University

---

## 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 Russian 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

- Features of Inflammation in Endovascular Treatment of Coronary Heart Disease:  
Pathophysiology and Therapeutic Strategies (Review)  
*D.A.Belonosov, A.Yu.Lebedeva, I.G.Gordeev* . . . . . 5
- Gender Differences in Hormonal Profile in Patients with Coronary Heart Disease  
and Metabolic Syndrome  
*A.V.Dontsov* . . . . . 10
- Age-Related Frailty: Current State of the Problem (Review)  
*V.F.Semenkov* . . . . . 13

## Obstetrics

- Search of Ways to Prevent Preterm Birth  
*G.M.Savelyeva, E.Yu.Bugerenko, R.I.Shalina, O.B.Panina, S.A.Kalashnikov,  
E.R.Plekhanova, P.A.Klimenko* . . . . . 18

## Oncology

- Local and Regional Recurrences after Mastectomy with Immediate Reconstruction  
in Breast Cancer Patients  
*S.E.Malygin, E.N.Malygin, S.B.Peterson, A.V.Protasov, A.I.Benevsky* . . . . . 24
- Possibilities of Ultrasonic Tomography in the Diagnosis of Delineated Liquid  
Clusters in Patients Operated on for Stomach Cancer  
*A.V.Egorova, S.V.Chulkova, N.V.Lepkova, S.B.Peterson, V.N.Sholokhov, M.N.Narimanov* . . . . . 28
- The Use of Phytoadaptogens in Oncology (Review)  
*S.V.Chulkova, M.A.Lyzhenkova, O.A.Bocharova, A.V.Egorova, N.V.Lepkova* . . . . . 35

## Infectious Diseases

- The New in Infectious Diseases Pathogenesis  
*V.F.Uchaykin, O.V.Shamsheva* . . . . . 39
- Tuberculosis in Patients with HIV Infection: Epidemiological Situation  
in the Russian Federation, Detection and Prevention in Modern Conditions  
*O.P.Frolova, O.A.Novoselova, I.V.Shchukina, V.A.Stakhanov, A.B.Kazenniy* . . . . . 44

## Urology

- Postoperative Complications of Radical Cystectomy with Ortho- and Heterotopic  
Intestinal Plasticity (Review)  
*S.P.Darenkov, G.G.Krivoborodov, S.V.Kotov, V.K.Dzitiey, A.A.Proskokov, I.S.Pinchuk* . . . . . 49
- The Role of X-Ray and Endoscopic Surgery in the Treatment of Patients  
with Staghorn Nephrolithiasis in Single or Sole-Functioning Kidney (Review)  
*S.S.Zenkov, A.A.Nemenova, K.A.Berestennikov, A.A.Priyko* . . . . . 54

## Stomatology

- Efficiency of Application of Ozone Therapy in Complex Treatment  
of Iatrogenic Pulpitis  
*I.A.Nikolskaya, I.S.Kopetskiy, A.G.Volkov, N.J.Dikopova, V.V.Nosov* . . . . . 60

## Medical and Biological Problems

- Cytologic Criteria of Hypoxia Influence in Local Inflammatory Processes in the Lung  
*G.G.Kruglikov, V.B.Suslov, L.M.Likhatcheva, N.B.Stranzha, A.P.Oettinger* . . . . . 64
- Computer Prediction of Low Molecular Organic Compounds Interaction with Protein-Targets  
*P.V.Pogodin, A.A.Lagunin, S.M.Ivanov, V.I.Konova, D.A.Filimonov, V.V.Poroykov* . . . . . 69
- Investigation of the Influence of Vancomycin on the Auditory Function of Immature Animals  
*I.N.Diakonova, I.V.Rakhmanova, D.S.Burmistrova, Yu.S.Ishanova* . . . . . 75

## Anniversary

- The Anniversary of RAMS Academician, Professor Vasiliy Fyodorovich Uchaykin . . . . . 80

# Особенности воспалительного процесса при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы (обзор литературы)

Д.А.Белоносов, А.Ю.Лебедева, И.Г.Гордеев

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. И.Г.Гордеев)*

Роль воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний исследуют не одно десятилетие. Однако начало применения эндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца изменило взгляды на данную проблему. Баротравма коронарных артерий, субинтимальные кровоизлияния, дисфункция эндотелия, клеточные и молекулярные механизмы воспаления — одни из ключевых факторов, влияющих на формирование неоинтимы и возникновение рестенозов в местах вмешательства. В данном обзоре рассмотрены основные аспекты патофизиологии воспалительного ответа при чрескожных коронарных вмешательствах, а также существующие и исследуемые подходы к противовоспалительной терапии у группы пациентов с ишемической болезнью сердца.

*Ключевые слова: воспаление, чрескожное коронарное вмешательство, ангиопластика, стентирование, рестеноз, тромбоз*

## Features of Inflammation in Endovascular Treatment of Coronary Heart Disease: Pathophysiology and Therapeutic Strategies (Review)

D.A.Belonosov, A.Yu.Lebedeva, I.G.Gordeev

*Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Hospital Therapy № 1 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. I.G.Gordeev)*

The role of inflammation in the development and progression of cardiovascular diseases has been studied for decades. However, the start of use of endovascular methods in the treatment of coronary heart disease changed the approach to the problem. Barotrauma of coronary arteries, subintimal haemorrhage, endothelial dysfunction, cellular and molecular mechanisms of inflammation are among the key factors affecting the neointima formation and occurrence of restenosis at the site of intervention. In this review there are considered the basics of pathophysiology of inflammation after percutaneous coronary interventions (PCI) as well as existing and researched approaches to the anti-inflammatory therapy in the group of patients with coronary heart disease.

*Key words: inflammation, percutaneous coronary intervention, angioplasty, stenting, restenosis, thrombosis*

Появление и развитие эндоваскулярных методик в кардиологии позволило добиться существенного прогресса в лечении ИБС. С развитием технологий и накоплением опыта возросло число выполняемых процедур, были расширены показания для проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Их начали выполнять при многососудистом

поражении коронарного русла, сниженной сократительной способности левого желудочка. Зачастую эндоваскулярное лечение становится методом выбора в лечении стабильной ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Однако с появлением данных методов лечения также возникли осложнения, связанные с явлениями рестеноза и тромбоза в сосудах, подвергшихся вмешательству. Патофизиологические механизмы этих процессов активно исследуют на протяжении последних лет, появляются новые сведения, помогающие понять природу осложнений и сформулировать терапевтические подходы к ним. Наиболее актуальное направление в этой проблеме — изучение роли воспаления как патогенетического фактора и определение точек приложения при лечении данной группы пациентов.

### Для корреспонденции:

Белоносов Денис Александрович, аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23

Телефон: (495) 375-0270

E-mail: d.belonosov@gmail.com

Статья поступила 02.08.2013, принята к печати 29.10.2013

## Роль воспаления в патофизиологии сосудистого повреждения при ЧКВ

За баллонной дилатацией и установкой стента следует каскад процессов, связанных с повреждением сосудистой стенки [1]. Баротравма, вызываемая раздуванием баллона, приводит к денудации эндотелия и субинтимальному кровоизлиянию. Последующая воспалительная реакция стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, формирование экстрацеллюлярного матрикса и гиперплазию неоинтимы [2]. Данные процессы обеспечиваются цепью взаимосвязанных реакций, включающих выделение провоспалительных цитокинов, активацию тромбоцитов, рекрутирование нейтрофилов, кумуляцию макрофагов, сдвиги в системе коагуляции/фибринолиза и т.д.

Сразу после эндovasкулярного вмешательства тромбоциты, моноциты и нейтрофилы начинают участвовать в формировании воспалительного ответа. Тромбоциты и фибрин закрепляются на обнаженном субэндотелиальном слое сосудистой стенки и регулируют рекрутмент лейкоцитов к месту повреждения. Молекулы клеточной адгезии, в свою очередь, отвечают за прикрепление лейкоцитов и их трансмиграцию через тромбоциты, адгезированные на поверхности сосуда. Тетеринг (привязка) и роллинг (качение) лейкоцитов по поверхности тромбоцитов регулируется связыванием лейкоцитарного рецептора гликопротеинового лиганда Р-селектина 1 (PSGL-1) с тромбоцитарным Р-селектином. Затем происходит взаимодействие интегрина лейкоцитов Mac-1 с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов Ib-альфа или с фибриногеном, связанным с тромбоцитарными гликопротеинами IIb/IIIa [3]. Роллинг лейкоцитов прекращается, они останавливаются и прочно закрепляются на поверхности тромбоцитов.

Непосредственное участие Mac-1 в адгезии лейкоцитов при механическом повреждении сосудистой стенки было доказано в ряде работ. Показано также, что терапия, направленная на Mac-1, может сделать меньше утолщение сосудистой стенки после экспериментальной ангиопластики у животных [4]. Клинические исследования, проведенные среди подвергшихся ЧКВ пациентов, продемонстрировали, что Mac-1-зависимая адгезия лейкоцитов играет важную роль в сосудистом воспалении и возникновении рестенозов после коронарного стентирования. Было выяснено, что поверхностная экспрессия Mac-1 повышена у нейтрофилов, полученных из коронарного синуса в течение 48 ч после ЧКВ. Экспрессия Mac-1 также была ассоциирована с повышенным риском рестенозов [5]. В других исследованиях показано, что повышенная экспрессия Mac-1 связана с увеличением экспрессии Р-селектина на поверхности тромбоцитов, полученных из коронарного синуса после ЧКВ [6].

Повреждение сосудистой стенки и вызванное им воспаление при ангиопластике и стентировании протекают схожим образом, однако существуют некоторые особенности. После ангиопластики основной механизм сужения сосуда — это эластическое спадение. При установке стента данное явление практически ликвидируется, однако его неполное раскрытие может служить эквивалентом эластического спадения. Стент предотвращает сужение, вызванное воспалительной реакцией на баротравму сосуда. Исследования показывают, что начальными точками рестеноза стентов служат края интимы,

подвергнутой ангиопластике и не покрытой стентом. Поэтому предпочтительна имплантация меньшего количества стентов с большей длиной для покрытия всей поверхности, подверженной ангиопластике. Существуют данные об индивидуальных реакциях на материал, из которого изготовлен стент, например на никель [7]. Определенные осложнения также могут возникать в связи с реакцией на лекарственное покрытие стента (в данном случае речь идет в основном о тромбозе) [8]. Не исключено и возникновение поломки стента вследствие сердечных сокращений, механического напряжения, сдавливания, сгибания и перекручивания. Наиболее используемый диагностический метод обнаружения данного события — внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Ряд исследований показал, что поломка стента существенно повышает риск рестеноза, тромбоза и неудачной реваскуляризации [9, 10].

В отличие от баллонной ангиопластики стентирование производит более глубокое повреждение сосуда и более длительную воспалительную реакцию. Ангиопластика вызывает лишь ранний рекрутмент нейтрофилов, в то время как стент приводит к последующей длительной кумуляции макрофагов в зоне образования неоинтимы. Помимо повреждения сосуда во время имплантации стента, являющегося чужеродным металлическим объектом, происходит длительное непрерывное воздействие на его стенку путем растяжения и ишемии. Ячейки стента вызывают глубокое повреждение артерии, и воспалительная реакция сильнее выражена в местах наибольшего растяжения сосуда конструкцией стента. Стоит отметить, что воспаление не ограничено лишь артериальной стенкой, но также затрагивает окружающие ткани, включая прилегающий миокард [11].

В последние годы растет число исследований, определяющих роль воспаления в развитии тромбоза стента. Существует несколько разновидностей тромбозов стента: острые (в течение 24 ч после ЧКВ), ранние (от 24 ч до 30 сут), поздние (после 30 сут) и очень поздние (после 1 года). Острые и ранние тромбозы стента обычно связаны с механическими аспектами при имплантации и с неадекватной антитромботической терапией или гиперагрегацией, произошедшей по разным причинам. Поздние и очень поздние тромбозы стента соотносят с замедленной эпителизацией и задержкой процессов репарации в сосудистой стенке. Это особенно важно в отношении стентов с лекарственным покрытием, так как препараты, используемые для предотвращения гладкомышечной пролиферации, также задерживают эндотелизацию стентированного сегмента артерии.

Проведенные исследования свидетельствуют о задержке восстановления сосудов после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) по сравнению с голыми металлическими стентами (BMS) за счет неполной реэндотелизации, замедления процессов репарации, хронической воспалительной инфильтрации, отложения фибрина и активации тромбоцитов. Важно заметить, что в первом случае воспаление вызывает каскад тромбообразования и стимулирует активацию тромбоцитов [12]. Исследования показывают, что задержка репарации сосуда и DES-связанное воспаление наиболее выражены в местах перекрытия при имплантации нескольких стентов. Полученные данные свидетельствуют о высоком риске тромбоза при наличии зон перекрытия стентов [13].

Помимо лекарственного покрытия существуют и другие факторы, повышающие риск тромбоза. Например, стент-индуцированное и полимер-индуцированное воспаление также способствует тромбообразованию, учитывая, что поздние тромбозы стента возникают намного позже введения лекарственного покрытия из полимера [11]. Воспалительный ответ на стент, покрытие или полимер может быть результатом неспецифического врожденного иммунного ответа, опосредованного преимущественно моноцитарными инфильтратами. В других случаях он может быть связан с антиген-специфичным гиперчувствительным иммунным ответом посредством эозинофильной, В-клеточной и Т-клеточной инфильтрации [13]. В нескольких работах выявлена связь полимер-индуцированного воспаления и повышенного риска рестенозов и тромбозов в стенте [14].

### **Маркеры воспаления при эндоваскулярных вмешательствах**

Некоторые исследования показывают, что эндоваскулярные процедуры индуцируют выделение ряда воспалительных маркеров, что связано с ухудшением прогноза. Присутствуют также данные, что неблагоприятные клинические исходы связаны с выраженностью системного воспаления, а значит, подвергающихся ЧКВ пациентов можно стратифицировать при проведении эндоваскулярного вмешательства по риску согласно концентрации маркеров воспаления в крови [15].

В течение последних лет активно изучают возможные пути влияния провоспалительных маркеров на исходы и прогнозы заболевания у группы больных с ИБС.

Клинические исследования демонстрируют, что имплантация стентов стимулирует активацию лейкоцитов и тромбоцитов как локально (в коронарном синусе), так и в системном кровотоке. Кроме того, как уже было упомянуто, возрастает экспрессия молекул адгезии и формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов. При таком повышении уровня клеточной активации даже после успешного чрескожного коронарного вмешательства высок риск рестенозов и сердечно-сосудистых событий [16]. V.Rajagopal и соавт. обнаружили, что количество лейкоцитов — это независимый предиктор смертности в подгруппе пациентов с перипроцедуральным повышением уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы [17]. D.Fukuda и соавт. выявили, что пиковое значение количества моноцитов ассоциировано с объемом неоинтимы в стенте [18]. В другом исследовании в образцах крови, взятых из коронарного синуса через 15 мин после ЧКВ, была обнаружена усиленная экспрессия молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и моноцитов, в то время как уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) возрастал в течение 1 ч после процедуры [19].

F.Navarro-López и соавт. показали, что через 6 мес после процедуры у ряда пациентов отмечали повышенную воспалительную активность в виде увеличения числа цитотоксичных Т-лимфоцитов и активированных моноцитов. Плазменные концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) также значительно возрастали после вмешательства, однако через 6 мес повышенным оставался только ФНО-α [20].

В последующие годы проведен ряд исследований, показавших неблагоприятное прогностическое значение повыше-

ния С-реактивного белка (СРБ) — чувствительного маркера системного воспаления. Его высокие значения были ассоциированы с риском разрыва бляшки и сердечно-сосудистыми событиями. Однако по данным исследований СРБ был больше ассоциирован с летальностью, чем с инфарктом миокарда. Возможные механизмы рестеноза в стенте, связанные с СРБ: его влияние на тромбообразование, клеточную пролиферацию и миграцию, коллагеновые волокна, молекулы адгезии и радикалы кислорода, вовлеченные в формирование неоинтимы. Есть данные о том, что СРБ — предиктор неблагоприятных ранних и отсроченных исходов у пациентов, подвергшихся ангиопластике и стентированию [21]. Не так давно исследования показали связь повышения СРБ с риском клинически значимых рестенозов. Выявлены также механизмы тромбогенности СРБ. Он повышает экспрессию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), агрегацию и активацию тромбоцитов. Получены данные, что СРБ вовлечен в активацию коагуляционного каскада. Он также уменьшает продукцию оксида азота (NO), недостаток которого доказанно повышает риск тромбообразования [22].

Другие значимые для группы пациентов с ИБС медиаторы воспаления включают в себя моноцитарный колоние-стимулирующий фактор (M-CSF), ФНО-α, моноцитарный хемотаксисный протеин-1 (MCP-1) и др. Известно также, что рестенозы после ЧКВ ассоциированы с повышенными уровнями M-CSF и способностью моноцитов продуцировать интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β) [23].

Медиаторы воспаления повышают риск тромботических осложнений. Многие из них (например, ИЛ-1 и ФНО-α) обнаружены в атеросклеротической бляшке и усиливают экспрессию гена тканевого фактора эндотелиальными клетками. Макрофаги в человеческой атероме также экспрессируют тканевой фактор. Повышение содержания провоспалительных цитокинов усиливает экспрессию большого числа белков, включающих в себя регуляторы коагуляционного каскада — тканевой фактор, фактор свертывания крови III и CD142 [24].

### **Противовоспалительная терапия в профилактике осложнений и возможные пути ее развития**

В последние годы выполняется множество исследований в целях поиска новых подходов к профилактике рестенозов после ЧКВ и тромботических осложнений путем уменьшения уровня воспалительного ответа.

Наиболее исследованный класс препаратов в этом направлении — статины. Помимо снижения общего холестерина, они обладают плеiotропными эффектами, включающими противовоспалительный, антитромботический, антиоксидантный, антимиотический, снижение уровня СРБ и ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток. Они также ингибируют матриксные металлопротеиназы и циклооксигеназу-2, снижают уровень конечных продуктов усиленного гликозилирования и экспрессию их рецепторов. Помимо этого, статины повышают выработку NO путем увеличения экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтазы. Перипроцедуральная терапия статинами уменьшает ишемический некроз кардиомиоцитов после ЧКВ и необходимость повторных реваскуляризации. В опытах на животных моделях показано, что покрытие стентов статинами снижает риск рестеноза [25].

Симвастатин уменьшает экспрессию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в моноцитах у пациентов с гиперхолестеринемией [26]. В другом исследовании было показано, что статины уменьшают уровень Р-селектина у пациентов с ИБС [27].

Опубликованы работы, рассматривающие и другие направления противовоспалительной терапии для профилактики осложнений ЧКВ. Например, было показано, что терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) может снижать риск рестенозов среди пациентов с имплантированными голометаллическими стентами. Напротив, подобное исследование среди больных после проведенной ангиопластики без стентирования не показало никаких преимуществ терапии ГКС. Это можно объяснить тем, что механизм рестеноза при ангиопластике состоит в эластическом спадении, в то время как при стентировании происходит гиперплазия неоинтимы путем клеточных процессов под воздействием сосудистого повреждения и баротравмы. Вероятным механизмом предотвращения рестенозов при использовании ГКС может быть их ингибирующее действие на провоспалительные медиаторы и рецепторы, функцию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и формирование коллагена [28].

Максимальный эффект достигали при назначении высоких доз препаратов, однако в таком случае возникали лимитирующие нежелательные эффекты. В исследовании CEREА-DES отмечена задержка жидкости, отек лица и транзиторная гипергликемия у 5–15% пациентов, получавших высокие дозы ГКС. Однако в исследовании IMPRESS при назначении пероральных ГКС в течение 45 дней (в первые 10 дней — в высоких дозах) отмечено на удивление мало нежелательных явлений (очень редкие случаи болей в животе, транзиторное нарушение толерантности к глюкозе и артериальная гипертензия).

Все же ГКС имеют множество побочных эффектов, включая развитие сахарного диабета и непрямоe влияние на липидный обмен, приводящее к повышению липопротеидов низкой плотности. В перечисленных исследованиях не было выявлено значимых нарушений углеводного и липидного обмена, но при увеличении доз или продолжительности терапии, возможно, возникнет необходимость увеличения дозы противодиабетических и гиполипидемических препаратов [29].

J.Y.Kong и соавт. исследовали противовоспалительную активность ингибитора трипсина мочи (UTI) в животных моделях после стентирования. Данное вещество может замедлять продуцирование и каскад провоспалительных цитокинов и тем самым уменьшать активность воспаления. UTI используют для лечения множества воспалительных заболеваний. Ранее его исследовали в качестве противовоспалительного агента после коронарного шунтирования. Однако данных о применении UTI после ЧКВ на данный момент недостаточно. Исследование показало, что UTI уменьшает формирование неоинтимы после стентирования, подавляет местный воспалительный ответ путем снижения экспрессии ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), уровня MCP-1 и ИЛ-6 [30].

W.H.Kim и соавт. изучали влияние комбинированной терапии цеlexоксиком и доксициклином на пролиферацию неоинтимы и воспалительный ответ у пациентов после стентирования голометаллическими стентами. Известно, что циклооксигеназа (ЦОГ) — главный фермент, отвечающий за продукцию простагландинов, задействованных в процессах тканевого повреждения и в воспалительном отве-

те. ЦОГ-2 — изофермент, экспрессируемый в макрофагах, гладкомышечных клетках и эндотелии атеросклеротических бляшек человека. Полагают, что данный фермент участвует в пролиферации неоинтимы после имплантации стентов. Матриксная металлопротеиназа — другой важный фермент, вовлеченный в процесс рестенозирования. Ее активация стимулирует гиперплазию неоинтимы после повреждения сосуда путем контролирования деградации внеклеточного матрикса и стимуляции ремоделирования интимы. Некоторые исследования показали, что долгосрочное ингибирование ЦОГ-2 цеlexоксиком способствовало снижению риска рестеноза стентов. Однако тенденция к повышению артериального давления и риска тромбозов является лимитирующим фактором при таком назначении препарата [31]. Длительное применение ингибиторов ЦОГ-2 при сердечно-сосудистых заболеваниях не рекомендовано.

Селективное ингибирование матриксной металлопротеиназы доксициклином позволяло уменьшать гиперплазию неоинтимы в животных моделях, однако исследований в отношении коронарного стентирования ранее не проводили. Исследование показало, что краткосрочная комбинированная терапия, как и монотерапия цеlexоксиком, не снижала риск рестеноза стентов. В данном направлении ожидаются дальнейшие крупные рандомизированные исследования [31].

Проходят также исследования новых препаратов с противовоспалительным эффектом. В одном из них (BLAST) изучали применение липосомального алендроната (LABR-13) среди пациентов, подвергшихся коронарному стентированию. Действие данного соединения состоит в уменьшении накопления моноцитов в зоне сосудистого повреждения и вокруг ячеек стента. В результате исследования было показано, что внутривенное применение препарата позволяет снизить процент рестенозирования в группе пациентов с повышенным уровнем моноцитов [32].

Однако одно из главных направлений в развитии инвазивной кардиологии — внедрение стентов с лекарственным покрытием. Покрытия, одобренные Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), включают в себя препараты из групп сиролимуса и паклитаксела, каждый из которых оказывает плеiotропное действие на сосудистую стенку. Сиролимус изначально использовали как иммунодепрессант. Его роль в профилактике рестеноза обеспечивается как антипролиферативным, так и противовоспалительным действием. Паклитаксел уменьшает экспрессию MCP-1 и ИЛ-6 в коронарных артериях, а также стабилизирует микротрубочки и влияет на взаимодействие цитоскелета с молекулами клеточной адгезии. Кроме того, данный препарат может напрямую подавлять функции лейкоцитов, уменьшая дальнейшее воспаление [33].

## Заключение

На данный момент стратегии эндоваскулярного лечения ИБС сфокусированы на местном устранении поражений коронарного русла и на антитромботической терапии. Однако воспалительный ответ играет важную роль в патофизиологических процессах, следующих за эндоваскулярным вмешательством, что подтверждено множеством научных работ. Имеющиеся на сегодняшний день данные о стратегиях про-



тивовоспалительной терапии в целях профилактики осложнений после чрескожных коронарных вмешательств противоречивы. Возможно, благодаря дальнейшим исследованиям в этом направлении в клиническую практику будут внедрены стратегии и препараты, модулирующие воспалительный ответ, что позволит предотвратить осложнения и повысить эффективность лечения группы пациентов с ИБС.

## Литература

1. Monraats P.S., Agema R.P., Jukema J.W. Genetic predictive factors in restenosis // *Pathol Biol (Paris)*. 2004 May. V.52 (4). P.186–195.
2. Agema W.R., Jukema J.W., Pimstone S.N., Kastelein J.J. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions: towards more tailored therapy // *Eur Heart J*. 2001. V.22. P.2058–2074.
3. Simon D.I., Chen Z., Xu H. et al. Platelet glycoprotein Ib-alpha is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) // *J Exp Med*. 2000. V.192. P.193–204.
4. Rogers C., Edelman E.R., Simon D.I. A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998. V.95 (17). P.10134–10139.
5. Inoue T., Uchida T., Yaguchi I. et al. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis // *Circulation*. 2003. V.107 (13). P.1757–1763.
6. Inoue T., Sohma R., Miyazaki T. et al. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris // *Am J Cardiol*. 2000. V.86. P.1057–1062.
7. Dangas G.D., Claessen B.E., Caixeta A. et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era // *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 30. V.56 (23). P.1897–1907.
8. Alijačaoğlu C., Turan H., Erden I. et al. Relation of Nickel Allergy with in-Stent Restenosis in Patients Treated with Cobalt Chromium Stents // *Ann Dermatol*. 2012 Nov. V.24 (4). P.426–429.
9. Alexopoulos D., Xanthopoulou I. Coronary stent fracture: how frequent is it? Does it matter? // *Hellenic J Cardiol*. 2011. V.52. P.1–5.
10. Canan T., Lee M.S. Drug-eluting stent fracture: incidence, contributing factors, and clinical implications // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Feb 1. V.75 (2). P.237–245.
11. Toutouzas K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions // *Eur Heart J*. 2004. V.25. P.1679–1687.
12. Grewe P.H., Deneke T., Machraoui A. et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen // *J Am Coll Cardiol*. 2000. V.35. P.157–163.
13. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation // *Minerva Cardioangiol*. 2009. V.57. P.567–584.
14. Lüscher T.F., Steffel J., Eberli F.R. et al. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis Biological Mechanisms and Clinical Implications // *Circulation*. 2007 Feb 27. V.115 (8). P.1051–1058.
15. Niccoli G., Montone R.A., Ferrante G., Crea F. The Evolving Role of Inflammatory Biomarkers in Risk Assessment After Stent Implantation // *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 23. V.56 (22). P.1783–1793.
16. Inoue T., Croce K., Morooka T. et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis // *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Oct. V.4 (10). P.1057–1066.
17. Rajagopal V., Gurm H.S., Bhatt D.L. et al. Relation of an elevated white blood cell count after percutaneous coronary intervention to long-term mortality // *Am J Cardiol*. 2004. V.94. P.190–192.
18. Fukuda D., Shimada K., Tanaka A. et al. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation // *J Am Coll Cardiol*. 2004. V.43. P.18–23.
19. Aggarwal A., Schneider D.J., Terrien E.F. et al. Increase in interleukin-6 in the first hour after coronary stenting: an early marker of the inflammatory response // *J Thromb Thrombolysis*. 2003. V.15. P.25–31.
20. Navarro-López F., Francino A., Serra A. et al. Late T-lymphocyte and monocyte activation in coronary restenosis. Evidence for a persistent inflammatory/immune mechanism? // *Rev Esp Cardiol*. 2003. V.56. P.465–472.
21. Gomes W.J., Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment // *Ann Thorac Surg*. 2006 May. V.81 (5). P.1918–1925.
22. Saleh N., Tornvall P. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis // *Atherosclerosis*. 2007. V.195. P.374–378.
23. Tashiro H., Shimokawa H., Sadamatsu K. et al. Role of cytokines in the pathogenesis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Coron Artery Dis*. 2001. V.12. P.107–113.
24. Shebuski R.J., Kilgore K.S. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis // *J Pharmacol Exp Ther*. 2002. V.300. P.729–735.
25. Prasad K. Do statins have a role in reduction/prevention of post-PCI restenosis? // *Cardiovasc Ther*. 2013 Feb. V.31 (1). P.12–26.
26. Rosenson R.S., Tangney C.C., Casey L.C. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin // *Lancet*. 1999. V.353. P.983–984.
27. Marschang P., Friedrich G.J., Ditlbacher H. et al. Reduction of soluble P-selectin by statins is inversely correlated with the progression of coronary artery disease // *Int J Cardiol*. 2006. V.106. P.183–190.
28. Wada K., Yamada N., Sato T. et al. Corticosteroid-induced psychotic and mood disorders: diagnosis defined by DSM-IV and clinical pictures // *Psychosomatics*. 2001. V.42 (6). P.461–466.
29. Sardar P., Chatterjee S., Mukherjee D., Garratt K.N. Steroids for the Prevention of Restenosis in Bare-metal Stents — a Systematic Review and Meta-Analysis // *J Invasive Cardiol*. 2012. V.24 (3). P.98–103.
30. Kong J.Y., Wang T.Q., Jiang G.H. et al. Urinary trypsin inhibitor reduced inflammatory response after stent injury in minipig // *Pathol Res Pract*. 2012 Jun 15. V.208 (6). P.344–349.
31. Kim W.H., Ko Y.G., Kang K.W. et al. Effects of combination therapy with celecoxib and doxycycline on neointimal hyperplasia and inflammatory biomarkers in coronary artery disease patients treated with bare metal stents // *Yonsei Med J*. 2012 Jan. V.53 (1). P.68–75.
32. Banai S., Finkelstein A., Almagor Y. et al. Targeted anti-inflammatory systemic therapy for restenosis: The Biorest Liposomal Alendronate with Stenting sTudy (BLAST) — a double blind, randomized clinical trial // *Am Heart J*. 2013 Feb. V.165 (2). P.234–240.
33. Li J.J., Yan H.B., Xiang X.P. et al. Comparison of changes in early inflammatory markers between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009 Apr. V.23 (2). P.137–143.

## Информация об авторах:

Лебедева Анастасия Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23  
Телефон: (495) 370-0571  
E-mail: alebedeva-hospital15@yandex.ru

Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23  
Телефон: (495) 918-7284  
E-mail: Cardio-15@yandex.ru

# Гендерные различия гормонального профиля у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом

А.В.Донцов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета  
(зав. кафедрой — проф. А.В.Никитин)

Цель исследования — изучение гендерных особенностей гормонального профиля у больных ИБС с метаболическим синдромом. Обследованы 147 больных хронической ИБС (средний возраст  $56,9 \pm 5,3$  года), из них у 63 пациентов метаболический синдром присутствовал, у 84 — отсутствовал. Контрольную группу составили 80 здоровых добровольцев. Установлены гендерные особенности гормонального статуса больных с метаболическим синдромом, заключающиеся в более высоких значениях базальной секреции лептина, инсулина, АКТГ и кортизола у женщин. Выявленные отличия могут быть связаны с большей выраженностью у женщин абдоминального ожирения как основного компонента метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, гендерные различия, лептин, инсулин, кортизол

## Gender Differences in Hormonal Profile in Patients with Coronary Heart Disease and Metabolic Syndrome

A.V.Dontsov

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy,  
Department of Propaedeutics of Internal Diseases  
(Head of the Department — Prof. A.V.Nikitin)

The purpose of the study was to examine gender-specific hormonal profile of CHD patients with metabolic syndrome. There were examined 147 patients with chronic coronary heart disease (mean age  $56.9 \pm 5.3$  years), 63 of them were with metabolic syndrome, 84 — were without it. The control group consisted of 80 healthy volunteers. There were established gender-specific hormonal features of patients with metabolic syndrome, consisting of the higher values of the basal secretion of leptin, insulin, ACTH and cortisol in women. The identified differences may be associated with a greater severity of abdominal obesity in women as the main component of the metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, gender differences, leptin, insulin, cortisol

**М**етаболический синдром (МС) представляет собой совокупность кардиоваскулярных факторов риска, таких как гипергликемия, дислипидемия (гипертриглицеридемия, снижение содержания липопротеинов высокой плотности), артериальная гипертензия и абдоминальное ожирение, которые повышают риск развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Повсеместное распространение МС отражает особенности нашего современного образа жизни — переизбыток и гиподинамию.

### Для корреспонденции:

Донцов Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Телефон: (4732) 236-6831

E-mail: Ledn89@mail.ru

Статья поступила 02.09.2013, принята к печати 29.10.2013

При характерном для МС абдоминальном ожирении отмечается повышение продукции лептина адипоцитами [3, 4]. Данный гормон может рассматриваться в качестве одного из ключевых факторов регуляции не только приема пищи и расхода энергии, но и нейроэндокринных и иммунных функций [5]. Абдоминальное ожирение ассоциируется с повышенной активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с усилением выброса кортиколиберина, приводящего к повышению секреции кортизола, и сниженной секрецией соматотропного гормона и половых стероидов [6].

При инсулинорезистентности, свойственной МС, инсулин, воздействуя на область гипоталамуса, приводит к повышенному выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона, который запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах [7]. При этом усиливается секреция адренкортикотропного гормона (АКТГ), пролактина в гипофизе и снижается секреция соматотропного и тиреотропного гормонов. Под воздействи-

ем повышенной стимуляции секреции АКТГ усиливается продукция кортизола надпочечниками [2].

Вместе с тем половые различия содержания в крови ряда гипофизарно-надпочечниковых гормонов, лептина и инсулина изучены недостаточно.

Цель исследования — изучить гендерные особенности гормонального профиля больных ИБС с МС.

### Пациенты и методы

В исследование были включены 147 больных, страдающих хроническими формами ИБС (стабильная стенокардия напряжения, кардиосклероз постинфарктный). Средний возраст пациентов составил  $56,9 \pm 5,3$  года. Из них у 63 пациентов (мужчин — 31, женщин — 32) имелись диагностические признаки МС. У 84 больных (мужчин — 43, женщин — 41) не было проявлений МС. Контрольную группу ( $n = 80$ ) составили практически здоровые лица (мужчин и женщин — по 40 человек).

Диагноз ИБС основывался на наличии типичной клинической картины стенокардии, документально подтвержденного перенесенного инфаркта миокарда, ЭКГ-картины нарушений сердечного ритма, регистрации депрессии сегмента ST на 1 мм и более в двух смежных отведениях при суточном мониторинге ЭКГ.

Наличие МС определяли на основе критериев, разработанных экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2009) [8].

Уровень лептина в крови исследовали с помощью иммуноферментного анализа на ИФА-ридере «Униплан» («Пикон», Россия) с использованием реактивов компании «Peninsula Laboratories», США. Содержание кортизола, АКТГ и инсулина в крови определяли с использованием автоматического иммунохемилюминесцентного анализатора IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с использованием реагентов производства компании Siemens.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ «Statistica version 7.0». Количественные данные представлены как медиана (Me), верхняя и нижняя квартили (25%; 75%). Сравнение количественных переменных проводили с помощью U-теста Манна–Уитни для независимых групп. Для сравнения нескольких независимых групп использовали тест Крускала–Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены результаты исследования гормонального профиля исследуемых лиц без разделения по

Показатели	Больные ИБС с МС	Больные ИБС без МС	Здоровые лица
Лептин, нг/мл	27,3 (20,5; 35,2)* #	11,8 (6,2; 19,8)*	5,5 (4,3; 7,0)
Инсулин, мкМЕ/мл	15,5 (14,2; 16,0)** #	9,5 (9,2; 10,0)*	6,3 (6,2; 6,6)
АКТГ, пг/мл	19,2 (17,2; 21,5)** #	15,4 (13,3)*	12,5 (10,9; 14,5)
Кортизол, мкг/дл	23,0 (21,5; 25,1)** #	16,8 (14,2; 17,9)*	13,1 (11,7; 15,4)

\* —  $p < 0,001$  в сравнении с контрольной группой, # —  $p < 0,001$  в сравнении с больными ИБС без МС

полу. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ИБС уровни базальной секреции лептина, инсулина, АКТГ и кортизола выше, чем у здоровых лиц, а при сочетании с МС они наиболее высоки.

Среди возможных причин столь явных различий гормонального профиля больных и здоровых лиц может быть наличие и выраженность абдоминального ожирения, которое считается основным диагностическим признаком МС [8]. Действительно, у здоровых лиц отмечены минимальные значения окружности талии, у больных ИБС без МС — более высокие, а при наличии МС — максимальные ( $p < 0,001$  по критерию Крускала–Уоллиса) (рисунок). Известно, что абдоминальное ожирение ассоциируется с повышенной продукцией лептина, инсулинорезистентностью, активацией оси «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников» [6].

Далее были проанализированы показатели гормонального статуса больных и здоровых лиц в зависимости от пола (табл. 2).

Установлено, что у женщин уровень лептина превышал таковой у мужчин во всех трех группах обследованных ( $p < 0,001$ ). Уровень инсулина у женщин также оказался более высоким, причем как у больных, так и у здоровых лиц. Что касается АКТГ, то у здоровых лиц и у больных ИБС без МС его базальный уровень в крови не имел статистически значимых гендерных различий, и только при сочетании ИБС с МС отмечены более высокие значения данного показателя у женщин. Аналогичные результаты получены и в отношении кортизола, уровень которого был выше у женщин только при наличии ИБС и МС.

Наши данные свидетельствуют о том, что МС у женщин ассоциируется с повышенной продукцией ряда гор-

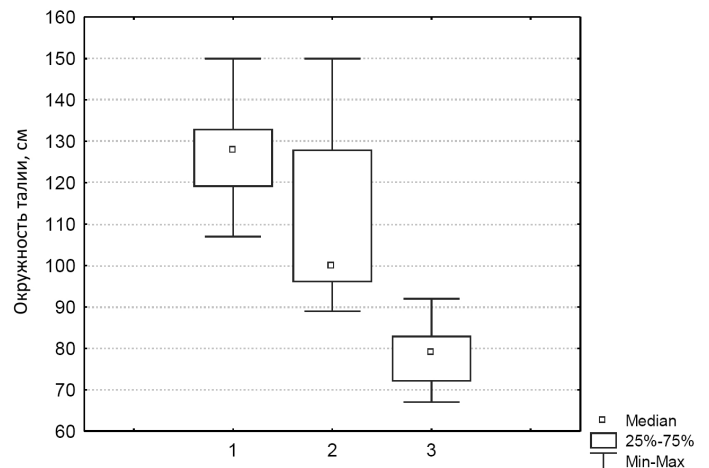


Рисунок. Выраженность абдоминального ожирения по показателю «окружность талии» у больных ИБС и здоровых лиц. 1 — больные ИБС с МС; 2 — больные ИБС без МС; 3 — здоровые лица.

Таблица 2. Концентрация гормонов в крови больных ИБС и здоровых лиц в зависимости от пола

Показатели	Больные ИБС с МС		Больные ИБС без МС		Здоровые лица	
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
Лептин, нг/мл	20,5 (18,1; 21,8)	35,1 (31,7; 36,9)	9,1 (8,3; 10,5)	16,7 (14,8; 17,4)	4,3 (3,7; 5,3)	7,0 (6,7; 8,6)
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	
Инсулин, мкМЕ/мл	14,2 (13,9; 14,4)	15,9 (15,7; 16,1)	9,2 (9,0; 9,4)	1,0 (9,8; 10,1)	6,2 (6,2; 6,3)	6,6 (6,6; 6,9)
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p = 0,001$	
АКТГ, пг/мл	18,3 (15,6; 20,7)	20,5 (18,5; 21,7)	14,7 (13,1; 16,7)	15,5 (13,6; 16,8)	12,5 (10,8; 14,2)	12,8 (11,0; 14,9)
	$p = 0,016$		$p = 0,35$		$p = 0,52$	
Кортизол, мкг/дл	22,6 (20,5; 23,7)	24,9 (22,1; 26,2)	16,1 (13,7; 18,0)	16,9 (15,6; 18,8)	13,6 (11,5; 15,5)	13,1 (12,3; 15,4)
	$p = 0,007$		$p = 0,18$		$p = 0,92$	

Таблица 3. Антропометрические данные больных ИБС и здоровых лиц в зависимости от пола

Показатели	Больные ИБС с МС		Больные ИБС без МС		Здоровые лица	
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
Окружность талии, см	126 (116; 131)	130 (123; 138)	97 (94; 99)	96 (94; 99)	83 (81; 88)	72 (70; 75)
	$p = 0,018$		$p = 0,81$		$p < 0,001$	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,6 (33,7; 37,8)	41,4 (39,6; 42,6)	25,5 (24,9; 26,0)	28,0 (27,9; 28,6)	22,6 (21,9; 23,1)	24,5 (24,1; 25,1)
	$p < 0,001$		$p < 0,001$		$p < 0,001$	

монов по сравнению с мужчинами. Можно полагать, что гендерные различия в гормональном статусе обследованных больных связаны с особенностями композиции тела женщины при развитии МС. Как показано в табл. 3, у женщин с МС по сравнению с мужчинами повышены значения не только индекса массы тела как показателя общего ожирения, но и окружности талии как признака абдоминального типа ожирения. У больных ИБС без МС выраженность абдоминального ожирения не имела гендерных различий, а у здоровых лиц женского пола, наоборот, величина окружности талии была меньше, чем у обследованных лиц мужского пола.

### Заключение

У лиц с МС выявлены гендерные особенности гормонального статуса, состоящие в более высоких значениях базальной секреции лептина, инсулина, АКТГ и кортизола у женщин. Установленные отличия могут быть связаны с большей выраженностью у женщин абдоминального ожирения как основного компонента метаболического синдрома.

### Литература

- Шляхто Е.В., Баранова Е.И., Беляева О.Д., Большакова О.О. Метаболический синдром: прошлое, настоящее, будущее // Эфферент. тер. 2007. Т.13. №1. С.74–78.
- Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies // BMC Medicine. 2011 (5). P.39–48.
- Frayn K.N. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome // Proc Nutr Soc. 2001. V.60. №3. P.375–380.
- Lago F., Gómez R., Gómez-Reino J.J. et al. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism // Trends Biochem Sci. 2009. V.34 (10). P.500–510.
- Blüher S. Leptin in humans: lessons from translational research // Am J Clin Nutr. 2009. V.89 (3). P.991–997.
- Anagnostis P. Metabolic syndrome in the Mediterranean region: Current status // Indian J Endocrinol Metab. 2012. V.16 (1). P.72–80.
- Keltikangas-Järvinen L., Rääkkönen K., Hautanen A., Adlercreutz H.. Vital exhaustion, anger expression, pituitary and adrenocortical hormones. Implications for the insulin resistance syndrome // Atheroscler Thromb Biol. 1996. V.16. P.275–280.
- Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр).

# Старческая немощность: современное состояние проблемы (обзор литературы)

В.Ф.Семенов

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Научно-клинический центр геронтологии, Москва (директор — акад. РАМН, проф. В.Н.Шабалин)*

В обзоре приведены современные представления об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях синдрома старческой немощности, рассмотрены способы коррекции этого синдрома. Анализируются особенности диагностики саркопении и ее роль в возникновении основных симптомов старческой немощности. Подчеркивается ведущая роль возрастных изменений в нейроэндокринной системе и повышенной чувствительности к оксидативному стрессу в возникновении и развитии старческой немощности.

*Ключевые слова: старческая немощность, полифункциональная недостаточность, стресс-реакция*

## Age-Related Frailty: Current State of the Problem (Review)

V.F.Semenkov

*Pirogov Russian National Research Medical University, Scientific Clinical Centre of Gerontology, Moscow (Director — Acad. of RAMS, Prof. V.N.Shabalin)*

Survey of literature shows the current understanding of the etiology, pathogenesis, clinical presentation of an age-related frailty syndrome, as well as methods of its correction. There are analyzed the characteristics of the diagnosis of sarcopenia and its role in the occurrence of main symptoms of senile frailty. It is underlined the leading role of age-related changes in nervous-endocrine system and increased sensibility to oxidative stress for the emergence and development of age-related frailty.

*Key words: age-related frailty, polyfunctional insufficiency, stress reaction*

Частота выявления синдрома старческой немощности, или старческой жизненной несостоятельности, в различных клиниках коррелирует с возрастом. Синдром старческой немощности встречается в пожилом возрасте от 65 до 75 лет в 7% случаев, а после 80 лет увеличивается до 20%. Хотя немощность в большинстве случаев присуща старым людям, она может проявляться независимо от возраста как физиологический процесс с вовлечением многих систем организма. К настоящему времени конкретные причины и механизмы развития старческой немощности не установлены. Большинство определений немощности основано на уменьшении физической активности, проявляющейся в мобильности, силе, выносливости, а в других определениях делается акцент на когнитивных изменениях и депрессию. Наиболее полное определение синдрома старческой немощности дали первые исследователи синдрома — L.P.Fried и соавт. [1]. Старческая немощность — это состояние зависимой от возраста физиологической ранимости в результате повреждения гомеостатического

резерва и полисистемного функционального дефекта с редуцированной способностью противостоять стрессу, коморбидностью и летальным исходом. В сводной таблице указаны основные гериатрические симптомы ухудшения физиологических функций систем и органов [2].

Синдром старческой немощности первоначально представлен комплексом симптомов или признаков возрастной утраты и дисфункции скелетной мускулатуры и кости в большинстве случаев у старых пациентов с увеличением риска несостоятельности, необходимости постороннего ухода, смерти [3]. Саркопения, как результат старения, характеризуется уменьшением мышечной массы с клиническими проявлениями слабости и немощности [4]. В результате старения биохимические и структурно-дегенеративные изменения происходят в мышечных волокнах, нейромышечных синапсах и моторных нейронах. Мышечная масса после 30 лет уменьшается от 3 до 8% в год, после 60 лет регистрируется большее уменьшение мышечной массы. Саркопения сопровождается также замещением мышечных фибрилл жиром и соединительной тканью (фиброз).

