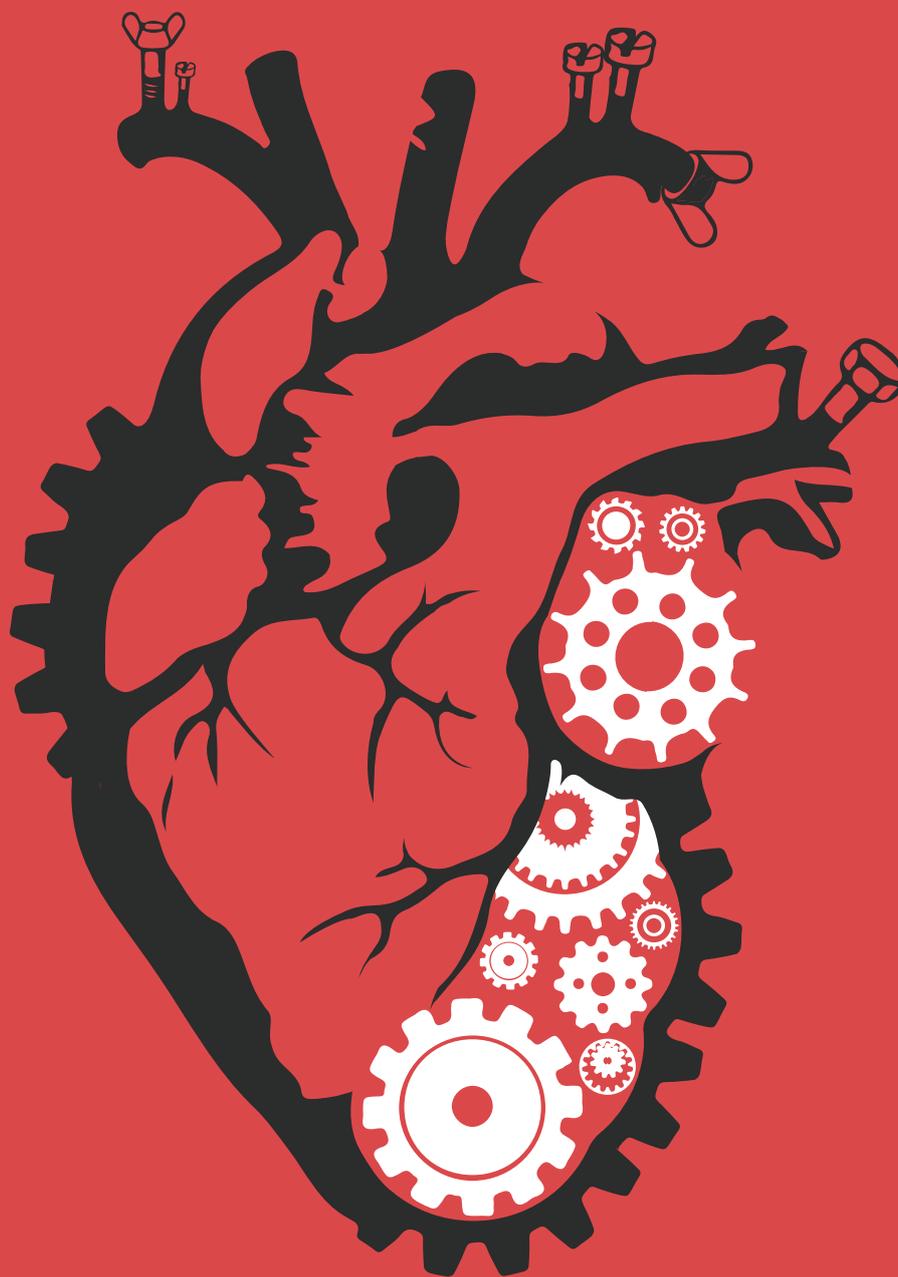


ВЕСТНИК РГМУ

СЕНТЯБРЬ-ОКТЯБРЬ 2016 (5) ISSN 2070-7320

VESTNIKRGMU.RU



БИОМАТЕРИАЛЫ ОБЗОР

СТАТЬЯ Врожденная диафрагмальная грыжа 16

Биологический имплантационный материал имеет преимущество перед синтетическим

СТАТЬЯ Венозные трофические язвы 39

Результаты лечения язв I-III стадии раневого процесса с использованием системной энзимотерапии

ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Научный медицинский журнал РНИМУ им. Н. И. Пирогова

BULLETIN OF RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Scientific Medical Journal of Pirogov Russian National
Research Medical University

Главный редактор

Editor-in-chief

Денис Ребриков, д. б. н.

Denis Rebrikov, DSc

Заместитель главного редактора

Deputy editor-in-chief

Александр Эттингер, д. м. н.

Alexander Oettinger, DSc

Руководитель редакции

Editorial manager

Елена Куликова

Elena Kulikova

Редакторы

Editors

Екатерина Брюшкова

Ekaterina Bryushkova

Лилия Егорова

Liliya Egorova

Айарпи Ездоглыан

Ayarpı Ezdoglyan

Павел Назаров

Pavel Nazarov

Корректор

Proof-reader

Ольга Комар

Olga Komar

Переводчики

Translators

Екатерина Третьякова

Ekaterina Tretiyakova

Дизайн и верстка

Design and layout

Марина Доронина

Marina Doronina

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Журнал доступен в Google Scholar.

IF РИНЦ 2014: 0,139.

Номер подписан в печать 31.10.2016

Адрес редакции: 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, д. 1.

Поддача рукописей: editor@vestnikrgmu.ru

Сотрудничество: manager@vestnikrgmu.ru



Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International
www.creativecommons.org

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № 012769 от 29 июля 1994 г.

Подписной индекс по каталогу «Роспечать»: 46826

Отпечатано в типографии «Print.Formula»
www.print-formula.ru

Редакционная коллегия

Editorial board

М. Р. Богомильский, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор. (Москва, Россия)

Bogomilskiy MR, corresponding member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

В. В. Белоусов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Belousov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

В. К. Боженко, д. м. н., к. б. н., профессор (Москва, Россия)

Bozhenko VK, DSc, CSc, professor (Moscow, Russia)

Н. А. Былова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)

Bylova NA, CSc, docent (Moscow, Russia)

Р. Р. Гайнетдинов, к. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)

Gainetdinov RR, CSc (Saint-Petersburg, Russia)

Е. К. Гинтер, академик РАН, д. б. н. (Москва, Россия)

Ginter EK, member of RAS, DSc (Moscow, Russia)

А. В. Гудков, PhD, DSc (Буффало, США)

Gudkov AV, PhD, DSc (Buffalo, USA)

Н. В. Гуляева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Gulyaeva NV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Е. И. Гусев, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Gusev EI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

В. Г. Даниленко, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Danilenko VG, DSc, professor (Moscow, Russia)

И. И. Затевахин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Zatevakhin II, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

А. А. Иванов, к. м. н. (Москва, Россия)

Ivanov AA, CSc (Moscow, Russia)

Ю. Г. Кжышковска, д. б. н., профессор (Гейдельберг, Германия)

Kzyshkowska YuG, DSc, professor (Heidelberg, Germany)

Ю. В. Котелевцев, к. х. н. (Москва, Россия)

Kotelevtsev YuV, CSc (Moscow, Russia)

М. А. Лебедев, PhD (Дарем, США)

Lebedev MA, PhD (Darem, USA)

С. А. Мошковский, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Moshkovskii SA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Д. Б. Мунблит, MSc, PhD (Лондон, Великобритания)

Munblit DB, MSc, PhD (London, Great Britain)

В. В. Негребецкий, д. х. н., профессор (Москва, Россия)

Negrebetsky VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

А. А. Новиков, д. б. н. (Москва, Россия)

Novikov AA, DSc (Moscow, Russia)

Н. В. Полунина, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Polunina NV, corresponding member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Г. В. Порядин, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Poryadin GV, corresponding member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Г. М. Савельева, академик РАН, д. м. н. (Москва, Россия)

Savelieva GM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

В. Ф. Семиглазов, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербурге, Россия)

Semiglazov VF, corresponding member of RAS, DSc, professor (Saint-Peterburg, Russia)

Т. А. Славянская, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Slavyanskaya TA, DSc, professor (Moscow, Russia)

В. И. Стародубов, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Starodubov VI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

В. А. Степанов, член-корреспондент РАН, д. б. н., профессор (Томск, Россия)

Stepanov VA, corresponding member of RAS, DSc, professor (Tomsk, Russia)

С. В. Сучков, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Suchkov SV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Г. Е. Труфанов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Trufanov GE, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

О. О. Фаворова, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Favorova OO, DSc, professor (Moscow, Russia)

М. Л. Филипенко, к. б. н., в. н. с. (Новосибирск, Россия)

Filipenko ML, CSc, leading researcher (Novosibirsk, Russia)

Р. Н. Хазипов, д. м. н. (Марсель, Франция)

Khazipov RN, DSc (Marsel, France)

Н. Л. Шимановский, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

Shimanovskii NL, corresponding member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Л. Н. Шишкина, д. б. н., с. н. с. (Новосибирск, Россия)

Shishkina LN, DSc, senior researcher (Novosibirsk, Russia)

Р. И. Якубовская, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

Yakubovskaya RI, DSc, professor (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОР	Биоматериалы — важное направление биомедицинских технологий М. И. Штильман Biomaterials is an important area of biomedical technologies Shtilman MI	4
СТАТЬЯ	Применение имплантов в коррекции диафрагмальной грыжи у новорожденных А. Ю. Разумовский, О. Г. Мокрушина, В. С. Шумихин, Н. Ф. Щапов, Л. В. Петрова The use of implants for surgical treatment of congenital diaphragmatic hernia in newborns Razumovskiy AYu, Mokrushina OG, Shumikhin VS, Schapov NF, Petrova LV	16
СТАТЬЯ	Синтетические слинги в комплексе хирургического лечения эписпадии у мальчиков А. А. Демидов The use of synthetic slings in surgical treatment of epispadias in boys Demidov AA	22
СТАТЬЯ	Двухэтапная тендопластика сухожилий сгибателей пальцев кисти у детей с застарелыми повреждениями в зоне фиброзно-синовиальных каналов А. В. Александров, В. В. Рыбченко, Н. В. Львов, Н. Е. Александрова, А. М. Палинкаш Two-stage repair of finger flexor tendons in children with chronic tendon ruptures in fibro-synovial channels Aleksandrov AV , Rybchenok VV, Lvov NV, Aleksandrova NE, Palinkash AM	29
СЛУЧАЙ	Применение метода баллонной дерматензии в детской реконструктивно-пластической хирургии Р. А. Хагуров, А. В. Александров, В. В. Рыбченко, Н. Н. Саморукова, Ю. И. Вельская, Н. В. Львов, С. Ю. Коваль Application of the balloon skin expansion method in pediatric reconstructive surgery Khagurov RA, Alexandrov AV, Ribchenok VV, Samorukova NN, Velskaya Yul, Lvov NV, Koval SYu	34
СТАТЬЯ	Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении трофических язв венозного генеза И. М. Васильев, Л. И. Богданец, С. В. Щербин The efficacy of systemic enzyme therapy in the complex treatment of trophic ulcers of venous etiology Vasilev IM, Bogdanec LI, Shcherbin SV	39
СТАТЬЯ	Гендерное сравнение клинико-ангиографических особенностей инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста Н. М. Балаян, М. М. Шебзухова, Н. С. Грачев, А. А. Мурадянц, Н. А. Шостак A comparison of gender differences in clinical and angiographic characteristics in young adults with myocardial infarction Balaian NM, Shebzukhova MM, Grachev NS, Muradianc AA, Shostak NA	44

СТАТЬЯ Особенности лечения и реабилитации детей с электротермической травмой
В. В. Рубцов, Н. А. Цап, А. К. Штукатуров
Treatment and rehabilitation of children with electrothermal injury
Rubtsov VV, Tsap NA, Shtukaturov AK

51

МНЕНИЕ Гипотеза тканеспецифичности действия дифтерийного токсина
А. В. Алешин
The hypothesis of tissue-specific action of diphtheria toxin
Aleshin AV

55

БИОМАТЕРИАЛЫ — ВАЖНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

М. И. Штильман ✉

Учебно-научный центр «Биоматериалы»,
Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва

Обзор посвящен использованию биоматериалов, преимущественно полимерных, для создания изделий и препаратов медико-биологического назначения — имплантатов и эндопротезов; компонентов биологически активных и лекарственных препаратов; носителей, предназначенных для использования в биоинженерных методах; сорбентов и мембранных систем, применяемых для очистки и разделения биологических сред; искусственных биокатализаторов; биodeградируемых изделий общего назначения. Обзор снабжен кратким списком литературы, состоящим в основном из монографий и некоторых обзоров в данной области, изданных преимущественно на русском языке.