Остеопороз — возрастное заболевание костной ткани с увеличением риска переломов. Это заболевание приводит к уменьшению минеральной плотности костей, к разрушению микроархитектуры кости, изменению количества различных протеинов в кости. Остеопороз, развивающийся у женщин после менопаузы, называется постменопаузальным. У мужчин развитие остеопороза происходит вследствие особых гормональных нарушений и ряда хро-

### Для корреспонденции:

Семенов Виктор Фадеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией возрастной клинической иммунологии и аллергологии Научно-клинического центра геронтологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16

Телефон: (499) 187-8652

E-mail: vfsemenkov@mail.ru

Статья поступила 13.02.2013, принята к печати 25.04.2013

Этиология	Функции	Симптомы
Старение	Сердечно-сосудистая Дыхательная	Истощение Головокружение
Генетика	Мышечная	Когнитивная дисфункция
Окружающая среда	Пищеварительная	Депрессия
	Костная	Анорексия
Воспаление	Нервная	Нарушение походки
	Выделительная	Падения
Гормоны	Эндокринная	Арталгии
	Иммунная	Иммунодефициты
Оксидативный стресс	Зрительная	Анемии
	Слуховая	Глухота
		Слепота
		Эмоциональная лабильность

нических заболеваний или в результате применения глюкокортикоидов, в последнем случае возникает стероид- или глюкокортикоид-индуцированный остеопороз. Увеличение риска хрупких переломов костей при остеопорозе оказывает существенное влияние на качество и продолжительность жизни.

Мышечная слабость (отсутствие силы), или мышечная усталость, может быть как результатом саркопении, так и длительного соблюдения постельного режима при хронических заболеваниях. Мышечная слабость различается по локализации: центральная, невральная и периферическая. Центральная мышечная слабость является проявлением общего истощения организма, периферическая — результат истощения индивидуальных мышц.

Немощный старый человек не может жить один, он должен находиться либо в окружении своих близких, готовых ухаживать за ним несмотря на все трудности, либо переходить на жительство в дом престарелых. Среди причин, приводящих к старческой немощности, первое место занимают старческие деменции дегенеративно-атрофического характера и сосудистого происхождения. Второе место занимают постинсультные поражения (гемиплегии). Эти состояния могут сопровождаться слабоумием, но довольно часто интеллект и память остаются совершенно сохраненными. Неврологические расстройства бывают выражены в различной степени: от незначительных нарушений в руке и ноге с сохранением возможности передвигаться до полной несостоятельности, невозможности передвигаться, говорить и понимать речь.

Перелом шейки бедра является третьей причиной, приводящей старого человека к кровати, и чем старше возраст, тем меньше шансов на благополучное сращение перелома. Дегенеративные изменения в суставах, хронический деформирующий полиартрит вызывают затруднение привычных повседневных действий, а иногда полностью обездвиживают старого человека. Старые люди с болезнью Паркинсона и идентичным синдромом (следствием атеросклеротического поражения сосудов головного мозга), приводящими к полной физической несостоятельности, также нуждаются во всестороннем обслуживании.

В настоящее время существуют разные способы определения индексов старческой немощности. L.P.Fried и соавт. [1] определяли индекс немощности в группе мужчин и женщин в возрасте 65 лет с акцентом на состояние сердечно-сосудистой системы. Установлено, что пациен-

ты с тремя из пяти симптомов (низкая скорость ходьбы во время прогулок, слабая сила рукопожатия, истощение, потеря веса и низкий уровень энергии) имели в значительной степени более высокий риск падений, несостоятельности, госпитализации и смерти. Частота случаев этих неблагоприятных исходов увеличивались в следующем порядке: пациенты без проявлений немощи (отсутствие всех пяти симптомов), пациенты с промежуточной стадией (наличие одного или двух симптомов), немощные субъекты с тремя или более симптомами.

Представляет практический интерес также индекс немощности, который связан с выраженностью остеопороза и частотой переломов. Этот индекс учитывает потерю веса, неспособность подняться со стула 5 раз без помощи рук, уменьшенный уровень энергии и предсказывает риски падения, несостоятельности, переломов и смерти [5].

A.Chin и соавт. [6] сравнили 3 разных типа определения немощности: потеря активности с низкой энергией, потеря активности с падением веса и потеря активности с низким индексом массы тела. У 450 обследованных старых людей комбинация потери активности и массы тела была в большей степени предиктором уменьшения функций и смерти в течение 3 лет наблюдения.

K.Rockwood и соавт. [7] при определении индекса немощности учитывали когнитивный статус, настроение, мотивацию, коммуникабельность, подвижность, умение держать баланс, функции кишечника и мочевого пузыря, ежедневную активность, питание и количество заболеваний. Этот индекс предсказывал с высокой точностью развитие несостоятельности и наступление смерти.

В ряде случаев для определения индекса немощности используются анкеты в целях выявления большего количества факторов при ответе на вопросы о функциональных дефектах: трудности при одевании, во время прогулок, при поворотах на месте, отходе ко сну и подъеме, при принятии ванны, осуществлении естественных нужд, в пользовании телефоном, при совершении покупок, приготовлении и приеме пищи, при уборке дома, приеме лекарств, ведении счета в банке. Медицинские вопросы включают: наличие артрита, болезни Паркинсона, глаукомы, диабета, проблем с желудком, случаи нарушений со стороны сердца, гипертонии, переломов бедра и других костей, состояние зрения, проблемы с мочевым пузырем или кишечником, состояние слуха, визиты к дантисту, терапевту. Если пациент ответил положительно (есть дефицит) на 5 вопросов

и отрицательно (нет дефицита) на 29 вопросов, то индекс для данного индивидуума равняется 5/29 [4].

Ниже представлена анкета-опросник японских гериа-тров для скрининга старческой немощности [2]:

#### **Ежедневная активность**

1. Пользуетесь общественным транспортом (автобусом, электричкой) без посторонней помощи?
2. Покупаете продукты сами?
3. Делаете вклады в банк и контролируете их сами?
4. Навещаете своих друзей?
5. Есть ли трудности в общении с родственниками или друзьями?

#### **Мышечная сила и падения**

1. Пользуетесь лестницей без помощи перил или стен?
2. Встаете со стула без опоры на руки?
3. Совершаете прогулки длительностью более 15 мин?
4. Были падения в течение года?
5. Бойтесь упасть?

#### **Питание и дисфункция ротовой полости**

1. Была ли у Вас потеря массы тела на 2–3 кг за полгода?
2. Ваш индекс массы тела (рост в см, масса тела в кг)?
3. Испытываете трудности при употреблении твердой пищи?
4. Есть ли одышка, когда едите суп или пьете чай?
5. Испытываете беспокойство перед утолением жажды?

#### **Прогулки**

1. Ходите на прогулки чаще, чем 1 раз в неделю?
2. Совершаете прогулки реже, чем в прошлом году?

#### **Познавательные способности**

1. Вам указывали на забывчивость фразой «Вы постоянно задаете одни и те же вопросы»?
2. Когда звоните по телефону, легко вспоминаете свой номер и номера телефонов своих друзей?
3. Забываете иногда число, день недели и месяц?

#### **Депрессия**

1. Вы удовлетворены своей повседневной жизнью в последние 2 недели?
2. Было ли у Вас веселое настроение в последние 2 недели?
3. Испытываете затруднения в последние 2 недели в выполнении заданий, которые раньше делали легко?

Как следует из многочисленных определений старческой немощности, центральными для них являются слабость и усталость. Саркопения — утрата массы скелетной мускулатуры, вероятно, является ключевым компонентом этих симптомов. Системная слабость и усталость встречается при других заболеваниях, в частности при раке, ревматоидном артрите, что позволяет думать о специфических физиологических системах, вносящих определенный вклад в проявления этих симптомов.

Прежде всего, следует обратить внимание на эндокринную систему, которая может играть определенную роль в уменьшении мышечной массы и силы у пожилых людей с наличием старческой немощности [8]. У женщин с менопаузой резко уменьшается уровень половых гормонов, у мужчин с возрастом уровень тестостерона также уменьшается, но менее резко. Уровень гормона роста с возрастом снижается как у мужчин, так и у женщин. Пожилые

пациенты со старческим синдромом имеют низкие уровни дегидроэпиандростерона сульфата и инсулиноподобного ростового фактора-1, синтез которого стимулируется гормоном роста. У старых женщин низкий уровень инсулиноподобного ростового фактора-1 был ассоциирован с уменьшением физической силы и подвижности [9].

Хронические воспаления также связаны с синдромом немощности, поскольку уровни провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и С-реактивного белка повышались у пожилых людей с синдромом старческой немощности [10]. Уровень интерлейкина-6 связан с увеличением чувствительности к инфекции, саркопенией и потерей веса. Увеличение продукции клетками иммунной системы фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 сочеталось с уменьшением синтеза инсулиноподобного ростового фактора-1 и увеличением летальности пожилых пациентов спустя 4 года [11].

Следовательно, развитие старческой немощности можно представить гипотетической схемой [4]: ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ (увеличение содержания кортизола, уменьшение уровней дегидроэпиандростерона сульфата, гормона роста, инсулиноподобного ростового фактора-1) → УВЕЛИЧЕНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ (интерлейкина-6 и С-реактивного белка) → РАЗВИТИЕ САРКОПЕНИИ, анемии, повышение уровня глюкозы и свертываемости крови → СТАРЧЕСКАЯ НЕМОЩНОСТЬ с неблагоприятными последствиями. В этой схеме необходимо учитывать, что эндокринные изменения, в частности повышение уровня кортизола в организме, могут индуцироваться действием острого или особенно хронического стресса. Наряду с психоэмоциональным стрессом, любые патологические процессы в организме могут быть эндогенными стрессорами. Любой тип стрессорной реакции опасен для всех возрастов развитием оксидативного стресса, когда уровень активных форм кислорода превалирует над факторами антиоксидантной защиты с повреждением ДНК различных клеток и тканей организма, оксигенацией липидов мембран клеток. У каждого индивидуума избыточная продукция активных форм кислорода подавляется в результате функции антистрессорных генов и контроля ими синтеза белков теплового шока семейства p70, подавляющих продукцию активных форм кислорода фагоцитами [12]. Можно сделать предположение об участии активных форм кислорода в патогенезе саркопении и остеопороза, но для доказательства этого необходимы специальные исследования. Повышенный уровень кортизола у пожилых людей может усиливать синтез активных форм кислорода, о чем свидетельствуют результаты собственных исследований, в которых было показано усиление синтеза активных форм кислорода нейтрофилами крови пациентов разного возраста при действии на фагоцитирующие клетки фармакологических доз глюкокортикоидов [12]. Этот эффект глюкокортикоидов можно объяснить супрессией активности антистрессорных генов.

Рассмотрим три клинических случая старческой немощности разной степени выраженности [4]. Мужчина 75 лет имел хорошо контролируемую гипертонию, доброкачественную гипертрофию простаты и сахарный диабет, корригировавшийся диетой и метформином. Он был ак-

тивным, играл в гольф и ходил на прогулки. После консультации с урологом он подвергся трансуретральной резекции простаты. В послеоперационном периоде в госпитале лечился от тошноты прометазинном, и в этот период ему требовалась посторонняя помощь для принятия ванны. После выписки домой он возвратился к активной деятельности через 2 недели.

Мужчина 76 лет с гипертонией и атеросклерозом сосудов головного мозга был подвергнут эндартерэктомии сонной артерии в связи с выраженным стенозом и транзиторной ишемией. Последующие 3 года он был активен, но затем вынужденно уменьшил свою активность по причине увеличившейся усталости. Он обратился к врачу с жалобами на одышку и кашель, лечился в поликлинике антибиотиками от пневмонии и чувствовал себя в дальнейшем слабым и усталым. В течение 6 месяцев дважды падал, находясь дома.

Женщина 75 лет с артритом и застойной сердечной недостаточностью (проживала со своим сыном и невесткой) стала замечать потерю веса и чувствовать себя усталой. Она продолжала заниматься домашними делами, но ей требовалось больше времени для их завершения. Она стала нуждаться в посторонней помощи для принятия ванны и прогулок. Увеличение одышки при физической нагрузке привело ее к госпитализации по причине прогрессирования застойной сердечной недостаточности. Госпитализация осложнилась острой почечной недостаточностью и делирием. Женщина оказалась неспособной возвратиться к прежнему уровню функциональной активности. У пациентки развилось недержание мочи, и она стала нуждаться в посторонней помощи при сидении на стуле и отходе ко сну.

Первые два клинических случая показывают развитие разной степени выраженности синдрома старческой немощности у старых мужчин после оперативного вмешательства как стрессора. У одного мужчины регистрировали лишь временное проявление старческой немощности, а у другого пациента наблюдали прогрессирование старческой немощности. Это свидетельствует об индивидуальной чувствительности к оперативному стрессу, которую необходимо определять у каждого старого пациента перед операцией.

### **Возможные пути коррекции и лечения старческой немощности**

Мышечная масса и сила уменьшаются с увеличением возраста и достигают минимума у лиц с наличием синдрома старческой немощности. Многочисленные исследования показывают благоприятное воздействие физических упражнений на основные проявления старческой немощности, включая подвижность, улучшение походки, ежедневную активность и в некоторых случаях увеличение минеральной плотности костей. M.Fiatorone и соавт. [13] показали, что у пациентов, средний возраст которых составлял 87 лет, применение программы адекватных физических тренировок в домашних условиях увеличивало мышечную силу на 100%, объем мышц ног на 3% и скорость походки на 12%. Весьма важно, чтобы врач и тренер разрабатывали индивидуальную программу упражнений для конкретного пациента.

Для улучшения физических и психологических функций пожилых людей со старческой немощностью особый интерес представляет создание бригады из разных специалистов, включающей гериатров, терапевтов, психологов, медицинских сестер и нянечек, социальных работников и др. Такие бригады могут давать гериатрическую оценку конкретному пациенту с разработкой индивидуального плана всесторонней гериатрической помощи и лечения в домашних условиях, в хосписах и домах престарелых [3]. Нередко пожилые люди избегают упражнений и обычной активности по причине болей, что усугубляет явления старческой немощности. В этих случаях необходима адекватная анальгезия ацетоаминофеном по 2 таблетки (325 мг) 4 раза в день, причем для лучшего контроля боли это лекарственное средство можно комбинировать с нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами протонной помпы (омепразол, превацид). Применение метилфенидата (риталин) в дозе 5 или 10 мг ежедневно по утрам в течение 2 или 3 недель может помочь пожилым пациентам с депрессией в плане повышения их активности и настроения, но метилфенидат противопоказан пациентам с неконтролируемой гипертензией [3].

Хорошо известно, что половые гормоны и гормон роста увеличивают мышечную массу и силу, но побочные эффекты этих препаратов лимитируют их применение в пожилом и старческом возрасте. Так, тестостерон как анаболик увеличивает мышечную массу, особенно в комбинации с физическими упражнениями, но может оказывать неблагоприятные эффекты на липидный обмен и размеры предстательной железы. У пожилых мужчин уменьшение уровня свободного тестостерона (менее 146 пмоль/л) сочеталось с увеличением риска падений, нарушений баланса и с мышечной слабостью. Заместительная терапия в виде инъекций одного тестостерона или в комбинации с финастеридом увеличивала физическую активность пожилых мужчин с низким уровнем тестостерона [14].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут оказывать положительный эффект не только на сердечную мышцу, но и на скелетную мускулатуру. В двойном слепом рандомизированном исследовании у 130 пациентов старше 65 лет с уменьшенной подвижностью 20-недельный курс периндоприла (2–4 мг ежедневно) улучшил физическую активность, причем у этих пациентов не выявлено заболеваний сердца при проведении эхокардиографии [15].

В ряде исследований установлена связь между низким уровнем витамина D (ниже 60 нмоль/л) и физической немощностью в пожилом возрасте. Применение витамина D у пожилых сопровождалось увеличением мышечной силы, улучшением нейромышечной функции, уменьшением риска падений [16]. Применение диеты, обогащенной ненасыщенными жирными кислотами, в сочетании с дозированной физической нагрузкой у лиц старше 85 лет предотвращало развитие физической немощности [17, 18].

Определенный интерес представляют исследования по применению инсулиноподобного фактора роста-1 для коррекции старческой немощности, поскольку гормон роста может действовать на скелетную мускулатуру путем ин-



дукции синтеза инсулиноподобного фактора роста-1. Рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1 вводится в большинстве случаев в комплексе со связывающими его протеинами, но в этих случаях возникает опасность развития выраженной гипогликемии [9].

*Исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития «Персонализированная медицина» Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова.*

## Литература

1. Fried L.P., Tangen C., Walston J.D. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J Gerontol. 2001. V.56A. P.M1–M11.
2. Kozaki K. Frailty people in older // Eur Geriatr Med. 2012. V.3. P.57–58.
3. Campbell S., Szoeki C. Pharmacological treatment of frailty in the elderly // J Pharm Pract Res. 2009. V.39. P.147–151.
4. Espinoza S., Walston J.D. Frailty in older adults: insights and interventions // Clev Clin J Med. 2005. V.72 (12). P.1105–1112.
5. Ensrud K.E., Ewing S.K., Taylor B.S. et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women // Arch Intern Med. 2008. V.168 (4). P.382–389.
6. Chin A. Paw M.J., Dekker J.M. et al. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions // J Clin Epidemiol. 1999. V.52 (11). P.1015–1021.
7. Rockwood K., Stadnyk K., Mac Knight C. et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people // Lancet. 1999. V.353 (9148). P.205–206.
8. Lamberts S.W., Van den Beld A.W., Van der Lely A.J. The endocrinology of aging // Science. 1997. V.278 (5337). P.419–424.
9. Boonen S., Rosen C., Bouillon R. et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double blind, placebo-controlled pilot study // J Clin Endocrinol Metab. 2002. V.87 (4). P.1593–1599.
10. Barzilay J.I., Blaum C., Moore T. et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty // Arch Intern Med. 2007. V.167 (7). P.635–641.
11. Leng S.X., Xue Q.L., Tian J. et al. Inflammation and frailty in older women // J Am Geriatr Soc. 2007. V.55 (6). P.864–867.
12. Семенов В.Ф., Карандашов В.И., Михайлова Т.А. Стресс и старение человека // Вестн. РАЕН. 2011. №4. С.72–78.
13. Fiatarone M.A., O'Neil E.F., Ryan N.D. et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people // N Engl J Med. 1994. V.330 (25). P.1769–1775.
14. Page S.T., Amory J.K., Bowmann F.D. et al. Exogene testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T // J Clin Endocrinol Metab. 2005. V.90 (3). P.1502–1510.
15. Sumukadas D., Witham M., Struthers A.D. et al. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trials // CMAJ. 2007. V.177 (8). P.867–874.
16. Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or = 60 y. // Am J Clin Nutr. 2004. V.80 (3). P.752–758.
17. Takayama M., Arai Y., Sasaki S. et al. Association of marine-origin N-3 polyunsaturated fatty acids consumption and functional mobility in the community dwelling oldest old // J Nutr Health Aging. 2013. V.17 (1). P.82–89.
18. Walters D.L., Vauter R., Qualls C. Long-term maintenance of weight loss after life style intervention in frail, obese older adults // J Nutrition Health Aging. 2013. V.17 (1). P.3–7.

# Поиск путей профилактики преждевременных родов

Г.М.Савельева<sup>1</sup>, Е.Ю.Бугеренко<sup>3</sup>, Р.И.Шалина<sup>1</sup>, О.Б.Панина<sup>2</sup>,  
С.А.Калашников<sup>1</sup>, Е.Р.Плеханова<sup>1</sup>, П.А.Клименко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Г.М.Савельева);

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, кафедра акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Г.М.Савельева);

<sup>3</sup>Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач — О.А.Латышкевич)

В статье представлены результаты анализа преждевременных родов, произошедших в Центре планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 2008 по 2012 г. Выявлены факторы риска развития преждевременных родов, критерии постановки диагноза угрозы преждевременных родов, разработан алгоритм ведения преждевременных родов с преждевременным излитием околоплодных вод в зависимости от сроков гестации. В ходе исследования отмечено, что преждевременные роды до 28 нед гестации составляют 4,7% от их общего количества, однако выживаемость детей, рожденных до 26–27 нед гестации в течение 1 мес составляет лишь 10%. Ведущей причиной гибели детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела являются внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени. Родоразрешение путем операции кесарева сечения способствует снижению перинатальной смертности среди недоношенных детей. К профилактическим мероприятиям, которые смогли бы препятствовать факту преждевременного прерывания беременности, можно отнести прегравидарную подготовку. Последняя способствует нормализации и улучшению маточного кровотока у 96,1% пациенток с наличием в предыдущую беременность измененных показателей доплерометрии в системе «мать–плацента–плод» и развившимся гестозом и/или задержкой роста плода. При этом репродуктивные потери у пациенток, входящих в данную группу риска, сокращаются вдвое.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, перинатальные исходы, прегравидарная подготовка

## Search of Ways to Prevent Preterm Birth

G.M.Savelyeva<sup>1</sup>, E.Yu.Bugerenko<sup>3</sup>, R.I.Shalina<sup>1</sup>, O.B.Panina<sup>2</sup>,  
S.A.Kalashnikov<sup>1</sup>, E.R.Plekhanova<sup>1</sup>, P.A.Klimenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. G.M.Savelyeva);

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Fundamental Medicine (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. G.M.Savelyeva);

<sup>3</sup>Center for Family Planning and Reproduction of Health Department of Moscow (Chief Doctor — O.A.Latyshkevich)

The article presents the results of analysis of the preterm birth occurred at the Center for Family Planning and Reproduction of Health Department of Moscow in the period from 2008 to 2012. There were identified risk factors for the preterm birth, the diagnostic criteria for the preterm birth, there was worked out an algorithm of preterm labor with premature rupture of membranes depending on the period of gestation. The study showed that the preterm birth before 28 weeks of gestation was only 4.7% of the total, but the survival rate of infants born before 26–27 weeks of gestation during a month was only 10%. The leading reason for the death of infants with extremely low birth weight and very low birth weight are intraventricular hemorrhages grade III–IV. Cesarean section reduces perinatal mortality in preterm infants. Pregravid training is attributed to the preventive measures which could avoid the fact of premature termination of pregnancy. The last promotes normalization and improvement of uterine blood flow in 96.1% of patients with the presence of modified Doppler indices in the «mother-placenta-fetus» system and developed preeclampsia and/or fetal growth retardation in the previous pregnancy. In this case reproductive losses in the patients included in the risk group are reduced by half.

**Key words:** preterm birth, premature rupture of membranes, perinatal outcomes, pregravid preparation

**П**реждевременные роды являются одной из важнейших проблем во всем мире, имеющей как медицинское, так и социальное значение. С 2012 г. в нашей стране значимость данной проблемы возросла в связи с переходом на определение преждевременных родов по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и обозначением антенатального периода начиная с 22 нед гестации (500 г). Подобный подход к преждевременным родам повышает ответственность как акушеров-гинекологов, так и неонатологов, призванных обеспечивать здоровье будущих поколений.

Современные научные исследования, выполненные за рубежом и в России (в том числе в нашей клинике), привели к усовершенствованию прогнозирования риска развития преждевременного прерывания беременности и ранней диагностике, а также к разработке принципов ведения преждевременных родов. Благодаря этому повысилась выживаемость недоношенных детей вообще, и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в частности.

Коллективом авторов кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, базирующейся в Центре планирования семьи и репродукции (ЦПСИР), проводится изучение многих аспектов, относящихся к преждевременным родам, которые и легли в основу данной работы. За последние 5 лет, начиная с 2008 г., в ЦПСИР произошло 38 065 родов, из них 2538 (6,6%) — преждевременных. Несмотря на новый подход к исчислению преждевременных родов начиная с 2012 г., их количество в Москве и в ЦПСИР значительно не выросло и составило 5,9 и 6,3% соответственно в 2011 г. и 6,9 и 7,5% — в 2012 г.

Отсутствие значительного повышения количества преждевременных родов связано с тем, что на долю преждевременного прерывания беременности в 22–27 нед гестации приходится всего 4,7% от общего количества преждевременных родов (рисунок).

Тем не менее введение в действие приказа Минздрава России от 27.12.2011 № 1687 «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» привело в Москве к значительному статистическому повышению перинатальной смертности среди недоношенных детей: с 46,6‰ в 2011 г. до 111,0‰ в 2012 г. Такой скачок перинатальной смертности связан с низкой выживаемостью детей, рожденных до 24 нед гестации (всего 14,3%). В 24–25 нед выживаемость составляет 84,2%, в 31–32 нед — 94,7%, а в 35–36 нед — 98,8% (данные по Москве за 2011–2012 гг.). В ЦПСИР также произошло повышение перинатальной смертности среди недоношенных детей, но менее значительное, чем по Москве: с 40,1‰ в 2011 г. до 66,6‰ в 2012 г. Это связано с тем, что до 2012 г.

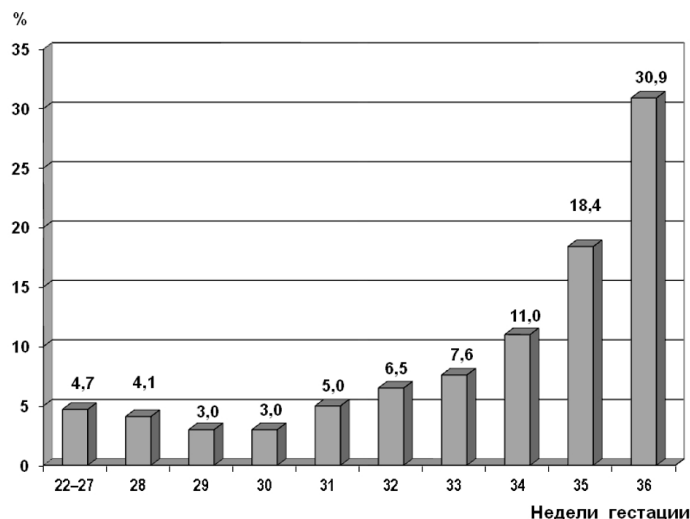


Рисунок. Структура преждевременных родов по срокам гестации (ЦПСИР, 2012 г.).

в нашей клинике учитывался каждый ребенок, родившийся с массой тела более 500 г, и ему, по согласованию с родителями, оказывалась интенсивная терапия в полном объеме, что способствовало накоплению опыта по ведению детей с ЭНМТ и очень низкой массой тела (ОНМТ) и меньшей разнице в показателях перинатальной смертности до и после перехода к учету родившихся, начиная с 22 нед.

Чаще преждевременные роды происходили после 32-й недели гестации и особенно после 34-й. Вероятно, это определяется нашим стремлением по возможности пролонгировать беременность до 34 нед при необходимости ее досрочного прерывания в связи с опасностью для жизни матери или плода (индуцированные роды, по нашим данным, составляют 43%).

В литературе достаточно подробно описаны факторы риска преждевременных родов [1, 2], но ни один из них не является абсолютным. Тем не менее все они должны учитываться врачом при первом посещении беременной.

Нами был проведен ретроспективный анализ 2538 историй беременности, закончившихся преждевременными родами. В ходе исследования были установлены этиологические факторы невынашивания беременности. По нашим данным, особое значение имеет осложненное течение предшествующей беременности: преждевременные роды, гестозы (преэклампсия), задержка роста плода. К важным факторам риска преждевременных родов относятся: возраст пациентки 31–40 лет, инфицирование с преобладанием условно-патогенной микрофлоры влагалища, длительная угроза прерывания беременности, использование вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие, являющееся следствием ЭКО. По нашим данным, частота преждевременных родов при многоплодии в период 2008–2012 гг. составила 45,8; 64,8; 54,3; 51,0; 52,9% соответственно.

Диагностика угрозы преждевременных родов основывается на таких объективных данных, как длина шейки матки, измеряемая при УЗИ с использованием влагалищного датчика, и состояние внутреннего зева для своевременного выявления истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). В качестве биохимического маркера за рубежом

#### Для корреспонденции:

Плеханова Екатерина Робертовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: plekhanova-k@mail.ru

Статья поступила 05.06.2013, принята к печати 29.10.2013

широко применяется определение в слизи цервикального канала фетального фибронектина (в нашей стране данный тест не зарегистрирован). В России в качестве альтернативы определению фибронектина для повышения прогнозирования угрозы преждевременных родов возможно сочетать трансвагинальную цервикометрию с определением следующих параметров: интерлейкина-6 или фосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста в слизи цервикального канала.

По нашим данным, среди 52 беременных, поступивших в стационар с тянущими или схваткообразными болями внизу живота, длиной шейки матки меньше 2,5 см, концентрацией интерлейкина-6 в цервикальном секрете менее 66,7 пг/мл, не было ни одной с родами раньше положенного срока. Это позволяет с высокой точностью выделить контингент пациенток с низким риском преждевременных родов и, соответственно, избежать необоснованной госпитализации и длительной терапии.

Одна из основных причин развития преждевременных родов у 1/3 пациенток — ИЦН [3, 4]. Частота ИЦН в ЦПСИР увеличилась с 3,7% в 2008 г. до 5,6% в 2012 г.

В настоящее время диагностика ИЦН осуществляется при трансвагинальном ультразвуковом исследовании. Длина шейки матки менее 20 мм является абсолютным критерием ИЦН и требует адекватного лечения.

Для коррекции ИЦН при сроках гестации до 20–22 нед применяется наложение циркулярного шва с использованием мерсиленовой ленты, а при больших сроках — акушерский пессарий. Показанием к применению акушерского пессария является ИЦН при малой длине шейки матки (<25 мм).

Частота хирургической коррекции шейки матки за последние 5 лет увеличилась почти в 2 раза (у 83 беременных в 2007 г., у 157 — в 2011 г.), а частота наложения акушерского пессария — в 1,5 раза (у 76 беременных в 2007 г., у 121 — в 2011 г.). При этом эффективность составила 96 и 84% соответственно.

Нерешенным остается вопрос о тактике ведения преждевременных родов при излитии околоплодных вод. Количество пациенток с преждевременными родами, инициированными преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) в период с 2008 по 2012 г. составило 44,5; 43,9; 45,8; 45,7; 39,9% от общего количества пациенток с преждевременными родами.

Проблема диагностики ПИОВ достаточно хорошо решена за счет различных тестов: Amni Sure ROM (определение плацентарного альфа-1-микроглобулина в заднем своде влагалища и цервикальном канале), тест Actim PROM (определение нефосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста). Их чувствительность составляет 99 и 84%, а специфичность — 94 и 75% соответственно.

В настоящее время принята выжидательная тактика при ПИОВ. Ее основная цель — пролонгирование беременности до большей жизнеспособности плода и возможность введения адекватной дозы дексаметазона для профилактики синдрома дыхательных расстройств. В нашем исследовании сроки пролонгирования беременности варьировали от 11 до 63 сут. Продолжительность пролонги-

рования беременности определялась сроками гестации: чем меньше срок беременности, тем длительнее безводный промежуток.

Необходимость выжидательной тактики обусловлена осложнениями, которые наиболее часто возникают при активном ведении родов (стимуляция родовой деятельности) и недоношенной беременности, осложненной ПИОВ. Особенно часто осложнения у плода появляются при сроке гестации до 32 нед. К ним относятся внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) III–IV степени (33%), синдром дыхательных расстройств тяжелой степени (66%), гибель (33%). Однако выжидательная тактика сопряжена с риском инфекционных осложнений, прямо пропорционально зависящих от длительности безводного промежутка. По нашим данным, сочетание острой гипоксии плода и хориоамнионита составляло 67%. Для снижения инфицирования при пролонгировании беременности в условиях ПИОВ следует придерживаться следующих принципов: ежедневная термометрия и кардиомониторинг плода; ультразвуковой контроль за количеством околоплодных вод; определение в крови С-реактивного белка и количества лейкоцитов; выявление микрофлоры влагалища; проведение антибактериальной терапии вне зависимости от лабораторных данных. Токолиз выполняется в целях проведения полного курса профилактики синдрома дыхательных расстройств плода.

Нами разработана следующая тактика при ПИОВ в зависимости от срока гестации. До 25 нед гестации вопрос о пролонгировании беременности или индукции родовой деятельности решается совместно с пациенткой после проведения подробной беседы о возможных осложнениях при том или ином подходе к ведению беременности и родов. Вопрос о методе родоразрешения также решается индивидуально: в 26–33 нед и массе ребенка 800 г и более рекомендовано придерживаться выжидательной тактики с применением антибактериальной, токолитической терапии, профилактики синдрома дыхательных расстройств плода (при необходимости родоразрешения предпочтительно кесарево сечение); в 34–36 нед гестации предлагается придерживаться активной тактики, так как современная реанимационная неонатологическая служба обеспечивает выхаживание новорожденных детей. При развитии инфекционных осложнений вне зависимости от срока гестации необходимо родоразрешение. При этом вопрос о методе родоразрешения решается индивидуально в зависимости от анамнеза, состояния матери и плода. Наличие хориоамнионита является показанием для родоразрешения вне зависимости от сроков гестации.

В связи с усовершенствованием выхаживания недоношенных новорожденных за последние 20 лет прослеживается явная тенденция к увеличению частоты кесаревых сечений. В ЦПСИР в 2011 г. операция кесарева сечения была выполнена у 51,3% пациенток с преждевременными родами. Наиболее часто встречающимися показаниями для экстренного оперативного родоразрешения были следующие: несостоятельность рубца на матке — у 11,9% пациенток; кровотечение — у 7,7%; гестоз тяжелой степени — у 4,6%; экстрагенитальная патология — у 3,5%; гемолитическая болезнь плода тяжелой степени — у 16,6%; острая гипоксия плода — у 11,5% пациенток.

Таблица. Перинатальная смертность в г. Москве и ЦПСИР в период 2008–2012 гг. (%)

Смертность		Годы				
		2008	2009	2010	2011	2012
Перинатальная смертность	Москва	6,5	5,8	5,3	4,95	9,6
	ЦПСИР	4,7	3,5	3,7	4,3	6,8
Смертность среди недоношенных новорожденных	Москва	62,0	55,0	48,0	46,6	111,0
	ЦПСИР	30,3	30,9	30,0	40,1	66,6

За последние годы нами наблюдалось определенное снижение летальности недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, что мы вправе связывать с расширением показаний к кесареву сечению: в 2001–2004 гг. при родах через естественные родовые пути летальность составляла 30,5%, а при кесаревом сечении — 16,1%; в 2008–2010 гг. — 19,9 и 5,2% соответственно. Та же закономерность прослеживается по отношению к частоте ВЖК. В 2001–2004 гг. ВЖК III–IV степени были выявлены у 14% новорожденных, I–II степени — у 18%, ВЖК не выявлены у 68%; в 2008–2010 гг. частота этих осложнений была ниже: 3 и 10% соответственно, без ВЖК было 87% новорожденных.

В ходе анализа летальности недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ было установлено, что она ниже при кесаревом сечении.

Следовательно, расширение показаний к кесареву сечению способствовало снижению смертности недоношенных новорожденных в 3 раза, а также уменьшению частоты развития ВЖК в 5 раз.

Выживание детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ, в большой мере определяется уровнем реанимационной службы новорожденных. Оснащение отделения интенсивной терапии современной диагностической, мониторирующей и лечебной аппаратурой является залогом снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Тем не менее анализ данных за 2012 г. о недоношенных детях, родившихся до 28 нед гестации, показал, что лишь 14,6% из них выживают в течение 168 ч, и только при сроке гестации 24–25 нед и выше.

Результаты проводимой работы в аспекте улучшения перинатальных исходов при преждевременных родах в какой-то мере сказались на выживаемости детей, родившихся после 26 нед гестации. Но в связи с переходом на исчисление погибших, начиная с 22 нед гестации, перинатальная смертность увеличилась за счет умерших глубоко недоношенных детей (таблица).

Вышесказанное свидетельствует о том, что в настоящее время имеются существенные достижения в увеличении выживаемости преждевременно родившихся детей начиная с 24–25 нед беременности. Однако частота преждевременных родов остается высокой и выживаемость детей при экстремально низкой и низкой массе не означает, что в дальнейшем они будут здоровы. Это подтверждает актуальность поиска путей профилактики преждевременных родов.

Профилактика преждевременных родов прочно связана со знанием их причин и факторов риска. Среди многочисленных причин преждевременных родов важнейшими являются те, которые приводят к недостаточной инвазии

трофобласта. Известно, что этому могут способствовать изменения в слизистой оболочке матки до беременности вследствие хронического эндометрита или первичного нарушения циклической трансформации эндометрия при гормональной дисфункции. Большое значение имеют врожденные и приобретенные тромбофилии. Выявление и устранение подобных неблагоприятных факторов возможно при проведении прегравидарной подготовки, которая может быть, в частности, и методом профилактики преждевременных родов.

Как же выявить группу пациенток, которым угрожают как преждевременные роды, так и осложнения: гестоз (преэклампсия), задержка роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты? Каждое из перечисленных осложнений повышает частоту преждевременных родов.

Мы выбрали для исследования 379 пациенток, предстоящие беременности которых сопровождалась отмеченными выше осложнениями. Из них 260 были обследованы на прегравидарном этапе и подготовлены к предстоящей беременности; 119 пациенток, имевших аналогичные факторы риска преждевременных родов и по тем или иным причинам не прошедших прегравидарную подготовку, были включены в исследование в I триместре беременности и составили группу сравнения.

У всех женщин на прегравидарном этапе проводилось выявление возможных гормональных нарушений и косвенных критериев хронического эндометрита: наследственные и приобретенные тромбофилии (дефекты гемостаза, антитела к фосфолипидам, кофакторам фосфолипидов); инфильтрация лимфоцитами или плазмócитами стромального слоя эндометрия; склероз спиральных артерий; очаговая гипертрофия базального слоя; фиброз или склероз стромального слоя эндометрия (по данным пайпель-биопсии эндометрия); неоднородность структуры эндометрия, локальное уменьшение, асимметрия толщины эндометрия, наличие гиперэхогенных включений (очагов фиброза) в базальном слое эндометрия и другие (по данным УЗИ) [3].

У 260 пациенток, включенных в исследование на прегравидарном этапе, определялись доплерометрические характеристики кровотока: систоло-диастолическое отношение (S/D), пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI) в главных маточных, радиальных, базальных, спиральных артериях в середине секреторной фазы менструального цикла. Проводилась качественная оценка интенсивности и равномерности внутриматочной перфузии миометрия и эндометрия. Результаты доплерографического исследования состояния кровотока в

маточных артериях у пациенток с преждевременными родами в анамнезе сравнивались с нормативными показателями, полученными при проведении предыдущих исследований [5].

В результате проведенного доплерографического исследования у 180 (69,2%) пациенток с преждевременными родами в анамнезе были выявлены нарушения маточного кровообращения как в главных маточных артериях, так и в их мелких ветвях. По мере усугубления дефицита внутриматочного кровотока последовательно снижалось число регистрируемых сосудов, повышались показатели сосудистой резистентности, увеличивался объем гипо- или аваскулярной зоны в направлении от эндометрия к среднему мышечному слою (от спиральных артерий к проксимальным отделам радиальных артерий).

На основании данных лабораторного и эхографического обследования для каждой пациентки с отягощенным акушерским анамнезом был разработан индивидуальный план подготовки к предстоящей беременности. Гормональная поддержка II фазы менструального цикла проводилась в 84% наблюдений, циклическая гормональная терапия была назначена в 19% наблюдений. У всех пациенток, имеющих нарушения маточного кровообращения, в схему лечения были включены дезагреганты и/или антикоагулянты. Комплекс вазоактивной терапии включал дипиридамолом или низкие дозы аспирина или сулодексид в сочетании с актовегином, омега-3 и омега-6 полиненасыщенными жирными кислотами, витаминами группы В, антиоксидантами (витамины С и Е). При выявлении нарушений венозного оттока и/или варикозной болезни нижних конечностей использовался диосмин. При решении вопроса о назначении низкомолекулярных гепаринов в нашем исследовании учитывались следующие факторы: наличие структурной и/или хронометрической гиперкоагуляции; приобретенных и комбинированных наследственных тромбофилий; степень тяжести нарушений маточного кровообращения; наличие в анамнезе повторных и/или сочетанных гестационных осложнений с ранней клинической манифестацией; наличие тромбозов в анамнезе; неэффективность дезагрегантной терапии в отношении выявленных гемодинамических нарушений. С современных позиций применение антикоагулянтов с прегравидарного этапа целесообразно при отягощенном акушерском анамнезе и мультигенных формах тромбофилии, антифосфолипидном синдроме.

Эффективность проводимой на прегравидарном этапе терапии оценивалась с учетом динамики показателей доплерометрии до наступления беременности, состояния маточной гемодинамики в I триместре беременности, а также течения и исхода беременности. В результате прегравидарной подготовки у 112 (62,2%) из 180 пациенток с нарушениями маточного кровообращения удалось полностью нормализовать внутриматочное кровообращение, у 61 (33,9%) — существенно улучшить. У 7 пациенток (3,9%), несмотря на повторные курсы вазоактивной терапии, сохранялись стойкие изменения гемодинамики, беременность самопроизвольно не наступила; эти пациентки были исключены из дальнейшего исследования.

Частота нарушений кровотока в маточных артериях в I триместре наступившей беременности у пациенток после

прегравидарной подготовки составила 17,4% против 47,1% у пациенток, не получавших таковую. Частота осложнений беременности — задержки роста плода и гестоза — у пациенток с проведенной прегравидарной подготовкой была существенно ниже, чем у пациенток без ее выполнения (7,1 и 7,1% против 33,6 и 27,7%). Частота преждевременных родов у пациенток с прегравидарной подготовкой составила 13,3%, а в группе сравнения — 30,8%, причем у пациенток без прегравидарной подготовки в 15,4% случаев беременность прерывалась на сроке 22–27 нед, а у женщин с прегравидарной подготовкой преждевременные роды происходили не ранее 28 нед.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения прегравидарной подготовки. Следовательно, прегравидарная подготовка является одним из направлений, которые следует разрабатывать в дальнейшем в целях профилактики преждевременных родов.

Таким образом, преждевременные роды являются сложной проблемой, требующей комплексного подхода на разных уровнях, как в амбулаторном звене, так и в акушерских стационарах.

Пути решения проблемы преждевременных родов и улучшения перинатальных исходов в современных условиях могут заключаться в следующем:

- Выделение групп риска в прегравидарном периоде.
- Прегравидарная подготовка.
- Своевременная диагностика угрозы преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности и преждевременного излития околоплодных вод.
- Снижение медикаментозной агрессии у пациенток с нормальной длиной шейки матки по данным УЗИ и нормальными биохимическими показателями.
- Сосредоточение пациенток с угрозой преждевременных родов в акушерских стационарах III уровня и перинатальных центрах.
- Своевременная коррекция истмико-цервикальной недостаточности.
- Адекватная терапия угрозы преждевременного прерывания беременности.
- Оптимальные методы родоразрешения.
- Лечение недоношенных детей в условиях интенсивной терапии и реанимации новорожденных.
- Наблюдение за детьми в отделении катамнеза перинатальных центров.

## Литература

1. Di Renzo G.C., Roura L.C., Facchinetti F. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011. V.24 (5). P.659–667.
2. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема акушерства // *Акуш. и гин.* 2013. №8 (2). С.4–10.
3. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 1029 с.
4. Petragilia F., Strauss J.F., Gabbe S.G. et al. Preterm birth. Mechanisms, mediators, prediction, prevention and interventions. London: Informa UK Ltd, 2007. P.203.

5. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., Клименко П.А. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе // Вопр. гин., акуш. и перинат. 2010. №3. С.5–10.

Панина Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова  
Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский пр-т, 31, корп. 5  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: apgf-gms@rambler.ru

#### Информация об авторах:

Савельева Галина Михайловна, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: apgf-gms@rambler.ru

Калашников Сергей Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: apgf-gms@rambler.ru

Шалина Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: raisa.shalina@gmail.com

Плеханова Екатерина Робертовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: plekhanova-k@mail.ru

Клименко Петр Афанасьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: apgf-gms@rambler.ru

Бугеренко Елена Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач отделения ультразвуковой диагностики Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы  
Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24 а  
Телефон: (495) 718-3472  
E-mail: apgf-gms@rambler.ru

## 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
<b>Терещенко Сурен Александрович</b>	Выбор методов хирургического лечения и реабилитации мультифокального атеросклероза у больных пожилого и старческого возраста	14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. М.Д.Дибиров. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.03 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Гарбузов Роман Вячеславович</b>	Заболевания вен таза у детей. Клинические проявления, диагностика и лечение	14.02.19 – детская хирургия
<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. Ю.А.Поляев. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Рачков Виктор Евгеньевич</b>	Диагностика и хирургическое лечение портальной гипертензии у детей	14.02.19 – детская хирургия
<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. А.Ю.Разумовский. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Баранова Наталия Сергеевна</b>	Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе	14.01.11 – нервные болезни
<i>Работа выполнена в ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. Н.Н.Спирин. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		

# Местные и региональные рецидивы после мастэктомии с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы

С.Е.Малыгин<sup>1</sup>, Е.Н.Малыгин<sup>2</sup>, С.Б.Петерсон<sup>1</sup>, А.В.Протасов<sup>2</sup>, А.И.Беневский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Москва

(зав. кафедрой — проф. С.Б.Петерсон);

<sup>2</sup>Клиническая больница № 85, Москва

(главный врач — проф. О.С.Цека)

Цель исследования — анализ частоты местных и региональных рецидивов у больных раком молочной железы, которым проводились различные варианты кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Выполнено 166 операций у 163 пациенток. Местные и региональные рецидивы были отмечены у 6 пациенток, что составило 3,9%. Проведен анализ факторов, влияющих на частоту локорегиональных рецидивов в исследуемой группе. Отмечена связь рецидивов со стадией заболевания, наличием метастазов в региональные лимфоузлы, с прогностически неблагоприятным фенотипом опухолей.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, кожесохраняющая мастэктомия, местные рецидивы

## Local and Regional Recurrences after Mastectomy with Immediate Reconstruction in Breast Cancer Patients

S.E.Malygin<sup>1</sup>, E.N.Malygin<sup>2</sup>, S.B.Peterson<sup>1</sup>, A.V.Protasov<sup>2</sup>, A.I.Benevsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology and Radiation Therapy of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. S.B.Peterson);

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 85, Moscow

(Chief Doctor — Prof. O.S.Tseka)

The aim of the study was to evaluate the local and regional recurrence rate in breast cancer patients who underwent skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. 166 operations were performed in 163 patients. Local and regional recurrences were found in 6 patients (3.9%). Factors influencing the frequency of locoregional recurrence in the study group were analyzed. There was marked relationship of the recurrences with the stage of the disease, regional lymph node metastases and poor prognosis of breast cancer subtypes.

**Key words:** breast cancer, skin-sparing mastectomy, local recurrences

Рак молочной железы (РМЖ) — самое частое онкологическое заболевание среди женщин практически всех стран Западной Европы, США, Канады, а также России [1].

Методом выбора в лечении локализованных форм РМЖ является органосохраняющая терапия, включающая экономную резекцию ткани, содержащей опухоль, и адъювантную лучевую терапию. Исследования показывают, что органосохраняющая терапия не ухудшает общую выживаемость больных РМЖ в сравнении с мастэктомией, однако показа-

тели безрецидивной выживаемости уступают радикальному вмешательству за счет увеличения частоты местных рецидивов [2, 3].

Наличие абсолютных и относительных противопоказаний к органосохраняющей терапии, иногда неудовлетворительные эстетические результаты, отсутствие возможности интраоперационного контроля краев резекции, а также обеспокоенность пациентов относительно повышенного риска местного рецидива приводят к отказу, порой необоснованному, от проведения органосохраняющего лечения.

В связи с этим наиболее распространенным оперативным вмешательством при РМЖ является радикальная мастэктомия, обеспечивающая наилучший местный контроль над опухолью. Для улучшения качества жизни этим пациентам выполняются реконструктивно-пластические операции, преследующие цель восстановления объема, формы и внешне-го вида удаляемой молочной железы.

### Для корреспонденции:

Малыгин Сергей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 324-3397

E-mail: drmalynin@mail.ru

Статья поступила 25.03.2013, принята к печати 29.10.2013



С середины 90-х гг. XX в. получила распространение методика кожесохраняющей мастэктомии (КСМ) в сочетании с одномоментной реконструкцией, которая в различных модификациях позволяет сохранить большую часть кожи молочной железы, а при отсутствии противопоказаний — сосково-ареолярный комплекс. Методика впервые была описана В.А.Тоth и Р.Лаppert в 1991 г. [4], однако повсеместное распространение получила после публикаций G.W.Carlson и J.Bostwick [5], а также S.S.Kroll [6].

В России подобные операции выполняются с 1995 г. В 1997 г. была опубликована наша классификация оперативных доступов для выполнения кожесохраняющей мастэктомии [7], однако наиболее удачную, на наш взгляд, классификацию КСМ представил R.M.Simmons и соавт. в 1999 г. (рис. 1) [8].

Использование этого хирургического подхода, а в частности, сохранение большей части кожи молочной железы, ее естественных контуров, а также минимизация рубцов позволило в большинстве случаев улучшить эстетические результаты реконструкции [9]. Однако важнейшим аспектом применения этой методики является вопрос онкологической безопасности, в частности, влияние на частоту местных рецидивов.

Во всех работах, опубликованных до 2007 г., отмечается низкое число местных рецидивов при периоде наблюдения до 5 лет.

Первые исследования датированы 1997 г. и содержат данные сравнительного анализа частоты местных рецидивов после кожесохраняющей мастэктомии и радикальной мастэктомии [5, 6]. По данным этих работ, частота местных рецидивов после КСМ не превышала таковую после радикальной мастэктомии. Авторы делают вывод, что с точки зрения онкологической безопасности КСМ может считаться адекватной методикой, опять же при условии контроля краев резекции.

Другим не менее важным онкологическим аспектом является вопрос связи местных рецидивов и системного прогрессирования. Так, при проведении органосохраняющей терапии местные рецидивы, возникающие в ткани оставшейся молочной железы, не оказывают существенного влияния на общую выживаемость при условии своевременного хирургического удаления рецидива. Напротив, местные рецидивы после радикальной мастэктомии оказывают негативное влияние на выживаемость, являясь маркером системной диссеминации.

К какому типу местных рецидивов нужно относить местные рецидивы после кожесохраняющих мастэктомий? С чем связаны рецидивы в оставляемых кожных лоскутах молочной железы? Какова роль лучевой терапии в профилактике местных рецидивов после КСМ? На эти и другие вопросы нет окончательного ответа, однако накопленный мировой и собственный опыт применения этой относительно «молодой» техники позволяет сформировать аргументированное мнение на этот счет.

Причины возникновения местных рецидивов в лоскутах молочной железы — наверное, самый острый аспект обсуждаемой проблемы. В хирургическую эпоху принципов Холстеда, продолжавшуюся до 60-х гг. XX в., местные и региональные рецидивы расценивались как результат недостаточно радикального хирургического вмешательства и воспринимались как остаточная опухоль. Отчасти это было

связано с отсутствием альтернатив хирургическому лечению в условиях поздней диагностики, когда хирургическое лечение выполнялось в неоперабельных с современной точки зрения случаях. Спустя годы развитие хирургической техники мастэктомии, предполагающее сокращение объема удаляемых тканей, таких как мышцы грудной стенки, кожа и региональные лимфатические узлы, наряду с развитием ранней диагностики и успехами системной терапии, не сопровождалось увеличением частоты развития местных рецидивов, а скорее наоборот [10]. В связи с этими обстоятельствами стало очевидно, что другие факторы в большей степени оказывают влияние на риск возникновения местных рецидивов и включают стадию заболевания и биологические характеристики опухоли.

Цель исследования — анализ частоты местных и региональных рецидивов у больных раком молочной железы, которым проводились различные варианты КСМ с одномоментной реконструкцией.

## Пациенты и методы

С 1995 по 2010 г. нами было выполнено 166 КСМ у 163 пациенток. Из группы наблюдения были исключены пациентки, пропавшие из наблюдения, с периодом наблюдения менее 2 лет. Таким образом, в исследование были включены 152 пациентки.

## Результаты исследования и их обсуждение

Локорегиональные рецидивы были отмечены у 6 пациенток, что составило 3,9%. Среднее время до рецидива составило 34 мес и варьировало от 5 до 63 мес. У 5 пациенток местные рецидивы возникли в кожных лоскутах молочной железы, у одной были отмечены метастазы в лимфоузлы региональной подключичной зоны. Средний возраст пациенток с рецидивами составил 44 года и варьировал от 32 до 63 лет. У всех больных опухоли были представлены инфильтративно-протоковым раком. У 4 больных была отмечена гиперэкспрессия HER2/neu, у 2 — опухоли были гормонопозитивными. Местные рецидивы в группе наблюдения ассоциировались с размером опухоли более 2 см (в среднем размер опухоли составил 3,1 см), наличием метастазов в региональные лимфоузлы у всех пациенток. Две пациентки имели IIB стадию РМЖ, 4 — III стадию заболевания.

Все пациентки получали химиотерапию (в нео- и адьювантном режиме), 2 — адьювантную лучевую терапию. Пациентки с гормонопозитивными опухолями получали тамоксифен.

У всех, за исключением одной пациентки, местные рецидивы были выявлены одновременно с системным прогрессированием. Отдаленные метастазы имели различную локализацию и были найдены в костях, печени, легких и загрудинных лимфоузлах. Тем не менее у пациентки с изолированным местным рецидивом в течение нескольких месяцев было отмечено прогрессирование в виде метастазов в загрудинные лимфоузлы со стороны поражения, а также в грудную стенку (рис. 2).

У 2 пациенток была выполнена попытка иссечения местных рецидивов, у одной пациентки выполнено 3 оперативных вмешательства, включая иссечение небольшого рецидива в

подкожной клетчатке подключичной области, парастеральную лимфодиссекцию и метастаз в области мягких тканей грудной стенки. Больным с рецидивами, не получавшим адъювантную лучевую терапию, проводилась дистанционная гамма-терапия на зону рецидива. Безусловно, с учетом наличия признаков системного прогрессирования всем больным проводилась системная терапия, включавшая химиотерапию различных режимов, а также анти-HER таргетную терапию и гормонотерапию с учетом потенциальной чувствительности к этим видам лечения.

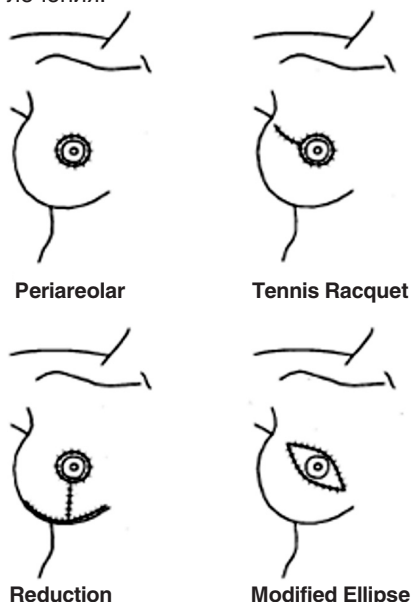


Рис. 1. Классификация вариантов кожесохраняющей мастэктомии, предложенная R.M.Simmons и соавт. в 1999 г.

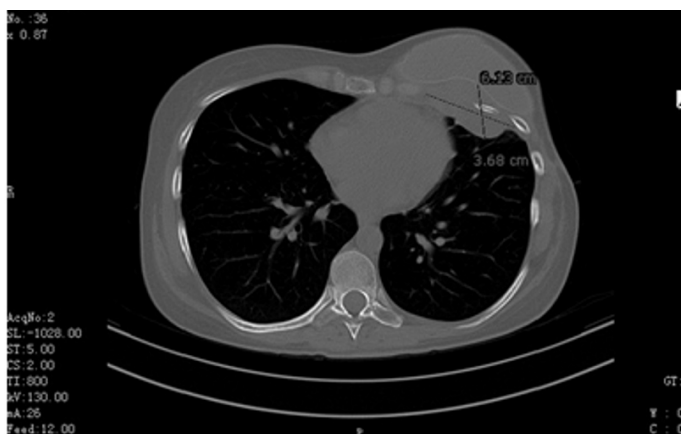


Рис. 2. Компьютерная томограмма пациентки с местным рецидивом в области грудной стенки.

Две из шести пациенток умерли от болезни, остальные имели статус «живы с прогрессированием» на момент последнего контакта (таблица).

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие местных рецидивов после кожесохраняющей мастэктомии ассоциируется с прогрессированием болезни в виде отдаленных метастазов или повторяющихся локорегиональных рецидивов так же, как и после радикальной мастэктомии. В нашем исследовании местные рецидивы развивались только у больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы. Отмечалось также превалирование HER2-позитивных и тройных негативных вариантов опухоли среди пациенток с рецидивами.

Тем не менее общая частота местных рецидивов остается относительно низкой на протяжении длительного времени наблюдения. Имеется ряд опубликованных работ с анализом факторов, ассоциирующихся с риском местного рецидива и выявивших их связь с размером опухоли, метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов, а также лимфоваскулярной инвазией и отсутствием рецепторов к гормонам. Так, в работе G.W.Carlson и соавт. [11], опубликованной в 2003 г. и посвященной ответу на этот вопрос, при анализе результатов лечения 565 случаев РМЖ у 539 пациенток было отмечено влияние на частоту местных рецидивов размера опухоли и степени вовлечения лимфатических узлов в опухолевый процесс (стадия заболевания). У больных с более распространенным опухолевым процессом было отмечено также более короткое время до развития рецидива (при III стадии оно составило в среднем 10,8 мес, тогда как при II стадии среднее время до рецидива составило 21,4 мес). Другими факторами, оказывающими влияние на увеличение риска развития местных рецидивов, были степень злокачественности опухоли (**tumor grade**) и наличие лимфоваскулярной инвазии (**независимые предсказывающие факторы**), а также отсутствие экспрессии рецепторов к гормонам в опухоли.

Похожие данные были получены группой финских специалистов в 2007 г. в ходе анализа результатов 15-летнего использования КСМ с одномоментной реконструкцией [12]. При общей частоте рецидивов, составившей 5,8%, была отмечена высокая частота рецидивов в группе больных с III стадией РМЖ (31%).

Безусловно, было бы интересно включить в подобный анализ такие факторы, как гиперэкспрессия **HER2/neu** и индекс пролиферации **Ki-67** для более четкого понимания роли биологических факторов в возникновении местных рецидивов после мастэктомии. Так, в нашем исследовании у 4 из 6 больных с местными рецидивами была выявлена гиперэк-

Таблица. Характеристика больных с местными и региональными рецидивами					
Возраст, лет	Время до рецидива, мес	Результаты иммуногистохимического исследования	Лечение рецидива	Выживаемость после рецидива, мес	Статус
41	63	ER-PR- HER2 3+	Иссечение + ХТ + герцептин	49	УОБ
49	54	ER-PR- HER2 3+	ХТ + лапатиниб	39	ЖСП
37	23	ER-PR- HER2 -	ХТ	25	ЖСП
43	31	ER-PR- HER2 1+	ХТ	8	УОБ
63	30	ER-PR- HER2 3+	ХТ + лапатиниб	53	ЖСП
32	5	ER+PR+ HER2 3+	Иссечение + ХТ + лапатиниб	43	ЖСП

УОБ — умерла от болезни; ЖСП — жива с прогрессированием; ХТ — химиотерапия

спрессия HER2/neu в опухоли, а у двух — тройной негативный фенотип опухоли. Эти данные не противоречат данным большого исследования, опубликованного в январе 2013 г. группой Европейского института онкологии [13], где при большом количестве наблюдений пациенток после одномоментной реконструкции молочной железы (1742 пациенток) со средним периодом наблюдения 74 мес была отмечена относительно низкая частота локорегиональных рецидивов (5,5%). Однако при анализе частоты местных рецидивов внутри биологических подтипов опухолей наиболее частые рецидивы развивались в группах тройного негативного фенотипа и в группе люминального В HER2/neu-позитивного рака молочной железы.

В то же время в исследованиях частоты местных рецидивов после органосохраняющего лечения в ряде исследований не выявлено преобладание местных рецидивов в группах тройного негативного или HER2/neu-позитивного РМЖ [14].

В связи с этим можно полагать, что возникновение местных рецидивов после органосохраняющей терапии и мастэктомии, в том числе кожесохраняющей, обусловлено разными причинами и механизмами и поэтому имеет различное прогностическое значение.

К сожалению, из-за небольшого числа наблюдений не удалось сделать выводы относительно роли лучевой терапии в профилактике местных рецидивов после КСМ с одномоментной реконструкцией. Однако одинаковая частота возникновения рецидивов после кожесохраняющей и стандартной мастэктомии и общность предиктивных факторов позволяют придерживаться тех же принципов и показаний к назначению адьювантной лучевой терапии.

### Выводы

Анализ литературы и наши наблюдения позволяют сделать выводы об относительно низком риске развития местных и локорегиональных рецидивов после кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией. Местные и локорегиональные рецидивы после этого типа вмешательства возникают на фоне неблагоприятных прогностических факторов, таких как стадия заболевания IIB–III, метастазы в региональные лимфатические узлы, а также наличие гиперэкспрессии HER2/neu или тройного негативного фенотипа опухоли. Методика кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной реконструкцией является адекватной с онкологической точки зрения и может активно использоваться в клинической практике.

### Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin*. 2011. V.61 (2). P.69–90.
2. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer // *N Engl J Med*. 1995. V.30 (22). P.1456–1461.
3. Jatoi I., Proschan M.A. Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results // *Am J Clin Oncol*. 2005. V.28 (3). P.289–294.

4. Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning // *Plast Reconstr Surg*. 1991. V.87 (6). P.1048–1053.
5. Carlson G.W., Bostwick J. 3rd, Styblo T.M. et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations // *Ann Surg*. 1997. V.225 (5). P.570–575; discussion 575–578.
6. Kroll S.S., Schusterman M.A., Tadjalli H.E. et al. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy // *Ann Surg Oncol*. 1997. V.4 (3). P.193–197.
7. Малыгин Е.Н., Малыгин С.Е. Мастэктомия с сохранением кожи молочной железы и одномоментной реконструкцией с использованием нижнего ректо-абдоминального лоскута // *Анн. пласт., реконструк. и эстет. хир.* 1997. №3. С.47–52.
8. Simmons R.M., Fish S.K., Gayle L. et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies // *Ann Surg Oncol*. 1999. V.6 (7). P.676–681.
9. Carlson G.W., Losken A., Moore B. et al. Results of immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy // *Ann Plast Surg*. 2001. V.46 (3). P.222–228.
10. Baum M. Modern concepts of the natural history of breast cancer: a guide to the design and publication of trials of the treatment of breast cancer // *Eur J Cancer*. 2013. V.49 (1). P.60–64.
11. Carlson G.W., Styblo T.M., Lyles R.H. et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? // *Ann Surg Oncol*. 2003. V.10 (2). P.108–112.
12. Meretoja T.J., Rasia S., von Smitten K.A. et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction // *Br J Surg*. 2007. V.94 (10). P.1220–1225.
13. Kneubil M.C., Brollo J., Botteri E. et al. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction // *Eur J Surg Oncol*. 2013. 39 (3). P.260–265.
14. Solin L.J., Gray R., Goldstein L.J. et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study // *Breast Cancer Res Treat*. 2012. V.134 (2). P.683–692.

### Информация об авторах:

Малыгин Евгений Никитич, доктор медицинских наук, профессор, врач-хирург отделения хирургии Клинической больницы № 85 Федерального медико-биологического агентства России  
Адрес: 115409, Москва, Москворечье, 16  
Телефон: (499) 324-4282  
E-mail: drmalugin@yahoo.com

Петерсон Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1  
Телефон: (495) 324-3397  
E-mail: petersonsb@mail.ru

Беневский Александр Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1  
Телефон: (495) 324-3397  
E-mail: petersonsb@mail.ru

Протасов Андрей Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии Клинической больницы № 85 Федерального медико-биологического агентства России  
Адрес: 115409, Москва, Москворечье, 16  
Телефон: (499) 324-3397  
E-mail: andrei.protasov@rambler.ru

# Возможности ультразвуковой томографии в диагностике отграниченных жидкостных скоплений у больных, оперированных по поводу рака желудка

А.В.Егорова<sup>1</sup>, С.В.Чулкова<sup>1,2</sup>, Н.В.Лепкова<sup>1</sup>, С.Б.Петерсон<sup>1</sup>, В.Н.Шолохов<sup>2</sup>, М.Н.Нариманов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. С.Б.Петерсон);

<sup>2</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва (директор — акад. РАН и РАМН, проф. М.И.Давыдов)

Цель исследования — оценить возможности ультразвуковой томографии (УЗТ) в диагностике отграниченных жидкостных скоплений у больных, оперированных по поводу рака желудка. Проанализированы данные 1500 больных, оперированных в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н.Блохина РАМН в период 1998–2006 гг. по поводу рака желудка. У 221 (14,7%) пациента были заподозрены послеоперационные осложнения по клинико-лабораторным данным, у 54 (3,6%) — были диагностированы послеоперационные осложнения. Последние составили основную группу в нашем исследовании. Жидкостные скопления в брюшной полости формируются с равной частотой при всех вариантах оперативного вмешательства у пациентов, оперированных по поводу рака желудка. В диагностике абсцессов и гематом ультразвуковая томография характеризуется высокой чувствительностью, однако специфичность и точность этого метода не достигают желаемых значений. Эффективность УЗТ и рентгеновской компьютерной томографии сравнимы, рентгенологическая диагностика имеет низкие показатели чувствительности.

Ключевые слова: рак желудка, послеоперационные осложнения, лимфодиссекция D3 и D2, ультразвуковое исследование брюшной полости

## Possibilities of Ultrasonic Tomography in the Diagnosis of Delineated Liquid Clusters in Patients Operated on for Stomach Cancer

A.V.Egorova<sup>1</sup>, S.V.Chulkova<sup>1,2</sup>, N.V.Lepkova<sup>1</sup>, S.B.Peterson<sup>1</sup>, V.N.Sholokhov<sup>2</sup>, M.N.Narimanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology and Radial Therapy of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. S.B.Peterson);

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Centre of RAMS, Moscow (Director — Acad. of RAS and RAMS, Prof. M.I.Davydov)

The purpose of this study is to assess possibilities of ultrasonic tomography (UST) in the diagnosis of delineated liquid clusters in the patients operated on for stomach cancer. In the study there were analyzed data of 1500 patients operated on for stomach cancer in N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS for the period from 1998 to 2006. In 221 patients (14.7%) there were suspected post-operative complications in clinical and laboratory data. 54 patients (3.6%) were diagnosed with post-operative complications. The latter constituted the main group in our study. Fluid accumulation in the abdominal cavity is formed with equal frequency in all variants of surgical intervention in patients, operated on for stomach cancer. In the diagnosis of abscesses and hematomas UST is characterized by high sensitivity, however, specificity and accuracy of this method does not reach the desired values. The effectiveness of UST and X-ray computed tomography are comparable, X-ray diagnostics has low indicators of sensitivity.

Keywords: stomach cancer, postoperative complications, D3 and D2 lymphadenectomy, ultrasound investigation of the abdomen

### Для корреспонденции:

Чулкова Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения иммунологии гемопозеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 324-1430

E-mail: chulkova@mail.ru

Статья поступила 14.06.2013, принята к печати 29.10.2013

На протяжении последних десятилетий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире неуклонно возрастает. В 2004 г. распространенность рака желудка (РЖ) в России составила 91,9 на 100 000 населения. При этом на 100 вновь выявленных больных приходилось 86–93 умерших [1]. РЖ по частоте выявляемости устойчиво занимает второе ранговое место.

Ежегодно в России регистрируется 48,8 тыс. новых случаев, что составляет немногим более 11% всех злокачественных заболеваний.

В настоящее время хирургический метод остается основным в лечении РЖ. По данным сводной онкологической статистики, в 2004 г. основным методом лечения больных РЖ был хирургический (44–78%) [2]. Стандартным объемом операций у больных РЖ является выполнение резекции желудка или гастрэктомии, которые сопровождаются лимфодиссекцией (ЛД), а в ряде случаев спленэктомией. Учеными по-прежнему активно обсуждается целесообразность выполнения различного объема операций и ЛД [3–5].

Несмотря на то, что техника операций у пациентов РЖ в настоящее время детально разработана, во время вмешательства и после него могут развиваться тяжелые осложнения, иногда приводящие к смерти. Причиной их могут быть как изменения общего состояния больного, так и технические погрешности.

Различают хирургические осложнения, характерные для существа операций на желудке (несостоятельность швов анастомоза, перитонит, панкреатит, пневмоторакс, эмпиема плевры); местные осложнения послеоперационного периода — раневая инфекция (инфицированные и неинфицированные отграниченные жидкостные скопления в области операции и в брюшной полости); общие осложнения послеоперационного периода, связанные с операционной травмой; бронхолегочные осложнения (ателектаз, пневмония); генерализованные гнойно-воспалительные процессы (перитонит, флегмона клетчатки); послеоперационная кишечная непроходимость и послеоперационный панкреатит; инфекция мочевыводящих путей; тромбоэмболические осложнения (ТЭЛА, тромбозы вен нижних конечностей и малого таза); послеоперационные кровотечения.

Частота осложнений после операций с уровнем ЛД D2 и D3 у различных авторов колеблется от 11 до 53%. Результаты сравнительных исследований исходов операций с D2 и D3 объемом ЛД противоречивы, что представлено в табл. 1. По данным одних авторов, подобное расширение ЛД не влияет на частоту осложнений, по мнению других — повышает риск их развития [6–8].

В послеоперационном периоде изменение состояния пациента, связанное с операционной травмой, маскирует или утяжеляет проявления развивающихся осложнений. Поэтому для своевременного диагноза недостаточно традиционного физикального исследования и оценки клинической симптоматики, необходимо использование всех возможных

диагностических приемов. Применение различных лучевых методов диагностики часто оказывается решающим в поиске осложнений [9, 10].

В отечественной и зарубежной литературе широко обсуждаются возможности рентгеновской компьютерной (РКТ), магнитно-резонансной (МРТ) и ультразвуковой томографии (УЗТ), а также радиоизотопных методов исследования в диагностике послеоперационных осложнений. При этом наиболее освещены вопросы визуализации жидкостных скоплений в брюшной полости. Абсцессы в брюшной полости и в паренхиматозных органах редко дают прямые признаки на обзорных рентгенограммах брюшной полости. Только в 10–20% случаев обнаруживается воздух в полости абсцесса, еще реже можно увидеть смещение желудка, обусловленное увеличением размеров печени. Заподозрить наличие абсцесса можно по косвенным изменениям на рентгенограммах брюшной полости и грудной клетки, например по изменениям в нижних отделах грудной клетки (ателектаз, плевральный выпот) [11, 12]. Ателектаз нижней доли правого легкого, плевральный выпот справа и высокое стояние правого купола диафрагмы выявляются у 50–80% пациентов с абсцессами печени [13].

По данным ряда авторов, более высокую диагностическую ценность в случае изолированных абсцессов брюшной полости и паренхиматозных органов имеют УЗТ и РКТ [14, 15].

Данные УЗТ должны быть согласованы с клиникой, поскольку наличие жидкости и газа в брюшной полости после оперативного вмешательства не свидетельствует о развитии осложнения. РКТ носит более объективный характер, чем УЗТ, и ее результаты меньше зависят от субъективной оценки врача. Оба этих метода, по мнению большинства исследователей, имеют общие недостатки: неспецифичны по отношению к качественному составу обнаруженной жидкости, не позволяют определить источник истечения жидкости, не дают ответа на вопрос, продолжается истечение или нет. Основное преимущество этих методов — неинвазивность, однако для окончательной постановки диагноза требуется применение дополнительной процедуры — чрезкожной пункции места скопления жидкости под контролем УЗТ или РКТ [16, 17].

По свидетельству многих авторов, высокочувствительным методом обнаружения фокусов воспаления в брюшной полости являются радионуклидные исследования с помощью лейкоцитов, меченных изотопами технеция. По данным E.H.Lantto (1991), специфичность данного метода в диагностике абсцессов брюшной полости составляет 65–93%, по данным M.Vorne и соавт. (1988) — 55–100% [18, 19]. I.Rachinsky и соавт. (2000) считают, что скintiграфия с мечеными лейкоцитами, обладая высокой специфичностью при диагностике локальных воспалительных процессов, может уменьшить потребность в проведении более дорогостоящих и обладающих большей лучевой нагрузкой исследований, например РКТ [20]. Однако, скintiграфия имеет ограниченное применение в послеоперационном периоде из-за длительности проведения и особенностей послеоперационного периода — наличия фокуса накопления препарата в области операционной раны [21].

В настоящее время некоторые авторы считают МРТ превосходящим методом для визуализации послеоперационных скоплений жидкости, сером, абсцессов [22, 23].

Таблица 1. Летальность, послеоперационные осложнения у пациентов, перенесших различные варианты операций по поводу рака желудка

Авторы (дата публикации), (численность групп n = D2/D3)	Послеоперационная летальность/частота осложнений	
	D2	D3
D.Marelli и соавт. (2007), (n = 251/79)	4/35	4/30
Y.Yonemura и соавт. (2006), (n = 128/128)	0,8/22	0,8/38
T.Sano и соавт. (2004), (n = 263/260)	0,8/20,9	0,8/28,1

Таким образом, в диагностике жидкостных скоплений в брюшной полости РКТ, МРТ и УЗТ конкурируют между собой, позволяют практически с одинаковой точностью определить наличие свободной и осумкованной жидкости в брюшной полости, подпеченочном пространстве, а также свободного воздуха в брюшной полости.

Цель исследования — оценить возможности ультразвуковой томографии в диагностике отграниченных жидкостных скоплений у больных, оперированных по поводу РЖ.

### Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе данных 1500 пациентов, прооперированных в РОНЦ им. Н.Н.Блохина в период 1998–2006 гг. по поводу РЖ. У 221 больного (14,7%,  $n = 1500$ ) были заподозрены послеоперационные осложнения по клинико-лабораторным данным; у 54 пациентов (3,6%,  $n = 1500$ ) были диагностированы послеоперационные осложнения. Последние составили основную группу в нашем исследовании, в которой были описаны особенности ультразвуковой диагностики осложнений у пациентов, перенесших операции по поводу РЖ с различным объемом ЛД.

Всем пациентам, у которых были заподозрены послеоперационные осложнения, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства на предмет выявления ранних послеоперационных осложнений, начиная со вторых суток послеоперационного периода. УЗТ проводили с использованием ультразвуковых сканеров, оснащенных линейными, конвексными, фазированными датчиками частотой 3,5–10 МГц, с возможным проведением доплерографии. Современные ультразвуковые приборы экспертного класса позволяют получать более качественное изображение, уменьшая влияние ряда артефактов при изменении рабочей частоты от 3,5 до 10 МГц и используя систему динамической фокусировки.

В послеоперационном периоде широко использовали технологию тканевой гармоники THI (Tissue Harmonic Imaging), что значительно улучшало диагностические возможности ультразвуковой томографии за счет увеличения контрастного разрешения. Данная технология предполагает использование широкополосных датчиков и приемного тракта повышенной чувствительности, что способствует улучшению качества изображения у пациентов с избыточным весом и интерпозицией газа в кишечнике. Технология THI применялась совместно с OTI (Optimum Tissue Imaging). OTI — это настройка оптимальной коррекции скорости распространения ультразвуковой волны для каждой области исследования. Таким образом, достигали высокого качества изображения для различных видов тканей, таких как жировая ткань, мышцы или паренхима печени (рис. 1).

Кроме того, проводили исследование с использованием режима цветового доплеровского картирования (CFM — Color Doppler Mapping) для определения взаимосвязи сосудов с объемными образованиями (рис. 2), что особенно важно для предотвращения возможных кровотечений при выполнении пункционного вмешательства и дренировании образования.

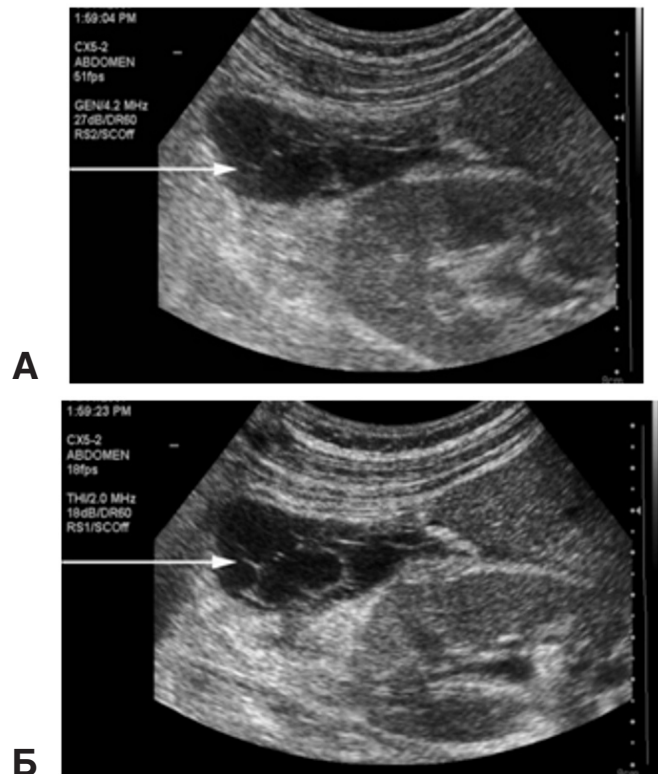


Рис. 1. Использование технологии тканевой гармоники для повышения разрешающей способности: А — исследование без использования режима THI™; Б — исследование с использованием технологии или в режиме THI™. Отмечается более четкая визуализация контуров и структуры гематомы (стрелки).

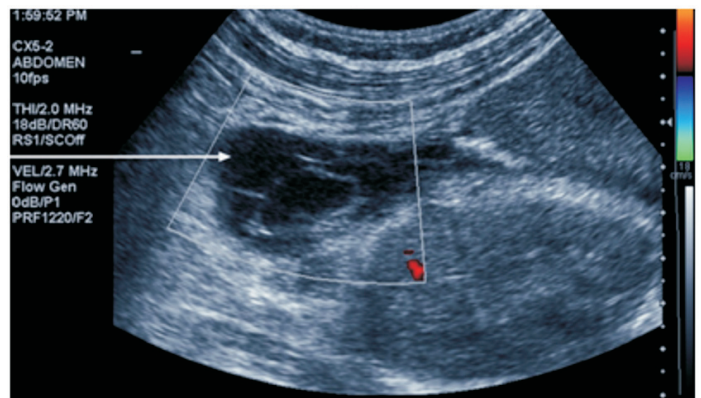


Рис. 2. Использование технологии цветового доплеровского картирования. Исследование показывает отсутствие кровотока в области гематомы (стрелка).

Режим панорамного сканирования (увеличение поля зрения) позволял более легко ориентироваться в анатомии брюшной полости и локализации патологических изменений (рис. 3).

Таким образом, современные ультразвуковые аппараты экспертного класса позволяют значительно улучшать изображение даже при исследовании таких «трудных» пациентов, какими являются больные с ограниченным доступом к сканированию живота в послеоперационном периоде (из-за наличия послеоперационной раны и выраженного пневматоза кишечника), особенно в ранние сроки после операции.

### Методика проведения ультразвуковой томографии брюшной полости в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших операции по поводу РЖ

Исследование выполнялось полипозиционно (положение пациента менялось в процессе исследования) и полипроекционно (каждый отдел брюшной полости оценивался из всех возможных доступов) (рис. 4).

Сканирование пациента осуществлялось преимущественно при положении пациента на спине (рис. 4, А). Вокруг повязки выполнялось полипроекционное исследование: оценка всех отделов брюшной полости с различным направлением сканирования с учетом расположения повязок после трансабдоминального (рис. 4, Б) и торакоабдоминального (рис. 4, В) хирургических доступов. Полипроекционность сочеталась с полипозиционностью с учетом закрытых участков брюшной полости после трансабдоминального и торакоабдоминального доступов, преимущественно использовалось сканирование с латеральных поверхностей тела пациента (рис. 4, Г, Д, Е). Учитывая низкую мобильность пациента, латеральные и дорсальные доступы осуществлялись при незначительном наклоне пациента на 30–75° (рис. 4, Д).

Учитывая особенности послеоперационного периода (наличие послеоперационной раны, повязок, дренажей, сниженную мобильность больного), исследование осуществлялось преимущественно из латеральных и межреберных доступов, использовалась возможность сканирования пациента со спины (см. рис. 4).

Исследование состояло из продольных и поперечных сканирований следующих зон:

- правого верхнего квадранта брюшной полости, включая правую и левую доли печени, правое поддиафрагмальное и подпеченочное пространства;
- левого верхнего квадранта брюшной полости, включая селезенку или остаточное пространство после спленэктомии, левое поддиафрагмальное и околоселезеночное пространства, левого и правого латеральных отделов брюшной полости;
- область малого таза и околопупочную область с изучением пространств вокруг брыжейки тонкой кишки;
- сканирование плевральных полостей с целью выявления свободной и осумкованной жидкости.

При оценке полых органов и мягких тканей использовали методику дозированной компрессии.

При исследовании обращали внимание на следующие характеристики в изображении кишки:

- внутреннее содержимое кишки и его характер;
- диаметр кишки, толщина и структура кишечной стенки;
- характер складок слизистой (выражены, сглажены, отсутствуют);
- характер перистальтики;
- анатомические области, занятые расширенными кишечными петлями;
- подвижность кишечных петель, перепад диаметра кишки;
- наличие висцеро-париетальных сращений;
- наличие жидкости в межпетлевом пространстве;

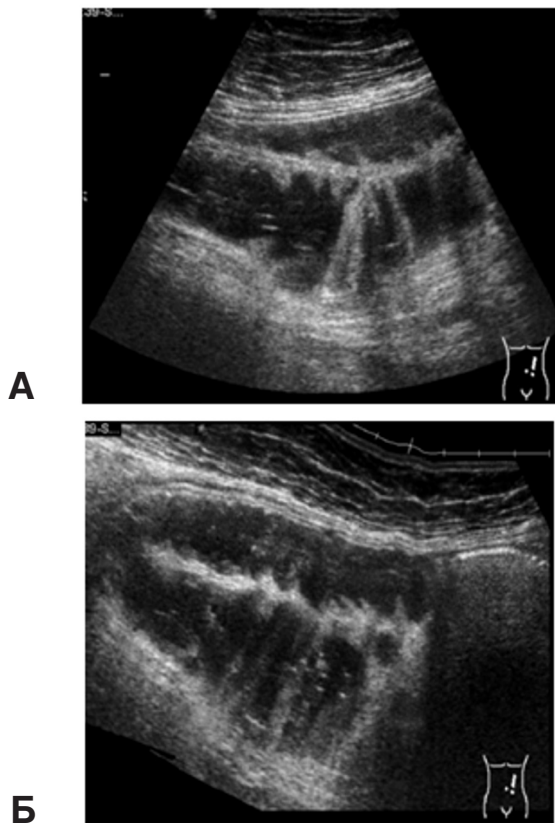


Рис. 3. Панорамное сканирование: А — обычный режим сканирования; Б — режим панорамного сканирования.

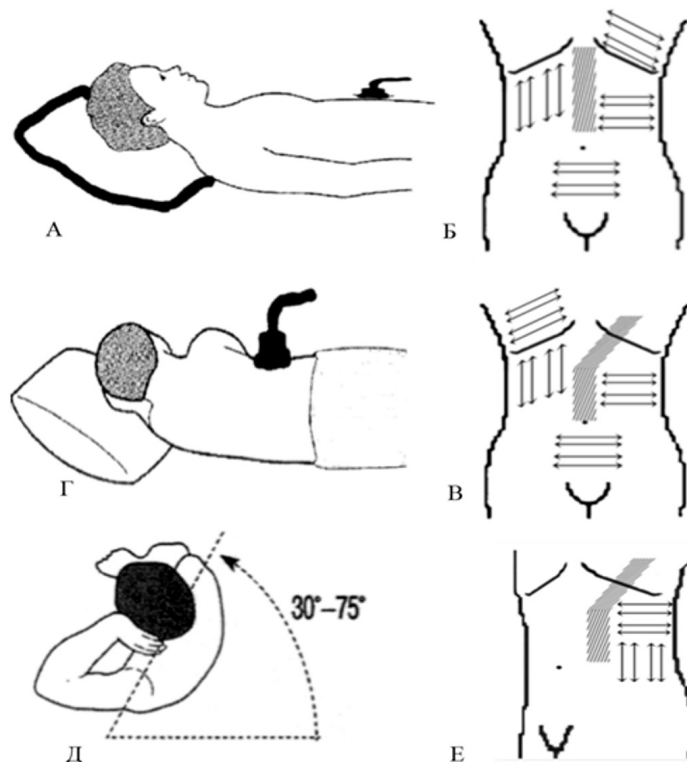


Рис. 4. Методика сканирования брюшной полости в послеоперационном периоде с учетом расположения повязок. Пояснения в тексте.

При поиске спаечных изменений учитывали скольжение листков брюшины и смещение петель кишки, паренхиматозных органов и листков брюшины относительно друг друга при форсированном дыхании и изменении положения пациента.

В случае выявления объемного образования определяли его локализацию (под диафрагмой, под печенью, между петлей кишки, в малом тазу, в подвздошной области), измеряли размеры образования в поперечном, передне-заднем и продольном направлениях.

Учитывали следующие характеристики образования:

- форма образования — округлая, неправильная;
- капсула — четко прослеживалась, не прослеживалась;
- перегородки — нет, единичные, множественные;
- содержимое — однородное (без взвеси), неоднородное (со взвесью);
- наличие газа — есть, нет.

### Результаты исследования и их обсуждение

Абсцессы и асептические отграниченные скопления жидкости в брюшной полости (серомы, гематомы) выявлены у 20 (1,3%) пациентов. Преобладающее большинство случаев развития абсцессов и гематом в послеоперационном периоде приходится на гастрэктомию с ЛД D2.

В 67% наблюдений имели место клинические проявления (субфебрильная температура, боли в животе, вздутие живота), которые развивались на 6–10-е сутки после операции.

Послеоперационные абсцессы брюшной полости в преобладающем большинстве (68%) имели размеры более 5,0 см, неправильную форму и капсулу (78%). В 56% случаях в структуре образования лоцировались единичные перегородки. Также при исследовании выявляли содержимое со взвесью и наличие газа (44%). Для абсцессов было характерно наличие реактивного выпота в плевральной полости (89%) (рис. 5) и в брюшной полости (44%), что не наблюдалось при гематомах.

Послеоперационные гематомы также были более 5,0 см (70%), неправильной формы (80%), капсула четко прослеживалась. Образования в 70% наблюдений с неоднородным содержимым и единичными перегородками в 50%, при этом наличие газа было нетипично (только в 10% наблюдений) (рис. 6).

Серома выявлена в одном наблюдении (рис. 7).

Большинство жидкостных скоплений локализовались в поддиафрагмальном пространстве (70%). Следует отметить, что в преобладающем большинстве (93%) поддиафрагмальные абсцессы визуализировались слева. Между петлями кишки, в подпеченочном пространстве, в

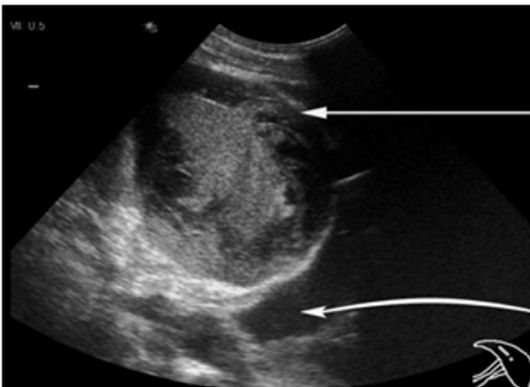


Рис. 5. Поддиафрагмальный абсцесс. Визуализируется неоднородное жидкостное образование размерами 9,0×12,0 см с четко выраженной капсулой (стрелка). В плевральной полости визуализируется свободная жидкость (изогнутая стрелка).

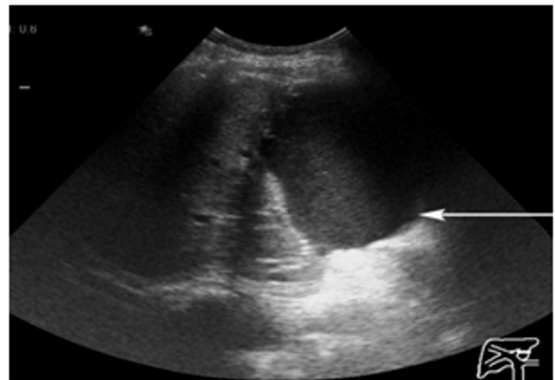
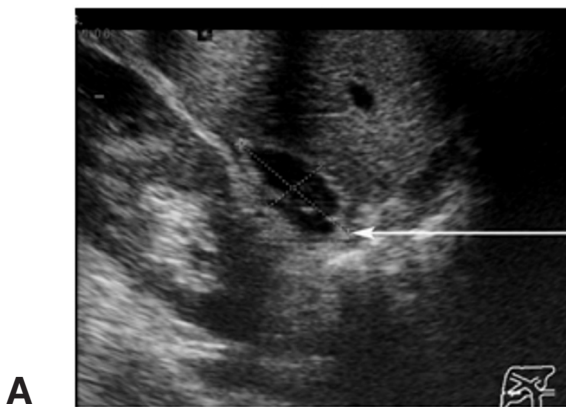
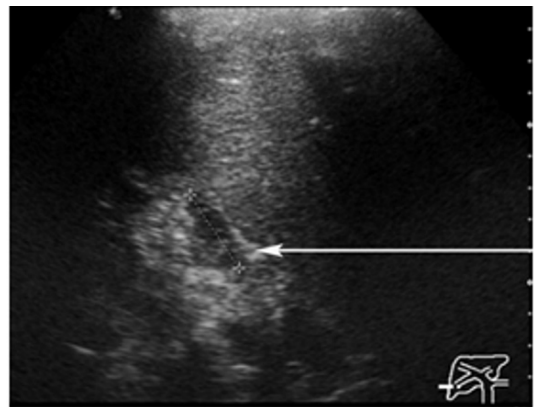


Рис. 6. Послеоперационная гематома. Визуализируется однородное гипэхогенное жидкостное образование размерами 9,0×6,0 см с четко выраженной капсулой (стрелка).



А



Б

Рис. 7. Осумкованная жидкость (серома): А — в подпеченочном пространстве визуализируется жидкостное образование (стрелка) неправильной формы, размером 5,0×6,0 см, капсула прослеживается четко, однородное содержимое с единичными перегородками и без газа; Б — при динамическом наблюдении размеры образования самостоятельно уменьшаются (стрелка).



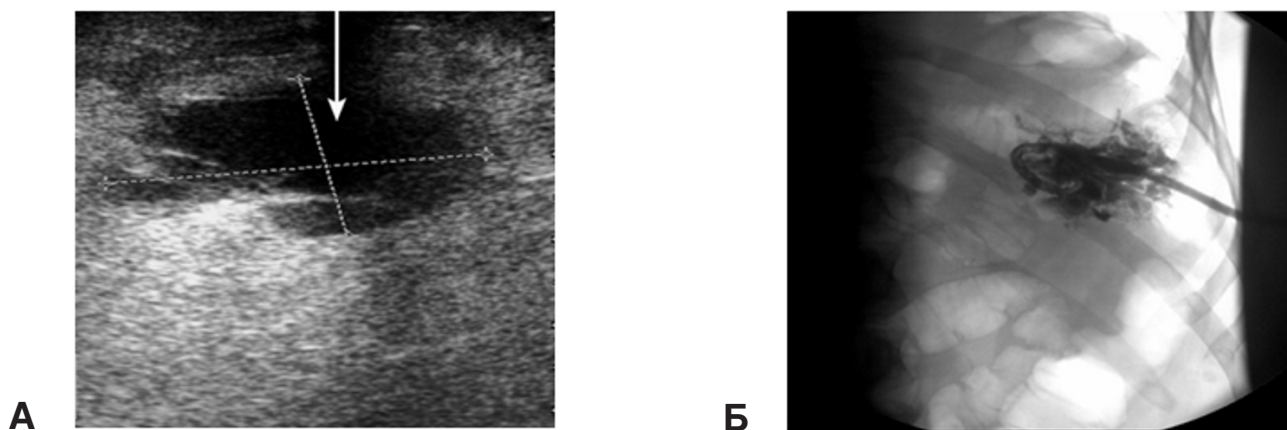


Рис. 8. Поддиафрагмальный абсцесс. Дренаживание. А — УЗТ. Визуализируется неоднородное жидкостное образование (стрелка) размерами 9,0×5,0 см, исследование в момент дренирования, стрелка поставлена в направлении введения дренажной трубки; Б — рентгенологический контроль положения дренажной трубки через сутки.