Ключевые слова: искусственные материалы, биоматериалы, полимер, эндопротез, имплантат, биodeградация

✉ **Для корреспонденции:** Штильман Михаил Исаакович
Миусская пл., д. 9, г. Москва, 125047; shtilmanm@yandex.ru

Статья поступила: 21.10.2016 **Статья принята к печати:** 24.10.2016

BIOMATERIALS IS AN IMPORTANT AREA OF BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

Shtilman MI ✉

Biomaterials Center for Education and Research,
Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia,

The review describes the use of biomaterials (polymeric biomaterials in particular) in the development of medical and biological products and devices, such as implants and endoprostheses; components of bioactive and pharmaceutical agents; carriers for bioengineering applications; sorbent agents and membrane systems used for the purification and separation of biological media; artificial biocatalysts, and general purpose biodegradable products. This review is provided with a short reference list of relevant monographs and reviews predominantly by Russian authors.

Keywords: artificial materials, biomaterials, polymer, endoprosthesis, implant, biodegradation

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail Shtilman
Miusskaya pl., d. 9; Moscow, Russia, 125047; shtilmanm@yandex.ru

Received: 21.10.2016 **Accepted:** 24.10.2016

В мировой литературе материалы, изделия и препараты из которых функционируют в контакте и взаимодействии с живыми тканями, органами и организмами, принято называть «биоматериалами». Технологии их получения, исследования и применения активно развиваются в последние десятилетия и в значительной мере определяют современный уровень развития таких областей знания, как медицина и фармацевтика, косметология, биотехнология, сельское хозяйство и пищевая промышленность (life sciences and technologies).

Можно отметить целый ряд научных журналов по биоматериалам, имеющих, как правило, весьма высокий impact factor: Biomaterials, International Journal of Biomaterials, International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, Journal of Biomaterials, Journal of Biomaterials Science, Journal of Biomedical Materials Research, Journal of Biotechnology and Biomaterials, Journal of Controlled Release, Advances in Materials Science and Engineering, Journal of Functional Biomaterials, Journal of Materials Science: Materials in Medicine и др. Издано несколько международных энциклопедий и справочников,

освещающих различные вопросы, связанные с биоматериалами, например [1, 2]. Вышло три издания (1996, 2004, 2012) очень качественного учебника Biomaterials Science, рекомендованного для университетов США [3]. Активно работают международные и национальные общества, развивающие это научное направление, проводящие международные конференции и конгрессы, издающие свои журналы: International Society for Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, International Union of Societies for Biomaterials Science and Engineering, International Society of Controlled Release, Society for Biomaterials (US), European Society for Biomaterials, Canadian Biomaterials Society, UK Society for Biomaterials и др. Обращает на себя внимание объем мирового рынка биоматериалов (таблица).

Разработка, исследование и производство материалов медико-биологического назначения и изделий из них регулируется стандартами группы GMP (Good Manufacture Practice). Несмотря на то, что среди биоматериалов важную роль играют металлы, неорганические и углеродные материалы, а также композиты на их основе, особое место в этой области занимают полимеры. Это определяется

Объемы мирового рынка биоматериалов и некоторых изделий на их основе

Объект	Объем рынка, \$ млрд	Ежегодный рост, %	Источник
Биоматериалы	62,1 (2015) 115,2 (2020)	+10,3	[ResearchMarket, 2016] [MarketIntelligence, 2016]
Имплантаты	70,8 (2015) 115,8 (2020)	+10,3	[Allied Market Research, 2016]
Материалы для обработки ран и ожогов	11,9 (2015) 20,5 (2020)	+ 8,0	[Allied Market Research, 2016]
Медицинские клеи и цементы	6,9 (2015) 14,2 (2022)	+10,7	[Medcajet,2016]
Катетеры	70,8 (2015)	+10,6	[Allied Market Research, 2016]
Материалы для клеточной и тканевой инженерии	11,9 (2015) 45,5 (2022)	+21,0	[SmitheryApex, 2016]

возможностью получения из полимеров изделий и препаратов, обладающих не только требуемыми физико-техническими характеристиками, но и способностью набухать и растворяться в воде, что несвойственно другим группам биоматериалов. Причем, как правило, полимерные биоматериалы производятся в относительно небольших объемах, однако по ассортименту и разнообразию свойств и характеристик они значительно превосходят другие группы полимерных материалов [4].

Область биоматериалов — ярко выраженная междисциплинарная область, в которой используют достижения химии, физики, медицины, биотехнологии, металлургии, электроники. Это определяет особенности подготовки специалистов по биоматериалам. В настоящее время программы бакалавриата и магистратуры существуют в более чем 250 университетах мира (большая часть в США). В России магистерские программы есть в Российском химико-технологическом университете имени Д. И. Менделеева, Санкт-Петербургском политехническом университете, Сибирском федеральном университете (Красноярск), Московском университете дизайна и технологии.

Можно выделить несколько важнейших направлений использования биоматериалов [5]:

- материалы, используемые для создания имплантатов и эндопротезов, в том числе способных к биодеградации и применяемых в сердечно-сосудистой, костной хирургии, офтальмологии, зубооральной технике, при замещении мягких тканей, обработке ран и ожогов, при изготовлении рассасывающихся шовных материалов и др.;

- материалы, применяемые при создании систем, обладающих биологической, в частности лекарственной, активностью;

- материалы, используемые в биоинженерных технологиях (клеточной, тканевой и генной) в качестве носителей и подложек для выращивания новой живой ткани и доставки генетического материала в клетку;

- материалы, применяемые для создания разделительных (обычно — сорбционных и мембранных систем), находящихся применение в медико-биологических областях, например в аппаратах, используемых в гемодиализных и гемосорбционных устройствах, в том числе с электрочувствительным покрытием;

- материалы для биохимических методов анализа и синтеза, используемые, в частности, при создании микрочипов, носителей для полипептидного и полинуклеотидного синтеза;

- материалы, применяемые для получения систем, обладающих энзиматической активностью, в частности содер-

- жащих иммобилизованные ферменты, органеллы и клетки;
 - материалы, используемые для создания изделий, не контактирующих при применении непосредственно с кровью и лимфой, например контактные линзы и устройства для внешнего остеосинтеза;

- биодеградируемые материалы общего назначения, в том числе разрушаемые после использования микроорганизмами.

Полимерные имплантаты [4–9]

Полимерные материалы являются основой многих групп имплантатов — объектов, вводимых в организм хирургическими методами и функционирующих в условиях полного или частичного окружения живыми тканями. Имплантаты, вводимые вместо удаленных внутренних органов или их фрагментов, принято называть эндопротезами.

В зависимости от способности материала имплантата к распаду под действием окружающих сред наблюдается или постепенное уменьшение массы и объема вводимых в организм объектов (процесс биодеградации), или, в случае нераспадающегося или медленно распадающегося материала, образование вокруг имплантата тонкой тканевой оболочки (капсулы), которая является защитной реакцией организма на появление чужеродного объекта [10–17].

В настоящее время имплантаты широко используют при хирургических операциях. Наиболее крупной группой имплантатов являются имплантаты, используемые при операциях в сердечно-сосудистой системе, системах, образованных костной и мягкими тканями, офтальмологии, зубооральной технике. Отдельные группы имплантатов составляют различные изделия, используемые при поражениях кожного покрова, в том числе после раневого и ожогового поражения, а также шовные материалы, материалы, используемые для создания имплантатов для зубооральной техники, офтальмологии и др.

Имплантаты в сердечно-сосудистой системе [18–27]

Так, при создании имплантатов для сердечно-сосудистой системы, контактирующих с кровью (эндопротезы сосудов, клапанов сердца, целого сердца, системы вспомогательного кровообращения — эндопротезы левого желудочка, вводимые в аорту пульсирующие баллончики, покрытия проводов электрокардиостимуляторов), используют материалы, обладающие высоким уровнем гемосовместимости. Эти материалы не должны стимулировать разрушение

и денатурацию молекулярных и клеточных компонентов крови, не должны влиять на водно-солевой баланс и pH крови, а также не должны вызывать образование тромба (тромборезистентность).

Среди полимеров, обладающих повышенной гемосовместимостью, практическое применение нашли «сегментированные» полиуретаны (блоксополиуретаны, содержащие гибкие блоки, например простых и сложных полиэфигов, поликарбонатов, полисилоксанов, и блоки, обеспечивающие хорошее межмолекулярное взаимодействие), а также полиэтилентерефталат, фторсодержащие карбоцепные полимеры (вспененный политетрафторэтилен, фторлоны), полисилоксаны, углеродсодержащие композиты.

В то же время поиск материалов, обладающих лучшей гемосовместимостью, чем применяемые в настоящее время, продолжается. В частности, следует отметить разработку поверхностей с нанесенным гидрогелевым слоем, с иммобилизованными тромболитиками и антикоагулянтами, наконец, иммобилизованными на поверхности эндопротеза эндотелиальными клетками.

На рис. 1–3 представлены примеры протезов, использующихся в сердечно-сосудистой хирургии.

Имплантаты в костной системе [1, 3, 6, 9, 28, 29]

Широко используются имплантаты при операциях в костной системе — в качестве фрагментов, замещающих разрушенные или удаленные части костей, элементов конструкций искусственных суставов, крепежных деталей, соединяющих костные разломы при внутреннем остеосинтезе. Для их изготовления применяют полимеры и композиты с углеродными и неорганическими наполнителями, в частности гидроксиапатитом.

Применяемые в создании костных имплантатов полимеры должны или обладать высокой стойкостью к биодеградации (например, полимеры, используемые для изготовления эндопротезов суставов), или распадаться при создании изделий, которые должны постепенно замещаться живой тканью (например, крепежные детали для внутреннего остеосинтеза, пломбировочные составы).

Из небиодеградируемых полимеров, используемых для создания костных имплантатов, можно отметить полиэтилен сверхвысокой молекулярной массы, полисульфоны, полиформальдегид. В создании биодеградируемых имплантатов все большее значение приобретают полиэфиры гидроксикарбоновых кислот, в первую очередь,

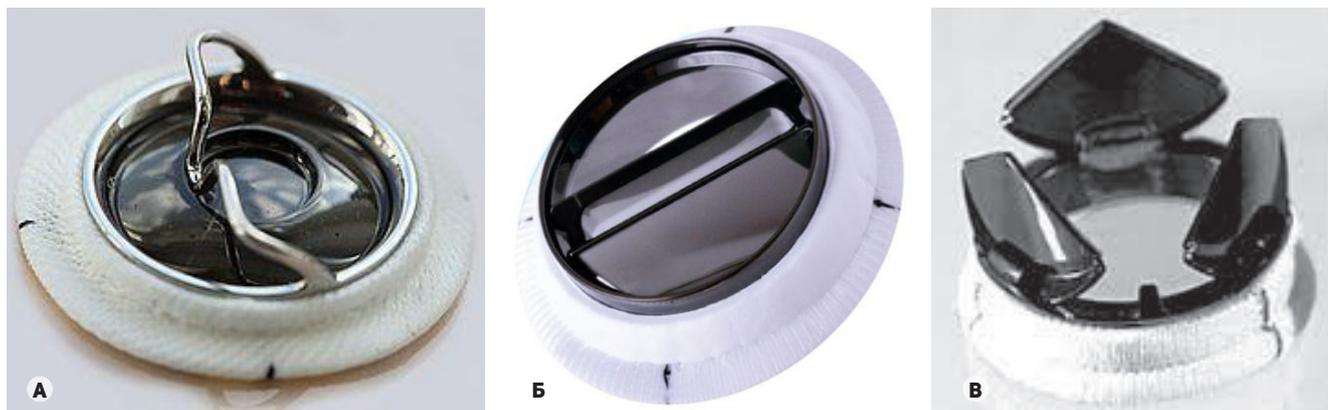


Рис. 1. Примеры конструкций эндопротезов клапанов сердца: (А) дисковый эндопротез («Специальное конструкторское бюро медицинской тематики», Россия); (Б) двухстворчатый эндопротез («МедИнж», Россия); (В) трехстворчатый эндопротез «КорБит» (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева, Россия)

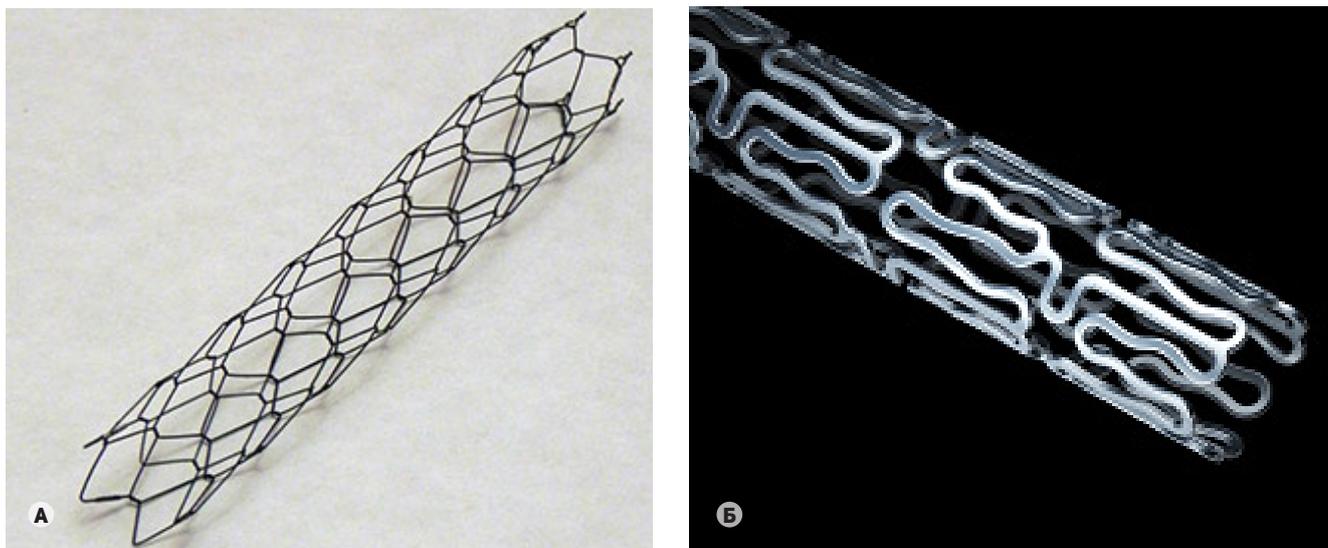


Рис. 2. Примеры сосудистых стентов: (А) саморасширяющийся проволочный стент «Алекс» («Комед», Россия); (Б) стент MULTI-LINK VISION Coronary Stent, изготовленный лазерной обработкой трубки из сплава кобальта и хрома (Abbott Vascular, США)