Метод	Показатели эффективности диагностики					
	Абсцесс			Гематома		
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
УЗТ (n = 221)	88,9	80,2	80,5	70,0	82,4	81,9
РИ (n = 193)	0	96,9	96,9	20,0	94,8	95,8
РКТ (n = 64)	77,8	96,3	92,2	70,0	98,1	95,3

УЗТ — ультразвуковая томография; РИ — рентгенологическое исследование; РКТ — рентгеновская компьютерная томография

подвздошных областях жидкостные образования определялись в единичных случаях.

Окончательное заключение о характере выявленного жидкостного скопления делалось на основании лабораторного анализа содержимого, полученного при пункции под ультразвуковым наведением (рис. 8) или при релапаротомии.

При диагностике абсцессов и гематом информативность РКТ и УЗТ сравнима (табл. 2). Однако при высокой чувствительности отмечаются недостаточно высокие цифры специфичности, что свидетельствует об отсутствии патогномоничных признаков отличия гематом от абсцессов. Только газ в просвете образований является специфическим признаком абсцессов, но он наблюдается не во всех случаях, что и делает необходимым получение материала для биохимической, цитологической и бактериологической верификации патологических скоплений.

Рентгенологическое исследование при локализованных жидкостных скоплениях характеризуется низкой чувствительностью.

### Заключение

Таким образом, жидкостные скопления в брюшной полости формируются с равной частотой при всех вариантах оперативного вмешательства у пациентов, оперированных по поводу РЖ. В диагностике абсцессов и гематом УЗТ характеризуется достаточно высокой чувствительностью,

однако специфичность и точность не достигают желаемых значений из-за отсутствия патогномоничных признаков. Эффективность УЗТ и РКТ сравнимы, рентгенологическая диагностика имеет низкие показатели чувствительности. УЗТ играет важную роль в поиске жидкостных скоплений в брюшной полости, а также в проведении интервенционных процедур.

### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ. 2006. Т.17. №3 (прил.1). С.38–39.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н., Марчук В.А. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения // Практик. онкол. 2001. №3 (7). С.18–23.
3. Sun D., Gong R., Wu H. Do patients with pN0 gastric cancer benefit from prophylactic extended lymphadenectomy? // Surg Oncol. 2012. V.21 (1). P.7–11.
4. Jiang L., Yang K.H., Guan Q.L. et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis // J Surg Oncol. 2013. V.107 (8). P.807–814
5. Memon M.A., Subramanya M.S., Khan S. et al. Meta-analysis of D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma // Ann Surg. 2011. V.253 (5). P.900–911.
6. Marrelli D., Pedrazzani C., Neri A. et al. Complications after extended (D2) and superextended (D3) lymphadenectomy for gastric cancer: analysis of potential risk factors // Ann Surg Oncol. 2007. V.14 (1). P.25–33.

7. Sano T., Sasako M., Yamamoto S. et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy. Japan Clinical Oncology Group Study 9501 // *J Clin Oncol.* 2004. V.22 (14). P.2767–2773.
8. Yonemura Y., Wu C.C., Fukushima N. et al. Operative morbidity and mortality after D2 and D4 extended dissection for advanced gastric cancer: a prospective randomized trial conducted by Asian surgeons // *Hepatogastroenterology.* 2006. V.53 (69). P.389–394.
9. Проскурина М.Ф., Юдин А.Л. Роль различных лучевых методов в диагностике некоторых осложнений после традиционных и видеоскопических абдоминальных операций // *Мед. визуал.* 2005. №4. С.61–69.
10. Daly B., Sukumar S.A., Krebs T.L. et al. Nonbiliary laparoscopic gastrointestinal surgery: role of CT in diagnosis and management of complication // *AJR Am J Roentgenol.* 1996. V.167 (2). P.455–459.
11. Щербатенко М.К., Береснева Э.А. Неотложная рентгенодиагностика острых заболеваний и повреждений органов брюшной полости. М.: Медицина, 1977. С.92–187.
12. Щербатенко М.К., Ишмухаметов А.И., Береснева Э.А. и др. Неотложная рентгенорадионуклидная диагностика: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1997. С.111–312.
13. Sherlock S., Dick R. Cannon lecture. The impact of radiology on hepatology // *AJR Am J Roentgenol.* 1986. V.147 (6). P.1117–1122.
14. Крестин Г.П., Чойке П.Л. Острый живот: Визуализационные методы / Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. 360 с.
15. Нестерова Е.А. Ультразвуковая диагностика гнойно-воспалительных осложнений острых хирургических заболеваний брюшной полости и забрюшинного пространства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. 143 с.
16. Федорук А.М., Третьяк С.И., Баранов Е.В. и др. Панкреатическое скопление жидкости: интервенционная сонография в диагностике и лечении // *Анн. хир. гепатол.* 2002. Т.7. №1. С.233–234.
17. Андреев А.В., Приходько А.Г., Щербина И.И., Половинко И.Н. Малоинвазивные чрескожные вмешательства под визуальным контролем у больных с осложнениями острого аппендицита // *Мед. визуал.* 2005. №4. С.56–60.
18. Lantto E.H. Leukocytes labelled with 99mTc-HMPAO in the detection of abdominal abscesses // *Eur J Surg.* 1991. V.157 (8). P.469–472.
19. Vorne M., Karhunen K., Lantto T. et al. Comparison of 123I monoclonal granulocyte antibody and 99Tcm-HMPAO-labelled leucocytes in the detection of inflammation // *Nucl Med Commun.* 1988. V.9 (9). P.623–629.
20. Rachinsky I., Boguslavsky L., Goldstein D. et al. Diagnosis of pyogenic pelvic inflammatory diseases by 99mTc-HMPAO leucocyte scintigraphy // *Eur J Nucl Med.* 2000. V.27 (12). P.1774–1777.
21. Brugge W.R., Rosenberg D.J., Alavi A. Diagnosis of postoperative bile leaks // *Am J Gastroenterol.* 1994. V.89 (12). P.2178–2183.
22. Coakley F.V., Schwartz L.H., Blumgart L.H. et al. Complex postcholecystectomy biliary disorders. Preliminary experience with evaluation by means of breath-hold MR cholangiography // *Radiology.* 1998. V.209 (1). P.141–146.
23. Semelka R.C., Kelekis N.L., Thomasson D. et al. HASTE MR imaging. Description of technique and preliminary results in the abdomen // *J Magn Reson Imaging.* 1996. V.6 (4). P.698–699.

---

**Информация об авторах:**

Егорова Ангелина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
 Телефон: (495) 324-9684  
 E-mail: sapphirs5@mail.ru

Лепкова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
 Телефон: (495) 324-9684  
 E-mail: eczema70@mail.ru

Петерсон Сергей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
 Телефон: (495) 324-9684  
 E-mail: petersonsb@mail.ru

Шолохов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН  
 Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
 Телефон: (495) 324-1019  
 E-mail: petersonsb@mail.ru

Нариманов Мехти Нариманович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН  
 Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
 Телефон: (495) 324-9259  
 E-mail: mehtin@mail.ru

# Использование растительных адаптогенов в онкологии (обзор литературы)

С.В.Чулкова<sup>1,2</sup>, М.А.Лыженкова<sup>1</sup>, О.А.Бочарова<sup>1</sup>, А.В.Егорова<sup>2</sup>, Н.В.Лепкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва (директор — акад. РАН и РАМН, проф. М.И.Давыдов);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. С.Б.Петерсон)

Статья носит обзорный характер и посвящена одной из актуальных тем онкологии — применению фитоадаптогенов в терапии опухолевых заболеваний. Представлено современное состояние вопроса и выделены основные дискуссионные стороны данной проблемы. Приводятся основные свойства растительных адаптогенов (антиоксидантные, антимуtagenные, противовоспалительные), обсуждается их способность регулировать межклеточную адгезию, индуцировать образование эндогенного интерферона.

*Ключевые слова:* фитоадаптогены, антиоксидантное и интерферогенное действие, межклеточная адгезия, опухолевый рост, фитоконплекс

## The Use of Phytoadaptogens in Oncology (Review)

S.V.Chulkova<sup>1,2</sup>, M.A.Lyzhenkova<sup>1</sup>, O.A.Bocharova<sup>1</sup>, A.V.Egorova<sup>2</sup>, N.V.Lepkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow (Director — Acad. of RAS and RAMS, Prof. M.I.Davydov);

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Oncology and Radial Therapy, Moscow (Head of the Department — Prof. S.B.Peterson)

The article is a review dedicated to one of the most actual aspects of oncology — the use of phytoadaptogens in the therapy of neoplastic diseases. It discloses modern status of the problem as well as underlines most disputable sides of it. The article produces the main properties of phytoadaptogen (antioxidant, antimutagen, antiinflammatory). There is also discussed the ability of the phytoadaptogens to regulate intercellular adhesion and to induce the formation of endogenous interferon.

*Key words:* phytoadaptogens, antioxidant and interferon-gene action, intercellular adhesion, tumor growth, phytocomplex

**Р**астительные адаптогены, или модификаторы биологического ответа, как принято их называть в зарубежной литературе, — это группа лекарственных средств, обладающих своеобразным сочетанием свойств протекторов и регуляторов гомеостаза в условиях стрессорного влияния окружающей среды.

К растительным адаптогенам относятся: женьшень обыкновенный, родиола розовая, элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, лимонник китайский, заманиха высокая, левзея сафлоровидная и др.

Показано, что адаптогены обладают широким спектром защитного действия ко многим неблагоприятным факторам (перегреванию и переохлаждению, повышенной мышечной нагрузке и гипокинезии, гипоксии). Их важным свойством является способность ослаблять токсическое действие разнообразных химических веществ, оказывать протекторное действие при экспериментальной лучевой болезни. Кроме того, адаптогены улучшают динамику процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга, его кровоснабжение, повышают содержание дофамина и норадреналина в стволе головного мозга, усиливают активность основной аденилатциклазы и уменьшают количество серотонина в коре головного мозга [1, 2].

Как известно, именно стресс является составной частью этиопатогенеза различных заболеваний, включая гипертензию, язвенные патологии пищеварительного тракта, диабет, иммуносупрессию, злокачественные новообразования [3]. Вместе с тем и основные методы лечения онкологических больных (оперативное вмешательство, химио- и лучевая терапия) представляют собой стрессорные

### Для корреспонденции:

Чулкова Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения иммунологии гемопоза Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24

Телефон: (495) 324-1430

E-mail: chulkova@mail.ru

Статья поступила 14.06.2013, принята к печати 29.10.2013

воздействия. Как экстремальная реакция, стресс характеризуется напряжением защитных систем организма [4]. У онкологических больных он нередко переходит в патологическую реакцию и имеет для организма чаще всего отрицательные последствия.

Гиперкортицизм, обусловленный усилением продукции глюкокортикоидов (кортикостерон, кортизол), представляет собой обязательный компонент стрессорной реакции организма и является фактором, способствующим развитию новообразований и их распространению [5]. С увеличением уровня кортизола в крови усиливаются признаки катаболизма в тканях, особенно в лимфоидных органах. Известно, что глюкокортикоиды, являясь фатальным фактором при иммунодефицитах, вызывают высокий процент апоптоза клеток иммунной системы, ингибируют функциональную активность системы естественной резистентности организма, что приводит к снижению механизмов иммунологической защиты и функциональной активности ретикулоэндотелиальной системы, повышению свертываемости крови. Все это способствует приживлению и развитию метастазов.

Введение препаратов фитоадаптогенов предварительно или на фоне стресса значительно уменьшает величину и длительность стадии тревоги общего адаптационного синдрома, подавляет катаболический синдром и усиливает восстановительные процессы на стадии резистентности [6–8].

Важными фармакологическими свойствами адаптогенов также следует считать их способность предотвращать нарастание уровня перекисного окисления липидов, стимулировать антиоксидантные системы организма.

В работах, посвященных адаптогенам, показано, что их применение значительно удлиняет латентный период развития спонтанных и индуцированных опухолей, снижает частоту их возникновения, тормозит рост экспериментальных опухолей, увеличивает продолжительность жизни животных.

Кроме того, обращает на себя внимание способность адаптогенов ингибировать процесс метастазирования как при изолированном введении, так и в сочетании с цитостатиками, предупреждать вспышку метастазирования, вызванную операционной травмой [9–11]. В исследованиях отмечено нарушение ангиогенеза опухоли под действием адаптогенов [12].

Большой практический интерес представляет применение адаптогенов для коррекции токсического действия химиотерапевтических препаратов. Показано, что некоторые гинзенозиды с участием кишечной флоры подвергаются гидролизу с образованием специфического соединения, которое, как оказалось, усиливает цитотоксичность опухолевых средств, а также индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [13]. Сочетанное использование полисахаридов женьшеня и таксола вызывало увеличение продолжительности жизни животных, при этом восстанавливалась клеточность селезенки и увеличивалась активность НК-клеток и макрофагов [14].

В клинических исследованиях фитоадаптогены проявили способность индуцировать образование эндогенного интерферона лимфоцитами периферической крови человека. Повышение активности натуральных киллеров (НК-клеток) под влиянием адаптогенов демонстрирует их интерферогенное действие. Учитывая, что интерферон активирует и макрофаги, которые, в свою очередь, сти-

мулируют антигензависимые Т-лимфоциты, можно объяснить картину иммунорегуляции, наблюдаемую при использовании адаптогенов.

Установлено, что адаптогенные препараты, как при действии на лимфоциты человека *in vitro*, так и в исследованиях *in vivo*, вызывают усиление активности Т-клеточного звена иммунитета: увеличение числа Т-хелперов и уменьшение Т-супрессоров. Показана возможность коррекции фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов препаратами фитоадаптогенов.

Следует учитывать и способность адаптогенов регулировать межклеточную адгезию, усиливая тем самым процессы дифференцировки тканей и иммунологическую реактивность организма. В опухолях они таким образом стимулируют редифференцировку, или обратную трансформацию, приводя к деканцерогенезу. Влияя на опухолевые клетки в этом направлении, адаптогены снижают темпы их пролиферации и, соответственно, тормозят опухолевый рост [15].

В современных исследованиях, посвященных проблемам онкологии, большое внимание уделяется механизмам регуляции активности эукариотического фактора транскрипции NF-κappa B, а также фактора транскрипции активатора протеина-1 (AP-1), которые ответственны за c-jun, c-fos (и другие) онкогенные трансактивации. Выдвигается предположение, что противоопухолевая и противовоспалительная активность фитоадаптогенов, в том числе экстракта женьшеня, его полисахаридов, гинзенозидов Rb1, Rc, Re, Rg1, Rg3 и ИН-901, а также их метаболитов, образующихся в результате жизнедеятельности бактерий кишечника, опосредованы подавлением активации NF-κappa B и AP-1 факторов транскрипции, а также экспрессии циклооксигеназы-2 [16–21]. Вместе с тем выявлено, что активные вещества, например из индийского женьшеня, подавляют активацию NF-κappa B и NF-κappa B-регулируемую экспрессию соответствующих генов. Это может объясняться способностью адаптогенов усиливать апоптоз и подавлять инвазию при метастазировании опухолевых клеток [22, 23].

Известно, что индийский женьшень широко используется при лечении опухолей, воспаления, артритов, астмы и гипертонии [22]. Показана антиоксидантная, антимутагенная, противовоспалительная (в том числе в отношении аллергических реакций) активность женьшеня, его полисахаридов и гинзенозидов при подавлении экспрессии мРНК циклооксигеназы-1 и -2, ИЛ-1-бета, ИЛ-4, ИФН-гамма, ФНО-альфа путем фосфорилирования I-κappa B-альфакиназы с последующей деградацией I-κappa B-альфа и ингибировании таким образом **NF-κappa B транскрипционного фактора** [16, 18, 24–27].

К сожалению, опыт практического применения фитоадаптогенов ограничен. Это связано с тем, что использование отдельных адаптогенов должно сопровождаться сложным иммунологическим контролем по определению у каждого больного индивидуальной чувствительности, а также с наступающей со временем толерантностью и привыканием к этим препаратам. В свете решения данной проблемы, а также с точки зрения перспективности сочетанных воздействий, влияющих на разные звенья за-

щитных систем организма, представляют интерес многокомпонентные фитомикстуры.

Известны зарубежные исследования по разработке фитокомплекса на основе пяти китайских растений (*Panax ginseng*, *Schisandra chinensis*, *Fructus crataegi*, *Ziziphus jujube* и *Glycine Max*), сброженных пивными дрожжами *Saccharomyces cerevisiae*. Его противоопухолевая активность была продемонстрирована на «голых мышах» (nude mice) с опухолями желудка. При этом фитокомплекс активировал моноциты, повышая уровень внутриклеточного кальция, способствуя выделению ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и индуцируя активность NF- $\kappa$ B транскрипционного фактора [28]. Выявлено, что высокая противоопухолевая и противовоспалительная эффективность другого фитоадаптогенного комплекса (SQCR) также опосредована подавлением экспрессии мРНК и активации NF- $\kappa$ B [29].

### Заключение

В настоящее время ведется поиск препаратов, способных повышать терапевтический потенциал методов лечения опухолевых заболеваний и в то же время снижать их побочные эффекты. Литературные данные демонстрируют, что накоплен достаточно богатый экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о профилактических свойствах адаптогенов в отношении влияния на возникновение опухолей, метастазирование, рецидивирование, развитие цитостатической болезни. Это позволяет говорить о назревшей необходимости и перспективности использования адаптогенов.

### Литература

- Nah S.Y., Kim D.H., Rhim H. Ginsenosides: are any of them candidates for drugs acting on the central nervous system? // CNS Drug Rev. 2007. V.13 (4). P.381–404.
- Zhang G., Liu A., Zhou Y. et al. Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia // J Ethnopharmacol. 2008. V.115 (3). P.441–448.
- Staratakis C.A., Chrousos G.P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system // Ann N Y Acad Sci. 1995. V.771. P.1–18.
- Kioukia-Fougia N., Antoniou K., Bekris S. et al. The effects of stress exposure on hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thymus, thyroid hormones and glucose levels // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002. V.26 (5). P.823–830.
- Яременко К.В., Пашинский В.Г. Злокачественные опухоли: лечение и лекарственная профилактика. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. 166 с.
- Разина Т.Г., Пономарева Т.И., Добряков Ю.И., Нестеренко И.Ф. Экспериментальная оценка антистрессовой активности растительных препаратов природного происхождения // Матер. 5-го Международного съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения». СПб: НИИХ СПбГУ, 2001. С.428–430.
- Davydov M., Krikorian A. Eleutherococcus senticosus as an adaptogen: a closer look // J Ethnopharmacol. 2000. V.72 (3). P.345–393.
- Bhattacharya S.K., Muruganandam A.V. Adaptogenic activity of Withania somnifera: an experimental study using a rat model of chronic stress // Pharmacol Biochem Behav. 2003. V.75 (3). P.547–555.
- Wang W., Wang H., Rayburn E.R. et al. 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3beta, 12beta, 20-triol, a novel natural product for prostate cancer therapy: activity in vitro and in vivo and mechanisms of action // Br J Cancer. 2008. V.98 (4). P.792–802.
- Kim Y.J., Kwon H.C., Ko H. et al. Anti-tumor activity of the Ginsenoside Rk1 in human hepatocellular carcinoma cells through inhibition of telomerase activity and induction of apoptosis // Biol Pharm Bull. 2008. V.31 (5). P.826–830.
- Xie J.T., Wang C.Z., Zhang B. et al. In vitro and in vivo anticancer effects of american ginseng berry: exploring representative compounds // Biol Pharm Bull. 2009. V.32 (9). P.1552–1558.
- Lin Z.B., Zhang H.N. Anti-tumor and immunoregulatory activities of Ganoderma lucidum and its possible mechanism // Acta Pharmacol Sin. 2004. V.25 (11). P.1387–1395.
- Anoja S.A., Ji A.W., Chun-Su Y. Ginseng Pharmacology, multiple constituents and multiple actions // Biol Pharm. 1999. V.58. P.1685–1693.
- Shin H.J., Kim Y.S., Kwak Y.S. et al. Enhancement of antitumor effects of paclitaxel (taxol) in combination with red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) // Planta Med. 2004. V.70 (11). P.1033–1038.
- Guo L., Song L., Wang Z. et al. Panaxydol inhibits the proliferation and induces the differentiation of human hepatocarcinoma cell line HepG2 // Chem Biol Interact. 2009. V.181 (1). P.138–143.
- Surh Y.J., Na H.K., Lee J.Y., Keum Y.S. Molecular mechanisms underlying anti-tumor promoting activities of heat-processed Panax ginseng C.A.Meyer // J Korean Med Sci. 2001. V.16. P.38–41.
- Surh Y.J., Lee J.Y., Choi K.J., Ko S.R. Effects of selected ginsenosides on phorbol ester-induced expression of cyclooxygenase-2 and activation of NF- $\kappa$ B and ERK1/2 in mouse skin // Ann N Y Acad Sci. 2002. V.111. P.396–401.
- Keum Y.S., Han S.S., Chun K.S. et al. Inhibitory effects of the ginsenoside Rg3 on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression, NF- $\kappa$ B activation and tumor promotion // Mutat Res. 2003. V.2–3. P.523–524.
- Park E.K., Shin Y.W., Lee H.U. et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide // Biol Pharm Bull. 2005. V.28 (4). P.652–656.
- Lee J.Y., Shin J.W., Chun K.S. et al. Antitumor promotional effects of a novel intestinal bacterial metabolite (IH-901) derived from the protopanaxadiol-type ginsenosides in mouse skin // Carcinogenesis. 2005. V.26 (2). P.359–367.
- Oh G.S., Pae H.O., Choi B.M. et al. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor- $\kappa$ B in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide // Cancer Lett. 2005. V.205 (1). P.23–29.
- Ichikawa H., Takada Y., Shishodia S. et al. Withanolides potentiate apoptosis, inhibit invasion, and abolish osteoclastogenesis through suppression of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) activation and NF- $\kappa$ B-regulated gene expression // Mol Cancer Ther. 2006. V.5 (6). P.1434–1445.
- Park S.C., Yoo H.S., Park C. et al. Induction of apoptosis in human lung carcinoma cells by the water extract of Panax notoginseng is associated with the activation of caspase-3 through downregulation of Akt // Int J Oncol. 2009. V.35 (1). P.121–127.
- Bae E.A., Han M.J., Shin Y.W., Kim D.H. Inhibitory effects of Korean red ginseng and its genuine constituents ginsenosides Rg3, Rf, and Rh2 in mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and contact dermatitis models // Biol Pharm Bull. 2006. V.29 (9). P.1862–1867.
- Ahn J.Y., Choi I.S., Shim J.Y. et al. The immunomodulator ginsan induces resistance to experimental sepsis by inhibiting Toll-like receptor-mediated inflammatory signals // Eur J Immunol. 2006. V.36 (1). P.37–45.
- Wu C.F., Bi X.L., Yang J.Y. et al. Differential effects of ginsenosides on NO and TNF- $\alpha$  production by LPS-activated N9 microglia // Int Immunopharmacol. 2007. V.7 (3). P.313–320.

27. Choi K., Kim M., Ryu J., Choi C. Ginsenosides compound K and Rh(2) inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced activation of the NF-kappaB and JNK pathways in human astroglial cells // *Neurosci Lett*. 2007. V.421 (1). P.37–41.
28. Chan A.S., Yip E.C., Yung L.Y. et al. Immuno-regulatory effects of CKBM on the activities of mitogen-activated protein kinases and the release of cytokines in THP-1 monocytic cells // *Biol Pharm Bull*. 2005. V.28 (9). P.1645–1650.
29. Zhang H.M., Chen S.W., Xie C.G. et al. Effects and mechanism of ShenQi compound recipe on inflammation maker in GK rats // *Zhong Yao Cai*. 2006. V.29 (3). P.249–253.

**Информация об авторах:**

Бочарова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунофармакологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН  
 Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
 Телефон: (495) 324-5526  
 E-mail: chulkova@mail.ru

Лыженкова Мария Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН  
 Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
 Телефон: (495) 324-5526  
 E-mail: lmar1@yandex.ru

Егорова Ангелина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
 Телефон: (495) 324-9684  
 E-mail: sapphir5@mail.ru

Лепкова Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
 Телефон: (495) 324-9684  
 E-mail: eczema70@mail.ru

**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
<b>Рашитов Ленар Зулфарович</b>	Гигиеническая оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха бенз(а)пиреном на онкологическую заболеваемость населения крупного промышленного города (на примере г. Казани республики Татарстан)	14.02.01 – гигиена
<i>Работа выполнена в ГБУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. А.Б.Галлямов. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.06 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Петрова Елизавета Алексеевна</b>	Аффективные расстройства у больных с церебральным инсультом	14.01.11 – нервные болезни
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты: чл.-кор. РАМН, проф. В.И.Скворцова; д.м.н., проф. В.А.Концевой. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Осипова Ольга Александровна</b>	Нейрогуморальные и гемодинамические механизмы хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом при длительном медикаментозном лечении и реваскуляризации	14.01.05 – кардиология
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научный консультант – д.м.н., проф. Н.Н.Прибылова. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.08 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		

# Новое в патогенезе инфекционной болезни

В.Ф.Учайкин, О.В.Шамшева

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва  
(ректор — проф. А.Г.Камкин)*

Клиническая картина инфекционного заболевания, характер течения, исходы определяются воротами инфекции. При заражении естественным путем возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными симптомами, протекает циклично и заканчивается выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. В случае гематогенного пути инфицирования полноценные ворота инфекции отсутствуют, становится возможным развитие фульминантных форм заболевания или хронического течения с вовлечением в процесс висцеральных органов. Стерильный иммунитет при этом не формируется. Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или его медиаторов в первичном очаге инфекции. ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты С и В, столбняк, бешенство следует трактовать как инфекционные заболевания, протекающие за счет механизма изменения тропности. Этот механизм обеспечивает возникновение новых субстратов тропности с последующим вовлечением в процесс висцеральных органов. Задача на будущее — поиск конкретных медиаторов иммунного реагирования, запускающих и контролирующих все этапы взаимодействия возбудителя и макроорганизма.

*Ключевые слова: ворота инфекции, тропный орган, патогенез хронической инфекции, вирусная инфекция, изменение тропности*

## The New in Infectious Diseases Pathogenesis

V.F.Uchaykin, O.V.Shamsheva

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow  
(Rector — Prof. A.G.Kamkin)*

The clinical picture of an infectious disease, the character of its course, the outcomes depend on the mode of entry. When infection occurs naturally there happens an adequate immune response, the disease manifests typical symptoms, proceeds cyclically and ends with the recovery with formation of a full-fledged sterile immunity. In the case of hematogenous infection these is no full mode of entry and there may develop fulminant forms of the disease or a chronic course with the involvement of visceral organs in the process. Sterilizing immunity is not formed in this case. Complete sanogenesis requires the presence of the pathogen or its mediators in the primary site of infection. HIV, hepatitis C and B, tetanus, rabies should be treated as infectious diseases occurring due to the mechanisms of tropism's change. It provides the emergence of new tropism substrates with subsequent involvement in the process of visceral organs. The challenge for the future is to search for specific mediators of the immune response, triggering and controlling all stages of a germ and macroorganism interaction.

*Key words: mode of entry, tropic organ, pathogenesis of chronic infection, viral infection, tropism's change*

**В** ходе филогенеза инфекционной болезни перед каждым возбудителем изначально вставала задача проникновения, а затем и продвижения к тропному органу, с тем чтобы реализовать свой потенциал размножения. Очевидно, что все эти действия не возникли спонтанно. С большой долей вероятности можно предположить, что они генетически детерминированы, происходят с затратой энергии, катализируются многими медиаторами. Не

вызывает сомнения и то, что первое проникновение все возбудители предпринимали через естественные пути заражения, т.е. через дыхательный тракт с током вдыхаемого воздуха, через желудочно-кишечный тракт с пищей и жидкостями, а также контактным путем или через кожный покров с помощью переносчиков.

Ворота инфекции формировались в ходе длительной эволюции и являются следствием активного внедрения возбудителя с не менее активным противодействием со стороны макроорганизма. Итогом этого взаимодействия стало появление новых признаков, строго закрепленных как за возбудителем, так и за макроорганизмом. Можно предположить, что эти изменения или даже свойства закрепились на генетическом уровне и в этом смысле стали неотъемлемой частью возбудителя.

Таким образом, мы допускаем, что способность возбудителя инфекционной болезни проникать в макроорганизм тем или иным путем имеет врожденный характер,

### Для корреспонденции:

Учайкин Василий Федорович, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 236-2551

E-mail: uchaikin@list.ru

Статья поступила 04.09.2013, принята к печати 29.10.2013

и, следовательно, ворота инфекции — это генетически закрепленный признак у всех патогенов, и они не могут меняться в зависимости от случайностей или недетерминированных обстоятельств. В обобщенном виде эти особенности входят в понятие «тропного органа». В конечном итоге тропным органом можно назвать биологический субстрат, в котором возбудитель находит оптимальные условия для размножения. Для достижения этой главной цели, патоген-возбудитель должен иметь возможность прикрепления к субстрату через родственный клеточный рецептор, иметь возможность или энергию преодолеть клеточную мембрану (для патогенов-вирусов), запустить процесс сборки возбудителя на основе использования клеточного материала хозяина-макроорганизма.

Учитывая эти обстоятельства, понятны причины невозможности заразиться инфекционным заболеванием путем простого введения патогена в обход тропного органа и ворот инфекции. Только в тропном органе возбудитель может передать свой генетический материал и генетический код с программой действия при осуществлении агрессии. Патоген в этом случае функционирует как самостоятельный, хорошо «вооруженный» и укомплектованный участник взаимодействия.

На практике для нас принципиально важно понимать, что в зоне внедрения возникает, как правило, очаг воспаления. Так, например, при гриппе, воспалительный процесс возникает преимущественно в эпителии трахеи и крупных бронхов, при респираторно-синцитиальной инфекции — в эпителии бронхиол, при риновирусной инфекции — в эпителии полости носа и придаточных пазух носа и т.д.

Таким образом, можно и нужно с практической точки зрения для каждого возбудителя определить его тропный орган. Это позволит осуществлять диагностику инфекционной болезни по этиологическому признаку на основании характеристики возникающего морфологического субстрата в тропном органе.

Изменить тропность искусственным путем, как правило, невозможно, но все же в редких случаях можно вызвать, например, корь, краснуху, паротит и другие заболевания гематогенным введением возбудителя. Это осуществимо, если обстоятельства способствуют попаданию патогена и в тропный орган, как, например, при массивном заражении, где может появиться возможность «зацепиться» за родственный рецептор, пенетрировать и запустить свой процесс воспроизводства. Примеры такого заражения — случаи вакцинассоциированной кори, краснухи, эпидемического паротита. Одновременно с этим важно напомнить, что нельзя заразиться, например, холерой или дизентерией путем введения возбудителя *per rectum*, даже если доза патогена будет в миллионы раз выше, чем при естественном заражении через рот.

Таким образом, ворота инфекции в совокупности с тропностью играют решающую роль в патогенезе любого инфекционного заболевания. Процесс всегда происходит в рамках лиганд-рецепторного взаимодействия. С одной стороны есть возбудитель, представший перед макроорганизмом в блеске своих природных возможностей. Он активен, вооружен всеми факторами, обеспечивающими ему нахождение родственного рецептора в субстрате,

проникновение в его внутреннюю среду, размножение и взаимодействие с субстратами хозяина. С другой — макроорганизм, обеспеченный системой защиты от проникновения, без всякого «желания» пустить и позволить размножение.

Очевидно также, что система защиты бывает многоуровневой. Первая встреча происходит в тропном органе, где возбудитель в момент контакта запускает все механизмы агрессии. Если все составляющие совпадают, возникают патогенетическое взаимодействие и характерная клиническая картина инфекционного заболевания. Присутствие возбудителя в воротах инфекции и вызываемые им реакции воспаления приводят к некробиозу и деструкции, привлекают в очаг воспаления клетки иммунного реагирования, в первую очередь макрофагов. В результате запускается общепринятая схема детерминированных реакций, когда полная информация о возбудителе посредством медиаторов иммунного реагирования передается Т-системе иммунитета и начинают циркулировать Т-лимфоциты-хелперы, -супрессоры, -киллеры и др.

Аналогично информация о возбудителе передается В-системе иммунитета с формированием глобулин-продуцирующих плазматических клеток, и, таким образом, запускается механизм продукции специфических антител. С этого момента весь процесс стремится к завершению и в большинстве случаев заканчивается саногенезом.

Следовательно, для полноценного иммунного ответа обязательно присутствие возбудителя в тропном органе, где он наиболее полно реализует свои возможности как фактор агрессии и где происходит первая встреча агрессора со всеми факторами иммунного реагирования, включая секреторные иммуноглобулины, интерфероны, неспецифические факторы защиты и т.д. На этом начальном этапе происходит своеобразная «разведка боем». Особенно важно, что в воротах инфекции возбудитель приобретает новые качества, необходимые для достижения всех целей агрессии и в первую очередь — цели воспроизводства. С другой стороны, система иммунитета организма получает полную информацию о возбудителе, перестраивается и готова реализовать все свои возможности по элиминации возбудителя до полного саногенеза. Это имеет место в случае, если заражение происходит естественным путем — через ЖКТ, дыхательные пути или кожный покров.

Если возбудитель попадает непосредственно в кровь, первичный очаг инфекции не формируется. Такой патоген не может быть полноценным с точки зрения реагирования с иммунной системой макроорганизма, поскольку в его создании не принимали участие, например, секреторные иммуноглобулины и другие факторы местного иммунитета. В этом случае возникают условия для длительной персистенции возбудителя, т.е. формирования хронической инфекции или даже медленной инфекции с прогрессивным течением.

Присутствие патогена в крови и его неполноценное взаимодействие с факторами иммунитета не может закончиться полным саногенезом и служит основанием для изменения тропности у возбудителя. Этот процесс возникает на молекулярном уровне и пролонгирован во вре-



мени. Происходит постепенное накопление частичных признаков в структуре возбудителя. Они постепенно приближают патоген к новым вариантам агрессии.

Примерно такие же изменения можно видеть на примере последней пандемии гриппа А с антигенной формулой H1N1 (Swine). Как известно, до июня 2009 г. заболеваемость этим гриппом была обусловлена вариантами вируса гриппа А, для которых тропным субстратом был эпителий верхних дыхательных путей, преимущественно трахеи и крупных бронхов.

Незадолго до последней гриппозной пандемии у вируса гриппа А произошли небольшие изменения в структуре за счет присоединения сиаловых кислот, благодаря чему появилась тропность к нижним дыхательным путям [1]. Возникли массовые заболевания людей, в процесс были вовлечены и те, кто уже переболел гриппом А H1N1. Результатом стала пандемия с поражением в основном нижних дыхательных путей, а не привычных трахеи и крупных бронхов. В клинической картине нового гриппа имел место тяжелый острый респираторный дистресс-синдром с отеком легкого, быстро прогрессирующим кислородным голоданием и нередко летальным исходом.

Таким образом, в условиях длительной циркуляции вируса гриппа А H1N1 на фоне тотального противогриппозного иммунитета возник новый вариант возбудителя за счет ничтожно малой его изменчивости. Вследствие этого произошло изменение тропности, уход возбудителя от иммунологического прессинга и появление способности вызывать поражение нижних дыхательных путей.

Еще более показательным примером служит изменение тропности у герпетических инфекций.

Известно, что многие вирусы семейства герпеса, и в первую очередь вирусы цитомегалии (ЦМВ), Эпштейна–Барр (ЭБВ), а также вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), обладают тропностью к лимфоретикулярной ткани. Это означает, что заражение данными вирусами происходит воздушно-капельным или контактным путем, т.е. через носоглотку. При этом возникает картина инфекционного мононуклеоза, которую, как известно, сопровождают поражение глоточного кольца с гиперплазией лимфоидных образований ротоглотки, с увеличением лимфатических узлов, а также печени и селезенки, рост числа клеток лимфоцитарного ряда в крови, появление атипичных мононуклеаров. Течение болезни в таких случаях всегда острое с последующим выздоровлением.

Принципиально иная картина возникает при заражении вирусами герпеса не через глоточное кольцо, а парентерально, через кровь. В этом случае поражения ротоглотки не возникает, а заболевание манифестирует клиникой вирусного гепатита с начальным кратковременным подъемом температуры, болями в животе, желтухой. В сыворотке крови резко возрастают активность печеночно-клеточных ферментов АЛТ и АСТ, содержание конъюгированного билирубина, т.е. клинические проявления полностью тождественны вирусным гепатитам А или В. Примечательно, что заболевание в дальнейшем принимает, как правило, хроническое течение и нередко приводит к формированию цирроза печени. В крови у всех этих больных выявляют маркеры либо цитомегалии, либо Эпштейна–Барр вирус-

ной или герпеса 6 типа инфекции. Более того, в пунктатах печени иммуногистохимическим методом обнаруживают антигены герпетических вирусов, а также ДНК ЦМВ или ЭБВ, или ВГЧ-6, тогда как обследование на маркеры вирусов А, В, С и других гепатотропных вирусов всегда отрицательно [2, 3].

Эти данные позволяют нам говорить о смене тропности у вирусов семейства герпеса. В ходе персистенции вирусы семейства герпес (цитомегаловирус, Эпштейна–Барр вирус и вирус герпеса 6 типа) приобрели тропность к клеткам печени и одновременно потеряли тропность к лимфоидным образованиям ротоглотки, лимфатическим узлам, скоплениям лимфоретикулярной ткани. Можно допустить, что за счет изменения тропности вирусы семейства герпес способны (и, видимо, часто) поражать другие органы и системы, в том числе сердце, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт и др.

Мы также считаем, что изменение тропности — широко распространенное явление, лежащее в основе формирования многих хронических и, возможно, медленных инфекций; это генетически детерминированная способность возбудителя уйти от иммунологического надзора. Есть все основания полагать, что изменение тропности имеет место при подостром склерозирующем панэнцефалите в исходе коревой инфекции, при опоясывающем герпесе в исходе ветряной оспы, при многих хронических заболеваниях ЦНС с прогрессивным течением, а также при всех других инфекциях, когда развитие патологического процесса идет не по законам естественного течения, а стар-тует с попадания патогена в кровь.

Такие условия возникают при парентеральном инфицировании, в том числе, возможно, и при перинатальном или даже трансплацентарном инфицировании. В этих случаях ворота инфекции не формируются, и в результате не происходит первичной полноценной презентации возбудителя всем компонентам иммунной системы и его элиминации. Возбудитель получает возможность полностью реализовать свой генетический код жизни, конечно, в новых условиях и под постоянным надзором иммунной системы макроорганизма. Одновременно патоген ведет активный поиск возможности поражения новых субстратов и в конечном итоге новых органов. И поскольку поражение любого органа зависит от присутствия рецепторов прикрепления, проникновения и размножения, происходит постоянная селекция и отбор тех клонов возбудителя, которым удалось достичь больших успехов на пути к конечной цели — размножению.

Высказанные нами положения позволяют полнее понять группу инфекционных заболеваний, объединенных термином «медленные инфекции». По сегодняшним представлениям медленная инфекция — это особая форма инфекционного заболевания, возбудитель которого способен к пожизненной персистенции.

Термин «медленная инфекция» пришел к нам из ветеринарии, где его используют для обозначения смертельных заболеваний овец, таких как скрепи, висна, меди. Сегодня показана роль медленных инфекций и в патологии человека. Для них характерна пожизненная персистенция возбудителя, итогом которой являются хронические виды

патологии от атеросклероза до частых онкологических, эндокринологических и неврологических заболеваний. Более того, есть все основания считать, что даже такие заболевания как неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и другие аутоиммунные болезни перейдут в разряд инфекционных, с той лишь поправкой, что заражение и распространение патогена происходит через кровь. В результате чего отсутствует полный саногенез, но в органах-мишенях формируется аутокомплекс, состоящий из трансформированного органа-мишени и инфекционного патогена, запускающего реакции аутоиммунной агрессии.

По сути, то же самое мы видим и при ВИЧ-инфекции или гепатитах С или В [4, 5]. Как известно, при этих инфекциях заражение всегда происходит через кровь и при этом не возникает полноценного иммунного ответа, но зато прогрессируют реакции аутоиммунной агрессии и в динамике заболевания постепенно вовлекаются в процесс все новые органы, что демонстрирует постепенное изменение тропности.

В обобщенном виде патогенез инфекционного заболевания можно представить следующим образом.

Прежде всего, принципиально важно различать ворота инфекции. Под этим термином мы понимаем не только место проникновения патологического агента, но прежде всего ряд последовательных событий на молекулярном, клеточном, иммунологическом уровне, направленных на формирование принципиально нового участника процесса, а именно его величества возбудителя. Он тесно взаимодействует с компонентами местного и общего иммунитета, медиаторами и многими другими факторами, дающими воротам инфекции право самостоятельно действовать, в том числе запускать генетический код с программой агрессии. В дальнейшем процесс протекает в полном соответствии с генетическим кодом агрессии.

При естественном пути заражения возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей или через слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, или через кожный покров и, как правило, сразу оказывается в тропном органе, что предопределяет формирование полноценных ворот инфекции. Заболевание принимает острое циклическое течение, и с морфологической точки зрения процесс заканчивается на уровне тропного органа. Клинически заболевание манифестирует легкими, среднетяжелыми или даже тяжелыми формами вплоть до фульминантных форм с летальным исходом. Хронические формы в этих случаях не формируются, поскольку длительность заболевания регламентируется наличием тропного субстрата, имеющего анатомические ограничения.

Хронические формы инфекции возникают только в том случае, когда заражение происходит искусственным путем, т.е. непосредственно через кровь. В этом случае не формируются полноценные ворота инфекции и не возникают условия для элиминации возбудителя, заболевание хронифицируется. Возбудитель попадает в условия биологического тупика, когда доступ к тропному субстрату невозможен из-за отсутствия полноценных ворот инфекции. Это инициирует поиск нового субстрата тропности, когда

возбудитель, циркулируя в крови и оказывая постоянный прессинг на иммунную систему, в том числе и на уровне отдельных внутренних органов, создает (под себя) новый тропный субстрат в висцеральном органе или органах. Примером этому может служить появление тропности у вируса гриппа А H1N1 (Swine) к эпителию нижних дыхательных путей, у герпетических вирусов — к гепатоцитам, в результате чего возникли острые и хронические герпетические гепатиты, не отличимые по клиническим проявлениям от острых и хронических гепатитов В и С.

По нашему мнению, механизм смены тропности — широко распространенный универсальный процесс. Особенно демонстративно он проявляет себя при ВИЧ-инфекции, когда на протяжении всего заболевания последовательно вслед за Т-лимфоцитами в процесс вовлекаются ЦНС, сердечно-сосудистая система и др. Аналогично протекают хронические инфекции, в том числе и аутоиммунные заболевания, а возможно, и все медленные инфекции. При всех этих заболеваниях первична персистирующая инфекция, активность которой подкрепляют появляющиеся все новые и новые субстраты тропности, что, собственно, и поддерживает весь процесс. Его можно считать основным патогенетическим звеном любой хронической инфекции. В дальнейшем после разрушения тропного субстрата активность процесса должна снижаться или даже прекращаться. Но так бывает далеко не всегда, поскольку существует большая вероятность появления тропного субстрата в других органах. Теоретически, конечно, завершением процесса может стать фиброзирование многих органов и систем.

## **Заключение**

Клиническую картину инфекционного заболевания, характер течения, ближайшие и отдаленные исходы определяет путь заражения (ворота инфекции). Если заражение происходит естественным путем (ротоглотка, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт), возникает адекватный иммунный ответ, заболевание манифестирует типичными клиническими симптомами, протекает циклично и заканчивается выздоровлением с формированием полноценного стерильного иммунитета. В случае если возбудитель стартует гематогенным (парентеральным) путем, в том числе и перинатально, полноценного иммунного ответа долго не возникает, заболевание может принимать фульминантное или хроническое течение с вовлечением в процесс висцеральных органов. При гематогенном (парентеральном) пути инфицирования невозможен адекватный иммунный ответ.

Для полного саногенеза необходимо присутствие возбудителя или медиаторов из тропного органа. На роль медиаторов тропности могут претендовать секреторные иммуноглобулины. ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты С, В, столбняк, бешенство и другие инфекции, протекающие с поражением висцеральных органов, а также все медленные инфекции можно трактовать как инфекционные заболевания, протекающие за счет механизма изменения тропности, обеспечивающего последовательное вовлечение в процесс висцеральных органов.

Задача на будущее — проведение научных исследований на предмет поиска конкретных медиаторов иммунного реагирования, запускающих и контролирующих все этапы взаимодействия возбудителя и макроорганизма, как, например, обнаружение в составе секреторных иммуноглобулинов медиаторов, маркирующих активацию этого звена при циклически протекающих инфекциях. Использование таких медиаторов в качестве лекарственного средства позволит вмешиваться в процесс формирования полноценных ворот инфекции или подавлять у возбудителя потенциал смены тропности.

Наши представления о воротах инфекции, об изменениях тропности могут быть весьма полезны и при конструировании мукозальных вакцин для профилактирования дефектов в системе местного иммунитета. Учение о воротах инфекции, тропности, возникновении тропного субстрата в висцеральных органах могут составить основу современной инфектологии.

## Литература

1. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического гриппа А/Н1N1 sw1 в рецепторсвязывающем сайте субъединицы НА гемагглютинаина // *Вопр. вирусол.* 2010. №4. С.4–9.
2. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. *Инфекционная гепатология.* М., 2012. 640 с.
3. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. *Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей.* М.: Новая волна, 2003. 432 с.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. 864 с.
5. Майер К.-П. *Гепатит и последствия гепатита / Пер. с нем. Под ред. А.А. Шептулина.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. 432 с.

## Информация об авторе:

Шамшева Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
 Телефон: (499) 236-2551  
 E-mail: ch-infection@mail.ru

## 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
<b>Ларичев Сергей Евгеньевич</b>	Пути улучшения результатов лечения острой спаячной тонкокишечной непроходимости	14.01.17 – хирургия
<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. С.Г.Шаповальянц. Защита состоится 09.12.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.03 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Моисеев Анатолий Борисович</b>	Клинико-экономические и организационные основы оказания помощи детям с нарушениями мочеиспускания неорганической природы	14.01.08 – педиатрия; 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – чл.-кор. РАМН, проф. Н.В.Полунина; д.м.н., проф. Л.Н.Цветкова. Защита состоится 09.12.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.02 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Киспаева Токжан Тохтаровна</b>	Когнитивные нарушения в остром периоде церебрального инсульта	14.01.11 – нервные болезни
<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 16.12.2013 на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		

# Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации, выявление и профилактика в современных условиях

О.П.Фролова<sup>2</sup>, О.А.Новоселова<sup>1</sup>, И.В.Щукина<sup>3</sup>, В.А.Стаханов<sup>4</sup>, А.Б.Казенный<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением (директор — акад. РАМН, проф. А.И.Вялков);

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией (руководитель центра — проф. О.П.Фролова);

<sup>3</sup>Управление организации медико-санитарного обеспечения ФСИИ России, Москва (начальник управления — доц. С.В.Воробей);

<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра фтизиатрии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. В.А.Стаханов);

<sup>5</sup>Противотуберкулезный диспансер, Белгород (главный врач — к.м.н. Т.И.Малыхина)

С целью ограничить распространение туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией были изучены контингенты больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации, а также оказываемая им помощь по отчетной форме федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингенте больных ВИЧ-инфекцией» (за 14 лет) и по учетной форме «Карта персонального учета больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» (за 7 лет). Исследование показало, что значительная часть больных ВИЧ-инфекцией (более 30%), относящихся к группе высокого риска заболевания туберкулезом, своевременно не проходят химиопрофилактику и скрининговое обследование на туберкулез. Невыявленные больные туберкулезом — источник заболевания для населения. Даны рекомендации, позволяющие повысить охват больных ВИЧ-инфекцией профилактическими мероприятиями и скрининговым обследованием на туберкулез.

*Ключевые слова:* туберкулез, ВИЧ-инфекция, эпидемическая ситуация, выявление, профилактика

## Tuberculosis in Patients with HIV Infection: Epidemiological Situation in the Russian Federation, Detection and Prevention in Modern Conditions

O.P.Frolova<sup>2</sup>, O.A.Novoselova<sup>1</sup>, I.V.Shchukina<sup>3</sup>, V.A.Stakhanov<sup>4</sup>, A.B.Kazenniy<sup>5</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Research Institute of Public Health and Health Management (Director — Acad. of RAMS, Prof. A.I.Vyalkov);

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Tuberculosis Care Center for HIV Patients (Head of the Center — Prof. O.P.Frolova);

<sup>3</sup>Department of Health Care of FPS of Russia, Moscow (Head of the Department — Assoc. Prof. S.V.Vorobey);

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Phthisiology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. V.A.Stakhanov);

<sup>5</sup>Tuberculosis Dispensary, Belgorod (Chief Doctor — PhD T.I.Malykhina)

In order to limit the spread of tuberculosis among HIV-infected patients there have been studied contingents of patients with HIV infection and tuberculosis associated with HIV infection in the Russian Federation as well as the assistance to them on the report form of federal statistical observation № 61 "Information on the groups of patients with HIV infection" (for 14 years) and the record form "Map of the personal account of the patient with tuberculosis associated with HIV infection" (for 7 years). The research showed that a substantial part of patients with HIV infection (over 30%) with high-risk of tuberculosis do not pass timely chemoprophylaxis and screening for tuberculosis. Undiagnosed tuberculosis patients are the source of the disease for the population. There are offered measures which could improve coverage of HIV-infected patients with preventive measures and screening examinations for tuberculosis.

*Key words:* tuberculosis, HIV infection, the epidemic situation, detection, prevention

**П**о данным ВОЗ, проблема туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией для мирового сообщества является одной из самых актуальных в здравоохранении [1].

Для оценки эпидемиологической ситуации по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации и проблем, связанных с этой патологией, проведен анализ отчетных форм № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» за 14 лет (период действия формы, всего 1192 формы) и учетных форм персонализированного мониторинга за 7 лет (период действия формы, всего 49 559 карт).

За 14 лет число больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в стране возросло в 57 раз (с 515 до 29 708 человек), а выявляемых в течение отчетного года новых случаев — в 45,5 раза (с 271 до 12 334 случаев). Показатель заболеваемости туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в 2012 г. составил 8,6 на 100 000 населения, а численности контингента больных, имевших эту сочетанную патологию, в течение года — 20,6 на 100 000 населения (рис. 1, 2).

Изучение контингента больных ВИЧ-инфекцией в стране показало, что ежегодно увеличивается доля лиц, имеющих поздние стадии. За 14 лет она выросла с 1,5 до 12,4%, а число больных активным туберкулезом — в 56,8 раза. Это неблагоприятный прогностический признак дальнейшего распространения туберкулеза, поскольку именно иммунодефицит является толчком к развитию вторичных заболеваний, ведущее место среди которых и занимает туберкулез. Очевидно, что по мере прогрессирования поражения иммунной системы у лиц, уже имеющих ВИЧ-инфекцию, туберкулез в стране будут регистрировать все чаще. Высокая заболеваемость туберкулезом при иммунодефиците связана с тем, что к 30 годам подавляющая часть населения Российской Федерации уже инфицирована микобактериями туберкулеза [2]. Число больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете на ранних стадиях заболевания, в стране (376 969 человек) — показатель того, какой объем помощи будет им необходим по мере прогрессирования болезни и развития поздних стадий. При этом далеко не все больные ВИЧ-инфекцией в России выявлены и состоят на учете. В 2012 г. 3,9% случаев ВИЧ-инфекции были выявлены только благодаря обследованию и лечению по поводу туберкулеза.

Число умерших больных ВИЧ-инфекцией на 100 000 населения по данным отчетной формы № 61 за период наблюдения в стране (14 лет) возросло в 56 раз (с 0,2 до 11,2).

Изучение причин смерти больных ВИЧ-инфекцией показало, что в настоящее время они чаще умирают не от данного заболевания. Например, более трети больных имеют гепатиты, главным образом гепатит С. Заражение гепатитом С, как и ВИЧ-инфекцией, происходит в основном при введении наркотиков. В результате их употребления

возникают отравления или совершаются неадекватные действия, которые нередко становятся причиной гибели. Другая частая причина смерти больных ВИЧ-инфекцией — поражение печени инфекционными гепатитами.

Оценка доли числа умерших от ВИЧ-инфекции по годам выявила ее рост (с 13,9% в 2000 г. до 39,8% в 2012 г.). Он закономерен, так как связан с увеличением числа больных на поздних стадиях. У них, соответственно, развиваются вторичные заболевания ВИЧ-инфекции, проявления которых и становятся непосредственной причиной смерти. Ведущее место среди них занимает туберкулез (57,4%). Данный факт также свидетельствует в пользу неблагоприятного эпидемиологического прогноза.

Анализ заболеваемости туберкулезом детей больных ВИЧ-инфекцией в возрасте до 14 лет показал, что за последние 7 лет их число возросло в 6,4 раза. В то же время число детей на поздних стадиях ВИЧ-инфекции за этот же промежуток времени увеличилось только в 4,6 раза. Данный факт позволяет предположить, что у детей больных ВИЧ-инфекцией в возрасте до 14 лет туберкулез часто развивается не из-за иммунодефицита, а в результате контакта с больными туберкулезом взрослыми. При этом ни в одном из документов по вопросам ВИЧ-инфекции у детей противозидемические мероприятия в отношении туберкулеза не предусмотрены. Однако в Порядке оказания медицинской помощи больным туберкулезом, утвержденном приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 932н, указано, что таких детей для профилактики туберкулеза следует направлять в общий кабинет с больными туберкулезом взрослыми, хотя во фтизиатрии подобное не допускают даже в отношении всего детского населения, не имеющего иммунодефицита.

Таким образом, исследование контингента больных ВИЧ-инфекцией по форме федерального статистического наблюдения показало, что проблема туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией для Российской Федерации очевидна.

В связи с этим проведен анализ выполняемых в стране мероприятий для профилактики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Важность этой работы обусловлена тем, что передача микобактерий туберкулеза происходит воздушно-капельным путем, что представляет угрозу как для их близких, нередко тоже больных ВИЧ-инфекцией, так и для всего населения страны. Туберкулез, как известно, требует длительного лечения, что приводит к нетрудоспособности больных и большим финансовым потерям для государства.

При оценке проведения химиопрофилактики туберкулеза в 2012 г. установлено, что ее получили 19 965 больных ВИЧ-инфекцией. Таким образом, она была проведена даже меньшему числу пациентов, чем в 2011 г. (20 483 человек), хотя число нуждающихся возросло. Даже среди лиц, которым процедура показана по клиническим проявлениям на поздних стадиях, ее получили менее 33%. В то же время химиопрофилактику необходимо проводить в ряде других случаев, например, независимо от стадии ВИЧ-инфекции лицам из очагов туберкулезной инфекции и при уровне CD4-лимфоцитов ниже 200–350 кл/мм<sup>3</sup>. Кроме того, ежегодно увеличивается контингент больных ВИЧ-инфекцией, требующих диспансерного наблюдения по III группе в связи с туберкулезом. Им также необходимо проведение химиопрофилактики в показанных случаях. Число больных ВИЧ-инфекцией с не-

#### Для корреспонденции:

Фролова Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Адрес: 127055, Москва, пл. Борьбы, 11

Телефон: (495) 708-3407

E-mail: opfrolova@yandex.ru

Статья поступила 28.08.2013, принята к печати 29.10.2013

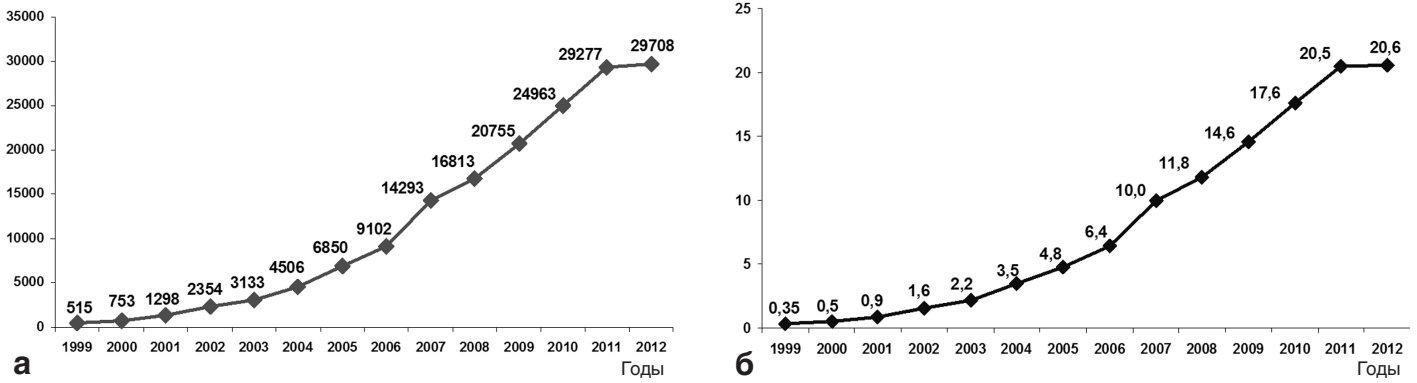


Рис. 1. Динамика численности контингента больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации в период с 1999 по 2012 г.: а — абсолютное число; б — на 100 000 населения.

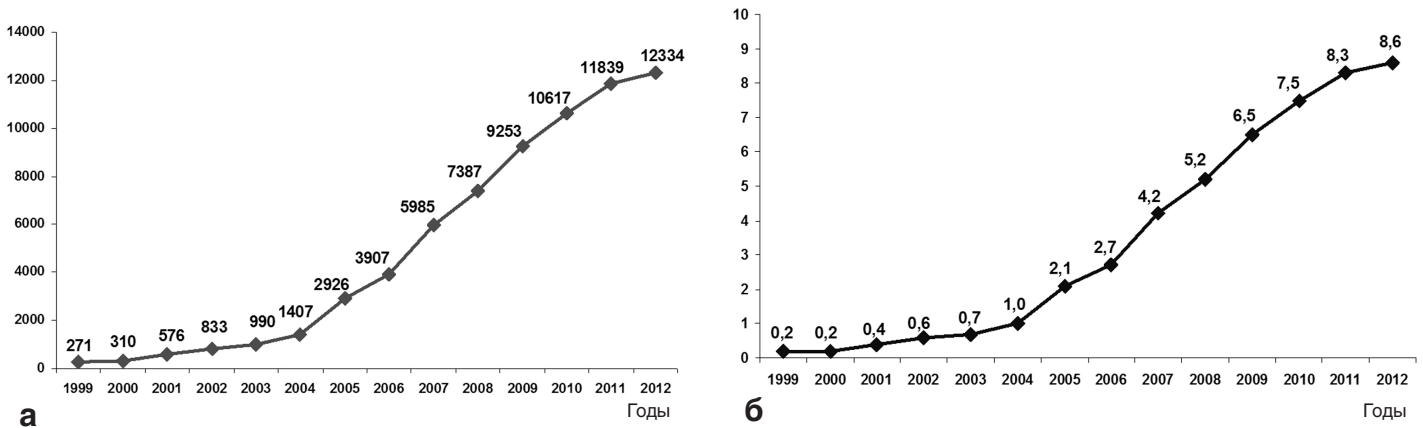


Рис. 2. Динамика заболеваемости активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации в период с 1999 по 2012 г.: а — абсолютное число больных; б — на 100 000 населения.

активным туберкулезом за период регистрации (с 2005 г.) возросло в 4,2 раза.

За последние 5 лет число больных ВИЧ-инфекцией, обследованных на туберкулез скрининговыми лучевыми методами, увеличилось более чем в 2 раза. В 2012 г. доля обследованных из числа состоявших на учете по поводу ВИЧ-инфекции составила 78,9%. При этом более 30% больных диспансерным наблюдением не охвачены. Таким образом, очевидно, что около половины всех больных ВИЧ-инфекцией в стране обследования не прошли и могут быть источником туберкулеза, передающимся воздушно-капельным путем всему населению.

Для выяснения причин низкого охвата больных ВИЧ-инфекцией химиопрофилактикой и скрининговым обследованием на туберкулез, а также для определения групп наиболее подверженных данному заболеванию был углубленно изучен контингент уже заболевших туберкулезом в стране за 7 лет по картам персонального учета больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Их заполняли специалисты, отвечающие за координацию противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, в субъектах Российской Федерации и направляли в период с 2004 г. в соответствии с приказом Минздрава России от 13.11.2003 № 547 в Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией Минздрава России (всего 49 559 карт), при этом ФИО заменяли на код.

Анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в стране показал, что основную долю в

нем составляют мужчины (74,3%), лица в возрасте от 25 до 34 лет (57,1%), жители городов (85,1%).

При этом жителей городов чаще регистрируют среди лиц с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, чем среди больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (85,1 и 76,2% соответственно). Еще чаще жителей городов регистрируют среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, заразившихся ВИЧ-инфекцией при введении наркотиков (86,7%). Данный факт в очередной раз демонстрирует, что микобактерии, передающиеся воздушно-капельным путем, чаще поражают население при более плотном проживании и лиц, относящихся к группе высокого риска (больные наркоманией). Следовательно, для профилактики туберкулеза и ограничения его дальнейшего распространения среди лиц наиболее подверженных заболеванию из-за иммунодефицита очень важную роль приобретают противоэпидемические мероприятия.

Изучение путей передачи ВИЧ-инфекции среди контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации показало, что заражение происходит главным образом при введении наркотиков (76,5%). При этом 9,9% больных имеют родственников, у которых также была установлена ВИЧ-инфекция, а из них 4,5% — двух и более. Чаще всего ВИЧ-инфекцией болеет муж (41,1%) или жена (32,2%). Все описанное служит очень благодатной почвой для дальнейшего распространения туберкулеза.

Среди источников инфицирования микобактериями туберкулеза больные ВИЧ-инфекцией чаще всего отмечали контакт с больными туберкулезом в учреждениях ФСИН России (28,0%). Очевидно, это связано с тем, что значительная часть больных сочетанной инфекцией находятся или находились ранее в пенитенциарных учреждениях (41,9%).

Кроме того, 8,6% больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, когда-либо сами наблюдались в противотуберкулезном диспансере по разным причинам. В 1,0% случаев больные указали, что состояли на учете в прошлом в противотуберкулезном учреждении по поводу контакта с больными туберкулезом, а 87,0% получали противотуберкулезные препараты по поводу туберкулеза. К моменту выявления сочетанной инфекции завершили курс приема препаратов и были сняты с учета 56,9% больных. Самовольно прекратили прием противотуберкулезных препаратов и диспансерное наблюдение 9,5%. Остальные (33,6%) на момент выявления сочетанной инфекции наблюдались после завершения основного курса лечения по III группе диспансерного наблюдения.

Полученный результат свидетельствует о том, что у значительной части больных ВИЧ-инфекцией туберкулез был предсказуем. При своевременном назначении химиопрофилактики заболевание и дальнейшее распространение инфекции можно было предупредить.

Оценка своевременности выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией показала, что чаще (61,8%) его устанавливали при обращении с жалобами, когда больной уже был источником инфекции для окружающих.

Высокую частоту выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при обращении с жалобами нередко оправдывают нетипичным течением туберкулеза в условиях тяжелого иммунодефицита, что часто не позволяет обнаружить заболевание при плановом обследовании. В то же время анализ состояния иммунной системы у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, показывает, что степень иммунодефицита, дающую нетипичное течение туберкулеза [2, 3], имеют только 50,6% больных (учитывали больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имеющих на момент выявления туберкулеза в периферической крови уровень CD4-лимфоцитов 200 кл/мм<sup>3</sup> и менее в период с 2004 г.).

Основное место выявления туберкулеза (54,8%) у больных ВИЧ-инфекцией — учреждения общей лечебной сети, из них  $\frac{2}{3}$  случаев приходится на поликлиники и  $\frac{1}{3}$  — на стационары. В центрах по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (ЦСПИД) туберкулез выявляли только в 8% случаев. Данный факт также свидетельствует в пользу того, что нетипично протекающего туберкулеза у большинства больных ВИЧ-инфекцией не было, поскольку ЦСПИД его обычно обнаруживают. Для выявления туберкулеза при отсутствии изменений на рентгенограмме необходим очень большой опыт работы с такими больными, которого врачи общей лечебной сети, как правило, не имеют. У данных больных в общей лечебной сети обычно скрининговым лабораторным методом выявляют ВИЧ-инфекцию, на основании чего их переводят в стационар для больных ВИЧ-инфекцией, где в ходе углубленного исследования выясняют этиологическую причину болезни.

Очевидно, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции у основного контингента больных будут все чаще развиваться

поздние стадии заболевания и, следовательно, нетипично протекающий туберкулез с большой распространенностью процесса в условиях тяжелого иммунодефицита. Для предупреждения неблагоприятных исходов таких случаев туберкулеза необходимо особенно быстрое его выявление. Дополнительные сложности в этом создают одновременно развивающиеся другие вторичные заболевания ВИЧ-инфекции, которые еще больше изменяют его клиническую картину. Среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, они установлены в 53,6% случаев. В среднем на каждого больного в поздней стадии приходится 1,2 вторичного заболевания. Из них висцеральные поражения ВПГ-инфекцией выявлены у 19,9% больных, кандидозом — у 10,2%, ЦМВ-инфекцией — у 9,0%, другими бактериальными инфекциями — у 5,1%, другими микозами — у 4,2%, токсоплазмозом — у 3,1%, другими вирусными инфекциями — у 2,9% больных.

В такой ситуации фтизиатрические рекомендации населению обращаться для исключения туберкулеза при наличии кашля с мокротой в течение 2–3 нед и более для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции не будут адекватными. Данный факт требует с одной стороны совершенствования подготовки и переподготовки врачей, а с другой — информирования самих больных о том, что туберкулез в условиях иммунодефицита сложно распознать обычными методами, и мотивирования их обращаться за медицинской помощью в специализированные учреждения, где работают подготовленные по этим вопросам специалисты.

Анализ контингента больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по локализациям туберкулезного процесса показал, что в подавляющем большинстве случаев были поражены органы дыхания (96,8%). Среди них туберкулезный процесс локализовался в легких в 88,6% случаев и во внутригрудных лимфатических узлах — в 7,4%.

Туберкулез нервной системы имели 0,9% больных, что выше, чем в среднем по стране среди всех больных туберкулезом (0,1% [4]). На менингиты приходится 92,7% всех случаев поражения нервной системы.

Туберкулез других органов был установлен у 2,3% больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Более половины этих случаев (53,3%) составляли поражения периферических лимфатических узлов, в 23,2% наблюдений процесс был локализован в костной системе и в 15,0% — в кишечнике, брюшине и брыжеечных лимфатических узлах. Указание в научных российских публикациях на высокую частоту у больных ВИЧ-инфекцией именно туберкулеза органов брюшной полости, по-видимому, связано с тем, что заключение делали на материалах отдельных специализированных стационаров, в которых сосредоточены эти больные, и их число действительно увеличивается относительно предыдущих лет.

Для уточнения данного вывода проанализированы случаи туберкулеза с поражением двух и более органов, которое имели 9,3% больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. При этом органы дыхания были вовлечены в процесс в 93,0% случаев, нервная система — в 4,2%, другие органы — в 2,8%. Среди других органов ведущее место занимали периферические лимфатические узлы (57,1%), костная система (32,1%), кишечник, брюшина и брыжеечные лимфатические узлы (10,8%).

Лечение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, осложняли гепатиты С и В, которые были у 52,9% больных, чаще, чем среди контингента только больных ВИЧ-инфекцией. Доля гепатитов среди больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза составляет по годам от 35,1 до 39,7%. Это связано с тем, что больные наркоманией являются группой высокого риска как заболевания туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией. Другими словами, среди больных ВИЧ-инфекцией туберкулезом чаще заболевают те, кто заразился ВИЧ-инфекцией при введении наркотиков.

В связи с наличием гепатитов лечение противотуберкулезными и антиретровирусными препаратами одновременно становится крайне затруднительным и требует соответствующего опыта. Поэтому противотуберкулезную помощь больным ВИЧ-инфекцией должны оказывать специально подготовленные фтизиатры при консультативной помощи инфекционистов ЦСПИД.

Значимость эпидемиологической опасности социально неадаптированных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (неработающие, среди которых 76,0% работоспособного возраста), и сложность их лечения доказывает частота устойчивости возбудителей туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

Частота выделения микобактерий туберкулеза больными сочетанной инфекцией составляет 48,4%. Микобактерии выявлены методом микроскопии в 53,3% случаев (из них люминесцентной — 43,0%), культуральным методом — в 26,6% и ПЦР — в 0,1%.

Лекарственную устойчивость возбудителей одновременно к двум основным противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, регистрировали в 41,0% случаев, что чаще, чем среди всей популяции больных туберкулезом (30,3% [4]).

Следовательно, больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, чаще больных только туберкулезом являются источником инфекции, устойчивой к противотуберкулезным препаратам. Некорректное назначение большого числа токсичных лекарственных препаратов больным с тяжелым поражением печени в значительной мере влияет на их нерегулярный прием больными. В этом состоит, по видимому, основная причина лекарственной устойчивости возбудителей к противотуберкулезным препаратам.

Как уже отмечено выше, каждый десятый больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имеет в семье других больных ВИЧ-инфекцией, в том числе двух и более. Таким образом, отсутствие своевременной профилактики и выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией будет способствовать дальнейшему росту заболеваемости туберкулезом данных больных, выделяющих возбудителей, устойчивых к противотуберкулезным препаратам.

В связи с этим профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией приобретает особую актуальность. Но учитывая, что около 30% больных не встают на диспансерный учет по поводу ВИЧ-инфекции и еще около 20% вставших не проходят диспансеризацию, к профилактике туберкулеза важно привлекать медицинские учреждения, куда эти больные часто попадают в связи с наркоманией, гепатитами или нарушением закона.

Таким образом, проведенный анализ показал, что часто социально неадаптированный контингент больных ВИЧ-инфекцией при заболевании туберкулезом становится очень серьезной угрозой для ухудшения эпидемиологической ситуации в стране по туберкулезу, вызываемому возбудителями, устойчивыми к основным противотуберкулезным препаратам.

Неудовлетворительная ситуация по профилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в стране требует активизации этой работы.

Значительная часть больных, не охваченных диспансеризацией по поводу ВИЧ-инфекции в связи с низкой социальной адаптацией, должна проходить скрининговое обследование на туберкулез по месту получения наркологической помощи или лечения в связи с гепатитами. Кроме того, в этих заведениях, а также в пенитенциарных учреждениях, больным важно предоставлять информацию о туберкулезе и мерах его профилактики. Психологи указанных учреждений должны мотивировать больных на выполнение предписаний врача.

Проблему нетипично протекающего туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией необходимо рассматривать в ходе лекций и практических занятий при подготовке и переподготовке врачей для своевременного выявления подобных пациентов.

## Литература

1. Harries A.D., Lawn S.D., Getahun H. et al. HIV and tuberculosis — science and implementation to turn the tide and reduce deaths [Electronic resource] // Journal of the International AIDS Society [Official website]. 2012. V.15 (2). URL: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/17396> (accessed: 12.10.2013).
2. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А., Батыров Ф.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: Пособие для врачей. М., 2006. 120 с.
3. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты // Пробл. туберкулеза. 2002. №6. С.30–33.
4. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2010 году. М., 2011. 192 с.

## Информация об авторах:

Щукина Инга Викторовна, заместитель начальника отдела организации медицинской помощи подозреваемым, обвиняемым и осужденным Управления организации медико-санитарного обеспечения ФСИН России  
Адрес: 125130, Москва, ул. Нарвская, 15а  
Телефон: (495) 983-9497  
E-mail: shchukina.iv@yandex.ru

Новоселова Ольга Александровна, старший научный сотрудник НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Адрес: 119021, Москва, Зубовский б-р, 31/1  
Телефон: (495) 708-3407  
E-mail: olga.novoselova5@gmail.ru

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 26  
Телефон: (499) 120-5110  
E-mail: stakhanov03@rambler.ru

Казенный Андрей Борисович, заведующий хирургическим отделением Противотуберкулезного диспансера  
Адрес: 308006, Белгород, ул. Волчанская, 294  
Телефон: (4722) 215-712  
E-mail: jkka@yandex.ru



# Осложнения радикальной цистэктомии с орто- и гетеротопической кишечной пластикой (обзор литературы)

С.П.Даренков<sup>1</sup>, Г.Г.Кривобородов<sup>1</sup>, С.В.Котов<sup>1</sup>, В.К.Дзитиев<sup>2</sup>, А.А.Проскоков<sup>3</sup>, И.С.Пинчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва

(зав. кафедрой — проф. С.П.Даренков);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Научно-клинический центр геронтологии, Москва

(директор — акад. РАМН, проф. В.Н.Шабалин);

<sup>3</sup>Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации

(главный врач — д.м.н. Е.Р.Яшина)

Радикальная цистэктомия по-прежнему остается оперативным методом лечения со значительным количеством ранних послеоперационных осложнений. В настоящем литературном обзоре рассмотрены наиболее часто встречаемые послеоперационные осложнения радикальной цистэктомии с кишечной пластикой, такие как нарушения микроциркуляции, парез кишечника, метаболические изменения. Показана необходимость дальнейшего изучения этиологии, патогенеза и течения послеоперационных осложнений. Это позволит выработать оптимальную стратегию ведения больных после радикальной цистэктомии.

*Ключевые слова:* рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, послеоперационные осложнения

## Postoperative Complications of Radical Cystectomy with Ortho- and Heterotopic Intestinal Plasticity (Review)

S.P.Darenkov<sup>1</sup>, G.G.Krivoborodov<sup>1</sup>, S.V.Kotov<sup>1</sup>, V.K.Dzitiey<sup>2</sup>, A.A.Proskokov<sup>3</sup>, I.S.Pinchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University,

Department of Urology of Medical Faculty, Moscow

(Head of the Department — Prof. S.P.Darenkov);

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Research Institute of Gerontology, Moscow

(Director — Acad. of RAMS, Prof. V.N.Shabalin);

<sup>3</sup>Clinical Hospital of the Department for Presidential Affairs of Russian Federation, Moscow

(Chief Doctor — DMedSci E.R.Yashina)

Radical cystectomy still remains an operative treatment with a significant number of early postoperative complications. This literature review covers the most common postoperative complications of radical cystectomy with intestinal plasticity, such as impaired microcirculation, intestinal paresis, metabolic changes. It is shown the need for further study of the etiology, pathogenesis and the course of postoperative complications. This will develop the optimal strategy for the management of patients after radical cystectomy.

*Key words:* bladder cancer, radical cystectomy, postoperative complications

### Кишечная пластика мочевого пузыря и послеоперационные осложнения

**В** урологической практике нередко возникает необходимость замещения мочевого пузыря изолированными сегментами тонкой или толстой кишки [1, 2].

#### Для корреспонденции:

Пинчук Илья Станиславович, аспирант кафедры урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 952-3754

E-mail: doktor2000@inbox.ru

Статья поступила 03.09.2013, принята к печати 29.10.2013

При этом замещение мочевого пузыря другими тканями обусловлено врожденными аномалиями развития мочеполовой системы (экстрофия мочевого пузыря), состоянием после уретеросигмостомии, нейрогенным мочевым пузырем (гиперрефлекторный мочевой пузырь, миелодисплазия), микроцистисом (интерстициальный цистит, мочевые свищи, травмы), туберкулезом мочевого пузыря и постлучевым циститом [3].

Заместительная пластика мочевого пузыря обретает особую значимость после радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря или эквисцерации органов малого таза при опухолевых заболеваниях прямой кишки и других болезнях мочеполовой системы.

В большинстве зарубежных изданий последних лет в качестве «золотого стандарта» хирургического лечения инва-

живного рака мочевого пузыря фигурирует цистэктомия. Она, несомненно, оправдана в тех случаях, когда рак мочевого пузыря является заболеванием всей его слизистой оболочки и требует удаления этого органа — потенциального источника рецидивов. Учитывая, что рак мочевого пузыря — болезнь преимущественно пожилых людей, R.Lance и H.Grossman [4] считают, что отказываться в цистэктомии не стоит даже пациентам в возрасте 75 лет и старше, если эти больные правильно «отобраны» и им проведена адекватная предоперационная подготовка. Однако с точки зрения качества жизни больных, подлежащих радикальной операции, преимущество имеют органосохраняющие оперативные вмешательства, после которых возможно самостоятельное мочеиспускание и сохранение потенции. При наличии достаточного объема мочевого пузыря после его резекции больные, как правило, чувствуют себя полноценными членами общества. В то же время, как подчеркивают Б.П.Матвеев и соавт. [5], сохранение мочевого пузыря является лишь второй по важности целью лечения больных инвазивными опухолями. Первая, безусловно, — увеличение продолжительности жизни пациентов. При этом формирование ортотопического мочевого пузыря после цистэктомии позволяет больным осуществлять мочеиспускание естественным путем, а выполнение нервосберегающих операций дает возможность сохранить и потенцию.

Структура и частота интра- и послеоперационных осложнений цистэктомии зависят от состояния больного (предшествующих операций на кишечнике, сопутствующих заболеваний и др.), объема выполненного оперативного вмешательства и опыта хирургической бригады. Осложнения могут быть как типичными для больших хирургических вмешательств, так и специфичными для цистэктомии. К первым относятся побочные реакции на средства, используемые во время анестезии, потеря крови, осложнения после переливания крови, легочная и сердечная недостаточность в результате пролонгированной анестезии и потери крови, инфекция в ране, несостоятельность послеоперационной раны, сепсис, пневмония, тромбоз, эмболия и др. Ранние и поздние специфические осложнения цистэктомии, в свою очередь, неразрывно связаны с осложнениями, обусловленными методом отведения мочи. Несмотря на большое количество методов деривации мочи, ни один из них не является абсолютно удовлетворительным. Нарушение оттока мочи вызывает развитие пиелонефрита, почечной недостаточности и уросепсиса, которые нередко являются причиной смерти прооперированных больных.

Специфические осложнения раннего послеоперационного периода наблюдаются у 11–70% больных, перенесших цистэктомию [6]. У 5,6–70% больных в этот период развивается стойкий парез кишечника, у 4–19% — недостаточность уретерорезервуарного или межкишечного анастомоза.

Поздние осложнения встречаются у 12–23,4% больных [7]. Это обструкция мочеточничко-кишечного соустья (2,4–20,4%), некроз и рубцевание дистального отдела левого мочеточника (2%), рефлюкс мочи в верхние мочевые пути (2–10%), стриктура уретры (2%), стеноз инвагинационного клапана (2–4,3%), недостаточность «сухой» стомы (до 3,5%) и др. В 6–27,3% случаев формирование ортотопического мочевого пузыря осложняется электролитными нарушениями по типу гиперхлоремического ацидоза. Следует отметить, что тип электролитных

нарушений зависит от кишечного сегмента, применяемого при отведении мочи [8]: так, при использовании желудка возникает гипохлоремический метаболический алкалоз; сегмента толстой кишки — гипонатриемия, гиперкалемия, гиперазотемия, гипохлоремический метаболический ацидоз; подвздошной и толстой кишки — гиперхлоремический ацидоз.

Гиперхлоремический ацидоз, наряду с пиелонефритом и колонизацией мочевых путей микроорганизмами с уреазной активностью, является причиной такого позднего осложнения, как камнеобразование. По наблюдениям А.С.Переверзева и С.Б.Петрова [8], его частота у пациентов с ободочно-кишечным кондуитом составляет 3–4%, подвздошным — 10–12%, а после континентного отведения мочи с формированием резервуара из слепой кишки — достигает 20%.

Для предупреждения такого осложнения цистэктомии, как нарушение потенции, предпринимаются попытки нервосберегающих цистпростатэктомий [9]. По данным M.Schoenberg и соавт. [9], после таких операций сексуальная функция сохраняется в зависимости от возраста (40–79 лет) у 62–20% больных. G.Vallancien и соавт. [10] удалось сохранить потенцию у 82% пациентов, тщательно отобранных для данной операции. При этом общая 5-летняя выживаемость при стадии pT<sub>2</sub>b достигала 83%, pT<sub>3</sub>N<sub>0</sub> — 71%, а 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость — соответственно 73 и 63%.

Послеоперационная летальность больных, перенесших цистэктомию, в последние годы снижается во многом благодаря усовершенствованию хирургической техники цистэктомии и улучшению качества интра- и послеоперационного обеспечения. Так, в больших сериях зарубежных исследований последних лет летальность после радикальной цистэктомии составляет 1,4–5%, а частота осложнений — 25–35% [11]. По данным РОНЦ им. Н.Н.Блохина, представленным в 2001 г., интраоперационная летальность составляет 1,05%, послеоперационная — 2,5%, частота послеоперационных осложнений — 49,3%.

### Классификация Clavien-Dindo в оценке послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения оцениваются по пяти степеням в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien-Dindo [12]:

I степень — любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводится только консервативная терапия — назначение противорвотных, жаропонижающих, анальгезирующих и мочегонных средств, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре.

II степень — осложнения, требующие увеличения объема медикаментозной терапии помимо средств, указанных при осложнениях I степени, а также переливания крови и парентерального питания.

III степень — осложнения, требующие оперативного, эндоскопического или радиологического вмешательства.

IIIa — вмешательства, выполняемые без общей анестезии;

IIIb — вмешательства, выполняемые под общей анестезией.

IV степень — опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии.

IVa — недостаточность функции одного органа, включая диализ;

IVb — полиорганная недостаточность.

V степень — летальный исход.

Необходимо отметить, что данная классификация осложнений была разработана Clavien-Dindo для оценки только послеоперационных осложнений. Включение в данную систему интраоперационных осложнений, попытка модификации и изменений могут привести к неправильной оценке результатов.

### **Нарушения микроциркуляции после илеоцистопластики**

Нарушения гемодинамики подвздошной кишки, возникшие во время операций по поводу рака мочевого пузыря, могут привести к тяжелым осложнениям. Часто ишемические расстройства после илеоцистопластики не диагностируются и их принимают за недостаточность швов межкишечного или уретерокишечного анастомоза [13]. С целью предупреждения таких осложнений предложено проводить интраоперационный контроль кровообращения трансплантата.

В большинстве случаев при сохраненном кровообращении подвздошной кишки не развиваются осложнения в виде несостоятельности швов уретерокишечного и кишечно-уретрального анастомозов, их стенозов и атонии необладдера. Поэтому ряд урологов рекомендуют при мобилизации кишечного трансплантата сохранять сосудистые дуги по аркадам [1].

В исследованиях многих авторов было показано, что заживление межкишечных анастомозов может происходить как по типу первичного, так и вторичного натяжения [14, 15]. Ранее считалось, что кишечные анастомозы всегда заживают вторичным натяжением и процесс регенерации характеризуется тремя последовательными этапами, частично перекрывающимися друг друга: 1) возникновение краевого некроза и появление гнойно-экссудативной реакции с последующим отторжением некротических тканей; 2) заполнение образующегося по линии контакта дефекта грануляционной тканью; 3) эпителизация раны и формирование рубца.

Однако еще в ряде работ IX — начала XX вв. было показано, что возможно заживление межкишечных анастомозов по типу первичного натяжения. Ко 2-му дню после операции края сшиваемых органов, образующих анастомоз, за счет незначительного повреждения соединяются узким воспалительным инфильтратом. Терминальные отделы краев сшитых органов покрываются эпителием, на большом протяжении замещающим некротические ткани. С 4–5-го дня инфильтрат начинает регрессировать одновременно с появлением новых сосудов. С 7-го дня транспариетальная грануляционная ткань максимально выражена, ее воспалительный компонент значительно уменьшается, дефект слизистой покрывается эпителием. К 14-му дню грануляционная ткань частично рассасывается, оставаясь частично транспариетальной. Существует небольшой инфильтрат, представленный в основном макрофагами. Слизистая при этом непрерывная, полная,

гландулярная, т.е. происходит не только эпителизация, но и регенерация желез и восстановление собственной пластинки слизистой оболочки. К 21-му дню грануляционная ткань практически полностью исчезает, отсутствуют клетки воспаления, мышечный слой соединен посредством фиброзно-мышечного рубца.

В работах разных авторов было показано, что прошивание слизистой оболочки не укрепляет анастомоз, а ведет к замедленной регенерации слизистой оболочки зоны анастомоза. Это объясняется тем, что в основе эпителизации слизистой оболочки лежит активация клеток генеративных зон, которые расположены в тонкой кишке в области крипт. Шовный материал, проходя в этих участках, наряду с нарушением крово- и лимфообращения, вызывает значительные повреждения генеративных зон, длительно текущую воспалительную реакцию и некроз тканей [16, 17].

Динамика васкуляризации анастомозов, заживающих первичным натяжением, в настоящее время представляется следующим образом. В случаях атравматичного пересечения и сшивания анастомозируемых органов ко 2-му дню после операции в области анастомоза определяется узкая аваскулярная зона, занимающая всю толщу стенки, кроме слизистой оболочки. Первые новообразованные сосуды появляются к 3–4-му дню в подслизистом и субсерозном слоях, их немного, они короткие и малого диаметра. К 7-м суткам происходят радикальные изменения в области анастомоза — гиперваскуляризация. Бывшая аваскулярная зона охвачена густой сетью новообразованных сосудов, которые имеют характерные черты. Они длинные и прямые, малоизвитые, почти одного диаметра на всем протяжении. Сосуды эти вырастают как из субмукозного, так и серозного слоев и анастомозируют друг с другом. С 7-го дня начинается регрессия новообразованных сосудов. При минимальной травме сшитых органов ангиоархитектоника в области анастомоза мало отличается от таковой стенки кишки.

Начиная с 60-х гг. XX в. были проведены фундаментальные исследования механизмов заживления анастомозов. Были разработаны объективные методы оценки регенерации, установлена роль фибробластов и коллагена в процессе заживления анастомоза [18]. В частности, было показано, что содержание коллагена сначала падает из-за разрушения старого коллагена, но в процессе заживления раны синтезируется коллаген III типа, который по мере «созревания» раны замещается коллагеном I типа.

Скорость и вид заживления ран зависят от техники формирования анастомоза, атравматичности его наложения и точности сопоставления слоев сшиваемых органов. Сравнительные работы разных авторов показали, что при прочих равных условиях однорядные методики имеют преимущества перед двух- и, тем более, трехрядными [19, 20].

В качестве недостатков однорядных методов приводятся: менее надежный герметизм, вероятность кровотечения из несшитых краев слизистой оболочки, необходимость более высокой подготовки хирурга, невозможность устранить погрешность, допущенную при наложении швов, что требует разработки методов совершенствования данного способа наложения межкишечного и уретерокишечного анастомозов.

### **Парез кишечника после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой**

Послеоперационный парез кишечника — частое и неизбежное осложнение в абдоминальной хирургии. Хотя исследования различаются по своим результатам, повторная госпитализация вследствие послеоперационной непроходимости была в 10% случаев из 161 000 выполненных сложных резекций кишки [21]. Анализ 17 896 результатов операций, проведенных с резекцией кишечника, выявил 17,4% случаев возникновения послеоперационной кишечной непроходимости и продления сроков госпитализации (13,33 дня у больных с послеоперационной непроходимостью кишечника и 8,85 дня у больных без послеоперационной кишечной непроходимости,  $p < 0,001$ ) [22]. Кишечная непроходимость характеризуется вздутием живота, отсутствием кишечных шумов, тошнотой, рвотой, скоплением газов и жидкости в кишечнике и задержкой прохождения газов и дефекации [23]. Это приводит к увеличению восстановительного периода, длительному пребыванию в больнице, снижению качества жизни пациента и повышению экономических расходов. Причинные факторы послеоперационной кишечной непроходимости разнообразны, среди них выделяют: ответ на хирургическую травму, интраоперационные осложнения, послеоперационная продленная анестезия [24]. В урологии послеоперационная кишечная непроходимость является основным осложнением после радикальной цистэктомии с кишечной пластикой [25].

В исследовании, проведенном корейскими учеными, участвовали 249 пациентов. Средний возраст испытуемых составил 55,1 года (от 6 до 82 лет), а средний индекс массы тела — 24,3 кг/м<sup>2</sup> (диапазон — 13,29–42,32 кг/м<sup>2</sup>). Средняя продолжительность анестезии была 362 мин (диапазон — 120–940 мин), объем кровопотери — 240,9 мл (диапазон — 0–1200 мл) соответственно. Средняя продолжительность времени введения твердой пищи в рацион составила 4,24 дня (от 2 до 9). Количество пациентов, у которых отмечался послеоперационный парез кишечника, было 27 (10,8%). Такие симптомы, как тошнота и вздутие живота, испытывали 24 (89%) из 27 пациентов. Длительность пареза кишечника составляла 9 дней, и разрешение было достигнуто за счет консервативного лечения у всех больных [26].

Послеоперационная непроходимость кишечника — частое осложнение крупных хирургических операций, приводящее к удлинению сроков реабилитации и увеличению внутрибольничной летальности [27, 28]. В.К.Hollenbeck и соавт. изучали пациентов, которые подверглись радикальной цистэктомии, и обнаружили, что у больных пожилого возраста коэффициент увеличения риска послеоперационной непроходимости кишечника составляет 1,3 для каждого десятилетия жизни. Кроме того, было выявлено, что риск возникновения кишечной непроходимости значительно возрастает в случае продолжительности операции более 6 ч; у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе; у больных, которым потребовалось проведение гемотрансфузии в первые часы послеоперационного периода; вследствие массивной интраоперационной кровопотери. Отмечено также, что эпидуральная анестезия уменьшает риск пареза кишечника по сравнению с общим наркозом [29].

### **Метаболические изменения при ортотопической реконструкции**

Метаболические нарушения в организме зависят от величины поверхности и используемого отдела кишечника и, как правило, усиливаются при поражении почек. Ряд исследователей [30] учитывают риск уменьшения всасывающей функции кишки после резекции и метаболические нарушения, обусловленные пассажем мочи по интестинальному участку. При использовании тонкой кишки до 60 см длиной с нормальным терминальным отделом и илеоцекальным клапаном в большинстве случаев не возникает серьезных проблем. При сохранении не менее 25 см терминального илеума нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> не существенно. Дефицит витамина В<sub>12</sub> чаще возникает при использовании илеоцекального участка; в таком случае необходимо регулярно исследовать уровень цианокобаламина. Наиболее частое нарушение при использовании толстой кишки или идеального сегмента для воссоздания мочевого пузыря — гиперхлоремический ацидоз. Ионы аммония абсорбируются из мочи с ионами хлора; при этом отмечается компенсаторная потеря натрия и бикарбоната. Кроме того, калий может секретироваться сквозь кишечный сегмент, в результате чего механизмы почечного сохранения калия могут оказаться нарушенными. Наличие рефлюкса даже малой степени и инфекции приводят к тубулярной дисфункции. Чтобы препятствовать избытку кислот, бикарбонаты могут мобилизовываться из костей, что приводит к последующей потере магния и кальция. Ацидоз ведет к ингибированию почечной реабсорбции кальция и продукции 1,2,5-дигидроксистероидов. Последующим патогенетическим шагом является прогрессирующая деминерализация костей [31]. Выключение сегмента кишки из процесса пищеварения также сопровождается неблагоприятными изменениями. Потеря более 50 см тонкой кишки может приводить к дефициту витамина В<sub>12</sub> и нарушению всасывания желчных кислот, что уменьшает степень участия печени в синтезе. В результате этих процессов всасывание жиров, жирорастворимых витаминов становится недостаточным, вызывая стеаторею. Из-за раздражения слизистой оболочки кишки может возникать диарея. Терминальный отдел тонкой кишки и илеоцекальный клапан действуют сочетанно, замедляя и обеспечивая транзит содержимого по просвету. В условиях отсутствия этого сегмента кишечный пассаж замедляется, возникают изнурительные поносы. Тяжелая диарея отмечается в 10% случаев. Следует подчеркнуть, что эти нарушения характерны не только для ортотопического, но и для всех типов отведения мочи. Большинство пациентов имеют умеренный или небольшой, хорошо компенсированный гиперхлоремический ацидоз без иных клинически значимых нарушений.