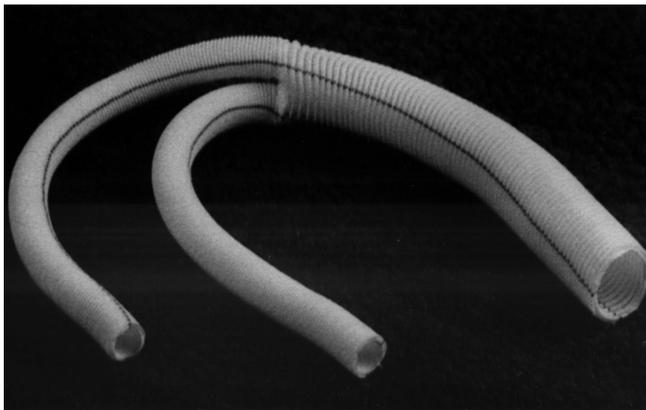


Рис. 3. Тканый гофрированный бифуркационный (раздваивающийся) эндопротез сосуда. Материал: полиэтилентерефталат — фторлон (ПГТО «Север», Россия)

гликолевой, молочной, гидроксимасляной, и их сополимеры, распадающиеся в тканях организма с образованием безвредных метаболизируемых фрагментов.

В качестве полимерной основы клеев и цементов для крепления эндопротезов суставов и костных отломов применяют полиакрилаты («акриловый цемент»), поли- α -цианакрилаты, сополиуретаны.

На рис. 4 и 5 представлены примеры протезов тазобедренного и коленного суставов.

Имплантаты, вводимые в мягкие ткани [5, 7]

Наиболее хорошо изученными имплантатами для замещения мягких тканей являются грудные эндопротезы, представляющие собой емкости из полисилоксановых резин и содержащие подвижный наполнитель, вводимый через катетер до или после введения эндопротеза. Несмотря на массовое использование таких имплантатов, проблема оптимизации их наполнителя остается не окончательно решенной, т. к. применяемые в разных конструкциях слабо сшитые полисилоксановые гели, масляные эмульсии и солевые растворы обладают определенными недостатками с точки зрения безвредности и механических характеристик.

Для заполнения послеоперационных полостей в мягких тканях используют эластичные, в том числе вспененные и гидрогелевые материалы (полисилоксаны, пенополиуретаны). При замещении ряда внутренних мембранных элементов, например реконструкции брюшной и грудной стенок, предложено использовать полимерные сетки, которые в процессе функционирования прорастают соединительной тканью (сетки из полиолефинов, вспененного политетрафторэтилена).

Пока не нашли широкого применения клеи для склеивания мягких тканей во время или после операций, хотя разработанные для этих целей клеи на основе полиэфируретанов, цианакрилатов, белков в ряде случаев показывают неплохие результаты. Известными недостатками таких систем являются сложность обеспечения достаточного уровня адгезии и эффективного отверждения в условиях сильного обводнения склеиваемых объектов и низкая прочность клеевого соединения.

Отдельные группы биоматериалов, имплантируемых в мягкие ткани, составляют мягкие полимерные имплантаты и инъектируемые полимерные системы косметического назначения, а также полимерные сетки.

Эндопротезирование связок и сухожилий [5, 7]

Важную роль в ортопедической хирургии играют эндопротезы связок и сухожилий. Так, применение нашли пористые ленты из полиэтилентерефталата и вспененного политетрафторэтилена. Активно исследуют использование для замещения связок и сухожилий способных к биодеградации полиэфиров гидроксикарбоновых кислот. Такие эндопротезы должны замещаться живой тканью.

Следует отметить, что до сих пор эндопротезы мышечной ткани, обладающие удовлетворительными свойствами, не разработаны, хотя известны работы в области создания полимеров, меняющих свои размеры в зависимости от электро-физических характеристик окружающей среды.

Покрывтия для лечения ран и ожогов [5, 7]

Интенсивные работы проводятся по созданию эффективных покрытий для лечения раневых и ожоговых поражений. Сложность решаемых при этом задач во многом определяется тем, что для различных стадий процесса заживления требуются материалы с различным сочетанием характеристик (газопропускающие пленочные и дисперсные сорбирующие, изолирующие и биологически активные материалы). Тем не менее промышленностью выпускается значительный ассортимент таких материалов, в том числе содержащих несколько полимерных слоев, выполняющих различные функции, в которых используют в различных сочетаниях такие полимеры, как кремнийорганические блоксополимеры, полиэфирные гидроксикарбоновых кислот, полиэфируретаны, поливиниловый спирт, альгинаты, коллаген, хитозан, хондроитинсульфаты и ряд других.

Полимерные имплантаты в стоматологии [5, 7]

К использованию полимерных имплантатов в стоматологии может быть отнесено создание полимерных пломбировочных материалов. При этом наибольший интерес представляют различные отверждаемые низкомолекулярные или олигомерные системы, содержащие ненасыщенные (мет)акрилатные группы, эпоксидные соединения и поликарбоксилатные комплексы переходных металлов. В то же время следует отметить, что широко используемые в настоящее время имплантируемые в десна зубные эндопротезы изготавливают из металлов и неорганических биоматериалов.

Имплантаты в офтальмологии [5, 7]

Важное место занимают полимерные имплантаты в офтальмологии. Так, нашли широкое применение имплантаты хрусталиков: монофокальные и мультифокальные интраокулярные линзы, изготавливаемые из полиметилметакрилата и сополимеров акрилатов, кремнийорганических материалов; имплантируемые контактные линзы и внутрироговичные сегменты из полиметилметакрилата, сополимеров коллагена и акрилатов); устройства, снижающие внутриглазное давление — шунты (кремнийорганические трубки) и клапаны, для изготовления которых используют полиолефины, полиметилметакрилат, сшитые силиконы.

Шовные материалы [5, 7]

Отдельной группой широко применяемых имплантатов являются шовные материалы, вернее, их нитяной компонент.



Рис. 4. Детали эндопротеза тазобедренного сустава компании Endo Plus (Великобритания)

Комплекты шовных нитей, как правило, содержащих помимо мультиволоконной части функциональное полимерное покрытие, выпускаются многими фирмами. В настоящее время распространены шовные нити как из небиodeградируемых полимеров (полипропилена, полиамидов, вспененного политетрафторэтилена, полиэтилентерефталата, шелка, хлопка, льна), так и биodeградируемых (кетгута, полиэфигов гидроксикарбоновых кислот). В полимерные покрытия шовных волокон (полисилоксаны, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, сополимеры N-винилпирролидона и акрилатов) вводят красители, гемостатики и антимикробные вещества.

Полимеры в биологически активных системах [30-40]

Полимерные биоматериалы используют для создания систем, обладающих различной биологической активностью, т. е. способностью воздействовать на биологические объекты (в том числе на организм человека), регулируя их жизнедеятельность, что проявляется в стимулировании, угнетении, развитии тех или иных признаков и т. п. Крайним проявлением биологической активности является биоцидное действие, когда в результате воздействия вещества (биоцида) на организм последний погибает.

Биологически активные системы, содержащие полимерные компоненты или фрагменты, создают для реализации различных типов активности: не только стимулирующих протекание биологических процессов, но и ингибирующих их и обладающих биоцидной активностью. Можно выделить две группы подобных систем. к первой можно отнести формы с нехимически введенным биологически активным веществом (БАВ), ко второй — полимерные вещества, обладающие биологической активностью.

Формы, содержащие БАВ, химически не связанное с полимерами

Системы, содержащие полимеры, в которые введены не связанные химически с полимерными компонентами вещества, обладающие различными типами биологической активности, широко применяют в медицине. Такие системы нерастворимы в воде, и попадание включенного в них активного вещества в ткани организма происходит за счет диффузионных процессов или в результате распада системы, в том числе эрозийного. Можно выделить две группы таких препаратов: формы, полимерные ком-



Рис. 5. Детали эндопротеза коленного сустава конструкции Consensus компании Hayes Medical (США)

поненты которых не влияют на скорость выделения БАВ, и формы в которых полимерный компонент определяет скорость его выделения.

Примерами полимерных компонентов, не влияющих на скорость выделения БАВ, являются порошкообразные полимерные наполнители таблеток, компоненты, облегчающие их прессование и неприлипаемость к прессформам. Обычно в качестве таких компонентов используют крахмал, поливиниловый спирт и другие биологически нейтральные полимеры.

Все более важное значение приобретают формы с нехимически введенным БАВ, в которых полимерный компонент определяет скорость попадания БАВ в живые ткани. Такие нерастворимые системы, так же как и полимеры, из которых БАВ выделяется за счет постепенного распада его химической связи с полимерным носителем (будут рассмотрены далее), принято называть системами с контролируемым выделением активного вещества. Эти системы позволяют исключить или уменьшить влияние такого недостатка БАВ, как узость диапазона положительно действующих доз и концентраций, превышение которых приводит к побочным эффектам, когда лекарственные вещества, помимо попадания в пораженные органы, распространяются по организму, оказывая острое токсическое, аллергическое, канцерогенное действие. Это затрудняет точное дозирование используемого БАВ. Кроме того, побочное действие не позволяет ввести в организм такое количество БАВ, которое обеспечивает необходимое во многих случаях длительное действие препарата. При применении БАВ, подвергающихся вымыванию, улетучиванию, биodeградации (что часто наблюдается при использовании пестицидов), а также изменению структуры (например, это характерно для белковых лекарственных соединений), для достижения положительного эффекта требуется использование завышенных доз препарата или его многократное введение, что значительно удорожает его применение.

Принцип контролируемого выделения используют во многих формах БАВ. Так, широко распространены и хорошо известны таблетированные формы лекарственных веществ. Наиболее часто их применяют как препараты для энтерального введения, но известны таблетированные формы, предназначенные для подкожной имплантации.

Распространение получили полимерные покрытия таблеток, доставляющих лекарственное вещество в требуемую область желудочно-кишечного тракта. Например, используемые для создания таких покрытий полимеры, выпускаемые под маркой Eudragit (Германия), содержат

ионогенные группы, определяющие растворимость полимеров в средах с различным pH. Так, таблетки, покрытые полимером, содержащим основные группы, например сополимерами диметиламиноэтилметакрилата с метил- или бутилметакрилатами, распадаются в кислой среде желудка. В то же время таблетки, покрытые полимерами с кислотными группами, например сополимерами акриловой кислоты и этилметакрилата или метакриловой кислоты и метилметакрилата, устойчивы в желудке и распадаются в средах кишечника, в разных участках которого pH колеблется от 7,2 до 9,0.

Пролонгированное действие препарата и понижение его побочного действия, например неприятного запаха и горького вкуса, обеспечивает включение его в микро- и макрокапсулы.

Широкое распространение получили различные макромолекулярные системы, в которых БАВ включено в массу полимера, откуда оно поступает в организм за счет диффузии или после постепенного растворения носителя. Полимерные лекарственные пленки, содержащие БАВ, используют в офтальмологии, в профилактике ишемической болезни. Они хорошо хранятся и легко применяются приклеиванием к слизистой поверхности глаза, десны (трансконъюнктивные препараты). Для доставки лекарственных препаратов используют и другие полимерные системы, функционирующие сходным образом, например покрытия шовных материалов или сами волокна с включенным БАВ, катетеры, содержащие введенные в массу антисептики и т. п.

Трансдермальные системы (многослойные, наклеивающиеся на кожу терапевтические системы) — одна из наиболее перспективных форм лекарственных веществ, использующих полимеры, в виде накожных наклеиваемых пластмасс и специальных устройств. В общем случае трансдермальные системы состоят из: верхнего покровного слоя; диффузионного слоя или резервуара, содержащего БАВ; полимерной пленки, контролирующей за счет диффузии поступление активного вещества; адгезионного слоя, удерживающего систему на коже и обеспечивающего контакт с ней; защитной пленки адгезионного слоя, снимаемой перед наклеиванием системы на кожу. Диффундирующее из системы БАВ проникает через кожный покров и, достигая подкожных сосудов, разносится по организму.