Таким образом, в литературном обзоре показано, что радикальная цистэктомия остается сложным оперативным вмешательством с большим количеством послеоперационных осложнений. Необходимо дальнейшее изучение этиологии, патогенеза и течения послеоперационных осложнений. В целях разработки оптимальной стратегии ведения больных после радикальной цистэктомии следует учитывать все факторы риска пациента: пол, возраст в момент выполнения операции, индекс массы тела, время операции, тип отведения мочи (ортотопическое, конduit или континентное гетеротопи-

ческое), индекс коморбидности Чарльсона, функциональный класс риска по критериям Американского общества анестезиологов, наличие метастазов, нерадикальность операции, степень дифференцировки опухоли и опыт оперирующего хирурга. Дальнейшие исследования необходимы для выработки единой и эффективной схемы ведения больных, что позволит улучшить показатели послеоперационных осложнений и снизить риск летального исхода к минимуму.

## Литература

1. Гостищев В.К., Толстых П.И., Васильева З.Ф. Антибактериальные шовные и пластические материалы в хирургии // Хирургия. 1986. №6. С.36–40.
2. Даренков С.П., Очархаджиев С.Б. Этапы развития уретеросигмостомии от операции Симона до современных концепций детубулизованных резервуаров // Урология. 2004. №6. С.53–56.
3. Варшавский С.В. Гнойно-воспалительные осложнения после урологических операций // Матер. Пленума правления Российского общества урологов. М., 2000. С.167–168.
4. Lance R.S., Grossman H.B. Cystectomy in the elderly // *Semin Urol Oncol*. 2001. V.19 (1). P.51–55.
5. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001. 243 с.
6. Hautmann R.E., De Petriconi R., Gottfried H.W. et al. The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of follow-up // *J Urol*. 1999. V.161 (2). P.422–428.
7. Аль-Шукри С.Х., Комяков Б.К., Горелов А.И., Прохожев А.Ю. Радикальная цистэктомия при раке мочевого пузыря // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Матер. 2-й Всерос. научн. конф. с участием стран СНГ, 21–22 ноября 1997 г. Обнинск, 1997. С.8–9.
8. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002. 303 с.
9. Schoenberg M.P., Walsh P.C., Breazeale D.R. et al. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year follow-up // *J Urol*. 1996. V.155 (2). P.490–494.
10. Vallancien G., Fettouh H., Cathelineau X. et al. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience // *J Urol*. 2002. V.168 (12). P.2413–2417.
11. Mueller E., Echthe D., Woehr M. et al. Continent urinary diversion in locally advanced bladder cancer (N=441) // 16<sup>th</sup> Congr. EAU. Geneva, 2001. Abs. 575.
12. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann Surg*. 2004. V.240 (2). P.205–213.
13. Мишарев О.С. Заживление инфицированной раны под влиянием антисептиков // *Здравоохр. Белоруссии*. 1985. №7. С.39–42.
14. Велиев Е.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к решению // *Практ. онкол.* 2003. Т.4. №4. С.231–234.
15. Козлов В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии: Пособие для врачей. М., 2001. 21 с.
16. Коган М.И. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. Ростов н/Д: РГМУ, 2002. 239 с.
17. Манагадзе Л.Г., Чигогидзе Т.Г., Родионов И.А., Гонадзе Д.Т. Методы надпузырного отведения мочи и цистопластика // *Урол. и нефрол.* 1994. №3. С.45–49.
18. Белобородов В.Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины // *Consilium medicum*. 2002. Т.4. №4. С.31–38.
19. Brown F.M. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? // *Urol*. 1991. V.1. P.13–27.
20. Masel J.L., Austin P.F., Spyropoulos E. Evaluation of flap valve as an alternative continence mechanism in the Florida pouch // *Urology*. 1999. V.53 (3). P.506–509.
21. Clinical consensus updates in general surgery / Ed. by C.Delaney, H.Kehlet, A.J.Senagore et al. Roswell: Pharmatecture, LLC; 2006. [Electronic resource]. URL: [http://www.clinicalwebcasts.com/pdfs/GenSurg\\_WEB.pdf](http://www.clinicalwebcasts.com/pdfs/GenSurg_WEB.pdf) (accessed: 20.06.2013)
22. Iyer S., Saunders W. Impact of post-operative ileus (POI) on hospital length of stay in colectomy surgery patients (abstract) // American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting, Oct 12–17, 2007. Philadelphia, PA, 2007.
23. Holte K., Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event // *Br J Surg*. 2000. V.87. P.1480–1493.
24. Story S.K., Chamberlain R.S. A comprehensive review of evidence-based strategies to prevent and treat postoperative ileus // *Dig Surg*. 2009. V.26. P.265–275.
25. Chang S.S., Cookson M.S., Baumgartner R.G. et al. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway // *J Urol*. 2002. V.167. P.2012–2026.
26. Kim M.J., Min G.E., Yoo K.H. et al. Risk factors for postoperative ileus after urologic laparoscopic surgery // *J Korean Surg Soc*. 2011. V.80. P.384–389.
27. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E. Mechanisms of postoperative ileus // *Neurogastroenterol Motil*. 2004. V.16 (2). P.54–60.
28. Person B., Wexner S.D. The management of postoperative ileus // *Curr Probl Surg*. 2006. V.43. P.6–65.
29. Hollenbeck B.K., Miller D.C., Taub D. et al. Identifying risk factors for potentially avoidable complications following radical cystectomy // *J Urol*. 2005. V.174 (4 Pt 1). P.1231–1237.
30. Гоцадзе Д.Т. Отдаленные результаты континентного отведения мочи в детубулизованный тонкокишечный резервуар // *Урология*. 2003. №4. С.18–22.
31. Yapar Z., Seikon A., Kibar M. Vesicoureteral reflux causing misinterpretation of a Tc-99m DTP A scan // *Clin Nucl Med*. 2002. V.27 (4). P.290–292.

## Информация об авторах:

Даренков Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 952-3754  
E-mail: [darenkov@list.ru](mailto:darenkov@list.ru)

Кривобородов Григорий Григорьевич, профессор кафедры урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 952-3754  
E-mail: [dr.krivoborodov@yandex.ru](mailto:dr.krivoborodov@yandex.ru)

Котов Сергей Владиславович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий урологическим отделением Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 952-3754  
E-mail: [urokotov@mail.ru](mailto:urokotov@mail.ru)

Дзитиев Виталий Казиханович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий урологическим отделением Научно-клинического центра геронтологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 129226, Москва, ул. Леонова, 16  
Телефон: (495) 187-7809  
E-mail: [vitdok@mail.ru](mailto:vitdok@mail.ru)

Проскоков Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением Клинической больницы Управления делами Президента Российской Федерации  
Адрес: 121359, Москва, ул. Лосиноостровская, 45  
Телефон: (495) 645-5075  
E-mail: [alexei.proskokov@yandex.ru](mailto:alexei.proskokov@yandex.ru)

# Роль рентгенэндоскопических операций в лечении больных с коралловидным нефролитиазом при единственной или единственно функционирующей почке (обзор литературы)

С.С.Зенков<sup>2,3</sup>, А.А.Неменова<sup>3</sup>, К.А.Берестенников<sup>3</sup>, А.А.Притыко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. С.П.Даренков);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИЛ инновационных технологий в урологии кафедры урологии лечебного факультета, Москва (руководитель — к.м.н. С.С.Зенков);

<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 1 им. Н.И.Пирогова, Москва (главный врач — к.м.н. А.В.Свет)

В обзоре освещены вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения коралловидного нефролитиаза. Рассмотрены принципы современной классификации и проблемы течения болезни у пациентов, имеющих единственную либо единственно функционирующую почку. Подробно описаны основные методы оперативного лечения, в том числе место чрескожных рентгенэндоскопических операций в лечении больных с коралловидным нефролитиазом при единственной почке. Представлены данные об осложнениях, возникающих при выполнении данных операций.

*Ключевые слова:* коралловидный нефролитиаз, перкутанное лечение

## The Role of X-Ray and Endoscopic Surgery in the Treatment of Patients with Staghorn Nephrolithiasis in Single or Sole-Functioning Kidney (Review)

S.S.Zenkov<sup>2,3</sup>, A.A.Nemenova<sup>3</sup>, K.A.Berestennikov<sup>3</sup>, A.A.Prityko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Urology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. S.P.Darenkov);

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Research Laboratory of Innovative Technologies in Urology, Department of Urology of Medical Faculty, Moscow (Head of the Laboratory — PhD S.S.Zenkov);

<sup>3</sup>Municipal Clinical Hospital № 1 named after N.I.Pirogov, Moscow (Chief Doctor — Prof. A.V.Svet)

This article concerns matters of epidemiology, diagnostics and treatment of coral nephrolithiasis. It also touches upon modern classification and the problems of the course of the disease in patients with a single or the only one functioning kidney. The article depicts detailed description of the basic methods of operational treatment as well as the place of percutaneous X-ray and endoscopic surgeries in the treatment of patients with coral nephrolithiasis with a single kidney. Additionally there are reflected complications arising when performing these operations.

*Key words:* coral nephrolithiasis, percutaneous treatment

### Для корреспонденции:

Притыко Антон Андреевич, аспирант кафедры урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 952-9661

E-mail: Prityko@yandex.ru

Статья поступила 28.08.2013, принята к печати 29.10.2013

### Эпидемиология коралловидного нефролитиаза

До настоящего времени, несмотря на технологический прогресс, улучшение качества оказания медицинской помощи, а также применение новых современных медицинских технологий, мочекаменная болезнь (МКБ) остается актуальной проблемой урологии. По социальной значимо-

сти и по наносимому экономическому ущербу МКБ занимает ведущее место среди урологических заболеваний [1, 2]. Заболеваемость МКБ довольно вариабельна в различных странах мира и колеблется от 1,2 до 4%. Изменение образа жизни и характера питания людей привели к увеличению заболеваемости нефролитиазом. Важной частью этой проблемы является то, что в большинстве случаев такие больные — люди трудоспособного возраста 25–55 лет. В структуре инвалидности больные МКБ составляют 6%, 90% этой группы — люди трудоспособного возраста, 76% — лица, имеющие единственную почку.

По данным Э.К.Яненко [1], самой сложной формой проявления МКБ является коралловидный нефролитиаз, имеющий своеобразные патогенез и клиническую картину. Тщательное изучение этиологии, сложности патогенеза, особенностей клинического течения, сопровождающегося тяжелыми осложнениями, позволяют выделить коралловидный нефролитиаз в отдельную нозологическую форму. На протяжении последнего десятилетия частота коралловидного нефролитиаза в структуре МКБ составляет 4,5% всех форм МКБ [3].

#### **Морфологические и структурные изменения при коралловидном нефролитиазе в единственной почке**

К наиболее сложным клиническим ситуациям относятся пациенты, имеющие единственную либо единственно функционирующую почку. Термин «единственная почка» объединяет в себе пациентов, имеющих врожденную единственную почку, и лиц, перенесших нефрэктомия. Если проблема пиелонефрита при наличии обеих почек уже достаточно изучена, то воспалительному процессу в единственной почке посвящены единичные работы. Оставшаяся единственная почка часто функционально недостаточна, и в ней развиваются разные патологические процессы, в частности пиелонефрит, который характеризуется частым отсутствием острого начала, затяжным течением и частыми обострениями у больных с нарушенной уродинамикой.

Камнеобразование в оставшейся почке происходит у 10–52% больных, перенесших нефрэктомия вследствие МКБ [4]. По данным J.J.Franke (1998), МКБ выявляется у 23,8% больных с единственной почкой [5]. А.В.Люлько (1992), М.Н.Gault и соавт. (2000) установили, что у больных, перенесших нефрэктомия, контралатеральная почка поражается патологическим процессом в 70% случаев, а единственная врожденная почка — в 47% случаев, из них у 41% больных с единственной почкой возникал нефролитиаз [6]. М.С.Cheung [7] установил, что почти у 50% больных в отдаленные сроки после нефрэктомии образуются камни в оставшейся почке, снижается ее функция, обостряется хронический пиелонефрит, возникает и прогрессирует почечная недостаточность. У больных с единственной почкой патологические процессы протекают в ней наиболее остро и интенсивно, чем у больных, имеющих обе почки. В эксперименте установлено, что при нефролитиазе в единственной почке наступают выраженные гемомикроциркуляторные изменения мало-

го круга кровообращения, характеризующиеся легочной гипертензией, повышением легочно-сосудистого сопротивления на фоне уменьшения легочного кровотока и несостоятельности миокарда правого желудочка.

Часто коралловидный нефролитиаз становится причиной глубоких и необратимых изменений почек, что может приводить к хронической почечной недостаточности и уменьшению продолжительности жизни больного. Обращает на себя внимание высокая летальность (15–30%) и частота рецидивирования камнеобразования (28–56%) при этой нозологии. Наиболее частыми причинами высокой летальности являются запоздалое оперативное вмешательство, тяжесть течения самого патологического процесса и его осложнений [1, 3].

Морфологически ткань почки при коралловидном нефролитиазе всегда имеет грубые изменения во всех отделах. Это объясняется тем, что образовавшийся каменный конгломерат нарушает отток мочи из всех чашечек, а присоединившийся пиелонефрит усугубляет изменение почечной ткани.

Количество больных с коралловидным камнем при единственной почке с интермиттирующей или терминальной стадией хронической почечной недостаточности в настоящее время значительно уменьшилось. Длительное консервативное лечение больным с коралловидным камнем в единственной почке противопоказано. Только своевременное оперативное лечение этих тяжелых больных может предотвратить снижение функциональной способности почки и продлить их жизнь.

#### **Классификация и современные методы диагностики коралловидного нефролитиаза при единственной почке**

Совершенствование диагностики нефролитиаза, появление современных методов его лечения в последние годы изменили структуру форм этого заболевания и направления терапии [8].

Коралловидные камни почек заполняют чашечно-лоханочную систему и отличаются друг от друга различной формой и конфигурацией. В НИИ урологии РФ была разработана прикладная классификация заболевания, в основу которой положены размер камня, его расположение, активность воспалительного процесса, степень расширения чашечно-лоханочной системы, функциональное состояние почки (КН-1, КН-2, КН-3, КН-4) [9]. Данная классификация удобна в клиническом плане и активно применяется на практике для выбора метода и тактики оперативного лечения.

С совершенствованием методов лечения коралловидного нефролитиаза значительно вырос интерес клиницистов к методам ранней и высокоинформативной диагностики. Традиционные методы диагностики, такие как ультразвуковое исследование, обзорная и внутривенная урография, компьютерная томография, не позволяют врачу в полной мере оценить физические параметры коралловидного камня.

На сегодняшний день основное место в диагностике коралловидного нефролитиаза занимают лучевые методы

исследования, такие как мультиспиральная компьютерная томография, трехмерное ультразвуковое исследование (3D УЗИ), которые являются наиболее распространенными и информативными и открывают принципиально новые возможности в диагностике коралловидного нефролитиаза. Основными особенностями этих методик являются объективность, высокая разрешающая способность, возможность создания трехмерного виртуального изображения органа. Помимо информации о мочевых путях (виртуальная эндоскопия) эти методики позволяют получить сведения о количестве камней, размере камня в различных плоскостях, структурной плотности камня (денситометрия), измеряемой по шкале Хаунсфилда (HU), о состоянии окружающих органов и тканей и в дальнейшем — полностью отказаться от рутинных и инвазивных методов исследований. Детальное изучение структурной плотности камня и его пространственного строения актуальны для определения показаний к чрескожным рентгенэндоскопическим операциям при коралловидных камнях.

При помощи динамической нефросцинтиграфии удается установить функциональное состояние единственной почки, парциальные нарушения почечной паренхимы, по уровню накопления и выделению радиоактивного препарата судят о секреторной и эвакуаторной функции почек [10, 11].

### **Основные методы лечения больных коралловидным нефролитиазом**

При выборе оперативного лечения больных коралловидным нефролитиазом единственной почки должны быть определены показания, основными принципами которых являются безопасность, радикальность и эффективность [12, 13].

До 80-х гг. XX в. основным методом удаления коралловидного камня было открытое оперативное вмешательство в различных вариантах. Однако число осложнений после открытых хирургических вмешательств до настоящего времени остается высоким и не имеет тенденции к снижению. Хорошо известен факт, что при проведении открытого оперативного вмешательства стремление к удалению всех камней из чашечно-лоханочной системы почки не всегда оправдано, так как операция может осложниться кровотечением и, как следствие, нефрэктомией.

Проблема лечения больных коралловидным нефролитиазом крайне актуальна и вызывает активную дискуссию [1–3, 10, 14, 15]. По мнению ведущих отечественных и зарубежных авторов, основными способами лечения коралловидного нефролитиаза являются хирургические: чрескожная перкутанная нефролитотомия (ЧПНЛТ), включающая в себя чрескожную перкутанную нефролитотрипсию и нефролитоэкстракцию, дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ), — и комбинированные методы лечения (так называемая сэндвич-терапия) [2, 15, 16]. Консервативное лечение коралловидного нефролитиаза при единственной или единственно функционирующей почке противопоказано.

На начальных стадиях заболевания при КН-1 и КН-2 первенство стало принадлежать так называемым малоинвазивным вмешательствам — ДУВЛ и ЧПНЛТ.

Однако в особо сложных случаях — при полном коралловидном камне, снижении функции почки более 60% и

наличии острого воспалительного процесса — открытое оперативное вмешательство предлагалось как метод выбора [2, 14, 15]. Выбор способа удаления коралловидного камня, особенно при единственной либо единственно функционирующей почке, не всегда однозначен. На адекватный выбор тактики лечения влияет ряд факторов: правильная оценка не только общего состояния больного, но и функциональной способности пораженной почки. Выбрать наименее травматичное пособие при коралловидном нефролитиазе — одна из самых сложных задач в урологической практике.

За последние десятилетия в клиническую практику внедрены новые методы диагностики, усовершенствованы методы оперативного вмешательства при коралловидных камнях почек, разработаны и расширены показания к ЧПНЛТ и ДУВЛ. Внедрение новых технологий в урологии коренным образом изменило подход к выбору метода оперативного лечения.

Об успешном применении ЧПНЛТ, как моно-, так и сэндвич-терапии, при коралловидном нефролитиазе сообщают также Ю.Г.Аляев и соавт. [17], указывая, что у 78,1% пациентов основным видом вмешательства была одноэтапная операция, а у 21,9% больных ЧПНЛТ была выполнена как первый этап лечения.

С разработкой методов перкутанной хирургии и ДУВЛ появились новые возможности решения вопроса о методе выбора лечения коралловидного нефролитиаза в каждом конкретном случае. ДУВЛ в виде монотерапии при коралловидных камнях зависит от исходных размеров конкремента, с увеличением которых эффективность ДУВЛ снижается, возрастает число осложнений воспалительного характера, вероятность образования «каменных дорожек» в мочеточнике и необходимость в дополнительных рентгеноурологических методах лечения, что ограничивает применение ДУВЛ как монотерапии в лечении коралловидного нефролитиаза при единственной почке.

Оперативное лечение больных коралловидным нефролитиазом с внедрением новых технологий достигло значительных успехов. Совершенство рентгенологических, радиоизотопных, ультразвуковых методов исследования, компьютерная томография, доплерография позволили разработать классификацию лечения коралловидного нефролитиаза с учетом размера и конфигурации камня, нарушения функции почек: КН-1, КН-2, КН-3, КН-4. В настоящее время в стадии КН-1, КН-2, когда функция почек снижена соответственно до 0–20% и 20–50%, широко применяются ЧПНЛТ и ДУВЛ — комбинированное лечение, так называемая сэндвич-терапия [18].

А.Г.Мартов и Н.А.Лопаткин [16] пришли к заключению, что комбинированное применение ЧПНЛТ и ДУВЛ повышает эффективность лечения коралловидного нефролитиаза. В большинстве случаев потребовалось одно перкутанное вмешательство (71,9%), а в 20,6% случаях выполнена сэндвич-терапия.

Открытое оперативное вмешательство в наше время не утратило своей клинической значимости и выполняется лишь в особо сложных случаях (полный коралловидный камень, выраженное снижение функции почек и наличие острого гнойного воспалительного процесса) [10, 19]. По данным ме-



дицинских центров Европы, необходимость открытого оперативного вмешательства составляет 1–5,4%.

### **Место чрескожных рентгенэндоскопических операций в лечении больных с коралловидным нефролитиазом**

ЧПНЛТ остается основным методом лечения больных с коралловидными конкрементами. Первое перкутанное оперативное вмешательство на почке было выполнено I.Fernstrom и V.Johansson в 1976 г. Уже к началу 80-х гг. XX в. эта операция получила широкое распространение благодаря применению эндоскопического оборудования, контактных литотрипторов.

Совершенствование эндоскопической и рентгенологической техники открыло новые горизонты в диагностике и лечении МКБ и положило начало методу, ставшему в настоящее время «золотым стандартом»: чрескожной пункционной нефролитотомии.

В дальнейшем метод получил свое развитие: процедура стала проводиться под рентгентелевизионным и ультразвуковым контролем, была разработана методика создания и расширения чрескожного пункционного доступа, созданы новые способы разрушения и удаления конкрементов. На сегодняшний день ЧПНЛТ является методом избавления пациентов от множественных или коралловидных камней почек, а также методом выбора в лечении больных с коралловидным нефролитиазом при единственной почке.

Чрескожная хирургия камней почек и мочеточников является альтернативой традиционному оперативному вмешательству. Преимущества такого хирургического вмешательства — естественная фиксация почки, минимальная травма паренхимы, отсутствие повреждения нервных волокон. Операция может быть в любой момент прекращена и возобновлена в другое время, в частности при поиске новых конкрементов.

К настоящему времени ЧПНЛТ, как малоинвазивный метод, применяется в урологической практике у больных с МКБ для удаления крупных и коралловидных камней почек, камней нижних чашечек, камней дивертикулов чашечек, а также у больных с отягощенным соматическим статусом, которым невозможно выполнить открытую операцию [20]. По мнению Н.А.Лопаткина и Э.К.Яненко (2000), в лечении коралловидного нефролитиаза ЧПНЛТ занимает особое место. Как подчеркивают авторы, метод широко внедрен в практику, легко переносится больными, имеет небольшое количество осложнений, сокращает срок нетрудоспособности [21]. А.Г.Мартов и соавт. (1994) полагают, что показания к ЧПНЛТ расширяются при коралловидном нефролитиазе в стадии КН-I, КН-II, когда нет обострения пиелонефрита, а функция почки не снижена более чем на 50% [22].

Суть метода ЧПНЛТ заключается в создании пункционного антеградного (чрескожного) доступа к камню почки, установке нефроскопа с последующим выполнением различных эндоренальных манипуляций, направленных на разрушение камня и удаление его осколков. Контактное разрушение коралловидного камня осуществляется пневматическим, ультразвуковым, электрогидравлическим источником с последующей литоэкстракцией мелких фраг-

ментов. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки. Комбинированный метод (пневматический и ультразвуковой), по данным некоторых авторов, более предпочтителен. Завершающим этапом операции, как правило, является дренирование почки нефростомическим дренажом.

Чрескожные рентгенэндоскопические операции осуществляются в один, два или несколько этапов. При одноэтапной чрескожной рентгенэндоскопической операции создание чрескожного пункционного хода и удаление камня совершается одновременно. При двухэтапной операции сначала проводится чрескожная пункционная нефростомия, а затем (примерно через 3–6 сут), используя сформировавшийся нефростомический ход, выполняют перкутанную нефролитотрипсию или нефролитоэкстракцию. Второй этап операции проводится также в том случае, когда во время первой ЧПНЛТ не были удалены все камни или остались осколки конкремента (операция «second look»). В таких случаях возможны третий и последующие этапы ЧПНЛТ. Показания к выбору одно- или двухэтапной чрескожной рентгенэндоскопической операции определяются индивидуально, в зависимости от характера и локализации конкремента, наличия у больного пиелонефрита, а также в случае возникновения осложнений во время проведения первого этапа операции.

Считается, что при выполнении ЧПНЛТ у больных с коралловидными камнями трансрентальный доступ осуществляется через ту чашечку, которая позволяет получить доступ к основной «массе камня» и дает возможность удалить максимальное количество его фрагментов.

Вопросы о показаниях и противопоказаниях к чрескожному лечению коралловидного нефролитиаза до сих пор вызывают широкую дискуссию несмотря на то, что еще J.Segura и соавт. [23], проанализировав результаты ЧПНЛТ у 1000 больных, отметили 98% эффективности такого лечения. Некоторые авторы считают, что эффективность ЧПНЛТ при коралловидном нефролитиазе значительно ниже и составляет 70–80%.

Применение интраоперационных датчиков и доплеровской ультразвуковой аппаратуры во время открытых оперативных вмешательств на почках существенно помогает в поиске трудноудаляемых конкрементов, а также способствует выбору бескровной зоны для проведения нефротомии, что позволяет отказаться от пережатия почечной артерии и холодовой ишемии почки.

Нередко, в связи с положением больного на животе, выполнение ЧПНЛТ становится затруднительным ввиду наличия у пациентов ожирения, сопутствующих заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы. Это усугубляется рядом недостатков стандартной укладки больного на операционном столе в положении на животе: необходимостью выполнения цистоскопии с катетеризацией почки перед операцией, что в последующем требует перекалывания находящегося в наркозе пациента из положения на спине в положение на животе; вентиляционно-перфузионными нарушениями, связанными с ограничением подвижности дыхательных мышц; нередко невозможностью самой укладки пациента на животе из-за выраженного искривления позвоночника; трудностью интубации находящегося под спинномозговой анестезией пациента; серьезной лучевой нагрузкой на уролога, руки которо-

го постоянно находятся под рентгеновским излучением [24]. В этой связи разработана методика чрескожного удаления камней почек в положении больного на спине (так называемая supine position) [25, 26].

К преимуществам метода ЧПНЛТ на спине относятся удовлетворительные вентиляционные и гемодинамические показатели, отсутствие необходимости перемещения больного из положения на спине в положение на животе, удобство положения больного на операционном столе, возможность одномоментного выполнения чрескожного и трансуретрального доступа к почке, одновременного удаления камней почки и мочеточника, в том числе у пациентов с наличием илеумкондуита, исходным нефростомическим дренажом.

### **Осложнения чрескожных рентгенэндоскопических операций**

Несмотря на высокую эффективность и малую инвазивность чрескожных рентгенэндоскопических операций, в литературе описаны различные осложнения этого метода, которые зависят от многих факторов: размера и локализации конкрементов, наличия или отсутствия инфекции мочевых путей, ангиоархитектоники сосудов почек, опыта хирурга, технического обеспечения и других факторов. Наиболее часто встречаются следующие осложнения: интраоперационные — кровотечения и перфорация мочевых путей; послеоперационные — обострение пиелонефрита и отхождение нефростомических дренажей [27].

Почечное кровотечение является наиболее серьезным осложнением чрескожной рентгенэндоскопической операции. По мнению А.В. Joel, J. Rubenstein (2004), развитие интраоперационных кровотечений зависит от количества пункций почки [28]. По данным Р. Cortellini (1997), среди 2200 больных, подвергшихся ЧПНЛТ, у 17 (0,8%) возникали кровотечения, при которых потребовались ангиография и эмболизация [29]. С помощью ангиографии у 7 больных выявлены артериовенозные фистулы, у 4 — псевдоаневризма, у 2 — фистула и псевдоаневризма и у 2 больных — повреждения почечных сосудов. Эмболизация выполнена 15 пациентам, 2 больным произведена резекция почки. У больных с инфекцией мочевых путей и инфицированными камнями воспалительные осложнения встречаются значительно чаще, и таким больным рекомендуется проводить антибактериальное лечение до операции, интраоперационно и после операции.

Таким образом, на современном этапе развития медицины в лечении МКБ имеются два основных направления. Одно из них включает различные хирургические методы удаления мочевых камней (ДУВЛ, ЧПНЛТ), пиелолитотомия, нефролитотомия, уретеролитотомия) — это симптоматическое лечение больных МКБ, при котором этиологическое лечение данного заболевания не проводится. Однако становится очевидным, что современные оперативные вмешательства являются лишь этапом в лечении больных с МКБ, поэтому второе направление включает методы лечения самого нефролитиаза во всем многообразии его сложного патогенеза и этиологических факторов.

До настоящего времени остается немало вопросов, требующих дальнейшего разрешения. Сложными остаются

вопросы выбора лечебной тактики при коралловидных конкрементах единственной почки и определения показаний к тому или иному виду оперативного лечения.

### **Литература**

1. Яненко Э.К. Коралловидный нефролитиаз: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1980.
2. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000. 384 с.
3. Дзеранов Н.К., Яненко Э.К. Оперативное лечение коралловидного нефролитиаза // Урология. 2004. №1. С.34–38.
4. Шаплыгин Л.В., Баглай Г.В., Монаков А.А. и др. Осложнения пункционной нефростомии // Матер. Пленума правления Российского общества урологов. М., 2003. С.340–341.
5. Franke J.J., Smith J.A. Surgery of the ureter // Campbell's Urology / Ed. by P.C. Walsh, A.B. Retik. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders and Co, 1998. P. 3062–3082.
6. Gault M.H., Chaf L. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998 // J Urol. 2000. V.164 (2). P.302–307.
7. Adkins K.L., Chang S.S., Cookson M.S., Smith J.A. Jr. Partial nephrectomy safely preserves renal function in patients with solitary kidney // J Urol. 2003. V.169 (1). P.79–81.
8. Дзеранов Н.К., Москаленко С.А., Волков И.Н. Выбор метода лечения камней мочеточника в зависимости от степени выраженности нарушений сократительной способности верхних мочевых путей: Пособие для врачей. М., 1999. 15 с.
9. Руководство по урологии: В 3 т. / Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: Медицина, 1998. Т.2. 765 с.
10. Яненко Э.К., Хурцев К.В., Макарова Т.И. Классификация коралловидного нефролитиаза и алгоритм лечебной тактики // Матер. 4-го Всесоюзного съезда урологов: Тезисы докладов. М., 1990. С.600–601.
11. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. М.: Оверлей, 2007. 296 с.
12. Дзеранов Н.К., Бешлиев Д.А., Обухова Т.В., Иволгин В.А. Функциональное состояние почек по данным динамической нефросцинтиграфии в отдаленный период после дистанционной литотрипсии // Урол. и нефрол. 1998. №5. С.36–40.
13. Яненко Э.К., Мартов А.Г., Дзеранов Н.К. Лечение больных коралловидным нефролитиазом с использованием новых технологий // Матер. 11-го съезда урологов России. М., 2007. С.339–335.
14. Gerber G.S. Combination therapy in the treatment of patients with staghorn calculi // Tech Urol. 1999. V.5 (3). P.155–158.
15. Александров В.П. Мочекаменная болезнь: лечение и профилактика. СПб: Невский проспект, 2002. 128 с.
16. Türk C., Knoll T., Petrik A. et al. Guidelines on urolithiasis. EAU, 2011.
17. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г. Эффективность и перспективы современной эндоурологии // Матер. 10-го Российского съезда урологов. М., 2002. С.656–684.
18. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Газимиев М.А. Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения. М., 2006. 235 с.
19. Lingeman J.E. Lithotripsy and surgery // Seminars in Nephrology. 1996. V.16 (5). P.487–498.
20. Довлатян А.А. Хирургическое лечение осложненных форм коралловидного нефролитиаза // Урология. 2002. №4. С.23–27.
21. Koko A.H., Onuora V.C., Al-Turkey M.A. et al. Percutaneous nephrolithotomy for complete staghorn renal stones // Saudi J Kidney Dis Transpl. 2007. V.18 (1). P.47–53.

22. Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь // Рус. мед. журн. 2000. №3. С.117–120.
23. Мартов А.Г., Крендель Б.М., Гушин Б.Л. и др. Рентгенэндоскопическая хирургия коралловидных камней почки в сочетании с дистанционной литотрипсией // Актуальные вопросы урологии и оперативной нефрологии: Сб. научн. тр., посвященный 70-летию кафедры урологии. М., 1994. С.42–49
24. Ramakumar S., Segura J.W. Renal calculi. Percutaneous management // Urol Clin North Am. 2000. V.27 (4). P.617–622.
25. Ibarlusea G., Scoffone C.M., Cracco C.M. et al. Supine Valdivia and modified lithotomy position for simultaneous antegrade and retrograde endourological access // BJU Int. 2007. V.100 (1). P.233–236.
26. Мартов А.Г., Андронов А.С., Ермаков Д.В., Дутов С.В. Чрескожная нефролитотрипсия на спине // Саратовск. научн.-мед. журн. 2011. Т.7. №2. С.52–56.
27. Gofrit O.N., Shapiro A., Donchin Y. et al. Lateral decubitus position for percutaneous nephrolithotripsy in the morbidly obese or kyphotic patient // J Endourol. 2002. V.16 (6). P.383–386.
28. Зенков С.С., А.Г.Мартов. Ошибки, опасности, осложнения перкутанной нефроуретеролитотомии и их профилактика // Урол. и нефрол. 1990. №1. С.31–37.
29. Joel A.B., Rubenstein J.N., Hsieh M.H. et al. Failed percutaneous balloon dilation for renal access: incidence and risk factors // Urology. 2005. V.66 (1). P.29–32.
30. Cortellini P., Frattini A., Ferretti S., Larosa M. Major complications of percutaneous nephrolithotripsy (PCNL). Analysis of our cases // Minerva Urol Nefrol. 1997. V.49 (4). P.203–206.

**Информация об авторах:**

Зенков Сергей Станиславович, кандидат медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ инновационных технологий в урологии кафедры урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 633-7814  
E-mail: szenkov@fromru.com

Неменова Анна Александровна, кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 10, корп. 12  
Телефон: (495) 633-7814  
E-mail: anna.nemenova@mail.ru

Берестенников Кирилл Александрович, кандидат медицинских наук, врач-уролог урологического отделения Городской клинической больницы № 1 им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 10, корп. 12  
Телефон: (495) 633-7814  
E-mail: berestennikov-k@rambler.ru

**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
<b>Костенко Елена Владимировна</b>	Научное обоснование эффективности медико-социальной реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы в условиях специализированного амбулаторно-поликлинического учреждения	14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение; 14.01.11 – нервные болезни
<i>Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научные консультанты – чл.-кор. РАМН, проф. Н.В.Полунина; акад. РАМН, проф. Е.И.Гусев. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.06 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		
<b>Иванова Екатерина Викторовна</b>	Современные методы энтероскопии в диагностике и лечении заболеваний тощей и подвздошной кишки	14.01.17 – хирургия
<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. Е.Д.Федоров. Защита состоится на заседании диссертационного совета Д 208.072.03 (117997, Москва, ул. Островитянова, 1; тел. для справок: (495) 434-8464).</i>		

# Эффективность применения озонотерапии в комплексном лечении ятрогенных пульпитов

И.А.Никольская<sup>1</sup>, И.С.Копецкий<sup>1</sup>, А.Г.Волков<sup>2</sup>, Н.Ж.Дикопова<sup>2</sup>, В.В.Носов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра терапевтической стоматологии стоматологического факультета, Москва (зав. кафедрой — доц. И.С.Копецкий);

<sup>2</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, кафедра гериатрической стоматологии стоматологического факультета (зав. кафедрой — проф. Е.А.Волков);

<sup>3</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (и.о. главного врача — доц. О.Б.Ненадова)

В настоящее время ведутся активные исследования по применению различных биоматериалов и специальных способов воздействия на ткани, позволяющих комплексно в процессе лечения оказывать благотворное влияние на метаболические и регенераторные процессы в тканях пульпы. Повышение качества лечения обратимых форм пульпита путем сочетанного применения озонотерапии и метода прямого покрытия пульпы материалами на основе гидроксида кальция обусловлено сохранением жизнеспособности пульпы зуба и стимулированием ее регенераторной функции.  
Ключевые слова: биологический метод, озонотерапия, пульпа зуба

## Efficiency of Application of Ozone Therapy in Complex Treatment of Iatrogenic Pulpitis

I.A.Nikolskaya<sup>1</sup>, I.S.Kopetskiy<sup>1</sup>, A.G.Volkov<sup>2</sup>, N.J.Dikopova<sup>2</sup>, V.V.Nosov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Therapeutic Dentistry of Dentistry Faculty, Moscow (Head of the Department — Assoc. Prof. I.S.Kopetskiy);

<sup>2</sup>Moscow State Medical and Dentistry University named after A.I.Evdokimov, Department of Geriatric Dentistry of Dentistry Faculty (Head of the Department — Prof. E.A.Volkov);

<sup>3</sup>Moscow State Medical and Dentistry University named after A.I.Evdokimov, Center of Dentistry and Maxillofacial Surgery (Acting Chief Doctor — Assoc. Prof. O.B.Nenadova)

Currently actively conducted research on the application of various biomaterials and the development of special methods of influence on the tissues allow in complex in the treatment process to influence on the metabolic and regenerative processes in the pulp tissues. Improving the quality of the treatment of reversible pulpitis by application of ozone therapy in combination with the method of direct pulp capping with materials based on calcium hydroxide is aimed at preserving the viability and stimulation of the regenerative function of tooth pulp.  
Key words: biological method, ozone therapy, tooth pulp

Число пациентов с воспалительными заболеваниями пульпы в Российской Федерации, по данным различных авторов, неуклонно возрастает и составляет от 20,6

до 46,3% всех обратившихся за стоматологической помощью [1, 2].

При лечении обратимых форм пульпита, к которым можно отнести ятрогенный пульпит, наряду с применением препаратов для прямого покрытия пульпы, в комплекс лечебных мероприятий включают различные физические факторы, способствующие купированию воспаления и повышающие регенераторные возможности тканей [3].

В последние годы в стоматологии среди большого арсенала физиотерапевтических средств активно применяют озонотерапию. По мнению большинства исследователей,

### Для корреспонденции:

Никольская Ирина Андреевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-0500

E-mail: doknikolskaya@gmail.com

Статья поступила 18.09.2013, принята к печати 29.10.2013

озонотерапия — высокоэффективный немедикаментозный метод лечения, обладающий бактерицидным, противовирусным, фунгицидным, иммуномодулирующим, гипоксическим и дезинтоксикационным действием [4].

Механизм лечебного действия озонотерапии связан с высоким окислительно-восстановительным потенциалом озона, что обеспечивает с одной стороны дезинфицирующий эффект в отношении бактерий, вирусов и грибов, с другой — приводит к активизации метаболических процессов в тканях. Озон взаимодействует с белково-липидными комплексами мембран клеток и плазмы крови, что способствует преобразованию и синтезу биологически активных веществ, усилению активности иммунокомпетентных клеток, а также улучшению реологии и кислородтранспортной функции крови [5].

Предварительно проведенное экспериментальное исследование на кроликах показало, что при лечении ятрогенного пульпита в той группе, где в комплекс лечебных мероприятий было включено обдувание вскрытой пульпы озоно-воздушной смесью с последующей постановкой лечебной прокладки, раньше исчезали признаки воспаления в пульпе зуба, и происходило образование заместительного дентина в области дефекта [6, 7].

Таким образом, универсальность механизма действия озонотерапии — наличие противомикробного, противовоспалительного, иммуномодулирующего действия, способность влиять на процессы микроциркуляции и регенерации, отсутствие побочных эффектов — позволяет использовать данный вид воздействия при случайном вскрытии пульпы зуба в клинических условиях.

Цель исследования — оценка эффективности применения озонотерапии в экспериментальном исследовании и комплексном лечении пациентов с ятрогенными формами пульпитов.

### Пациенты и методы

Перед осуществлением клинической части работы было проведено экспериментальное исследование по моделированию ятрогенного пульпита кроликам породы советская шиншилла (32 особи) и дальнейшее изучение морфологических изменений в тканях зуба при использовании лечебных прокладок на основе гидроксиапатита и гидроксида кальция в комбинации с прямым воздействием озона. В результате исследования наилучшие показатели отмечены в группе животных, где использовали лечебную прокладку на основе гидроксиапатита (Остим-100) и гидроксида кальция (Calcipulpe) в комбинации с обдуванием вскрытой пульпы озоно-воздушной смесью в течение 1 мин [6]. Но так как материал Остим-100 не разрешен к внутрипульпарному использованию, было принято решение оценить эффективность применения препаратов гидроксида кальция в сочетании с озонотерапией.

Проведено лечение 12 пациентов (6 женщин, 6 мужчин) в возрасте от 20 до 50 лет. У данной группы больных при препарировании глубоких кариозных полостей по III классу по Блеку во фронтальной группе зубов произошло случайное вскрытие пульпы зуба. Характер жалоб пациентов соответствовал Международной классификации болезней

МКБ-10, K02.1 (кариес дентина). В зависимости от проводимого лечения больных разделили на две группы.

В 1-ю группу вошли 6 пациентов, при лечении которых в целях сохранения жизнеспособности пульпы при ее случайном вскрытии использовали озонотерапию, после чего проводили прямое покрытие пульпы материалом на основе гидроксида кальция (Calcipulpe — Calcium hydroxide paste, Septodont).

Для проведения озонотерапии применяли озоногенератор, разработанный на кафедре физиотерапии МГМСУ им. А.И.Евдокимова. В данном приборе в качестве источника озона служит аппарат ОКУФ-5м, позволяющий синтезировать озон с помощью ультрафиолетового излучения. Прибор снабжен компрессором для закачки и подачи озоно-воздушной смеси, системой отводящих и приводящих силиконовых трубок и стандартными сменными рабочими насадками Mini Tip фирмы Ultradent (США), которые использовали для проведения процедур. Производительность озоногенератора составляет 2 л/мин озоно-воздушной смеси с концентрацией озона 0,261 мг/м<sup>3</sup> [8].

Продолжительность обдувания вскрытой пульпы зуба озоно-воздушной смесью составляла 1 мин.

Во 2-й группе (6 пациентов) озонотерапию не назначали, но также проводили прямое покрытие пульпы материалом на основе гидроксида кальция (Calcipulpe — Calcium hydroxide paste, Septodont).

Завершающим этапом лечения в обеих группах была временная реставрация дефекта твердых тканей зуба с помощью светоотверждаемого компомера (Filtek Ultimate, 3М). Окончательную реставрацию проводили через 6 мес при отсутствии симптомов воспаления.

Пациентов обследовали через сутки после лечения, а также спустя 14 дней, 2, 6 и 12 мес. Стоматологический статус больных оценивали с помощью клинических и дополнительных методов исследования.

Обследование пациентов начинали с опроса, включавшего выяснение наличия или отсутствия жалоб, сопутствующей патологии. Затем проводили осмотр, зондирование и перкуссию зуба. При этом оценивали состояние коронковой части зуба, слизистой оболочки полости рта в исследуемой области, наличие или отсутствие перкуторной реакции. Дополнительные методы исследования включали электроодонтодиагностику (ЭОД), лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) и рентгенологическое обследование.

Для изучения состояния нервных элементов пульпы зуба использовали ЭОД, которую проводили на цифровом отечественном приборе «ИВН-01 Пульптест-Про». Данный аппарат позволяет выполнять ЭОД без ассистента, работает от сети переменного тока 220 В, не требует заземления, дает на выходе переменное импульсное напряжение. Частота следования импульсов составляет 50 Гц. Амплитудное значение тока измеряется и фиксируется в памяти аппарата.

Электроодонтодиагностику проводили на резцах с середины режущего края.

Для исследования микроциркуляции в пульпе зуба использовали отечественный прибор — лазерный анализатор кровотока «ЛАКК-02» (НПП «Лазма», Россия).

Лазерный анализатор кровотока включает блок управления, излучатель, фотоприемное устройство и кварцевый световодный зонд диаметром 3 мм и длиной 1,8 м. Зонд состоит из трех моноволокон. Одно волокно передает лазерное излучение из прибора к исследуемой ткани, по двум другим принимаются отраженные лазерные лучи и поступают в блок обработки анализатора. На выходе мощность лазерного излучения составляет 0,3 мВт. Глубина оптического зондирования не превышает 1 мм. Регистрируемый сигнал характеризует кровоток в микрососудах в объеме 1–1,5 мм<sup>3</sup> ткани. В среднем такой объем содержит  $3,4 \times 10^4$  эритроцитов.

Методика исследования. Пациент находится в стоматологическом кресле в положении сидя. Необходимые факторы обследования: отсутствие какого-либо воздействия на твердые ткани зубов, слизистую оболочку рта и десны (чистка зубов, прием жесткой пищи, использование жевательной резинки и т.д.) и психоэмоциональной нагрузки не менее чем за 1 ч до обследования. Перед регистрацией записи ЛДФ измеряют артериальное давление, которое может изменять достоверность полученных результатов. Перед исследованием микроциркуляции в пульпе зуба проводят аппаратную компенсацию уровня сигнала, обусловленного цветом зуба и влияющего на величину сигнала, получаемого непосредственно с пульпы. Для этого световод в черной эластичной насадке устанавливают в верхней трети коронки исследуемого зуба и получают биологический ноль в приборе методом автоматического вычитания.

Затем световодный зонд устанавливали перпендикулярно вестибулярной или щечной поверхности зуба в пришеечной области на 2 мм выше десневого края в зоне коронковой части пульпы. Эту установку проводили без выраженного давления на зуб во избежание реакции сосудов периодонта, тесно связанных с сосудистой системой пульпы зуба. Далее находили полезный сигнал колебаний кровотока в микроциркуляторном русле пульпы и регистрировали ЛДФ-грамму в течение 3–5 мин с последующей ее обработкой в автоматическом режиме.

Состояние микроциркуляции оценивали по показателю микроциркуляции ( $M$ ). Определяли также характеристику потока эритроцитов  $\sigma$  — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока. Соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости (флаксом) оценивали коэффициентом вариации  $Kv$  (%), характеризующим вазомоторную активность микрососудов. Кроме того, регистрировали показатели, характеризующие активный механизм модуляции кровотока: вазомоции —  $ALF/\sigma$  и сосудистый тонус —  $\sigma/ALF$ ; пассивный механизм модуляции: пульсовые флуктуации —  $ACF/\sigma$  и высокочастотные флуктуации —  $AHF/\sigma$ .

При рентгенологическом обследовании на основании данных прицельной дентальной рентгенографии и компьютерной визиографии оценивали состояние периапикальных тканей и степень проходимости корневых каналов. Рентгенологическое исследование проводили через 2, 6 и 12 мес.

### Результаты исследования и их обсуждение

Через сутки после проведенных лечебных мероприятий у больных 1-й группы, которым применяли озонотерапию, жа-

лобы отсутствовали. Показания ЭОД были в пределах 14–23 мкА. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствовали о развитии воспалительной гиперемии. Во всех исследуемых зубах отмечено повышение показателей микроциркуляции в среднем на 32% и среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока на 19% по сравнению с показателями интактных зубов.

Через две недели после лечения отмечено повышение электровозбудимости зубов до 8–17 мкА. Сохранялась гиперемия пульпы — показатель микроциркуляции был выше на 39%, чем в интактной пульпе, а среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока также было выше нормы на 22%.

Во 2-й группе, где в комплекс лечебных мероприятий озонотерапию не включали, на следующий день после лечения два пациента предъявляли жалобы на возникновение кратковременной боли (до 10 с) от холодной воды. У остальных больных жалобы отсутствовали. Электровозбудимость зубов была в диапазоне 18–27 мкА. Воспалительная гиперемия пульпы у четырех пациентов этой группы была более выражена, чем в 1-й. Уровень кровотока ( $M$ ) и его интенсивность ( $\sigma$ ) возросли в среднем на 41 и 26% соответственно по сравнению с интактными зубами. У одного из пациентов 2-й группы отмечено снижение показателей микроциркуляции на 62% и среднего квадратичного отклонения амплитуды колебаний кровотока — на 49%.

В группе пациентов, где озонотерапию не проводили, через две недели после лечения кратковременная болевая реакция на температурные раздражители сохранялась у двух больных. Электровозбудимость зубов у этих пациентов была в пределах 25–27 мкА. У остальных больных отмечали повышение электровозбудимости до 14–22 мкА. У четверых больных был более высокий уровень воспалительной гиперемии по сравнению с 1-й группой в эти же сроки. Показатель микроциркуляции был выше на 54%, а среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока — на 33% показателей интактных зубов. У одного из больных 2-й группы, наоборот, отмечено сохранение более низкого уровня микроциркуляции по сравнению с пульпой интактных зубов. Уровень кровотока и его интенсивность были ниже на 67 и 52% соответственно.

В отдаленные сроки (2, 6 и 12 мес) после лечения у всех больных 1-й группы жалобы отсутствовали. Электровозбудимость зубов была в пределах 2–12 мкА. Показатели ЛДФ через два месяца после лечения соответствовали показателям интактной пульпы. При рентгенологическом обследовании в отдаленные сроки после лечения не было обнаружено патологических изменений периапикальных тканей исследуемых зубов.

Во 2-й группе через 1,5 мес после лечения один из пациентов обратился с жалобами на боли от горячего и чувство тяжести в области пораженного зуба. Электровозбудимость была снижена до 75 мкА. ЛДФ показала отсутствие кровообращения в коронке зуба, что свидетельствовало о некрозе коронковой пульпы и необходимости проведения эндодонтического лечения.

Через два месяца после лечения другой пациент этой группы отмечал появление ноющих самопроизвольных болей с усилением от температурных раздражителей. Элек-

троодонтодиагностика показала, что электровозбудимость пульпы была снижена до 45 мкА. Данные лазерной доплеровской флоуметрии соответствовали высокой степени воспалительной гиперемии пульпы зуба. Уровень кровотока и его интенсивность были выше на 47 и 26% по сравнению с показателями кровообращения интактных зубов. В результате анализа клинических и дополнительных методов исследования было установлено, что в пульпе развился хронический воспалительный процесс с изменениями необратимого характера, требующий эндодонтического лечения.

У остальных пациентов 2-й группы в отдаленные сроки после лечения жалобы отсутствовали. Показатели электроодонтодиагностики были в диапазоне 11–18 мкА. ЛДФ свидетельствовала о стихании воспалительной реакции в пульпе и нормализации локального кровотока. При рентгенологическом исследовании патологических изменений в периапикальных тканях не обнаружено.

### Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что в группе пациентов, где при случайном вскрытии пульпы озонотерапию не применяли, возникли необратимые патологические изменения в пульпе зуба у двух из шести пациентов. Применение озонотерапии способствовало повышению качества лечения. В группе исследования, где использовали озонотерапию с последующим прямым покрытием пульпы материалом на основе гидроксида кальция (Calcipulpe — Calcium hydroxide paste, Septodont), во всех случаях была сохранена жизнеспособность пульпы при ее случайном вскрытии. У больных в 1-й группе наблюдения быстрее стихали и были менее выражены симптомы воспаления, о чем свидетельствовали данные электроодонтодиагностики и лазерной доплеровской флоуметрии. Результаты клинического применения озонотерапии при случайном вскрытии пульпы зуба полностью согласуются с результатами экспериментального исследования по изучению эффективности применения озонотерапии при лечении ятрогенного пульпита.

### Литература

- Лукиных Л.М., Шестопалова Л.В. Пульпит: клиника, диагностика и лечение. Н. Новгород, 2004. 87 с.
- Юдина Н.А., Азаренко В.И., Русак А.С. Лечение гиперемии пульпы, часть 2 // Стоматол. журн. 2009. №1. С.4–8.
- Ефанов О.И., Волков А.Г. Физические методы диагностики и лечения в эндодонтии // Клини. стоматол. 2005. №3. С.35.
- Azarpazhooh A., Limeback H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature // J Dent. 2008. V.36 (2). P.104–116.
- Seidler V., Linetskiy I., Hubalkova H. et al. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article // Prague Med Rep. 2008. V.109 (1). P.5–13.
- Никольская И.А., Копецкий И.С., Дубовая Т.К., Волков А.Г. Регенерация пульпы зуба при использовании материалов для ее прямого покрытия в сочетании с методом озонотерапии // Вестн. РГМУ. 2012. №5. С.57–61.
- Никольская И.А., Волков А.Г., Третьяков А.А. Исследование влияния озона в комплексном лечении ятрогенных форм пульпита биологическим методом в экспериментальных условиях // Вестн. РГМУ. Матер. 8-й Междунар. (17-й Всерос.) Пироговской науч. мед. конф. студентов и молодых ученых. 2013. С.118.
- Ефанов О.И., Волков А.Г., Дикопова Н.Ж., Третьяков А.А. Исследование антибактериальной активности озона in vitro: Сб. трудов 10-й Всерос. науч.-практ. конф. «Образование, наука и практика в стоматологии» по единой тематике «Стоматология и социально значимые заболевания», Москва, 11–13 февраля 2013 г. М., 2013. С.86.

### Информация об авторах:

Волков Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры гериатрической стоматологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

им. А.И.Евдокимова  
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 9а  
Телефон: (495) 611-4596  
E-mail: Parodont@inbox.ru

Дикопова Наталья Жоржевна, ассистент кафедры гериатрической стоматологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова  
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 9а  
Телефон: (495) 611-4596  
E-mail: GTSPG@mail.ru

Копецкий Игорь Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии стоматологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-0500  
E-mail: kopetski@rambler.ru

Носов Василий Васильевич, врач отделения физиотерапии Центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова  
Адрес: 127206, Москва, ул. Вучетича, 9а, стр. 1  
Телефон: (495) 611-4596  
E-mail: msmsu@msmsu.ru

# Цитологические критерии воздействия гипоксии при местных воспалительных процессах 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)

В условиях воспаления и гипоксии деструктивные процессы отмечают во всех клетках аэрогематического барьера, базальных мембранах и в интерстиции. Основой патологических процессов в клетках с коротким жизненным циклом и долгоживущих являются нарушения энергетического обмена в митохондриях. Структурно-функциональные особенности долгоживущих клеток способствуют большей устойчивости к кислородной недостаточности. Увеличение числа пойкилоцитов среди эритроцитов в альвеолярных капиллярах может служить одним из индикаторов местной гипоксии.

*Ключевые слова: воспаление, гипоксия, митохондрии, эритроциты*

## Cytologic Criteria of Hypoxia Influence in Local Inflammatory Processes in the Lung

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)

In the conditions of inflammation and hypoxia the destructive processes are noted in all cells of the air-blood barrier, basement membranes and in the interstitium. The basis of pathological processes in cells with short and long lives cycles are violations of the energy metabolism in mitochondria. Structural and functional characteristics of long-living cells promote the greater resistance to oxygen deficiency. The increase in the number of poikilocytes among red blood cells in the alveolar capillaries may serve as an indicator of local hypoxia.

*Key words: inflammation, hypoxia, mitochondria, erythrocytes*

Исследования в области нарушения кровообращения и последующего воздействия гипоксии — одна из основных задач фундаментальной и клинической медицины. Воспалительные хронические процессы в легких развиваются под воздействием множества факторов, в том числе от инородных частиц (включая нанометрового диапазона), поступающих в воздух при производственных процессах, плохой экологии, табакокурения, микрофлоры и т.д. [1, 2]. В результате этого возникают такие заболевания в легких, как пневмокониозы, хронические обструктивные болезни легких, астма, туберкулез [3].

При патологии легких основное внимание уделяется структуре и функции респираторных отделов — ацинусам, а в них — аэрогематическим барьерам (АГБ) альвеол. Процесс альтерации нарушает все структуры АГБ, включая сосуды микроциркуляторного русла, и изменяет их метаболизм [4].

Клеточный состав очагов воспаления весьма разнообразен, клетки различаются происхождением, продолжительностью жизни, размерами, структурой и функцией, особенностью регенерации и т.д.

Среди факторов, определяющих воспалительный процесс, важнейшее значение имеет сосудистая патология [5, 6]. Нарушение местного кровообращения в виде венозного полнокровия, явления стаза в кровеносных капиллярах, экссудации плазмы и лейкоцитов в интерстиций и альвеолы, замедления лимфооттока приводит к гипоксии ткани и ухудшению снабжения кислородом клеток, т.е. к клеточной гипоксии. Нормальное поступление кислорода в клетки необходимо для окислительного фосфорилирования и выработки энергии. Это особенно важно для фагоцитирующих и короткоживущих клеток [7].

Однако в связи с ограниченными возможностями световой микроскопии самые ранние начальные патологические

### Для корреспонденции:

Кругликов Герман Григорьевич, доктор биологических наук, профессор, главный 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) 434-4174  
E-mail: oett@rsmu.ru

Статья поступила 02.07.2013, принята к печати 29.10.2013



процессы изучены недостаточно. К ним относятся трансудация белков плазмы крови в альвеолярные полости и замещение ими сурфактантного комплекса, разрыхление и отек базальных мембран и интерстиция, деструкция митохондрий в клетках АГБ, отложение молодых коллагеновых фибрилл в АГБ барьере, развитие аутоиммунного защитного механизма и мерокриновая секреция цитокинов клетками очага воспаления.

Целью данного исследования было выявление начальной патологии в клетках при местном воздействии гипоксии методом электронной микроскопии, имеющим высокую разрешающую способность и являющимся фундаментом изучения современной патологии.

### Материалы и методы

Экспериментальное воспаление — пневмоконозы — моделировали на белых крысах введением через трахею в легкие в дозе 50 мг/мл мелкодисперсных образцов размером частиц 5 мкм и менее каменного угля, кварца, цеолита, лунного грунта, доставленного на землю советскими автоматическими станциями «Луна-16» и «Луна-20». Материалы забирали через 1–2, 5, 7, 14 сут; 1, 3, 5 мес от начала эксперимента в группах от 16 до 40 животных.

Препараты легких изучали методом световой микроскопии после окраски срезов гематоксилином и эозином для общей оценки патологического процесса и пикрофуксином для оценки интенсивности фиброза при увеличении 300.

Цитологический и ультраструктурный анализ проводили на полутонких срезах и методом электронной микроскопии. Материал для электронной микроскопии готовили по стандартной методике и заключали в эпоксидную смолу «Аралдит», срезы получали на ультрамикротоме LKB-3 (Швеция). Исследовали ультратонкие срезы на микроскопе HU-12 (Hitachi, Япония) при увеличении 4000–15 000.

### Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальный подход и моделирование пылевых болезней легких (пневмоконозов) позволяют изучать патологические процессы в динамике, от экссудативной фазы до фибрирования ткани, в том числе в АГБ. Интра-трахеальное введение в легкие пылевых частиц нарушает местное кровообращение, включаются все защитные механизмы, особенно фагоцитоз макрофагами разрушенных клеток и инородных частиц. Цитоплазма их может достигать гигантских размеров, например, при поглощении 10 эритроцитов и более. Фагоцитоз инородных частиц вызывает гипертрофию органелл и особенно лизосом, фаголизосом, которые заполняют всю цитоплазму. Процесс поглощения частиц требует много энергии, поэтому возле фаголизосом концентрируются митохондрии.

Процесс фагоцитоза остается незавершенным, фагоцит разрушается, следующий макрофаг вновь фагоцитирует, и так далее следует продолжение процесса. Гибель фагоцитов обусловлена отсутствием в лизосомах ферментов, способных переваривать минеральные частицы. В фагоцитах кислород, поступающий в клетки, стимулирует выработку активных форм, которые обладают бактерицидными свой-

ствами, но на инородные частицы (кварц, цеолиты, уголь, лунный грунт) они не действуют, более того, разрушают клетки. Прежде всего наступает деструкция митохондрий, они набухают, разрушаются кристы, матрикс просветляется (обедненный окислительными ферментами). Постепенно отечная жидкость заполняет органеллы, и они превращаются в вакуоли. Пылевые частицы обладают цитотоксичностью, макрофаги интенсивно разрушаются, поэтому восполнение их в очаге воспаления происходит не только дифференцировкой из моноцитов, но и путем митотического деления. Под влиянием гипоксии разрушаются короткоживущие клетки, в том числе редко встречающиеся тучные.

Клетки крови, сгущенная плазма переполняют микрососуды, вены, капилляры, и кровоток замедляется. В эндотелиальных клетках капилляров происходит концентрация немногочисленных органелл в зоне ядра, а в удлинённых отростках цитоплазмы — перемещение пиноцитозных пузырьков сквозь базальную мембрану в цитоплазму альвеолоцитов I типа. Цитоплазма альвеолоцитов I типа резко истончается, становится нитевидной, фенестрированной, местами прерывается, и базальная мембрана оголяется, т.е. возрастает проницаемость АГБ (рис. 1, а, б). В области таких дефектов на поверхности альвеол в отечной жидкости концентрируются электронноплотные зернистые массы белковой природы и фибриновые волокна с характерной поперечной исчерченностью. Выявление фибриновых волокон в альвеолярных полостях служит морфологическим признаком замещения сурфактантного комплекса высокомолекулярными белками плазмы крови, т.е. развития отека в газообменной структуре и нарушения газообмена, дефицита поступления кислорода в альвеолярные капилляры, развития гипоксии.

В альвеолоцитах I типа, сохранивших свою структуру, присутствовал и другой способ транспорта плазмы на альвеолярную поверхность, — образованием крупных пузырей на апикальной поверхности и последующим отрывом.

Альвеолоциты II типа также включены в защитные реакции дыхательной поверхности альвеол. В начале воспалительного процесса они интенсивно синтезируют и секретируют пластинчатые тельца на поверхность альвеолярной выстилки, где тельца раскручиваются и в виде мембран сурфактантного комплекса покоятся на жидкой гипофазе. Клетки II типа богаты крупными митохондриями, обеспечивающими энергией интенсивный синтез белковых мембран пластинчатых телец. Однако постепенно митохондрии теряют кристы, ферменты матрикса замещаются отечной жидкостью, которая также накапливается в цитоплазме, и происходит десквамация клеток (рис. 1, в, г). Сурфактант замещается трансудатом, нарушающим газообмен. Патологические процессы захватывают и другие клетки, например долгоживущие гладкомышечные клетки в стенках артериол. В цитоплазме гладких миоцитов можно наблюдать деструкцию части митохондрий и превращение их в вакуоли, заполненные отечной жидкостью. В цитоплазме отечная жидкость пропитывает миофиламенты, они разрыхляются, и промежутки между ними увеличиваются, что затрудняет сократительную функцию. Но митохондрии гладких миоцитов обладают значительной лабильностью, например, позволяют обеспечивать энергией процессы гипертрофии в мышечной оболочке артерий и в миометрии при беременности.

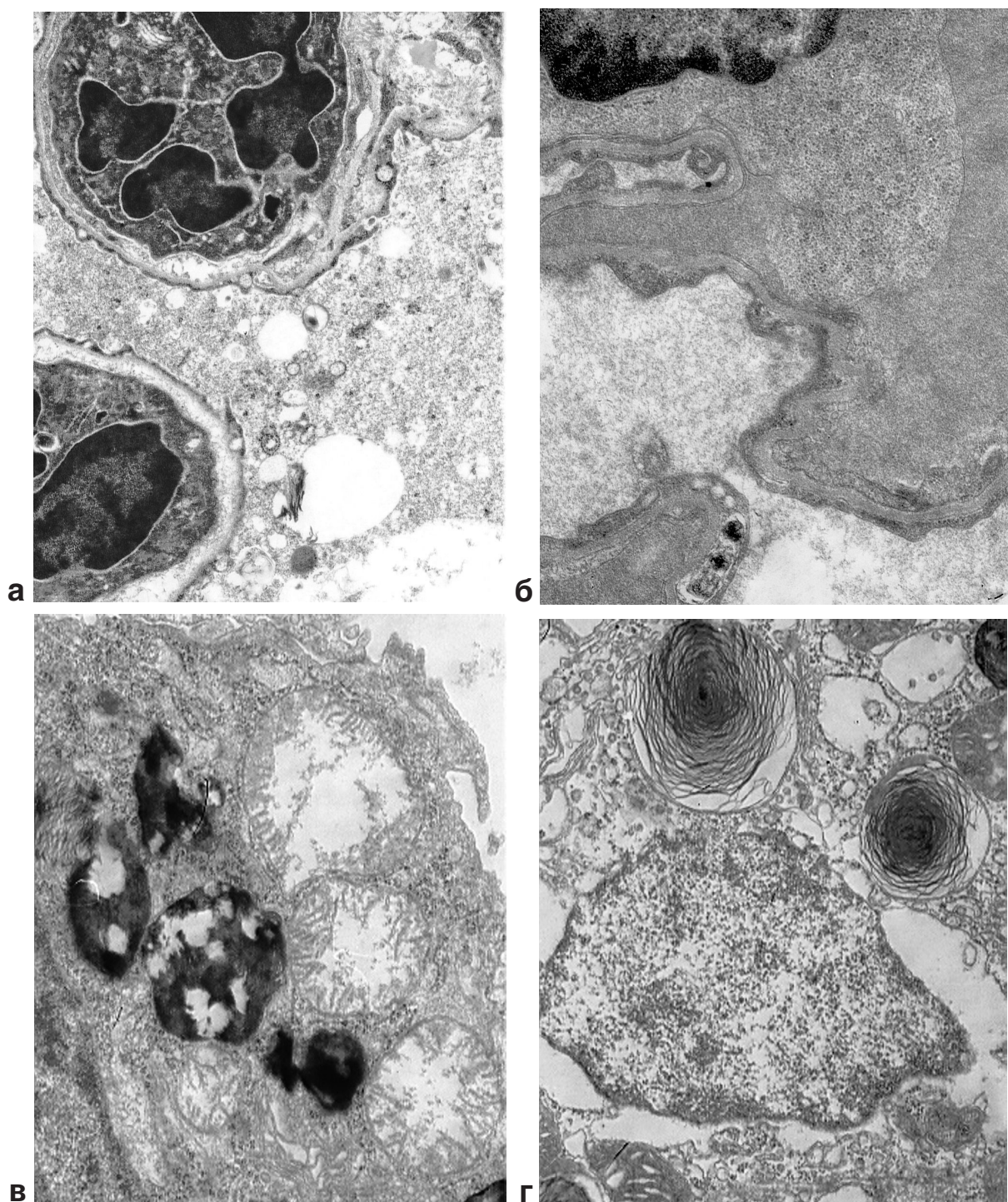


Рис. 1. Деструкция АГБ при гипоксии: а — полость альвеолы заполнена серозной жидкостью, деструкция альвеолоцитов I типа и эндотелия капилляров; б — интенсивный отек альвеол, вакуолизация альвеолоцита I типа; в — альвеолоцит II типа, отек митохондрий, разрушение крист, деструкция пластинчатых телец; г — альвеолоцит II типа, отек цитоплазмы; разрушение хроматина в ядре.

В условиях отека происходит утолщение базальных мембран АГБ под воздействием пропитывания серозной жидкостью и ухудшение транспорта кислорода в кровь и интерстиции.

Недостаток кислорода в очаге воспаления способствует разрушению фагоцитирующих макрофагов, выделению ими факторов активации фибробластов и фиброзированию ткани. Отложение коллагеновых волокон непосредственно в АГБ нарушает газообмен и усиливает местную гипоксию. Данный механизм лежит в основе последнего этапа патогенеза пневмокозиозов, а интенсивность указанных событий определяет тяжесть патологического процесса.

Снижение концентрации кислорода при гипоксии вызывает морфологические изменения также в эритроцитах, вышедших в межклеточное пространство и находящихся в капиллярах.

По периферии эритроцитов в результате выхода молекул гемоглобина образуются очень мелкие отверстия (рис. 2, а–г). Внутри сосудов часто встречаются сфероциты, пойкилоциты и плазмолеммы лизированных эритроцитов (тени). Увеличение числа пойкилоцитов

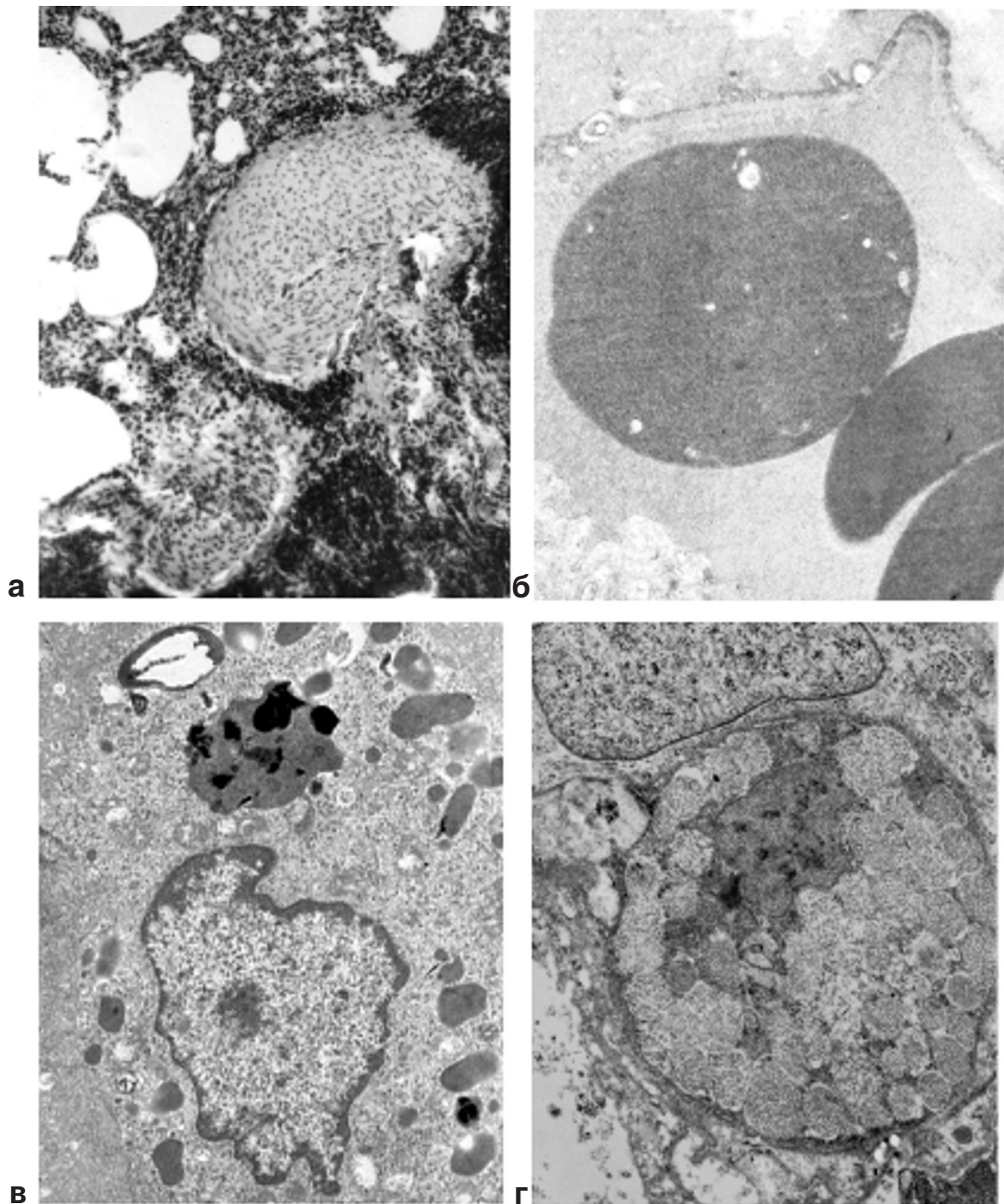


Рис. 2. Патология клеток в очаге воспаления и при гипоксии: а — резкая гипертрофия мышечной оболочки артерии; б — кровеносный капилляр АГБ, частичное разрушение эндотелия, в эритроците образование микрополостей под плазмолеммой; в — альвеолярный макрофаг, крупная фаголизосома с микрочастицами угля, множество мелких лизосом и митохондрий с разрушенными кристами и отеком; г — тучная клетка в процессе разрушения, опустошение специфических гранул, кариолизис.

в капиллярах в условиях замедления кровотока, стаза и сгущения плазмы может служить маркерным показателем дефицита поступления кислорода.

Действие гипоксии на клетки неоднозначно. Клетки, имеющие короткий клеточный цикл (одиночные, малого размера — лейкоциты, макрофаги, плазмоциты, эритроциты), страдают в большей степени по сравнению с долгоживущими клетками (гладкими миоцитами, эндотелием, альвеолоцитами I типа, нейронами и т.д.). Это свя-

зано с тем, что у короткоживущих клеток не происходит внутриклеточной регенерации органелл. Выполнив свою функцию (фагоцитоз, активацию фибробластов, секрецию антител и цитокинов), они погибают в результате апоптоза — физиологического процесса разрушения. Макрофаги, разрушающиеся под воздействием фагоцитированных частиц, стимулируют коллагеногенез фибробластами — это последний защитный механизм при деструктивных процессах [4].

Обновление популяции короткоживущих клеток происходит за счет новообразования в органах кроветворения. Клетки, живущие долгие годы, поддерживают свое постоянство (гомеостаз) внутриклеточной регенерацией на молекулярном уровне, а также развитым цитоскелетом, повышенным содержанием митохондрий и кальция, фиксацией к базальным мембранам, синхронностью функционирования как единой структуры, формируя сложные контакты, особенно щелевые [8]. Одним из основных критериев оценки структурно-функционального состояния клеток в условиях воспаления и гипоксии является ультраструктура митохондрий. Важный признак патологии митохондрий — снижение электронной плотности матрикса в связи с утратой окислительных ферментов, необходимых для выработки энергии. Другой критерий — это разрушение крист и сокращение их площади в сравнении с матриксом, чем меньше крист, тем меньше базирующихся на них элементарных частиц, в которых происходит синтез АТФ. Деструктивные митохондрии накапливают отечную жидкость и превращаются в вакуоли.

Эритроциты наиболее чувствительны среди клеток к недостатку кислорода, поэтому их патология может служить индикатором гипоксии. Исследования поверхности эритроцитов при токсической анемии методом сканирующей электронной микроскопии также выявили экзоцитоз молекул гемоглобина [9].

### Заключение

Энергия митохондрий поддерживает функционирование клеток в норме и при воспалении и гипоксии.

При фагоцитозе цитотоксических инородных частиц короткоживущими клетками (макрофагами и лейкоцитами) в них происходят патологические изменения и деструкция митохондрий, что вызывает апоптозное разрушение клеток. Красный костный мозг восполняет их потери по принципу обратной связи. Долгоживущие формы — эндотелий, альвеолоциты, гладкие миоциты, имеющие большие размеры, значительное число органелл, особенно митохондрий, функционирующие единой системой, — более адаптированы к клеточной гипоксии.

Необратимую патологию митохондрий характеризуют разрушение и снижение количества крист с элементарными частицами (субстрата синтеза АТФ), замещение матрикса бедной белками отечной жидкостью и формирование вакуолей, развитие внутриклеточного отека, гибель клеток.

Наличие макрофагов с фагоцитированными инородными частицами, но лишенных митохондрий, по-видимому, свидетельствует об окончании их жизненного цикла.

Повышение числа пойкилоцитов среди эритроцитов может служить еще одним объективным проявлением отрицательного влияния гипоксии. Однако такие эритроциты

не учитываются при гематологическом анализе, так как микродефекты лежат за пределами разрешающей способности светооптической микроскопии.

### Литература

1. Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. Екатеринбург, 2003. 139 с.
2. Величковский Б.Т., Кругликов Г.Г. Дискуссионные вопросы о влиянии частиц нанометрового диапазона на органы дыхания // Пульмонология. 2011. №3. С.5–8.
3. Чучалин А.Г. Актуальная пульмонология // Пульмонология. 1996. №3. С.7–10.
4. Кругликов Г.Г., Суслов В.Б., Лихачева Л.М. и др. Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких // Вестн. РГМУ. 2012. №6. С.58–62.
5. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003. V.23 (2). P.168–175.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клин. мед.* 2005. №9. С.10–16.
7. Кругликов Г.Г., Суслов В.Б., Эттингер А.П. Субклеточные механизмы развития воспалительных реакций // Вестн. РГМУ. 2011. №2. С.58–61.
8. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца. М.: Медицина, 1969. 171 с.
9. Arutjunov V.D., Batsura Ju.D., Gribova I.A., Kruglikov G.G. Scanning electron-microscopic and light-optic investigations of erythrocytes in toxic anaemia // *Br J Ind Med.* 1981. V.38 (1). P.72–75.

### Информация об авторах:

Суслов 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  
E-mail: suslov\_vb@mail.ru

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  
E-mail: likhachyova37@mail.ru

Странжа Наталья 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  
E-mail: stranza@mail.ru

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  
E-mail: oett@rsmu.ru

# Компьютерный прогноз взаимодействия низкомолекулярных органических соединений с белками-мишенями

П.В.Погодин<sup>1,2</sup>, А.А.Лагунин<sup>1</sup>, С.М.Иванов<sup>1</sup>, В.И.Конова<sup>1</sup>, Д.А.Филимонов<sup>1</sup>, В.В.Поройков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, отдел биоинформатики, лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств, Москва (зав. отделом — проф. В.В.Поройков);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра биохимии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. А.И.Арчаков)

Цель исследования — разработать специализированную версию компьютерной системы PASS — PASS Targets для компьютерного прогноза спектра взаимодействий химических соединений с белками-мишенями на основе информации из базы данных ChEMBLdb (версия 14). Данные о взаимодействии с белками-мишенями для 348 137 соединений были извлечены из базы данных ChEMBLdb и использованы для обучения PASS Targets. Средняя точность прогноза взаимодействия химических соединений с белками-мишенями, рассчитанная по методу скользящего контроля с исключением по одному, составила 98,1%. Разработанная нами компьютерная система PASS Targets может быть использована для прогнозирования взаимодействия с 3257 белками-мишенями, представляющими 8 основных классов белков-мишеней из 215 видов организмов.

*Ключевые слова:* SAR, PASS, спектр лиганд-белковых взаимодействий, компьютерный прогноз, фармакология *in silico*, белки-мишени, ChEMBLdb

## Computer Prediction of Low Molecular Organic Compounds Interaction with Protein-Targets

P.V.Pogodin<sup>1,2</sup>, A.A.Lagunin<sup>1</sup>, S.M.Ivanov<sup>1</sup>, V.I.Konova<sup>1</sup>, D.A.Filimonov<sup>1</sup>, V.V.Poroykov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of RAMS, Department of Bioinformatics, Laboratory of Structure-Function Based Drug Design, Moscow (Head of the Department — Prof. V.V.Poroykov);

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Biochemistry of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Acad. of RAMS, Prof. A.I.Archakov)

The purpose of the study is development of a specialized version of the computer system PASS — PASS Targets for computer-aided prediction of the spectra of interactions between chemical compounds and protein-targets based on ChEMBLdb database (14 version). Data on the interaction between 348 137 different compounds and protein-targets were extracted from ChEMBLdb and were used for PASS training. The average prediction accuracy calculated by leave-one-out cross-validation procedure is 98.1%. The developed computer system PASS Targets and be used to predict interaction with 3257 protein-targets representing eight major classes of protein-targets of 215 species.

*Key words:* SAR, PASS, spectrum of ligand-protein interactions, computer-aided prediction, *in silico* pharmacology, protein-targets, ChEMBLdb

**Н**есмотря на внедрение в фармацевтические исследования технологии высокопроизводительного экспери-

ментального скрининга (High Throughput Screening — HTS) [1] — автоматизированного тестирования взаимодействия химических соединений с определенными молекулярными мишенями *in vitro* [2] — в последние годы не наблюдается значительного роста количества введенных в медицинскую практику новых лекарственных средств [3]. Это можно объяснить тем, что тесты разработаны не для всех известных мишеней, а также тем, что стоимость проведения HTS растет пропорционально увеличению числа исследуемых мишеней. Поэтому в ходе HTS зачастую не выявляются многие взаимодействия, которые могут стать причиной как терапевтических, так и побочных эффектов.

### Для корреспонденции:

Погодин Павел Викторович, аспирант кафедры биохимии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, младший научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики Института биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН

Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8

Телефон: (499) 246-0920

E-mail: pogodinpv@gmail.com

Статья поступила 01.07.2013, принята к печати 29.10.2013

В настоящее время синтезировано и доступно для исследования более 60 млн [4] химических соединений, а количество виртуальных структур, т.е. структур, сгенерированных *in silico*, но еще не синтезированных, превысило 166 млрд [5]. Виртуальный скрининг позволяет оценить возможные взаимодействия разнообразных органических соединений с белками-мишенями, которые могут стать причиной как желательных — терапевтических, так и нежелательных — побочных эффектов, что дает возможность значительно уменьшить количество экспериментально тестируемых соединений и повысить эффективность поиска новых фармакологических веществ [6]. Кроме того, результаты прогноза спектра взаимодействий с мишенями для известных лекарственных препаратов могут быть использованы для уточнения механизмов их действия и поиска новых терапевтических областей применения [7].

Цель нашей работы — создание специализированной версии компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) — PASS Targets, предназначенной для компьютерной оценки взаимодействия органических соединений с белками-мишенями, представляющими все известные в настоящее время фармакологически значимые классы белков, на основе информации, представленной в базе данных ChEMBL. Поскольку во многих литературных источниках информация о типе действия химического соединения на мишень (ингибирование или стимуляция) отсутствует и, кроме того, данные, приведенные в различных источниках, нередко противоречивы, в PASS Targets, в отличие от канонической версии PASS, осуществляется прогнозирование взаимодействия с мишенями без учета типа действия соединения на мишень. Такой подход позволяет использовать больше экспериментальных данных при обучении программы и повысить надежность прогноза. В то же время прогнозирование наличия взаимодействия позволяет осуществить отбор химических соединений, подлежащих дальнейшему тестированию *in vitro*, что дает возможность уточнить тип действия.

Важным достоинством PASS Targets является использование при создании обучающей выборки единственного ресурса (ChEMBL), информация в котором проходит стандартизацию. Известно, что информация, содержащаяся в любой базе данных, требует дополнительной проверки на соответствие литературным источникам и отсутствие противоречий, и ChEMBL не является исключением [8]. Использование одного источника с уже проведенной стандартизацией описания белков-мишеней дает возможность сформировать четкие критерии и алгоритмы фильтрации данных, которые могут быть применены к новым версиям ChEMBL при отсутствии серьезных изменений в структуре хранения данных, что позволит в разумные сроки получать актуальную информацию и проводить переобучение программы PASS Targets.

### Материалы и методы

Наличие ссылок на литературные источники, стандартизация данных, разнообразие мишеней и соединений, а также возможность работы с локальной версией обусловили выбор базы данных ChEMBL. Конкурирующие ресурсы

не содержат аналогичного объема информации сопоставимого качества либо не обеспечивают свободный доступ к ней и гибкость использования [9, 10].

ChEMBL — регулярно пополняемая сотрудниками Европейского института биоинформатики (EBI) база данных со свободным доступом, содержащая информацию о структуре химических соединений и экспериментальные данные об их взаимодействии с фармакологическими мишенями [11]. Данные собирают из специализированных научных журналов, включая Journal of Medicinal Chemistry, Bioorganic and Medicinal Chemistry, Journal of Natural Products и др. Данные в ChEMBL структурированы, что позволяет проводить их автоматизированную обработку. Перед добавлением в базу данные проходят стандартизацию: структуры химических соединений проверяют на наличие ошибок и приводят к стандартной форме, для описания мишеней составляют подробную аннотацию, а также словарь синонимов и набор ссылок на смежные ресурсы. Мера взаимодействия, оцененная в эксперименте, приводится к стандартным величинам. Это позволяет исключить неполные и сомнительные данные и повысить удобство их дальнейшего использования для решения широкого круга исследовательских задач [12]. Мы использовали 14-ю версию ChEMBL (ChEMBL\_14), работающую под управлением MySQL [13], свободно распространяемой системы управления базами данных с открытым исходным кодом. Всего в базе данных ChEMBL\_14 содержится информация о структуре 1 222 539 химических соединений, биологическая активность которых была оценена с использованием 644 734 экспериментальных методик в отношении 9003 мишеней.

Для доступа, извлечения и сортировки информации нами были написаны специальные компьютерные программы — скрипты на языке программирования Hypertext Preprocessor (PHP). Мы осуществляли сортировку соединений на активные и неактивные в отношении определенной мишени по количественным характеристикам величины взаимодействия. В качестве меры оценки взаимодействия мы использовали величины  $IC_{50}$  (концентрация соединения, при котором достигается 50% ингибирование мишени) и  $K_i$  (константа ингибирования), а также их обратные логарифмы. Соединение считали активным, если значение  $IC_{50}$  или  $K_i$  были менее 10 мкМ.

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) — компьютерная программа, позволяющая выполнять прогноз спектров биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура–активность» в обучающей выборке. Структуры химических соединений обучающей выборки и веществ, для которых выполняется прогноз, должны отвечать следующим требованиям: молекулярная масса лежит в диапазоне от 50 до 1250 атомных единиц массы (а.е.м.), структура электронейтральна, однокомпонентна и содержит не менее трех атомов углерода.

В компьютерной программе PASS химическая структура соединений представлена в виде набора дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (Multilevel Neighborhoods of Atom — MNA), для анализа взаимосвязей «структура–активность» использован модифицированный

метод Байесовской статистики [14, 15], биологическая активность описана на качественном уровне (наличие/отсутствие).

При обучении PASS генерируется база знаний, содержащая информацию о взаимосвязях между структурой химических соединений и их действием на белки-мишени (Structure-Activity Relationships Base — SAR base), которая в дальнейшем используется для прогноза.

Результаты прогноза PASS Targets для каждой анализируемой молекулы содержат списки мишеней с оценками вероятности наличия взаимодействия —  $P_a$  и вероятности отсутствия взаимодействия —  $P_i$ .

В процессе обучения в программе PASS производится валидация точности прогноза по методу скользящего контроля с исключением по одному (Leave-One-Out Cross-Validation — LOO CV): из обучающей выборки поочередно исключается по одному соединению, для которого выполняется прогноз на основе данных об оставшихся в обучающей выборке соединениях. Процесс повторяется итеративно для всех соединений из обучающей выборки. Результаты сопоставляют с известными экспериментальными данными об активности, и на основе этого сравнения рассчитывается критерий оценки точности прогноза — инвариантная точность прогноза (Invariant Accuracy of Prediction — IAP). IAP численно соответствует вероятности того, что пара соединений (активное и неактивное), взятая из выборки случайным образом, будет правильно классифицирована программой (значение  $P_a$  для активного соединения будет выше, чем значение  $P_a$  для неактивного). Критерий оценки точности IAP также может быть рассчитан по методу двадцатикратной кросс-валидации (20-fold Cross Validation — 20-fCV).

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного обучения нами была получена специализированная версия компьютерной программы PASS — PASS Targets, позволяющая прогнозировать взаимодействия низкомолекулярных органических соединений с 3257 белковыми мишенями в организме человека (1635 мишеней), модельных животных (857 мишеней), инфекционных агентов (410 мишеней) и других организмов (355 ми-

шеней). SAR base, полученная в результате обучения PASS Targets, основана на анализе 348 137 структур уникальных соединений с известными взаимодействиями с мишенями. Точность прогноза, оцененная методом скользящего контроля с исключением по одному (LOO CV), составила в среднем 98,1%, медиана равна 99,1%. Точность прогноза, оцененная методом двадцатикратной кросс-валидации (20-fold CV), составила в среднем 97,9%, медиана равна 99,1%. Незначительная разница между точностью прогноза, рассчитанной по LOO CV и 20-fold CV, свидетельствует об устойчивости (робастности) построенных в PASS Targets зависимостей «структура–активность».

Нами была проведена группировка мишеней по классам белков и по видам организмов, в которых они встречаются (рис. 1, 2). Точность прогноза ( $IAP_{LOO CV}$ ) взаимодействий для различных групп организмов и классов мишеней варьирует в пределах 4,5% (рис. 3, 4).

В качестве иллюстрации возможностей PASS Targets в табл. 1 приведено сопоставление результатов прогноза взаимодействия с белками-мишенями для кардиоселективного бета-адреноблокатора — метопролола с известными данными. Структура метопролола была удалена из SAR base до выполнения прогноза. Согласно материалам DrugBank [16], метопролол взаимодействует с шестью белковыми мишенями: Beta-1 adrenergic receptor, Beta-2 adrenergic receptor, Cytochrome P450 2D6, Cytochrome P450 2C19, Solute carrier family 22 member 2, Multidrug resistance protein 1. Из табл. 1 видно, что взаимодействия с пятью из шести известных для метопролола мишеней были предсказаны верно. В соответствии с материалами интернет-ресурса по побочным эффектам SIDER 2 [17] наиболее частые побочные эффекты препарата, зарегистрированные в постмаркетинговых исследованиях, — это гипотензия (27,4% пациентов), брадикардия (1,5–15,9% пациентов), полная атриовентрикулярная блокада (4,7% пациентов), головокружение (1% пациентов). Перечисленные побочные эффекты могут быть обусловлены взаимодействием с уже известными белковыми мишенями, посредством которых происходит развитие терапевтического эффекта препарата (бета-адренорецепторы, а также белки-транспортеры и ферменты, метаболизирующие препарат). Согласно результатам прогноза, метопролол может взаимодействовать и с другими белковыми мишенями организма че-

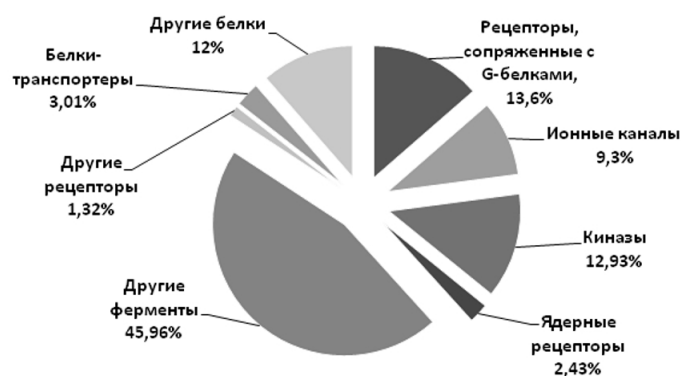


Рис. 1. Число мишеней в различных классах белков-мишеней, охарактеризованных в компьютерной системе PASS Targets.

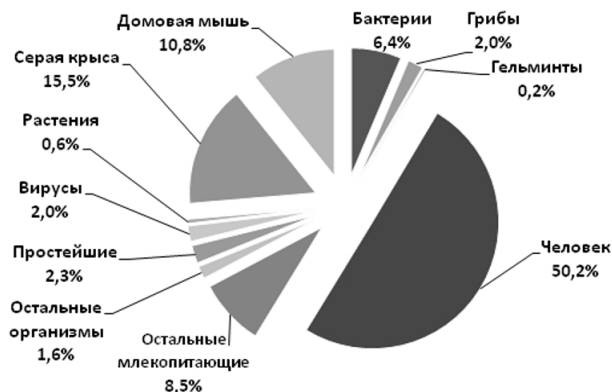


Рис. 2. Число белков-мишеней, охарактеризованных для различных групп и видов организмов, в компьютерной системе PASS Targets.

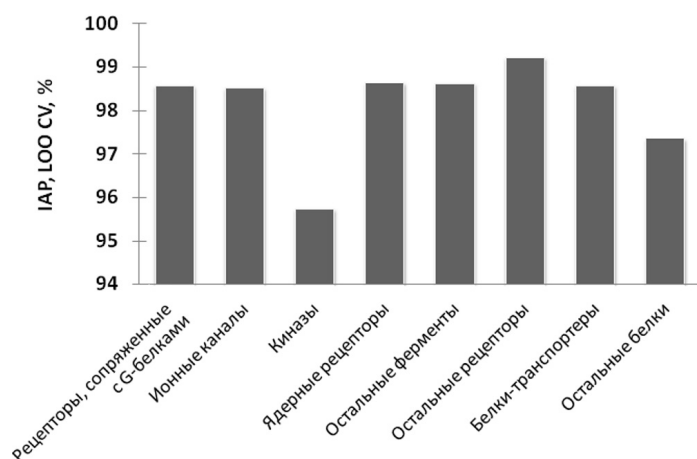


Рис. 3. Средняя точность прогноза с использованием компьютерной программы PASS Targets для белков-мишеней различных классов.