В последнее время серьезно внимание уделяют наноразмерным носителям лекарственных препаратов, в первую очередь, липосомам, в том числе модифицированным амфифильными полимерами, наносферам, дендримерам, наноагрегатам. Оптимальные пути применения коллоидных систем, содержащих наночастицы — инъекционное (например, внутривенное), ингаляционное, пероральное введение. Используют наночастицы и в составе глазных капель.

Разрабатывают также системы доставки БАВ в заданных условиях или в ответ на условия внешней среды. Такие системы получили название «умных систем» (smart, intelligent) или систем, действующих по принципу обратной связи. В какой-то мере эти системы моделируют процессы, протекающие в организме, и при соответствующей доработке могут быть физиологически оптимальными терапевтическими системами.

Отдельный подход, обеспечивающий доставку лекарственных веществ к пораженному органу, включает введение в лекарственный препарат ферромагнитных веществ с последующим наложением магнитного поля на больной орган.

Следует отметить, что полимерные формы с контролируемым выделением БАВ находят применение не только в медицине. Примерами таких форм могут служить капсулированные в полимерную оболочку удобрения, применение которых значительно уменьшает расход этих элементов питания растений, фумигантные устройства и пролонгированные формы феромонов, используемые в ловушках для вредных насекомых, полимерные противообрастающие покрытия, применяемые для покраски днищ судов.

Биологически активные полимеры

Большое значение имеют полимеры, обладающие собственной биологической активностью, определяемой их макромолекулярной природой. В ряде случаев они моделируют природные полимеры и могут быть использованы для замещения природных компонентов крови. В первую очередь, это относится к макромолекулярным компонентам кровезаменителей. Такие полимеры выполняют две важные функции белков крови: обеспечивают поддержание осмотических свойств крови (компоненты противоположных заменителей или кровезаменители гемодинамического действия) и комплексование с попадающими в кровь токсичными веществами (компоненты кровезаменителей дезинтоксикационного действия). К кровезаменителям относятся также переносчики кислорода, их полимерные формы — препараты модифицированного гемоглобина.

В качестве компонентов кровезаменителей используют водорастворимые неионогенные полимеры. Так, в случае компонентов кровезаменителей гемодинамического действия полимер должен иметь достаточно высокую молекулярную массу (не менее 50–60 кДа). В качестве основы препаратов этого типа используют полимеры природного происхождения (после определенной химической модификации), способные к последующей биодеструкции в организме и выведению из него. К ним относятся декстран, частично гидроксипропилированный крахмал и получаемый из коллагена денатурированный белок желатин.

Полимерными компонентами специальной группы дезинтоксикационных кровезаменителей служат полимеры с молекулярной массой около 10 кДа. Они легко выводятся из организма с мочой через почки, поэтому в этих препаратах используют карбоцепные полимеры — поли-N-винилпирролидон (препараты «Гемодез» и «Неогемодез» производства компании «Биохимик», Россия), поли-N-(2-гидроксипропил)метакриламид (чешский препарат Dixon), поливиниловый спирт (препарат «Полидес» производства НПФ «Химитек», Россия). Эти полимеры обладают высокой комплексообразующей способностью по отношению к различным токсикантам.

Следует отметить, что объем производства полимерных компонентов кровезаменителей гемодинамического и дезинтоксикационного действия превышает объем производства других лекарственных полимеров.

Собственной биологической активностью — микробицидной, адьювантной, коагулянтной, антикоагулянтной — обладают также водорастворимые полиэлектролиты, полимеры с катионными, анионными, N-оксидными группами, например полиоксидоний (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиил)-1,4-этиленпиперазиний бромид), обладающий иммуномодулирующим действием и используемый в качестве адьюванта при создании искусственных вакцин.

Также можно отметить несколько групп высокомолекулярных соединений, в которых БАВ или группировка, определяющая активность, связана с полимером химической связью, которая не разрушается во время функционирования системы. В частности, это относится к стабилизированным (иммобилизованным) ферментам, в том числе применяемым в составе водорастворимых лекарственных препаратов. Связывание фермента с полимерным носителем или модификатором позволяет повысить его устойчивость к денатурации, а для нерастворимых форм — обеспечить многократное участие в ферментативном процессе. Лучше всего исследованы препараты модифицированного декстраном фермента стрептокиназы (российский препарат производства компании «Омела»), используемого в качестве эффективного фибринолитического средства.

Другим примером систем с постоянным связыванием (иммобилизацией) является группа иммуноактивных полимеров, представляющих собой конъюгат полимерного носителя и активной, обычно низкомолекулярной группировки (гаптена), вызывающей раздражение рецепторов иммунокомпетентных клеток. В частности, работы по этому направлению привели к разработке серии вакцин, представляющих собой конъюгаты полиоксидония с рядом антигенов — гемагглютинином и нейраминидазами трех вирусов гриппа: А (H1N1 и H3N2) и В (вакцина «Гриппол» производства компании «НПО Петровакс Фарм», Россия), а также аллергоидом пыльцы тимофеевки (вакцина «Тимпол»), аллергоидом пыльцы березы (вакцина «Берпол») и аллергоидом пыльцы полыни (вакцина «Полпол»).

Биологически активные полимеры с БАВ

Отмечаемые во многих случаях существенные недостатки низкомолекулярных лекарственных веществ, а также других биорегуляторов и биоцидов — неоптимальные дозы и концентрации, ограниченное время действия, быстрое побочное расходование, недостаточная растворимость — могут быть устранены или значительно нивелированы при использовании БАВ в виде гидролизуемых во времени химических соединений с носителями или модификаторами, в качестве которых чаще всего используют различные полимеры. Такое химическое соединение фактически является новым биологически активным полимером, отличающимся химическим строением от исходного полимера-носителя. При этом химическая связь БАВ с полимерным носителем может разрушаться с определенной скоростью, как правило, за счет гидролиза, иногда с участием ферментных систем. Скорость такого постепенного (продолжительного) выделения можно регулировать строением полимера или конструкцией биологически активной системы. Это позволяет называть такие системы, так же как и рассмотренные ранее формы с регулированием выделения БАВ, системами с контролируемым выделением БАВ (controlled release systems).

В отличие от нерастворимых лекарственных форм, полимерные производные БАВ могут быть получены в водорастворимом виде, что определяет широкие возможности их использования. В этих системах контролируемое выделение активного вещества обеспечивает длительное действие препарата без передозировки и, следовательно, побочного действия. Кроме того, одним из важнейших направлений разработки новых систем с контролируемым выделением активного вещества является создание по-

лимеров, целенаправленно доставляющих лекарственное вещество в пораженный орган.

Полимерными носителями для описываемой группы систем чаще всего выступают производные поли-N-винилпирролидона, поли(N-2-гидроксипропил)метакриламид, поливиниловый спирт, декстран.

Следует отметить, что кроме полимеров, обладающих лекарственными свойствами, описаны системы, обладающие различной биорегулирующей или биоцидной активностью по отношению к другим группам организмов, например росторегулирующей активностью по отношению к растениям, фунгицидной активностью и т. п. [41–43].

Полимеры в биоинженерных методах [44, 45]

Процессы и методы, входящие в сферу понятия «биоинженерия», принципиально направлены на оптимизацию жизнедеятельности клеточных систем с целью получения практически ценных продуцентов и тканей, используемых при замещении и возмещении тканей и органов. Практическая реализация биоинженерных методов во многом опирается на использование различных полимерных носителей и подложек. Хотя методы, связанные с биоинженерией, принято подразделять на клеточную, генную и тканевую инженерии, на практике они часто дополняют друг друга.

Клеточная инженерия, представляющая собой область биотехнологии, основана на культивировании клеток и тканей, способных в свободном состоянии (вне организма) продуцировать нужные вещества. Культивирование часто проводят с использованием пористых микроносителей, например производных диэтиламиноэтилдекстрана, сефадексов (сшитого декстрана). Глубинное выращивание клеток может быть реализовано при их предварительном капсулировании в полупроницаемых полимерных микрокапсулах, оболочка которых (сшитые полилизин, агароза) пропускает питательные вещества.

Тканевая инженерия, направленная на культивирование клеточных культур с воспроизведением пораженных или утраченных тканей, является одним из наиболее перспективных направлений медицины и основана на формировании требуемой тканевой структуры из нанесенных на определенную подложку клеток, в частности стволовых.

Основой тканевой инженерии как дисциплины послужили в том числе практические разработки по созданию «искусственных» органов и тканей и работы по трансплантации клеток и биологически активных компонентов на носителях для восстановления повреждений в различных тканях организма. Основной принцип данного подхода заключается в разработке и применении при имплантации в поврежденный орган или ткань носителей из биodeградируемых материалов, которые используются в сочетании с донорскими клетками и/или с биоактивными веществами. Для воспроизведения требуемой ткани в организме культивированные клетки должны определенное время находиться на носителе: при его слишком быстрой биодеградации клетки могут вымыться из области функционирования вместе с биологическими жидкостями. С другой стороны, слишком долгое существование подложки препятствует нормальному процессу воспроизводства требуемой ткани или органа. Среди полимеров, удовлетворяющих описанному требованию к подложкам, заслуживают внимания полигликолид, полилактид, сополимеры гликолевой и молочной кислот, поликапролактон, полипропиленфумарат, полиангидриды, полиортоэфир.

Генная инженерия, использующая достижения целого ряда наук — молекулярной биологии, цитологии, генетики — по характеру научных подходов и технологических приемов близка к целенаправленной доставке лекарственных препаратов, поскольку ее конечной задачей является доставка в клетку нуклеиновых кислот или их фрагментов. Наиболее технологически приемлемым методом доставки генетического материала в клетку является эндоцитоз его комплексов с полимерными носителями, в качестве которых чаще всего используют поликатионы (полиэтиленмин, полилизин и т. п.). Этот метод (трансфекция) имеет существенные преимущества перед другими методами доставки генетического материала: сонопорацией, электропорацией, микроинъекцией, использованием вирусных носителей. Наиболее продвинутыми биологическими объектами для приложения методов генной инженерии являются микроорганизмы и клетки растений, хотя в последнее время появились работы по генноинженерным животным. Для человека генная инженерия может стать эффективным средством борьбы с генетическими нарушениями и предрасположенностью к определенным заболеваниям.

Полимеры в биокаталитических процессах [46–49]

Создание искусственных биокатализаторов, основанных на различных модификациях ферментов, имеет большое значение не только для медицины биоинженерных процессов, биоаналитических систем, что отмечено в настоящем обзоре в соответствующих разделах. Весьма важную роль такие биокатализаторы играют и в процессах промышленной биотехнологии. Это связано с существенными недостатками ферментов, выделяемых из живых тканей, в частности с неустойчивостью их глобулярной структуры к различным воздействиям (подверженностью денатурации). Это относится как к простым, так и к сложным ферментам, содержащим в своей структуре помимо белковой также небелковую составляющую (кофермент). Другим существенным технологическим недостатком ферментов является их растворимость в воде, в которой в большинстве случаев проводятся промышленные ферментативные процессы, что затрудняет их выделение после окончания процесса и повторное использование.

Эти недостатки удалось в значительной мере нивелировать связыванием белковой макромолекулы фермента с нерастворимым носителем, который может быть достаточно легко отделен от реакционной смеси и использован повторно, например в реакторах с перемешиванием, или использован в непрерывных процессах, например в колонных реакторах. Кроме того, связывание макромолекулы фермента с носителем повышает ее конформационную устойчивость и стабилизирует в условиях воздействия денатурирующих факторов.

Используемые для создания иммобилизованных ферментов носители могут быть использованы в различных формах: в виде гранул, волокон, мембран, предназначенных для заполнения колонн спиралей, колец, тканей и т. д. При этом, хотя для создания таких носителей, преимущественно гранулированных, используют и неорганические материалы, наибольшее число промышленных носителей для получения иммобилизованных ферментов изготавливают из полимеров или их композитов с неорганическими материалами.

К настоящему времени разработано значительное количество методов связывания макромолекул ферментов с носителем. Они основаны или на адсорбции фермента на

поверхности носителя, на химическом связывании белковой глобулы с функциональными группами носителя, или на его включении в массу последнего. Включение белка в массу полимерного носителя используют при формировании волокон и пленок (мембран), которые должны обладать ферментативной активностью.

В качестве биокаталитических систем могут быть использованы и сами клетки, иммобилизованные различными методами, в первую очередь микрокапсулированием или включением в гидрогелевые гранулы (получаемые, например, на основе агарозы или поливинилового спирта).

Полимеры в разделительных процессах [5]

Используемые в различных технологиях процессы сорбционного и мембранного разделения находят широкое применение и в медико-биологических областях. Помимо выделения и очистки продуктов различных биотехнологических реакций, важной областью их использования является очистка и детоксикация таких биологических жидкостей, как кровь и лимфа.

Полимерные биоматериалы, используемые в этих процессах непосредственно контактируют с кровью или лимфой и должны обладать высоким уровнем гемосовместимости. Так же, как полимерные имплантаты, функционирующие в кровеносном русле, они не должны вызывать тромбообразования, травмировать форменные элементы, вызывать денатурацию белковых компонентов и выделять токсичные соединения.

Мембранный метод обеззараживания крови (гемодиализ и гемофильтрация), осуществляемый в гемодиализаторах, заключается в извлечении из крови вредных веществ и токсинов, когда с одной стороны полимерной мембраны прокачивается диализуемая жидкость (кровь), а с другой стороны — диализующий раствор. При использовании ультрафильтрационных мембран через них под воздействием градиента концентраций проходят низко- и среднемолекулярные вещества, но не проходят высокомолекулярные компоненты крови. При достаточно частой смене диализующего раствора, осуществляемого по принципу противотока, из диализуемой жидкости удаётся удалить вредные вещества.

С использованием полимерных ультрафильтрационных мембран осуществляют также оксигенацию (обогащение крови кислородом), проводимое в оксигенационных ячейках аппарата «искусственное сердце-легкое». В этом случае с одной стороны мембраны пропускают кровь, а с другой стороны — газовую среду, обогащенную кислородом. При этом за счет разницы в парциальном давлении кислород проникает в кровь. В обратном направлении через мембрану переходит углекислый газ. Аппарат «искусственное сердце-легкое» незаменим при операциях на сердечно-сосудистой системе.

Мембранное разделение используют также для обеззараживания растворов лекарственных веществ, когда методы с более жестким воздействием на обеззараживаемое вещество, например термическая или радиационная стерилизация, неприменимы.

Сорбционные процессы используют для очистки различных биологических жидкостей: крови (гемосорбция), плазмы крови (плазмасорбция), лимфы (лимфосорбция), плазмы лимфы (плазмолимфосорбция). Используемые в таких процессах сорбенты, представляющие собой гранулированные или порошкообразные системы, принято подразделять на неселективные, способные поглощать

несколько веществ, и селективные, предназначенные для извлечения определенных сорбатов.

Селективные сорбенты представлены полимерными системами, содержащими функциональные группы, обеспечивающие ионообменное или биоспецифическое, в том числе иммуносорбционное, связывание с извлекаемым веществом.

Отдельный тип сорбционных обеззараживающих процессов — энтеросорбция — связан с использованием сорбентов, извлекающих токсины из желудочно-кишечного тракта. В этих процессах используют как сорбенты на основе активированных углей, так и полимерные сорбенты, например, на основе лигнина, целлюлозы, шитого поливинилпирролидона.

Полимеры в биоаналитических системах и в синтезе аналогов биополимеров [5]

Использование полимеров в различных биоаналитических устройствах и препаратах чрезвычайно важно для развития медико-биологических наук и технологий. Следует отметить, что биомедицинское применение полимеров определяется не только направлением этой области, но также и тем, что при функционировании биоаналитические устройства с их участием контактируют непосредственно с живыми тканями, например биологическими жидкостями и суспензиями клеток.

Важное место среди методов исследования в биохимии, биологии, медицине и других областях заняли такие биоаналитические методы и препараты, как электрофорез и иммуноэлектрофорез (на пластинках, дисках, в колонках и капиллярах), использующие в качестве носителей главным образом агарозные и полиакриламидные гели и их модификации; различные хроматографические методы, основанные на применении полимерных сорбентов, в том числе аффинных и иммуносорбентов; иммуноферментный анализ, применяющий полимерные подложки; латекс-агглютинационные тест-системы, основанные на фиксации створачивания полимерных латексов, полученных из полимерных микросфер, поверхность которых модифицирована одним из компонентов пары антиген-антитело.

Полимеры занимают важное место в биосенсорах различных конструкций, например в мембраноэлектродных устройствах, содержащих иммобилизованные ферменты. Причем особое внимание в последнее время уделяется быстрым методам биоанализа с участием биосенсоров.

Решающую роль играют полимерные носители в важной области синтеза полипептидов и полинуклеотидов. Так, только после открытия твердофазных методов их получения удалось решить такие чрезвычайно трудновыполнимые или невыполнимые задачи, как отделение продуктов реакции присоединения очередного фрагмента цепи от исходных продуктов и реагентов на фоне их общей растворимости в воде и сохранение в ходе синтеза оптической изомерии макромолекулярных цепей. Разработаны твердофазные методы синтеза и для получения полисахаридов. Развитие этого подхода, отраженное в значительном числе публикаций, позволило получить большое число синтетических полипептидов и полинуклеотидов, причем во многих случаях эти синтезы были выведены на автоматизированный уровень.

Не менее важную роль в биохимических методах исследования занимает твердофазное определение аминокислотной последовательности природных макромолекул

с использованием полимерных носителей, в которых поэтапное отщепление концевых фрагментов, сочетаемое с аминокислотным анализом биополимера, позволяет выявить очередность соответствующих звеньев в макромолекуле.

Биодеградируемые полимеры общего назначения [5, 11]

Созданию биодеградируемых материалов общего назначения в последние годы уделяют серьезное внимание. Прогнозируется, что такие материалы, безопасные с экологической точки зрения, найдут широкое применение не только в медицине, но при создании разлагающихся в окружающей среде упаковок, одноразовых предметов обихода, специальных видов одежды и т. п. Можно отметить несколько групп таких материалов.

Традиционно продолжается использование природных полимеров, в первую очередь полисахаридов и белков, и их модификаций. Пока не уступает своих позиций в качестве упаковочного материала целлофан. Перспективными представляются композиты на основе ацетилцеллюлозы и крахмала.

В качестве многотоннажных пленочных материалов, обладающих высокой скоростью биодеградации, перспективными являются композиты на основе полиолефинов и крахмала. Пленочные изделия на их основе достаточно быстро фрагментируются и усваиваются почвенными микроорганизмами.

В качестве важной группы биодеградируемых полимеров рассматривают полимеры гидроксикарбоновых кислот, в первую очередь, полимолочная кислота (полилактид), крупнотоннажное производство которой в последние годы организовано в ряде стран.

Медицинские полимерные устройства и изделия неимплантационного типа [5]

Среди таких изделий, в первую очередь, следует отметить контактные линзы, производимые в больших объемах в экономически развитых странах. Несмотря на то, что их помещают на роговицу глаза, они омываются слезной жидкостью и должны, как и имплантаты, обладать высокой биосовместимостью. Строго говоря, контактные линзы имплантатами не являются, потому что они не контактируют непосредственно с жидкими тканями организма — кровью и лимфой. Наиболее распространенными материалами для контактных линз являются сшитые кремнийорганические системы, обладающие хорошими оптическими характеристиками и высокой газо- и паропроницаемостью, сополимеры 2-гидроксиметилметакрилата и этиленбисметакрилата, в некоторых случаях — сшитые сополимеры акриламида.

Полимеры занимают важное место в медицинской промышленности как исходные материалы для производства изделий для ортопедической и зубоортопедической техники. Эта область представляет самостоятельный интерес и не является темой настоящего обзора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из настоящего краткого обзора, материалы и препараты на основе высокомолекулярных соединений различного типа находят чрезвычайно широкое применение в медико-биологических областях. Причем

можно отметить ряд существенных особенностей этого направления, заметно отличающих его от большинства других направлений химии и технологии высокомолекулярных соединений. Во-первых, большая часть полимеров биомедицинского назначения производится в небольших объемах или является специально приготовленными и тщательно очищенными партиями обычных полимеров. В некоторых случаях годовая потребность в таких полимеров не превышает нескольких килограммов или десятков килограммов. Во-вторых, производство многих из этих полимеров реализуют в мелкообъемной аппаратуре, часто стеклянной, по принципу гибких производственных схем. В-третьих, поскольку многие из производимых продуктов используют для непосредственного контакта с живым организмом, организация их производства долж-

на соответствовать требованиям стандартов GMP. Наконец, в-четвертых, при разработке таких продуктов следует учитывать правила их доступа к применению, определяемые требованиями соответствующих государственных организаций. Все это накладывает существенные особенности на процесс подготовки специалистов — исследователей и технологов в области полимеров медико-биологического назначения.

Также еще одна важная особенность этой области знания связана с постоянным обновлением и совершенствованием используемых методов применения полимерных материалов и препаратов, что требует серьезной работы по совершенствованию структур и свойств используемых полимеров и разработке новых высокомолекулярных соединений, отвечающих заданным требованиям.

Литература

1. Mishra M, editor. Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. 10444 p.
2. Chu PK, Liu X, editors. Biomaterials fabrication and processing handbook. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2008. 720 p.
3. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, editors. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. 3rd ed. Elsevier Academic Press; 2012. 1576 p.
4. Штильман М. И., редактор. Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения. Учебное пособие. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2015. 328 с.
5. Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. Высокомол. соединен. Сер. А. 2010; 52 (9): 1–20.
6. Вильямс Д. Ф., Роуф Р. Имплантаты в хирургии. М.: Медицина; 1978. 552 с.
7. Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. М.: Академкнига; 2006. 400 с.
8. Shtilman MI. Polymeric biomaterials. Part 1. Polymer implants. Utrecht; Boston: VSP; 2003. 293 p.
9. Липатов Т. Э., Пхакадзе Г. А. Полимеры в эндопротезировании. Киев: Наукова думка; 1983. 158 с.
10. Волова Т. Г., Винник Ю. С., Шишацкая Е. И., Маркелова Н. М. Биомедицинский потенциал разрушаемых полигидроксилалканоатов: экспериментально-клинические исследования. Красноярск: Версо; 2014. 329 с.
11. Shtilman MI. Biodegradation. In: Mishra M, editor. Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 804–16.
12. Вихров С. П., Холомина Т. А., Бегун П. И., Афонин П. Н. Биомедицинское материаловедение. Учебное пособие. М.: Горячая линия — Телеком; 2006. 383 с.
13. Gumargalieva KZ, Zaikov GE. Biodegradation and Biodeterioration of Polymers. Kinetical Aspects. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 1998.
14. Пхакадзе Г. А. Биодеструктурируемые полимеры. Киев: Наукова думка; 1990. 160 с.
15. Волова Т. Г., Севастьянов В. И., Шишацкая Е. И. Полиоксилалканоаты — биоразрушаемые полимеры для медицины. 2-е изд. Красноярск: Платина; 2006. 288 с.
16. Севастьянов В. И., Кирпичников М. П., редакторы. Биосовместимые материалы. М.: МИА; 2011. 560 с.
17. Штильман М. И. Биодеградация имплантатов из полимерных материалов. В кн.: Севастьянов В. И., Кирпичников М. П., редакторы. Биосовместимые материалы. М.: МИА; 2011. С. 159–96.
18. Шумаков В. И., редактор. Искусственные органы. М.: Медицина; 1990. 272 с.
19. Лебедев Л. В., Плуткин Л. Л., Смирнов А. Д. Протезы кровеносных сосудов. Л.: Медицина: Ленингр. отд.; 1981. 191 с.
20. Орловский П. И., Гриценко В. В., Юхнев А. Д., Евдокимов С. В., Гавриленков В. И. Искусственные клапаны сердца. М.: ОЛМА Медиа Групп; 2007. 464 с.
21. Гриценко В. В., Вербовая Т. А., Давыденко В. В., Горшков Ю. В., Глянцев С. П. История создания и внедрения отечественных механических протезов клапанов сердца. Бюл. НЦССХ РАМН. Серд.-сосуд. заболевания. 2010; 11 (3): 64–77.
22. Бокерия Л. А., Фадеев А. А., Махачев О. А., Мельников А. П., Бондаренко И. Э. Механические протезы клапанов сердца. Справочное пособие. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2012. 141 с.
23. Вербовая Т. А., Гриценко В. В., Глянцев С. П., Давыденко В. В., Белевитин А. Б., Свистов А. С. и др. Отечественные механические протезы клапанов сердца (прошлое и настоящее создания и клинического применения). СПб: Наука; 2011. 195 с.
24. Бокерия Л. А., Костава В. Т., Бакулева Н. П., Бритиков Д. В., Глянцев С. П. История создания и внедрения биологических протезов клапанов сердца. Бюл. НЦССХ РАМН. Серд.-сосуд. заболевания. 2010; 11 (3): 78–90.
25. Шумаков В. И., Зимин Н. К., Иткин Г. П., Осадчий Л. И. Искусственное сердце. Л.: Наука; 1988.
26. Сосудистое и внутриорганное стентирование. Руководство. Коков Л. С., Долгушин Б. И., Троицкий А. В., Протопопов А. В., Мартов А. Г., редакторы. М.: ИД «Грааль»; 2003. 384 с.
27. Тогулева А. Г., Насонова М. В., Кудрявцева Ю. А. Проблема выбора протеза при хирургической коррекции клапанной недостаточности глубоких вен. Вопр. реконструкт. и пласт. хир. 2012; 41 (2): 67–72.
28. Шапиро М. С. Цианакрилатные клеи в травматологии и ортопедии. М.: Медицина; 1976. 102 с.
29. Мовшович И. А., Виленский В. Я. Полимеры в травматологии и ортопедии. М.: Медицина; 1978. 320 с.
30. Коршак В. В., Штильман М. И. Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. М.: Наука; 1984. 261 с.
31. Платэ Н. А., Васильев А. Е. Физиологически активные полимеры. М.: Химия; 1986. 296 с.
32. Афиногенов Г. Е., Панарин Е. Ф. Антимикробные полимеры. СПб.: Гиппократ; 1993. 264 с.
33. Shtilman MI. Immobilization on polymers. Utrecht; Tokyo: VSP; 1993. 479 p.
34. Shtilman MI. Bioactive Systems. In: Mishra M, editor. Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 469–74.
35. Панарин Е. Ф., Лавров Н. А., Соловский М. В., Шальнова Л. И. Полимеры — носители биологически активных веществ. СПб.: Изд-во «Профессия»; 2014. 304 с.
36. Бойко А. В., Корытова Л. И., Олтаржевская Н. Д., редакторы. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных. М.: СИМК; 2013. 194 с.