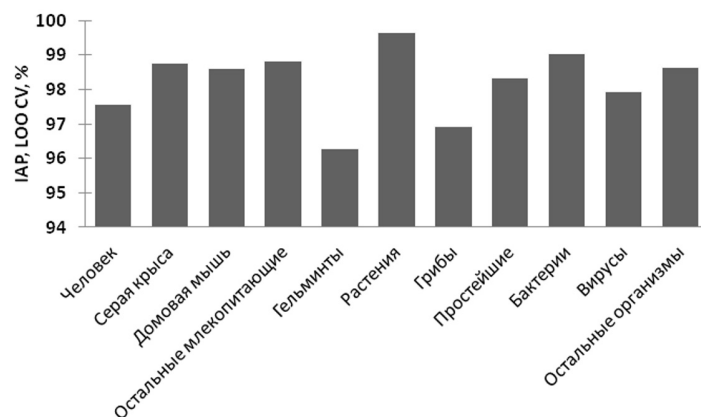


Рис. 4. Средняя точность прогноза компьютерной системы PASS Targets для белков-мишеней различных групп организмов.

Таблица 1. Спрогнозированный с помощью PASS Targets (порог  $P_a > 0,25$ ) спектр взаимодействий метопролола с белковыми мишенями человека и инфекционных агентов. Темным выделены взаимодействия, известные для метопролола (DrugBank) и спрогнозированные PASS Targets

$P_a$	$P_i$	Мишень
0,711	0,004	<i>Homo sapiens</i> / Solute carrier family 22 member 1
0,680	0,041	<i>Candida albicans</i> / Inositol phosphorylceramide synthase
0,626	0,077	<i>Homo sapiens</i> / Breast cancer type 1 susceptibility protein
0,617	0,007	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type VIII alpha subunit
0,569	0,006	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type III alpha subunit
0,554	0,005	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type I alpha subunit
0,521	0,207	<i>Homo sapiens</i> / Protein Mdm4
0,465	0,310	<i>Homo sapiens</i> / BRCA1-associated RING domain protein 1
0,413	0,002	<i>Homo sapiens</i> / Beta-2 adrenergic receptor
0,394	0,133	<i>Homo sapiens</i> / Lysophosphatidic acid receptor 5
0,373	0,010	<i>Homo sapiens</i> / Sodium channel protein type II alpha subunit
0,363	0,002	<i>Homo sapiens</i> / Beta-1 adrenergic receptor
0,353	0,235	<i>Homo sapiens</i> / NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3
0,333	0,221	<i>Tetrahymena thermophila</i> / Telomerase reverse transcriptase
0,293	0,026	<i>Homo sapiens</i> / Cytochrome P450 3A5
0,291	0,020	<i>Homo sapiens</i> / Toll-like receptor 4
0,285	0,085	<i>Homo sapiens</i> / Galectin-1
0,284	0,117	<i>Homo sapiens</i> / Perilipin-1
0,278	0,084	<i>Homo sapiens</i> / ADORA3 protein
0,273	0,022	<i>Homo sapiens</i> / Cytochrome P450 2D6
0,269	0,123	<i>Homo sapiens</i> / 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase ABHD5
0,251	0,005	<i>Homo sapiens</i> / P-glycoprotein 1(Multidrug resistance protein 1)

ловека (субъединицы натриевых каналов, Breast cancer type 1 susceptibility protein, Lysophosphatidic acid receptor 5 и т.д.), а значит, эти взаимодействия также могут вносить определенный вклад в развитие как терапевтических, так и побочных эффектов препарата. Кроме того, прогноз указывает на возможность взаимодействия метопролола с ферментами грибов (*Candida albicans*) и бактерий (*Tetrahymena thermophila*), что позволяет рекомендовать изучение противогрибковой и антибактериальной активности метопролола.

Чтобы оценить эффективность использования PASS Targets для виртуального скрининга органических соединений, мы смоделировали процедуру отбора соединений для тестирования случайным образом и с применением PASS Targets. В качестве исходной выборки соединений использовался набор из 50 000 разнообразных по химической структуре соединений фирмы ChemBridge (DiverseSet), в который были добавлены 447 соединений, взаимодействующих

с какой-либо из 10 наиболее часто встречаемых в DrugBank лекарственных мишеней (табл. 2). Из исходной выборки отбирали 1000 соединений (2% от общего количества). В первом случае — случайным образом, а во втором случае — согласно прогнозу PASS Targets отбирались соединения с наибольшими значениями  $P_a$  для взаимодействия с любой из приведенных в табл. 2 мишеней. В обоих случаях нами был произведен подсчет доли соединений с известной активностью, попавших в отобранную выборку. По результатам десятикратного случайного отбора в среднем отбиралось 9 известных активных соединений, что составляет 0,9% от 1000 отобранных соединений или 2% всех активных соединений в выборке. При использовании прогноза PASS Targets среди отобранных соединений оказалось 188 активных соединений, что составляет 19% от 1000 отобранных соединений и 43% всех активных соединений в выборке. Таким образом, использование про-



Таблица 2. Отобранные мишени и число взаимодействующих с ними лекарств из базы данных DrugBank

Число соединений	Мишень взаимодействия
49	Серотониновые 5HT-2а-рецепторы
49	$\alpha$ -1А-Адренорецепторы
45	Карбоангидраза 2
47	Циклин-зависимая киназа 2
50	Дофаминовые D2-рецепторы
48	Гистаминовые H1-рецепторы
50	МАРК-14
38	Мускариновые ацетилхолиновые M1-рецепторы
45	Циклооксигеназа-1
26	Трипсин 1

Таблица 3. Число подтвержденных взаимодействий, попавших в 1000 наиболее вероятных согласно прогнозу в отношении каждой мишени

Число подтвержденных взаимодействий, %	Мишень взаимодействия	IAP <sub>20-f CV</sub> , %
33	Серотониновые 5HT-2а-рецепторы	97,89
14	$\alpha$ -1А-Адренорецепторы	98,40
72	Карбоангидраза 2	99,34
74	Циклин-зависимая киназа 2	97,47
44	Дофаминовые D2-рецепторы	98,07
67	Гистаминовые H1-рецепторы	98,07
80	МАРК-14	97,89
50	Мускариновые ацетилхолиновые M1-рецепторы	97,32
40	Циклооксигеназа-1	97,99
77	Трипсин 1	99,36

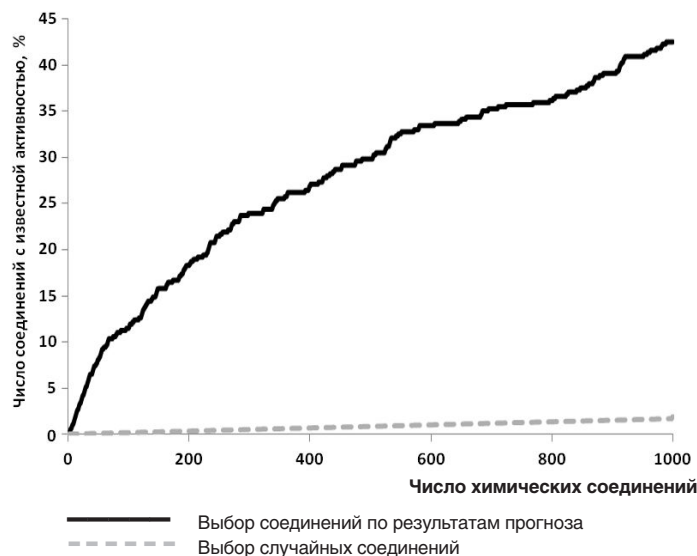


Рис. 5. Обогащение выборки достоверно активными соединениями в результате использования PASS Targets. Пунктирная прямая — расчетное среднее число активных соединений при случайном отборе выборок различного объема.

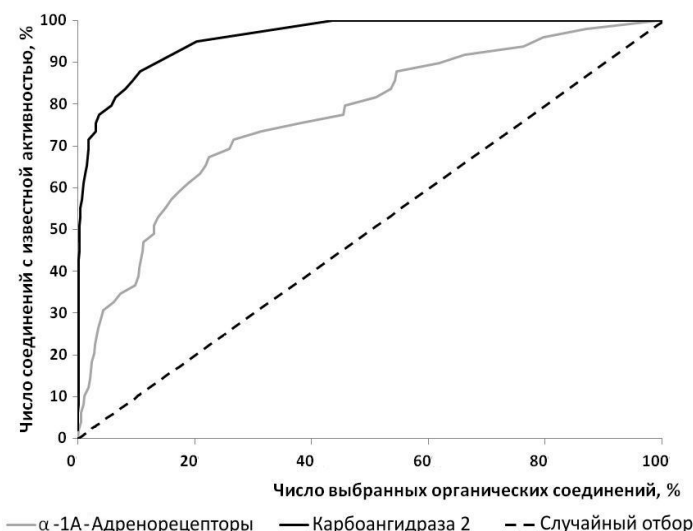


Рис. 6. Примеры кривых роста числа правильно выбранных лигандов согласно прогнозу и при случайном отборе.

гноза взаимодействия химических веществ с белковыми мишенями с применением PASS Targets позволило в 22 раза обогатить выборку соединениями с известной активностью по сравнению со случайным отбором (рис. 5).

На основе результатов проведенного виртуального скрининга был рассчитан процент лигандов, попадающих в первую тысячу отобранных соединений согласно значениям  $P_a$ , для каждой мишени по отдельности, чтобы подтвердить специфичность прогноза и возможность его использования для поисков химических соединений, взаимодействующих со строго определенной мишенью. Результаты представлены в табл. 3.

Для каждой из представленных в табл. 2 мишеней были построены графики, отражающие число выбранных известных лигандов согласно прогнозу и случайным образом. Кривые для двух мишеней, характеризующиеся максимальной (карбоангидраза 2) и минимальной ( $\alpha$ -1А-адренорецепторы) крутизной в сравнении со случайным отбором, приведены на рис. 6.

Так как точность прогноза в отношении каждой мишени (табл. 3, IAP<sub>20-f CV</sub>) находится на достаточно высоком уровне, анализ табл. 3 и рис. 6 позволяет утверждать, что значительный разброс в числах успешно отобранных со-

единений с известной активностью для разных мишеней в данном случае скорее характеризует тестовую выборку ChemBridge DiverseSet, чем качество модели. Используемая выборка, судя по всему, содержит в себе значительно больше соединений близких по структуре к лигандам  $\alpha$ -1а-адренорецепторов, чем соединений, схожих с лигандами других мишеней: карбоангидпазы 2, циклин-зависимой киназы 2, МАРК-14, трипсина 1 и т. д.

## Выводы

Результаты проведенной работы показывают, что PASS Targets, используя алгоритм компьютерной системы PASS и информацию из базы данных ChEMBLdb, позволяет со средней точностью в 98% прогнозировать взаимодействие низкомолекулярных органических соединений с различными типами белковых мишеней. Тем самым исследователям предоставляется возможность эффективного виртуального скрининга кандидатов для тестирования *in vitro*, что приведет к сокращению финан-

совых и временных затрат, повышению эффективности исследования. Результаты прогноза взаимодействия химических соединений с белками-мишенями также могут быть использованы для выявления неизвестных ранее механизмов действия известных лекарственных препаратов, объяснения побочных эффектов и поиска новых терапевтических приложений.

*Работа поддержана государственным контрактом № 14.512.11.0093.*

## Литература

- Hertzberg R.P., Pope A.J. High-throughput screening: new technology for the 21st century // *Curr Opin Chem Biol.* 2000. V.14 (4). P.445–451.
- Ekins S., Mestres J., Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond // *Br J Pharmacol.* 2007. V.152 (1). P.21–37.
- Paul S.M., Mytelka D.S., Dunwiddie C.T. et al. How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge // *Nat Rev Drug Discov.* 2010. V.9 (3). P.203–214.
- ChemNavigator [Official website]. URL: <http://www.chemnavigator.com> (accessed: 04.03.2013).
- Reymond J.L., Awale M. Exploring chemical space for drug discovery using the chemical universe database // *ACS Chem Neurosci.* 2012. V.3. P.649–657.
- Ekins S., Mestres J., Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond // *Br J Pharmacol.* 2007. V.152 (1). P.21–37.
- Lee H.S., Bae T., Lee J.H. et al. Rational drug repositioning guided by an integrated pharmacological network of protein, disease and drug // *BMC Syst Biol.* 2012. V.2. P.76–80.
- Kramer C., Kalliokoski T., Gedeck P., Vulpetti A. The Experimental Uncertainty of Heterogeneous Public Ki Data // *J Med Chem.* 2012. V.55. P.5165–5173.
- Thomson Reuters Integrity [Official website]. URL: <http://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/> (accessed: 04.03.2013).
- PubChem Compound [Electronic resource] // NCBI [Official website]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound> (accessed: 04.03.2013).
- ChEMBLdb [Electronic resource] // The European Bioinformatics Institute Part of the European Molecular Biology Laboratory [Official website]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/> (accessed: 04.03.2013).
- Gaulton A., Bellis L.J., Bento A.P. et al. ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery // *Nucleic Acids Res.* 2012. V.40. P.1100–1107.
- MySQL [Official website]. URL: <http://dev.mysql.com/> (accessed: 04.03.2013).
- Filimonov D.A., Poroikov V.V. *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening* / Ed. by A.Varnek and A.Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008. P.182–216.
- PASS online [Electronic resource] // PHARMAEXPERT predictive services [Official website]. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> (accessed: 04.03.2013).
- DrugBank [Official website]. URL: <http://www.drugbank.ca/> (accessed: 04.03.2013).
- SIDER 2 [Official website]. URL: <http://sideeffects.embl.de/> (accessed: 04.03.2013).

## Информация об авторах:

Лагунин Алексей Александрович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 255-3029  
E-mail: alexey.lagunin@ibmc.msk.ru

Иванов Сергей Михайлович, аспирант лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 246-0920  
E-mail: smivanov7@gmail.com

Коновар Варвара Игоревна, аспирант лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 255-3029  
E-mail: odnojnogoj@gmail.com

Филимонов Дмитрий Алексеевич, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств отдела биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 255-3029  
E-mail: dmitry.alekseevich.filimonov@gmail.com

Поройков Владимир Васильевич, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор кафедры биохимии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий отделом биоинформатики НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН  
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8  
Телефон: (499) 246-0920  
E-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

# Исследование влияния ванкомицина на слуховую функцию неполовозрелых животных

И.Н.Дьяконова<sup>3</sup>, И.В.Рахманова<sup>2</sup>, Д.С.Бурмистрова<sup>1</sup>, Ю.С.Ишанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра оториноларингологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — чл.-кор. РАМН, проф. М.Р.Богомилский);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии, Москва (зав. лабораторией — проф. И.В.Рахманова);

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра физиологии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Г.Камкин)

В исследовании двумя электрофизиологическими методами (регистрацией коротколатентных слуховых вызванных потенциалов и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения) оценивали слуховую функцию неполовозрелых кроликов на фоне введения терапевтических доз ванкомицина (15 мг/кг в сутки, 7 дней). Установлено повреждающее действие введенных доз препарата на периферический отдел слухового анализатора, которое при регистрации коротколатентных стволомозговых вызванных потенциалов проявилось в повышении порогов I пика и укорочении периферического времени проведения, при регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения — в снижении амплитуды вызванного акустического ответа на частоте 4 кГц и в изменении скорости созревания функционирования наружных волосковых клеток на частотах 2, 4 и 6 кГц.

**Ключевые слова:** ванкомицин, неполовозрелые кролики, орган слуха, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения

## Investigation of the Influence of Vancomycin on the Auditory Function of Immature Animals

I.N.Diakonova<sup>3</sup>, I.V.Rakhmanova<sup>2</sup>, D.S.Burmistrova<sup>1</sup>, Yu.S.Ishanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Otorhinolaryngology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Corr. Member of RAMS, Prof. M.R.Bogomilskiy);

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Research Laboratory of Clinical and Experimental Pediatric Otorhinolaryngology, Moscow (Head of the Laboratory — Prof. I.V.Rakhmanova);

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Physiology of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.G.Kamkin)

In our research, using two electrophysiological methods (registration of auditory brainstem response, distortion product otoacoustic emission) we were estimating auditory function of immature rabbits in response of introduction of therapeutic doses of vancomycin (15 mg/kg daily, 7 days). Damaging action was reflected in a functional condition of peripheral department of the acoustic analyzer. According to the brainstem auditory evoked potentials it expressed in elevation of thresholds of the first peak of ABR and shortening of peripheral time of carrying out. According to distortion product otoacoustic emission — a decreased amplitude caused the acoustic answer to frequency of 4 kHz and change of speed of maturing of functioning of outer hair cells on frequencies of 2, 4, 6 kHz.

**Key words:** vancomycin, immature rabbits, the organ of hearing, brainstem auditory evoked potentials, distortion product otoacoustic emission

### Для корреспонденции:

Ишанова Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 236-4538

E-mail: ishanova@hotmail.com

Статья поступила 23.09.2013, принята к печати 29.10.2013

**В** последние годы существенно возросла частота развития тяжелой госпитальной инфекции (сепсис, пневмония, трахеобронхит) у новорожденных и недоношенных детей, обусловленной грамположительными штаммами стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*), полирезистентными к антибиотикам группы бета-лактамов (пенициллины,

цефалоспорины), макролидам, аминогликозидам. Высока также частота встречаемости неонатальных инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных грамположительными микроорганизмами — энтерококками, обладающими природной устойчивостью к перечисленным выше антибиотикам. В этой связи в неонатальной практике для лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний (сепсис, пневмония), обусловленных грамположительными кокками, стали чаще применять гликопептидный антибиотик ванкомицин. Нередко это единственный доступный препарат, к которому сохраняет чувствительность возбудитель, особенно госпитальной инфекции [1, 2].

В проведенном ранее ретроспективном клиническом исследовании было показано, что среди недоношенных детей со сроком гестации менее 28 нед ванкомицин в родильном доме получали 7,1% детей, со сроком гестации 29–32 нед — 11,4%, 33–38 нед — 4,3% детей [3].

Однако, несмотря на быстрый положительный микробиологический и клинический эффекты ванкомицина, его широкое использование ограничено из-за высокой токсичности. Так, известно, что при его применении возможны нефро- и ототоксические (вплоть до глухоты) повреждения, которые возникают преимущественно при нарушении выделительной функции почек [3]. Применение ванкомицина у новорожденных в 10% случаев влечет нарушение слуха в отдаленные сроки [4]. Существуют факты, согласно которым применение ванкомицина у недоношенных детей может влиять на формирование слуховой нейропатии [5, 6]. Наряду с этим, есть мнение, что введение ванкомицина новорожденным детям независимо от возраста гестации не является фактором риска в формировании нарушения слуха [7, 8].

Противоречивость данных литературных источников и отсутствие экспериментальных исследований по изучению терапевтических доз ванкомицина на незрелый слуховой анализатор определило цель настоящего исследования — изучение влияния терапевтических доз ванкомицина на слуховую функцию неполовозрелых кроликов.

### Материалы и методы

Исследования проводили в двух группах неполовозрелых кроликов породы шиншилла — контрольной и опытной. Контрольную группу составили 12 интактных животных разного пола, которых наблюдали от 12 дней до состояния половозрелости (3 мес жизни). В опытную группу вошли 7 животных (14 ушей), которым, начиная с 12-го дня жизни,

после контрольного обследования слуховой функции вводили ванкомицин (Руссель, Франция) по 15 мг/кг в сутки в течение 7 дней при ежедневном контроле массы тела.

Для оценки влияния ванкомицина на проводящие структуры слухового пути использовали метод регистрации коротколатентных стволомозговых вызванных потенциалов (КСВП), функциональную способность рецепторного аппарата оценивали методом регистрации вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПАОАЭ). Критерии включения, методика проведения обследования, технические характеристики соответствовали стандартной схеме, описанной в наших исследованиях ранее [9, 10]. Исследования одобрены Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И.Пирогова (протокол № 635 от 27.11.2010).

### Результаты исследования и их обсуждение

Наблюдение за динамикой массы тела у кроликов контрольной и опытной групп выявило статистически значимо меньшую массу тела животных опытной группы только в 26 и 35 дней жизни, что может свидетельствовать об обратимом и кратковременном общетоксическом воздействии вводимой дозы ванкомицина на растущий организм.

Введение терапевтических доз ванкомицина привело к статистически достоверному повышению порогов регистрации I пика КСВП. Следует отметить, что пороговые значения, зарегистрированные в 35 дней жизни у кроликов опытной группы, в дальнейшем не претерпевали существенных изменений до 3 мес (табл. 1). В ходе исследования только у одного кролика и только в 3 мес жизни по данным регистрации КСВП зафиксировали глухоту на одно ухо. Поскольку обнаруженная патология была единична, полученные от глухого уха показатели не учитывали.

Далее, у опытных кроликов был проведен анализ изменения латентных периодов I пика (т.е. времени от момента подачи звукового стимула до появления разряда импульсов в нейронах спирального ганглия) в зависимости от интенсивности раздражителя. Результаты для разных сроков наблюдения представлены на рис. 1 в виде аппроксимированных полиномов.

У кроликов опытной группы, начиная с 26 дня жизни и до половозрелости, было изменение периферического времени проведения.

Как видно на графике, наибольшее расхождение (сдвиг влево) произошло в интервале от 26 до 35 дней жизни, т.е. сразу после окончания введения препарата. Это свидетель-

Таблица 1. Данные регистрации КСВП у экспериментальных кроликов в различные сроки жизни

Срок наблюдения	Пороги появления I пика КСВП, дБ		Время сдвига значений латентного периода I пика КСВП при интенсивности раздражителя от 100 до 30 дБ, мс		Время проведения возбуждения от II до IV пика при интенсивности раздражителя 60 дБ, мс	
	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа
26 дней	18,0 ± 2,6	24,3 ± 2,5*	1,10 ± 0,04	0,72 ± 0,03*	1,86 ± 0,10	1,73 ± 0,05
35 дней	17,1 ± 2,2	30,0 ± 3,8*	1,10 ± 0,05	0,64 ± 0,03*	1,75 ± 0,19	1,76 ± 0,03
45 дней	14,6 ± 1,8	31,4 ± 2,7*	1,11 ± 0,05	0,69 ± 0,03*	1,74 ± 0,22	1,68 ± 0,03
2 мес	15,2 ± 1,5	29,4 ± 2,2*	1,12 ± 0,04	0,63 ± 0,02*	1,73 ± 0,12	1,67 ± 0,02
3 мес	18,3 ± 1,4	32,1 ± 4,9*	1,11 ± 0,05	0,66 ± 0,03*	1,72 ± 0,07	1,64 ± 0,03

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

ствовало об укорочении периферического времени проведения во всем диапазоне интенсивностей. В последующем происходило возвращение кривой вправо (см. рис. 1).

На рис. 2 представлена зависимость латентности I пика интенсивности раздражения в 45 дней жизни у кроликов контрольной (сплошная линия) и опытной (пунктирная линия) групп. При высоких интенсивностях стимула достоверных различий не отмечено, при низких (после 50 дБ) — различия достоверны. Таким образом, сравнение с контрольной группой показывает, что ванкомицин затрагивает восприятие звука, когда необходима активная работа наружных волоковых клеток (НВК). По-видимому, можно предполагать, что страдает активный механизм «раскачивания» базилярной мембраны, который необходим для нормального звуковосприятия при уровне сигнала ниже 40–50 дБ. Аналогичные данные были получены при введении терапевтических доз другого антибиотика — нетромицина [10].

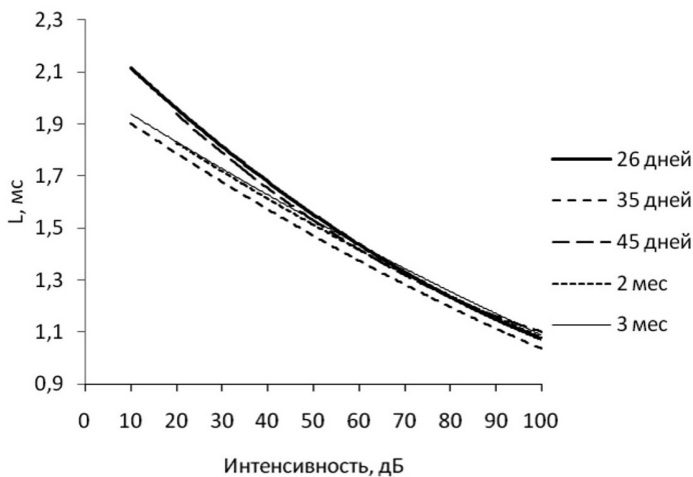


Рис. 1. Зависимость латентного периода I пика КСВП от интенсивности раздражителя у кроликов опытной группы в 26, 35, 45 дней, 2 и 3 мес жизни. Статистические разбросы не приведены.

Факт негативного влияния ванкомицина на периферические структуры слухового пути кроликов в процессе созревания анализатора был подтвержден достоверно меньшей величиной сдвига латентного периода I пика при интенсивностях от 100 до 30 дБ ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1), что свидетельствовало об ускоренном проведении возбуждения. Сокращение временной разницы латентных периодов между максимальным и минимальным значениями, наряду со сдвигом влево кривой зависимости латентного периода от интенсивности раздражителя, известны в клинической литературе как объективное электрофизиологическое подтверждение наличия феномена ускорения нарастания громкости [11].

В отличие от негативной реакции периферических структур на вводимый препарат, изменения в центральном времени проведения после введения ванкомицина не происходит (см. табл. 1).

Для оценки влияния ванкомицина на функцию НВК и скорость их созревания был проведен сравнительный анализ результатов прохождения теста при вызванной отоакустической эмиссии и отдельных показателей ПИОАЭ у кроликов контрольной и опытной групп (мощность ответа, амплитуды ответа в зависимости от частоты искажения).

Ответ «Тест пройден» на оба уха был зарегистрирован практически у всех животных на каждом этапе обследования. Исключение составило одно опытное животное, у которого в 3 мес жизни тест не был пройден на одно ухо (у него же не регистрировались пики КСВП).

Сравнительная оценка мощности ответа улитки в двух группах не выявила различий ( $p > 0,05$ ) на протяжении всего срока наблюдения. Эти данные указывали на то, что функциональная активность самих НВК в целом не пострадала.

Для оценки влияния ванкомицина на НВК различных участков базилярной мембраны были рассчитаны амплитуды ответов для каждой частоты. Так, достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение амплитуды ответа было получено только на частоте 4 кГц в 3 мес жизни (рис. 3).

Расчет коэффициентов прироста мощности ответа у кроликов контрольной и опытной групп в течение всего

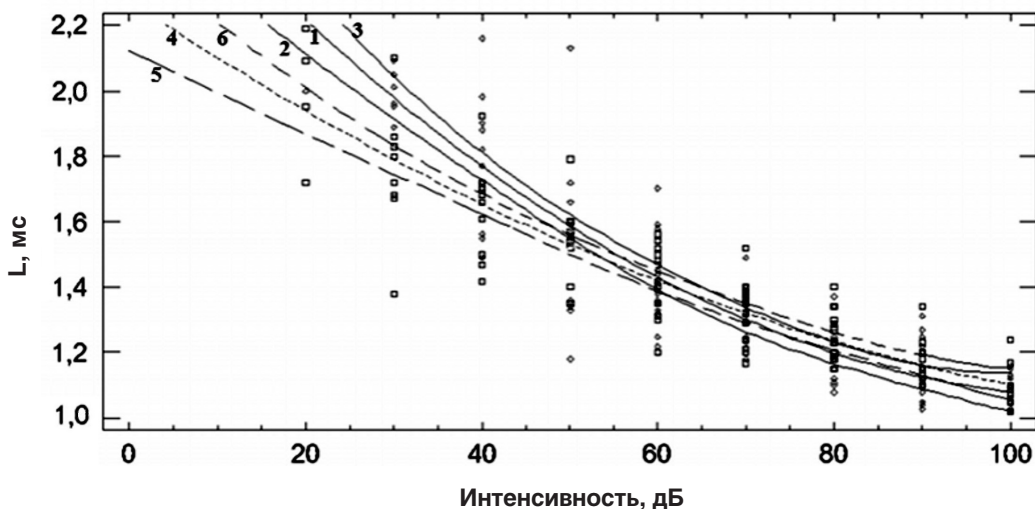
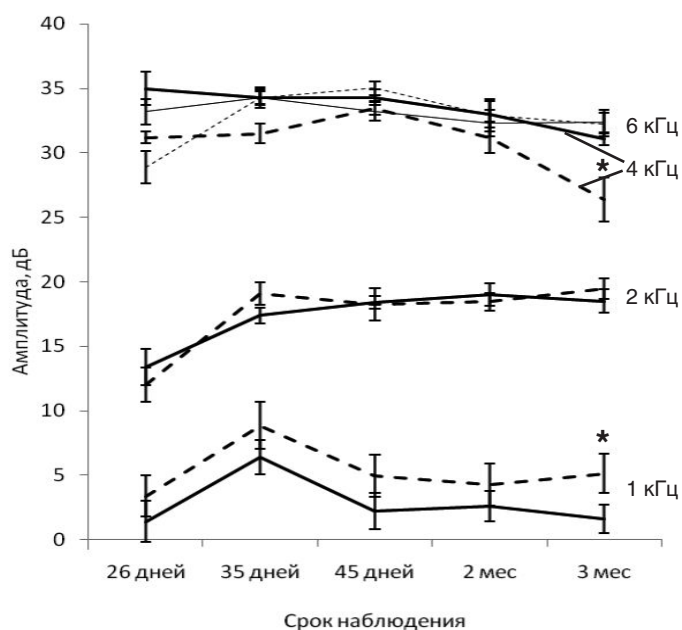


Рис. 2. Зависимость латентного периода I пика КСВП от интенсивности раздражителя в 45 дней жизни у кроликов контрольной (линия 1) и опытной (линия 4) групп. Линии 2, 3 (контрольная группа) — границы аппроксимации с достоверностью 95%, экспериментальные точки — ромбы; линии 5, 6 (опытная группа) — границы аппроксимации с достоверностью 95%, экспериментальные точки — квадраты.

Таблица 2. Коэффициенты прироста акустического ответа у кроликов контрольной и опытной групп в различные интервалы времени

Интервал времени	Коэффициент прироста, дБ															
	мощности ответа		1 кГц				2 кГц				4 кГц				6 кГц	
			контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа		
26–35 дней	за 1 день	0,26 ± 0,11	0,48 ± 0,12	0,55 ± 0,24	0,6 ± 0,3	0,44 ± 0,17	0,8 ± 0,16*	-0,09 ± 0,16	-0,03 ± 0,9	-0,03 ± 0,16	0,12 ± 0,13	0,6 ± 0,16*	0,6 ± 0,16*	0,6 ± 0,16*	0,6 ± 0,16*	
	за весь период	2,3 ± 1,03	4,3 ± 1,12	5 ± 2,1	5,5 ± 2,7	3,9 ± 1,5	7,1 ± 1,4*	-0,8 ± 1,04	-0,3 ± 0,8	-0,8 ± 1,16	1,12 ± 1,16	5,4 ± 1,5*	5,4 ± 1,5*	5,4 ± 1,5*	5,4 ± 1,5*	
35–45 дней	за 1 день	-0,13 ± 0,04	-0,04 ± 0,07	-0,49 ± 0,5	-0,4 ± 0,2	0,11 ± 0,05	-0,08 ± 0,06*	-0,03 ± 0,04	0,2 ± 0,05*	-0,11 ± 0,66	0,07 ± 0,03*	0,07 ± 0,03*	0,07 ± 0,03*	0,07 ± 0,03*	0,07 ± 0,03*	
	за весь период	-1,3 ± 0,43	-0,45 ± 0,7	-4,9 ± 1,5	-3,9 ± 2,14	1,09 ± 0,47	-0,84 ± 0,6*	-0,28 ± 0,36	1,98 ± 0,49*	-1,1 ± 0,66	0,7 ± 0,3*	0,7 ± 0,3*	0,7 ± 0,3*	0,7 ± 0,3*	0,7 ± 0,3*	
45 дней — 2 мес	за 1 день	-0,004 ± 0,04	-0,096 ± 0,06	0,07 ± 0,0087	-0,06 ± 0,11	0,04 ± 0,05	0,019 ± 0,07	-0,06 ± 0,05	-0,16 ± 0,07	-0,06 ± 0,07	-0,15 ± 0,07	-0,15 ± 0,07	-0,15 ± 0,07	-0,15 ± 0,07	-0,15 ± 0,07	
	за весь период	-0,05 ± 0,7	-1,44 ± 0,9	1,12 ± 1,3	-0,7 ± 1,64	0,54 ± 0,82	0,25 ± 1,06	-0,95 ± 0,74	-2,29 ± 1,03	-0,93 ± 1,04	-2,13 ± 1,04	-2,13 ± 1,04	-2,13 ± 1,04	-2,13 ± 1,04	-2,13 ± 1,04	
2–3 мес	за 1 день	-0,02 ± 0,03	-0,03 ± 0,03	-0,026 ± 0,058	0,03 ± 0,07	0,0065 ± 0,034	0,02 ± 0,02	-0,069 ± 0,044	-0,15 ± 0,03	-0,0046 ± 0,052	-0,02 ± 0,03	-0,02 ± 0,03	-0,02 ± 0,03	-0,02 ± 0,03	-0,02 ± 0,03	
	за весь период	-0,7 ± 0,9	-0,9 ± 0,9	-0,78 ± 1,7	0,98 ± 2,13	0,19 ± 1,03	0,7 ± 0,8	-2,09 ± 1,32	-4,6 ± 1,1	-0,14 ± 1,57	-0,6 ± 0,9	-0,6 ± 0,9	-0,6 ± 0,9	-0,6 ± 0,9	-0,6 ± 0,9	

\* —  $p < 0,05$  при сравнении с соответствующим показателем контрольной группыРис. 3. Показатели амплитуды ответа на тестируемых частотах в течение всего периода наблюдения у кроликов контрольной (сплошные линии) и опытной (пунктирные линии) групп. \* —  $p < 0,05$  при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы.

срока наблюдения показал, что введение терапевтических доз ванкомицина не повлияло на скорость функционального созревания НВК в целом (табл. 2).

При расчете коэффициента прироста на отдельных частотах отмечено неравномерное функциональное созревание НВК под воздействием введенного препарата по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Через 2 нед после окончания введения препарата происходит увеличение скорости нарастания ответа на частотах 2 и 6 кГц. Между 35 и 45 днями жизни достоверно высокие показатели прироста амплитуды получены на частотах 4, 6 кГц у кроликов опытной группы, а на частоте 2 кГц коэффициент прироста достоверно меньше, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Следовательно, ванкомицин в ранние сроки оказывает ускоряющее действие на функциональное созревание отдельных участков базилярной мембраны (НВК), о чем свидетельствуют большие значения рассчитанных коэффициентов прироста у кроликов опытной группы. В более поздние сроки подобного эффекта ускорения не обнаружено. Таким образом, введение ванкомицина на стадии функционального созревания НВК (до 26 дней жизни) приводит к ускорению процесса зрелости на частотах 4 и 6 кГц, затем — к замедлению на частоте 2 кГц.

В ранее проведенных исследованиях при изучении влияния терапевтических доз препаратов аминогликозидного ряда (гентамицина, амикацина, нетромицина) на орган слуха в процессе его созревания были определены локализация и степень ототоксического влияния препаратов. Выявлено повреждающее действие всех исследованных препаратов, которое проявлялось в повышении порогов регистрации пиков КСВП и снижении амплитуды I пика без существенного изменения периферического времени проведения. Введение гентамицина по данным ПИОАЭ вызывало временное нега-

тивное влияние на участки улитки, ответственные за ответ на частотах 2, 4, 6 кГц. Амикацин и нетромицин приводили к стойкому снижению амплитуды вызванных акустических ответов на частотах 2 и 4 кГц. При этом мощность ответа в целом и коэффициент прироста мощности ответа не отличались от показателей группы интактных кроликов. Полученные результаты не исключали повреждения самих клеток спирального ганглия, и/или «мишенями» могли быть ленточные синапсы волосковых клеток [9, 10].

В ходе проведенной работы по изучению воздействия терапевтических доз ванкомицина на орган слуха было выявлено его повреждающее воздействие на периферический отдел слухового анализатора, что выражалось в повышении пороговых значений I пика КСВП, укорочении периферического времени проведения. Одновременно по данным ПИОАЭ происходило отсроченное (к 3-му месяцу жизни) снижение амплитуды вызванного акустического ответа на частоте 4 кГц без изменения общей мощности ответа улитки (суммарного значения амплитуд). При определении скорости нарастания акустического ответа (коэффициента прироста акустического ответа) на каждой тестируемой частоте получено, что введенные дозы ванкомицина все же оказывают ускоряющее влияние на частотах 4, 6 кГц и двойное действие на частоте 2 кГц. Однако оказанное воздействие носило обратимый характер.

Полученные данные при изучении ванкомицина совпадают с экспериментальными данными других исследователей. Так, после внутривенного введения 216 мг/кг ванкомицина и более морским свинкам отмечено повышение порогов регистрации пиков КСВП без изменения амплитуды пиков [12, 13]. При проведении сканирующей и трансмиссионной микроскопии видимых изменений наружных и внутренних волосковых клеток (ВВК) обнаружено не было [12], аналогичные результаты получены и К.Ли (2013) после введения гентамицина.

В последнее время благодаря использованию современных технологий (иммуногистохимии, молекулярной биологии, электронной томографии) стало возможным понимание более тонких механизмов повреждающего эффекта терапевтических доз ототоксических антибиотиков. По современным представлениям ототоксический эффект аминогликозида гентамицина может быть связан с повреждением синаптических тел в синапсах ленточного типа, которые передают информацию от ВВК к клеткам спирального ганглия. При этом не отмечено грубых морфологических изменений НВК, ВВК и клеток спирального ганглия [10, 14]. Повреждение синаптических тел в пресинапсах ленточных синапсов может сопровождаться уменьшением количества выделяемого медиатора и замедлением синаптической передачи между ВВК и окончанием слухового нерва. В итоге нарушения этих физиологических процессов могут стать причиной снижения слуха.

Таким образом, на основании проведенного исследования необходимо рекомендовать детям, получавшим в неонатологической практике ванкомицин, в обязательном порядке проходить объективное исследование слуха с использованием методов стволовых вызванных потенциалов и вызванной отоакустической эмиссии, а также длительно наблюдаться у оториноларинголога-сурдолога.

## Литература

1. Кушнарева М.В., Дементьева Г.М. Пневмония у новорожденных, обусловленная грамположительными микроорганизмами, и современные методы их лечения // Вестн. педиатр. фармакол. и нутрициол. 2008. Т.5 (2). С.46–50.
2. Мархулия Х.М., Кушнарева М.В., Дементьева Г.М. и др. Этиология ИВЛ-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных // Педиатрия. 2005. №3. С.36–39.
3. Рахманова И.В., Дьяконова И.Н., Бурмистрова Д.С. Слуховая функция у недоношенных детей, получавших лечение ототоксическими антибиотиками // Педиатрия. 2013. Т.92 (2). С.174–175.
4. Robertson C.M., Tyebkhan J.M., Peliowski A. et al. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure // Acta Paediatr. 2006. V.95 (2). P.214–223.
5. Coenraad S., Goedegebure A., van Goudoever J.B., Hoeve L.J. Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal-hearing NICU controls // Laryngoscope. 2011. V.121 (4). P.852–855.
6. Xoinis K., Weirather Y., Mavoori H. et al. Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy // J Perinatol. 2007. V.27 (11). P.718–723.
7. De Hoog M., van Zanten B.A., Hop W.C. et al. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss // J Pediatr. 2003. V.142 (1). P.41–46.
8. Vella-Brincat J.W., Begg E.J., Robertshaw B.J. et al. Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit // Neonatology. 2011. V.100 (2). P.186–193.
9. Дьяконова И.Н., Рахманова И.В., Ишанова Ю.С. Влияние амикацина на созревание слухового анализатора у кроликов // Бюл. exper. биол. и мед. ЦАИ. 2011. Т.5 (151). С.536–539.
10. Дьяконова И.Н., Рахманова И.В., Ишанова Ю.С. Влияние нетилмицина на слуховой анализатор (экспериментальное исследование) // Педиатр. фармакол. 2011. Т.5 (8). С.70–75.
11. Сагалович Б.М., Климов В.П. Раннее выявление различных форм нарушения функций слухового рецептора и слухового нерва с помощью КСВП: Метод. рекоменд. М., 1990. С.9–10.
12. Gao W., Zhang S., Liu H. et al. Ototoxicity of a new glycopeptide, norvancomycin with multiple intravenous administrations in guinea pigs // J Antibiot (Tokyo). 2004. V.57 (1). P.45–51.
13. Lutz H., Lenarz T., Weidauer H. et al. Ototoxicity of vancomycin: an experimental study in guinea pigs // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1991. V.53 (5). P.273–278.
14. Liu K., Jiang X., Shi C. et al. Cochlear Inner Hair Cell Ribbon Synapse is the Primary Target of Ototoxic Aminoglycoside Stimuli // Mol Neurobiol. 2013. V.48 (3). P.647–654.

## Информация об авторах:

Дьяконова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (499) 236-4538  
E-mail: i-dyak@mail.ru

Рахманова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (499) 236-4538  
E-mail: irenalor@gmail.com

Бурмистрова Дарья Сергеевна, аспирант кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (499) 236-4538  
E-mail: 5342748@mail.ru

## К юбилею академика РАМН, профессора Василия Федоровича Учайкина



7 декабря 2013 года исполняется 75 лет выдающемуся педиатру, инфекционисту, заведующему кафедрой инфекционных болезней у детей № 1 РНИМУ им. Н.И.Пирогова академику РАМН Василию Федоровичу Учайкину.

Василий Федорович родился и вырос в Хабаровском крае, в крестьянской семье. Родители будущего академика были трудолюбивыми и уважаемыми в сельской местности людьми, им помогали пятеро сыновей, которые были и охотниками, и пахарями, но посещали также и школу, которая, кстати сказать, находилась в пятнадцати километрах от родного дома. После школы Василий Федорович поступил в Хабаровский государственный медицинский институт. По окончании в 1962 г. лечебного факультета он поступил в ординатуру, а затем в аспирантуру клиники, руководимой академиком Н.И.Нисевич. С 1964 г. В.Ф.Учайкин последовательно занимал должности от ассистента до профессора кафедры. В 1988 г. Василий Федорович был избран заведующим кафедрой детских инфекций педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова (ныне — РНИМУ им. Н.И.Пирогова).

В 1967 г. В.Ф.Учайкин защитил кандидатскую диссертацию по ангинам при острых респираторных заболеваниях, а спустя 10 лет — в 1977 г. — докторскую диссертацию по проблеме тяжелых и злокачественных форм вирусных гепатитов. Результатом многолетних исследований стали монографии «Тяжелые и злокачественные формы вирусных гепатитов у детей», «Вирусные гепатиты у детей», «Инфекционные токсикозы у детей», «Вирусные гепатиты: от А до ТТV», «Инфекционная гепатология». Огромный вклад внес академик В.Ф.Учайкин в изучение вопросов диагностики, лечения и профилактики детских инфекций, что легло в основу создания российской школы детских инфекционистов. Итогом многолетнего труда стали учебники для студентов вузов по инфекционным болезням и вакцинопрофилактике, монографии «Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее», «Руководство по клинической вакцинологии», «Инфекционные болезни. Атлас-руководство». Под руководством В.Ф.Учайкина было создано 8 учебных фильмов по основным нозологическим формам

инфекционных болезней у детей, множество пособий и методических рекомендаций для студентов и врачей.

В.Ф.Учайкин является научным руководителем 30 кандидатских и 19 докторских диссертаций, автором более 500 научных работ, в число которых входят 9 монографий, 5 руководств для врачей, 12 авторских свидетельств, 3 патента на изобретение.

В настоящее время внимание Василия Федоровича направлено на углубленное изучение патогенеза инфекционных заболеваний, их взаимосвязи с развитием хронических соматических заболеваний, медленных инфекций, которые являются предметом активных исследований ученых всего мира.

Многие годы Василий Федорович был главным педиатром-инфекционистом Минздрава РФ. В настоящее время В.Ф.Учайкин — главный педиатр Президентского медицинского центра.

За большой вклад в разработку актуальных проблем педиатрии В.Ф.Учайкин в 1997 г. избран членом-корреспондентом, а в 2000 г. — действительным членом РАМН.

В.Ф.Учайкин — дважды лауреат премии Совета Министров РФ (1996, 2003); академической премии им. Н.Ф.Филатова за лучшую монографию по педиатрии в 1983 и 2007 гг.; лауреат премии РНИМУ им. Н.И.Пирогова за лучшую научно-исследовательскую работу по инфекционным болезням.

Василий Федорович — президент Ассоциации педиатров-инфекционистов России.

В.Ф.Учайкин активно занимается и научной журналистикой. Под его редакцией на протяжении 11 лет выходит журнал «Детские инфекции», который пользуется уважением не только среди педиатров-инфекционистов, но и среди специалистов в других областях медицины.

За выдающийся вклад в развитие отечественной инфектологии Василий Федорович удостоился духовной премии «Призвание».

По сегодняшний день В.Ф.Учайкин является идейным вдохновителем молодых ученых, способствуя формированию не только их профессиональных, но и личностных качеств. На протяжении последних 12 лет под его руководством кафедра инфекционных болезней у детей проводит всероссийские Конгрессы детских инфекционистов, на которых результаты своих исследований представляют не только маститые специалисты, но и талантливая молодежь, чьи лучшие работы премируются и освещаются в журнале «Детские инфекции».

Сердечно поздравляем Вас, дорогой Василий Федорович, с юбилеем и желаем крепкого здоровья, благополучия, такой же яркой и насыщенной творческой жизни, больших успехов во всех Ваших начинаниях.

*Коллектив Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, сотрудники кафедр инфекционных болезней у детей № 1 и № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, сотрудники Морозовской ДГКБ и Клинической больницы Управления делами Президента РФ.*