37. Алексеев К. В., Кедик С. А., Блынская Е. В., Лазарева Е. Е., Уваров Н. А., Алексеев В. К. и др. Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. Кедик С. А., редактор. М.: Изд-во ИФТ; 2011. 662 с.
38. Алексеев К. В., Блынская Е. В., Кедик С. А. Фармацевтическая нанотехнология. Кедик С. А., редактор. М.: Изд-во ИФТ; 2012. 542 с.
39. Алексеев К. В., Грицкова И. А., Кедик С. А. Полимеры для фармацевтической технологии. Кедик С. А., редактор. М.: Изд-во ИФТ; 2011. 511 с.
40. Петров Р. В., Хайтов Р. М., Атауллаханов Р.И. Иммуногенетика и искусственные антигены. М.: Медицина, 1983.
41. Волова Т. Г., Жила Н. О., Прудникова С. В., Бояндин А. Н., Шишацкая Е. И. Фундаментальные основы конструирования и применения сельскохозяйственных препаратов нового поколения. Красноярск: Красноярский писатель; 2016. 220 с.
42. Tsatsakis AM, Shtilman MI. Polymeric derivatives of plant growth regulators: synthesis and properties. *Plant Growth Regul.* 1994 Jan; 14 (1): 69–77.
43. Штильман М. И., Tzatzarakis M., Лоттер М. М., Tsatsakis A. М. Полимерные фунгициды. *Высокомол. соединен. Сер. Б.* 1999; 41 (8): 1363–76.
44. Волова Т. Г., Шишацкая Е. И., Миронов П. В. Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии. Красноярск: ИПК СФУ; 2009. 116 с.
45. Шабарова З. А., Богданов А. А., Золотухин А. С. Химические основы генетической инженерии. М.: Изд-во МГУ; 1994.
46. Торчилин В. П. Иммуобилизованные ферменты в медицине. М.: Знание; 1986. 32 с.
47. Синецын А. П., Райнина Е. И., Лозинский В. И., Спасов С. Д. Иммуобилизованные клетки микроорганизмов. М.: Изд-во МГУ; 1994.
48. Филатов В. Н., Рыльцев В. В. Биологически активные текстильные материалы. Т. 1: Терапевтические системы «Дальцекс-трипсин». М.: Информэлектро; 2002.
49. Березин И. В., Мартинек К., редакторы. Введение в прикладную энзимологию. Иммуобилизованные ферменты. М.: Изд-во МГУ; 1982.

References

1. Mishra M, editor. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. 10444 p.
2. *Biomaterials fabrication and processing handbook*. Chu PK, Liu X, editors. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2008. 720 p.
3. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials Science*. 3rd ed. Elsevier Academic Press; 2012. 1576 p.
4. Shtil'man MI, editor. *Tekhnologiya polimerov mediko-biologicheskogo naznacheniya. Polimery prirodnogo proiskhozhdeniya. Uchebnoe posobie*. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2015. 328 p. Russian.
5. Shtilman MI. Polymers for medicobiological use. *Polym Sci Series A*. 2010 Sep; 52 (9): 884–99.
6. Vil'yams DF, Rouf R. *Implantaty v khirurgii*. Moscow: Meditsina; 1978. 552 p. Russian.
7. Shtil'man MI. *Polimery mediko-biologicheskogo naznacheniya*. Moscow: Akademkniga; 2006. 400 p. Russian.
8. Shtilman MI. *Polymeric biomaterials. Part 1. Polymer implants*. Utrecht; Boston: VSP; 2003. 293 p.
9. Lipatova TE, Pkhakadze GA. *Polimery v endoprotezirovanii*. Kiev: Naukova dumka; 1983. 158 p. Russian.
10. Volova TG, Vinnik YuS, Shishatskaya EI, Markelova NM. *Biomeditsinskii potentsial razrushayemykh poligidroksialkanoatov: eksperimental'no-klinicheskie issledovaniya*. Krasnoyarsk: Verso; 2014. 329 p. Russian.
11. Shtilman MI. Biodegradation. In: Mishra M, editor. *Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials*, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 804–16.
12. Vikhrov SP, Kholomina TA, Begun PI, Afonin PN. *Biomeditsinskoe materialovedenie. Uchebnoe posobie*. Moscow: Goryachaya liniya — Telekom; 2006. 383 p. Russian.
13. Gumargalieva KZ, Zaikov GE. *Biodegradation and Biodeterioration of Polymers. Kinetical Aspects*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 1998.
14. Pkhakadze GA. *Biodestruktivnyye polimery*. Kiev: Naukova dumka; 1990. 160 p. Russian.
15. Volova TG, Sevast'yanov VI, Shishatskaya EI. *Polioksialkanoaty — biorazrushayemye polimery dlya meditsiny*. Krasnoyarsk: Platina; 2006. 288 p. Russian.
16. *Biosovmestimye materialy*. Sevast'yanov VI, Kirpichnikov MP, editors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 560 p. Russian.
17. Shtil'man MI. Biodegradatsiya implantatov iz polimernykh materialov. In: Sevast'yanov VI, Kirpichnikov MP, editors. *Biosovmestimye materialy*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. p. 159–96. Russian.
18. Shumakov VI, editor. *Iskusstvennye organy*. Moscow: Meditsina; 1990. 272 p. Russian.
19. Lebedev LV, Plotkin LL, Smirnov AD. *Protezy krovenosnykh sosudov*. Leningrad: Meditsina: Leningrad department; 1981. 191 p. Russian.
20. Orlovskii PI, Gritsenko VV, Yukhnev AD, Evdokimov SV, Gavrilin VI. *Iskusstvennye klapany serdtsa*. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007. 464 p. Russian.
21. Gritsenko VV, Verbovaya TA, Davydenko VV, Gorshkov YuV, Glyantsev SP. *Istoriya sozdaniya i vnedreniya otechestvennykh mekhanicheskikh protezov klapanov serdtsa*. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A. N. Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2010; 11 (3): 64–77.
22. Bokeriya LA, Fadeev AA, Makhachev OA, Mel'nikov AP, Bondarenko IE. *Mekhanicheskie protezy klapanov serdtsa. Spravochnoe posobie*. Moscow: Bakoulev SCCVS Press; 2012. 141 p. Russian.
23. Verbovaya TA, Gritsenko VV, Glyantsev SP, Davydenko VV, Belevitin AB, Svistov AS, et al. *Otechestvennye mekhanicheskie protezy klapanov serdtsa (proshloe i nastoyashchee sozdaniya i klinicheskogo primeneniya)*. St. Petersburg: Nauka; 2011. 195 p. Russian.
24. Bokeriya LA, Kostava VT, Bakuleva NP, Britikov DV, Glyantsev SP. *Istoriya sozdaniya i vnedreniya biologicheskikh protezov klapanov serdtsa*. *Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni AN Bakuleva Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk Serdechno-sosudistye zabolevaniya*. 2010; 11 (3): 78–90. Russian.
25. Shumakov VI, Zimin NK, Itkin GP, Osadchii LI. *Iskusstvennoe serdtse*. Leningrad: Nauka; 1988. Russian.
26. Kokov LS, Dolgushin BI, Troitskii AV, Protopopov AV, Martov AG, editors. *Sosudistoe i vnutriorganoe stentirovanie. Rukovodstvo*. Moscow: Izdatel'skii dom "Graal"; 2003. 384 p. Russian.
27. Togouleva AG, Nasonova MV, Koudryavtseva YuA. [Problem of prosthesis selection in surgical correction of deep veins valvular insufficiency]. *Voprosy rekonstruktivnoi i plasticheskoi khirurgii*. 2012; 41 (2): 67–72. Russian.
28. Shapiro MS. *Tsianakrilatnye klei v travmatologii i ortopedii*. Moscow: Meditsina; 1976. 102 p. Russian.
29. Movshovich IA, Vilenskii VYa. *Polimery v travmatologii i ortopedii*. Moscow: Meditsina; 1978. Russian.
30. Korshak VV, Shtil'man MI. *Polimery v protsessakh immobilizatsii i modifikatsii prirodnnykh soedinenii*. Moscow: Nauka; 1984. 261 p. Russian.
31. Plate NA, Vasil'ev AE. *Fiziologicheski aktivnye polimery*. Moscow: Khimiya; 1986. 296 p. Russian.
32. Afinogenov GE, Panarin EF. *Antimikrobye polimery*. St. Petersburg: Gippokrat; 1993. 264 p. Russian.
33. Shtilman MI. *Immobilization on polymers*. Utrecht; Tokyo: VSP; 1993. 479 p.

34. Shtilman MI. Bioactive Systems. In: Mishra M, editor. Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials, 11 Volume Set. CRC Press; 2015. p. 469–74.
35. Panarin EF, Lavrov NA, Solovskii MV, Shal'nova LI. Polimery — nositeli biologicheskii aktivnykh veshchestv. St. Petersburg: Izdatel'stvo "Professiya"; 2014. 304 p. Russian.
36. Boiko AV, Korytova LI, Oltarzhevskaya ND, editors. Napravlenaya dostavka lekarstvennykh preparatov pri lechenii onkologicheskikh bol'nykh. Moscow: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig; 2013. 194 p. Russian.
37. Alekseev KV, Kedik SA, Blynskaya EV, Lazareva EE, Uvarov NA, Alekseev VK, et al. Farmatsevticheskaya tekhnologiya. Tverdye lekarstvennye formy. Kedik SA, editor. Moscow: Institute of Pharmaceutical Technologies Press; 2011. 662 p. Russian.
38. Alekseev KV, Blynskaya EV, Kedik SA. Farmatsevticheskaya nanotekhnologiya. Kedik SA, editor. Moscow: Institute of Pharmaceutical Technologies Press; 2012. 542 p. Russian.
39. Alekseev KV, Gritskova IA, Kedik SA. Polimery dlya farmatsevticheskoi tekhnologii. Kedik SA, editor. Moscow: Institute of Pharmaceutical Technologies Press; 2011. 511 p. Russian.
40. Petrov RV, Khaitov RM, Ataulakhanov PI. Immunogenetika i iskusstvennye antigeny. Moscow: Meditsina, 1983. Russian.
41. Volova TG, Zhila NO, Prudnikova SV, Boyandin AN, Shishatskaya EI. Fundamental'nye osnovy konstruirovaniya i primeneniya sel'skokhozyaistvennykh preparatov novogo pokoleniya. Krasnoyarsk: Krasnoyarskii pisatel'; 2016. 220 p. Russian.
42. Tsatsakis AM, Shtilman MI. Polymeric derivatives of plant growth regulators: synthesis and properties. Plant Growth Regul. 1994 Jan; 14 (1): 69–77.
43. Shtilman MI, Tzatzarakis M, Lotter MM, Tsatsakis AM. Polymeric fungicides: A review. Polym Sci Series B. 1999; 41 (7–8): 243–254.
44. Volova TG, Shishatskaya EI, Mironov PV. Materialy dlya meditsiny, kletchnoi i tkanevoi inzhenerii. Krasnoyarsk: IPK SFU; 2009. 116 p. Russian.
45. Shabarova ZA, Bogdanov AA, Zolotukhin AS. Khimicheskie osnovy geneticheskoi inzhenerii. Moscow: Moscow University Press; 1994. Russian.
46. Torchilin VP. Immobilizovannye fermenty v meditsine. Moscow: Znanie; 1986. 32 p. Russian.
47. Sinitsyn AP, Rainina EI, Lozinskii VI, Spasov SD. Immobilizovannye kletki mikroorganizmov. Moscow: Moscow University Press; 1994. Russian.
48. Filatov VN, Ryl'tsev VV. Biologicheskii aktivnye tekstil'nye materialy. Vol. 1. Terapevticheskie sistemy "Dal'tseks-tripsin". Moscow: Informelektro; 2002. Russian.
49. Berezin IV, Martinek K, editors. Vvedenie v prikladnyu enzimologiyu. Immobilizovannye fermenty. Moscow: Moscow University Press; 1982. Russian.

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТОВ В КОРРЕКЦИИ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

А. Ю. Разумовский^{1,2}, О. Г. Мокрушина^{1,3}✉, В. С. Шумихин^{1,3}, Н. Ф. Щапов^{1,3}, Л. В. Петрова^{1,3}

¹ Кафедра детской хирургии, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

² Отделение торакальной хирургии, Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова, Москва

³ Отделение хирургии новорожденных, Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова, Москва

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) — патология, которая требует обязательной хирургической коррекции. При значительных дефектах диафрагмы, например аплазии ее купола, зачастую возникает необходимость в использовании имплантационных материалов. До сих пор нет единой точки зрения по вопросу выбора импланта. В статье представлены результаты сравнительного анализа лечения новорожденных ($n = 40$) с левосторонней ложной ВДГ. Всем пациентам была выполнена торакоскопическая пластика купола диафрагмы. По типу использованного имплантационного материала детей разделили на две группы: для первой ($n = 16$) применяли синтетические импланты «Экофлон» («НПК "Экофлон"», Россия), для второй ($n = 24$) — биологические импланты Permacol (Tissue Science Laboratories, Великобритания). Результаты исследования показали преимущества биологического импланта: время операции при его использовании было меньше (106 мин против 144 мин при использовании «Экофлона», $p < 0,05$); число рецидивов — также меньше (28 % против 54 %, однако $p > 0,05$); случаев отторжения импланта не было (при использовании «Экофлона» у двух пациентов началось воспаление, $p < 0,05$).

Ключевые слова: новорожденные, врожденная диафрагмальная грыжа, торакоскопия, имплант, имплантационный материал, «Экофлон», Permacol

✉ Для корреспонденции: Мокрушина Ольга Геннадьевна
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; mokrushina@yandex.ru

Статья получена: 18.10.2016 Статья принята в печать: 25.10.2016

THE USE OF IMPLANTS FOR SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA IN NEWBORNS

Razumovskiy AYU^{1,2}, Mokrushina OG^{1,3}✉, Shumikhin VS^{1,3}, Schapov NF^{1,3}, Petrova LV^{1,3}

¹ Department of Pediatric Surgery, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Department of Thoracic Surgery, N. F. Filatov Pediatric City Hospital No. 13, Moscow, Russia

³ Department of Neonatal Surgery, N. F. Filatov Pediatric City Hospital No. 13, Moscow, Russia

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) is an absolute indication for surgical treatment. In case of extensive defects of the diaphragm, such as diaphragmatic aplasia, the use of implants is required. So far, there is no unanimous opinion on the type of the implant. The article presents a comparative analysis of treatment of 40 newborns with left pseudo-CDH. All patients received thoracoscopic repair of the diaphragmatic cupula. The patients were divided into two groups according to the type of the implant: 16 newborns received Ecoflon synthetic implants (Ecoflon Scientific and Production Complex, Russia) and 24 newborns received Permacol biologic implants (Tissue Science Laboratories, UK). The study demonstrated the advantage of the biologic implant over the synthetic one: the surgery took less time (106 minutes compared to 144 minutes with Ecoflon, $p < 0.05$); relapses were also more rare (28 % and 54 %, respectively; however, p was > 0.05); no implant rejection was observed (with Ecoflon, two patients responded with inflammation, $p < 0.05$).

Keywords: newborns, congenital diaphragmatic hernia, thoracoscopy, implant, implant materials, Ecoflon, Permacol

✉ Correspondence should be addressed: Olga Mokrushina
ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997; mokrushina@yandex.ru

Received: 18.10.2016 Accepted: 25.10.2016

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) относится к порокам развития, не совместимым с жизнью, если не осуществляется его хирургическая коррекция. В практику внедряются видеооборудование и новый инструментарий для более эффективной диагностики и лечения патологий

у новорожденных с низкой массой тела и малым объемом грудной клетки, расширяются возможности мини-инвазивных хирургических вмешательств, и все же многие вопросы лечения ВДГ остаются нерешенными: критерии выбора метода оперативного вмешательства, показания

к эндоскопической операции и техника ее выполнения, особенно при большом дефекте диафрагмы, выбор имплантируемого материала при нехватке собственных тканей ребенка. Зачастую достоверные выводы по каждому из перечисленных аспектов можно сделать только на основании многолетнего опыта лечения данной патологии в условиях одной клиники.

Задача хирургического вмешательства при ВДГ заключается в закрытии дефекта диафрагмы путем сближения его краев и наложения отдельных узловых швов. Сложность возникает при значительных размерах дефекта, например при аплазии купола диафрагмы, когда даже после тщательной мобилизации заднего отдела не удается сблизить края и нужно использовать импланты [1–8]. В исследовании [9] выживаемость детей после операции при аплазии диафрагмы составила 57 %, а при небольших дефектах — 95 %.

Мы проанализировали частоту применения имплантационных материалов различных типов при первичной пластике аплазии купола диафрагмы у детей по данным нескольких исследований [3, 4, 6, 8] и выяснили, что чаще всего используются синтетические нерассасывающиеся материалы, затем — биологические и композитные нерассасывающиеся материалы. В целом более высокая частота рецидивов характерна для биологических имплантов (около 30 % случаев), хотя значение этого показателя для имплантов двух других типов отличается незначительно (около 26 %) — гораздо весомее различия между имплантами разных производителей [5, 9, 13].

Целью нашего исследования являлось сравнительное изучение эффективности использования синтетического импланта «Экофлон» («НПК "Экофлон"», Россия) и биологического импланта Permacol (Tissue Science Laboratories, Великобритания) при коррекции врожденной диафрагмальной грыжи у новорожденных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 40 новорожденных с левосторонней ложной врожденной диафрагмальной грыжей из числа пациентов Детской городской клинической больницы № 13 имени Н. Ф. Филатова (Москва), поступивших на лечение в 2008–2015 гг. Всем детям была выполнена торакоскопическая пластика купола диафрагмы с использованием имплантационных материалов. В зависимости от типа материала новорожденные были поделены на две группы: в первую включили 16 детей, прооперированных с «Экофлоном», во вторую — 24 ребенка, прооперированных с Permacol. Все дети были доношенными, со средней массой тела более 3 кг. Подробно группы охарактеризо-

ваны в табл. 1. Статистически достоверных межгрупповых отличий не выявили. Сопутствующими патологиями являлись в основном врожденные пороки сердца и генетически обусловленные синдромы (синдром Эдвардса в трех случаях и синдром Патау — в одном) у одного пациента второй группы — внелегочная секвестрация.

Всем детям выполнили торакоскопическую пластику купола диафрагмы. Оперативное вмешательство производили после стабилизации общего состояния новорожденного.

Пациента размещали на операционном столе в положении «на правом боку» поперек стола. Хирург и ассистент располагались у головы пациента, монитор — напротив. Пластику диафрагмы выполняли с использованием трех троакаров (инструменты диаметром 3 и 4 мм). Давление CO₂ в плевральной полости поддерживали на уровне 3–7 мм. рт. ст., поток — на уровне 1–2 л/мин. Троакары устанавливали по следующим точкам: для ввода эндоскопа — третье межреберье по средней подмышечной линии; для ввода инструментов — третье или четвертое межреберье по задней подмышечной линии и третье межреберье — по передней подмышечной линии. После ревизии плевральной полости последовательно низводили органы в брюшную полость. Края диафрагмы мобилизовали по периметру дефекта, проводили тщательную мобилизацию задней губы от верхнего полюса левой почки и забрюшинного пространства. После сопоставления мышечных валиков диафрагмы накладывали отдельные узловы швы без натяжения. Из имплантационного материала формировали заплату, соответствовавшую размерам дефекта. Оперативное вмешательство во всех случаях завершали дренированием плевральной полости. В послеоперационном периоде всем детям проводили продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) до нормализации кардиореспираторного статуса и восстановления самостоятельного дыхания.

При выборе имплантационных материалов учитывали некоторые требования к ним: материал должен был быть прочным и эластичным, способным к моделированию, устойчивым к воздействию жидкостных сред организма и инфекциям, ареактивным, гипоаллергенным, неканцерогенным.

Российский синтетический материал «Экофлон» (рис. 1) впервые был применен в 2008 г. при торакоскопическом доступе для пластики обширных дефектов диафрагмы. Материал создан на основе политетрафторэтилена, для него характерна особая узелково-фибрилярная структура со значительной пористостью (до 90 %). Протезы из него обладают доступностью, гибкостью, эластичностью, устойчивостью к изгибу и скручиванию, а также внешнему сдавливанию в неблагоприятных анатомических условиях. Имеются две функционально различные

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 24)	P-value
Пол, м/ж	10/6	10/14	–
Гестационный возраст, нед. (min; max)	38,1 ± 2,4 (33,0; 41,0)	38,8 ± 0,8 (37,0; 41,0)	p > 0,05
Вес при рождении, г (min; max)	2880,0 ± 645,0 (1950,0; 4300,0)	3378,1 ± 473,0 (2580,0; 4600,0)	p > 0,05
Возраст на момент операции, сут. жизни (min; max)	2,7 ± 1,8 (1,0; 7,0)	4,0 ± 1,4 (1,0; 9,0)	p > 0,05
Сопутствующая патология	3 (19 %)	6 (25 %)	p > 0,05
Аntenатальная диагностика	13 (81 %)	20 (83 %)	p > 0,05

поверхности: микропористая поверхность препятствует образованию спаек с органами, макропористая — иницирует рост и развитие фибробластов. Недостаток материала — сравнительно легкая подверженность инфицированию, что связано с присутствием в материале мультифиламентных и микропористых компонентов, которые укрывают бактерии. Толщина «Экофлона» — 1 мм. После формирования заплаты из «Экофлона» ее погружали через рану в месте стояния одного из троакаров, фиксировали обращенной в сторону брюшной полости микропористой стороной по периметру дефекта отдельными узловыми швами. Узлы завязывали экстракорпорально.

Биологический материал Permacol (рис. 2) применяется в клинической практике с 2012 г., изготавливается из свиной кожи и представляет собой чистый поперечно-связанный коллаген и эластин, лишенный клеточных структур и жировой ткани. Материал не обладает антигенными свойствами и вызывает минимальную воспалительную реакцию, не отличающуюся от нормального репаративного процесса. Коллагеновые волокна являются каркасом для прорастания в имплант тканей реципиента и васкуляризации. Благодаря поперечному связыванию он устойчив к тканевым и бактериальным ферментам, вследствие чего не рассасывается со временем, не деформируется и обеспечивает постоянное укрепление мягких тканей, не вызывает спаек при контакте с органами. Permacol не стимулирует нагноение и может устанавливаться на фоне контролируемой инфекции либо при высоком риске хирургической инфекции. Толщина материала составляет 0,5 мм. Имплант погружали через канал правого рабочего троакара. Затем фиксировали по краю узловыми швами к мышечным валикам, к передней, медиальной и задней частям купола диафрагмы. Латеральную часть дефекта при отсутствии мышечного слоя фиксировали сквозными одиночными швами к грудной стенке.

Изучали следующие показатели: продолжительность операции, расположение печени в плевральной полости, продолжительность ИВЛ и число случаев использования высокочастотной ИВЛ (ВЧ ИВЛ), продолжительность гидроторакса и число случаев хилоторакса, начало энтеральной нагрузки и число случаев желудочно-пищеводного рефлюкса (ЖПР), число рецидивов и отторжения материала, а также число летальных исходов.

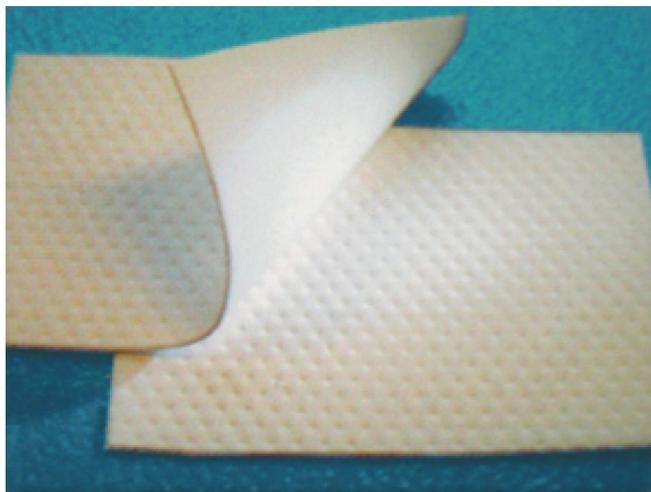


Рис. 1. Синтетический имплантационный материал «Экофлон» («НПК «Экофлон», Россия)

При выявлении хилоторакса начинали консервативную терапию: вводили внутривенно антисекреторный препарат сандостатин (Novartis Pharma, Швейцария). Начальная дозировка составила 80 мкг/кг/сут., максимальная — 120 мкг/кг/сут. Длительность введения препарата определяли индивидуально для каждого пациента.

При обнаружении ЖПР выполняли лапароскопическую гастропуподопликацию по Ниссену.

Рецидивы ВДГ клинически проявляются нарастанием дыхательной недостаточности, симптомами дисфагии. Однако с целью выявления рецидивов, не сопровождающихся клиническими проявлениями, всем пациентам выполняли контрольные рентгенологические исследования грудной клетки в 1, 3, 6 и 12 мес. В сомнительных случаях выполняли мультиспиральную компьютерную томографию брюшной и грудной полостей. При подтверждении диагноза выполняли повторное оперативное вмешательство.

В качестве маркеров воспалительного процесса использовали показатели содержания С-реактивного белка и лейкоцитов в крови.

Были получены информированные письменные согласия родителей на участие детей в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты оперативного лечения представлены в табл. 2.

На фиксацию импланта из синтетического материала в среднем затрачивали больше времени, чем на выполнение заплаты из биологического материала: в среднем 144 и 106 мин соответственно ($p < 0,05$). Наличие левой доли печени в левом гемитораксе свидетельствует о значительности дефекта диафрагмы, соответствующей субтотальной или тотальной аплазии. Значительные дефекты у детей второй группы встречались чаще, чем у детей первой группы, но различия были статистически недостоверными.

Средняя продолжительность ИВЛ в обеих группах была примерно одинаковой. Однако пациенты второй группы чаще нуждались в ВЧ ИВЛ, что свидетельствовало об их более тяжелом кардиореспираторном статусе. Тем не менее, межгрупповое различие по этому показателю было статистически недостоверным — возможно, в связи с небольшой выборкой.



Рис. 2. Биологический имплантационный материал Permacol (Tissue Science Laboratories, Великобритания)

Одним из осложнений послеоперационного периода является хилоторакс. Вероятной причиной хилоторакса у пациентов с ВДГ является повышение давления в системе верхней полой вены на фоне высокой легочной гипертензии. Существует также гипотеза о том, что хилоторакс — это ответная реакция на воспалительный процесс. В любом случае предшественником хилоторакса является гидроторакс, длительность которого зависит от степени гипоплазии легочной ткани. Средняя продолжительность гидроторакса и число случаев хилоторакса были сопоставимы в обеих группах. Но следует отметить, что у трех пациентов второй группы длительность введения сандостатина составила более трех недель, в то время как в первой группе — только у одного.

Важным показателем благополучия послеоперационного периода у детей с ВДГ является начало энтеральной нагрузки и возможность проводить кормление ребенка в нормальном для возраста объеме. Как видно из табл. 2, пациентов второй группы начинали энтерально нагружать значительно раньше, чем пациентов первой группы: в среднем на 6 и 12-е сутки соответственно ($p < 0,05$). Одной из возможных причин этого явилось отсутствие воспаления, что подтверждалось лабораторными исследованиями крови.

Желудочно-пищеводный рефлюкс возникает вследствие растяжения пищеводного отверстия диафрагмы при выполнении пластики ее купола. Данное осложнение встречалось в обеих группах практически с одинаковой частотой: 4 и 5 случаев в первой и второй группах соответственно ($p < 0,05$). Наше исследование показало, что ЖПР, возникающий после пластики диафрагмы, является толерантным и требует проведения его хирургической коррекции.

Рецидивы были отмечены в 6 случаях (54 %) в первой группе и в 5 случаях (29 %) во второй группе, но различие оказалось статистически недостоверным. В первой группе у двух пациентов также выявили инфекционное

осложнение: реакция отторжения материала была отмечена через 2 и 3 мес. после пластики диафрагмы. Клинически отторжение проявлялось появлением гранулемы на боковой поверхности грудной клетки в месте наложения сквозного шва. Обоим детям провели удаление гранулемы и лигатуры, однако воспалительный процесс сохранялся, что стало показанием к проведению оперативного вмешательства. В ходе ревизии через разрез грудной клетки было выявлено, что дном свищевого канала является имплант. Последний был свободно удален из грудной полости. Макроскопически каких-либо изменений материала не выявили.

Летальный исход наступил в 13 случаях: в 5 (31 %) — в первой группе, в 7 (29 %) — во второй ($p > 0,05$). Отсутствие статистически достоверной разницы в очередной раз доказывает, что послеоперационная летальность обусловлена не наличием дефекта в диафрагме, а тяжелым кардиореспираторным статусом пациентов, не купирующейся легочной гипертензией, т. е. летальный исход лечения — следствие гипоплазии легкого и тяжелого кардиореспираторного статуса, не поддающегося какой-либо терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Меньшее время операции — преимущество использования импланта Permacol. Это объясняется тем, что данный вид импланта погружают в грудную клетку через канал троакара, не вынимая последний из грудной клетки. Учитывая, что «Экофлон» имеет большую толщину и меньшую сжимаемость, для его помещения в плевральную полость необходимо удалить один из рабочих троакаров, расширить операционную рану в месте стояния троакара, погрузить имплант и затем восстановить троакар. Другим фактором, влияющим на длительность операции, является процесс фиксации импланта. Так, «Экофлон» необхо-

Таблица 2. Результаты торакоскопической пластики врожденной диафрагмальной грыжи у новорожденных при использовании имплантационных материалов «Экофлон» и Permacol

Показатель	Группа 1 (n = 16)	Группа 2 (n = 24)	P-value
Интраоперационные показатели			
Операционное время, мин (min; max)	144 ± 28 (100; 180)	106 ± 10 (95; 126)	$p < 0,05$
Расположение печени в плевральной полости	4 (25 %)	8 (33 %)	$p > 0,05$
Показатели респираторной терапии			
Продолжительность ИВЛ, сут. (min; max)	15,4 ± 8,8 (4,0; 46,0)	16,0 ± 7,4 (6,0; 42,0)	$p > 0,05$
Число случаев ВЧ ИВЛ	2 (12 %)	8 (33 %)	$p > 0,05$
Показатели течения гидро- и хилоторакса			
Длительность гидроторакса, сут. (min; max)	14,6 ± 2,8 (4,0; 27,0)	14,7 ± 2,8 (4,0; 37,0)	$p > 0,05$
Число случаев хилоторакса	4 (25 %)	5 (21 %)	$p > 0,05$
Показатели энтерального статуса			
Старт энтеральной нагрузки, сут. после операции (min; max)	12,9 ± 2,0 (2,0; 15,0)	5,1 ± 2 (2,0; 11,0)	$p < 0,05$
Число случаев ЖПР	4 (25 %)	5 (21 %)	$p > 0,05$
Показатели состояния импланта			
Число рецидивов	6 (54 %)	5 (29 %)	$p > 0,05$
Число случаев отторжения импланта	2 (12 %)	0	$p < 0,05$
Выживаемость			
Число летальных исходов	5 (31 %)	7 (29 %)	$p > 0,05$

димо устанавливать макропористой поверхностью в грудную клетку, а микропористой — в брюшную полость. В то время как обе поверхности импланта Permacol одинаковы и сторона фиксации не имеет значения. Еще одной технической сложностью при фиксации «Экофлона» является его способность поглощать свет, что затрудняет определение точности фиксации импланта к краям дефекта диафрагмы.

Сегодня для коррекции значительных дефектов диафрагмы используют различные виды имплантационных материалов [11, 13, 14]. Однако выживаемость новорожденных с такой патологией невелика, поэтому очень сложно сравнивать результаты лечения в разрезе вида импланта. Тем не менее публикуются важные результаты научных поисков. Так, в руководстве Molloy [11] проведен научный анализ использования имплантационных материалов различных видов, включающий и экспериментальные данные. Показано преимущество использования имплантов биологического происхождения, которые обладают лучшими по сравнению с синтетическими имплантами регенерационными свойствами и не вызывают воспаления. В отдельных публикациях приводятся данные о возникновении рецидива ВДГ при использовании различных протезов. Riehle и соавт. [8] провели исследования с использованием импланта Gore-Tex/Marlex и отметили рецидив всего у одного пациента из 28, т. е. в 3,6 % случаев. В то же время Mitchell и соавт. [10], проведя сравнительный анализ эффективности использования Gore-Tex и Permacol, сообщили о возникновении рецидива у 8 пациентов из 29 (28 %), которым имплантировали Gore-Tex, и отсутствие рецидивов у всех 8 пациентов, которым имплантировали Permacol. Grethel

и соавт. [4] также провели сравнительный анализ эффективности применения синтетического и биологического имплантов. Их исследование показало, что после имплантации Gore-Tex у 17 пациентов из 57 возник рецидив, а при использовании биологического материала Surgisis — у 12 из 27.

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого мнения об использовании какого-то одного вида имплантационного материала. Однако, по мнению большинства авторов, использование биологических материалов является более перспективным, поскольку они обладают лучшей способностью встраиваться в собственные ткани пациента и не вызывают воспалительных реакций со стороны организма. Это обусловлено не только свойствами материала, но и особенностями консервативной терапии в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

В нашем исследовании по таким параметрам, как выживаемость, число рецидивов и возникновение желудочно-пищеводного рефлюкса, статистически значимых различий между синтетическим имплантационным материалом «Экофлон» и биологическим имплантационным материалом Permacol выявлено не было. Однако последний обладает рядом преимуществ при выполнении пластики обширных дефектов купола диафрагмы: при его использовании снижается продолжительность операции, возможна более ранняя энтеральная нагрузка на организм ребенка и отсутствуют воспалительные реакции, вызываемые имплантом.

Литература

- Kim AC, Bryner BS, Akay B, Geiger JD, Hirschl RB, Mychaliska GB. Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Lessons Learned. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2009 Aug 11; 19 (4): 575–80.
- Becmeur F, Reinberg O, Dimitriu C, Moog R, Philippe P. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in children. *Semin Pediatr Surg.* 2007 Nov; 16 (4): 238–44.
- Cho SD, Krishnaswami S, McKee JC, Zallen G, Silen ML, Bliss DW. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *J Pediatr Surg.* 2009 Jan; 44 (1): 80–6; discussion 86. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.013.
- Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, et al. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. *J Pediatr Surg.* 2006 Jan; 41 (1): 29–33; discussion 29–33.
- Tsao K, Lally PA, Lally KP; Congenital diaphragmatic hernia study group. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011 Jun; 46 (6): 1158–64. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.050.
- Разумовский А. Ю., Мокрушина О. Г., Беляева И. Д., Левитская М. В., Шумихин В. С., Афуков И. И. и др. Сравнительный анализ лечения новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей после пластики диафрагмы открытым и торакоскопическим способами. *Детская хирургия.* 2012; 3: 4–8.
- Okazaki T, Nishimura K, Takahashi T, Shiji H, Shimizu T, Tanaka T, et al. Indications for thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. *Pediatr Surg Int.* 2011 Jan; 27 (1): 35–8. DOI: 10.1007/s00383-010-2724-0.
- Riehle KJ, Magnuson DK, Waldhausen JH. Low recurrence rate after Gore-Tex/Marlex composite patch repair for posterolateral congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatric Surg.* 2007 Nov; 42 (11):1841–4.
- Congenital Diaphragmatic Hernia Group, Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 2007 Sep; 120 (3): e651–7.
- Mitchell IC, Garcia NM, Barber R, Ahmad N, Hicks BA, Fischer AC. Permacol: a potential biologic patch alternative in congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg.* 2008 Dec; 43 (12): 2161–4. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.08.040.
- Molloy E, editor. Congenital Diaphragmatic Hernia - Prenatal to Childhood Management and Outcomes. InTech; 2012. 190 p. DOI: 10.5772/1176.
- Morini F, Bagolan P. Surgical techniques in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2012 Oct; 22 (5): 355–63. DOI: 10.1055/s-0032-1329411.
- Разумовский А. Ю., Мокрушина О. Г., Шумихин В. С., Афуков И. И., Смиртнова С. В. Эндохирургические операции на диафрагме у новорожденных: первый опыт в России. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2012; 2 (1): 80–6.
- Saxena AK. Dome-shaped patch offers optimal biomechanics for repair of large defects in congenital diaphragmatic hernia. *Acta medica medianae.* 2014; 53 (4): 42–5. DOI: 10.5633/amm.2014.0408.

References

- Kim AC, Bryner BS, Akay B, Geiger JD, Hirschl RB, Mychaliska GB. Thoracoscopic Repair of Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Lessons Learned. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2009 Aug 11; 19 (4): 575–80.
- Becmeur F, Reinberg O, Dimitriu C, Moog R, Philippe P. Thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in children. *Semin Pediatr Surg*. 2007 Nov; 16 (4): 238–44.
- Cho SD, Krishnaswami S, McKee JC, Zallen G, Silen ML, Bliss DW. Analysis of 29 consecutive thoracoscopic repairs of congenital diaphragmatic hernia in neonates compared to historical controls. *J Pediatr Surg*. 2009 Jan; 44 (1): 80–6; discussion 86. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.013.
- Grethel EJ, Cortes RA, Wagner AJ, Clifton MS, Lee H, Farmer DL, et al. Prosthetic patches for congenital diaphragmatic hernia repair: Surgisis vs Gore-Tex. *J Pediatr Surg*. 2006 Jan; 41 (1): 29–33; discussion 29–33.
- Tsao K, Lally PA, Lally KP; Congenital diaphragmatic hernia study group. Minimally invasive repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2011 Jun; 46 (6): 1158–64. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.03.050.
- Razumovskiy AYu, Mokrushina OG, Belyaeva ID, Levitskaya MV, Shumikhin VS, Afukov II, et al. Sravnitel'nyy analiz lecheniya novorozhdennykh s vrozhdennoy diafragmal'noy gryzhey posle plastiki diafragmy otkrytym i torakoskopicheskim sposobami. *Detskaya khirurgiya*. 2012; 3: 4–8.
- Okazaki T, Nishimura K, Takahashi T, Shiji H, Shimizu T, Tanaka T, et al. Indications for thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates. *Pediatr Surg Int*. 2011 Jan; 27 (1): 35–8. DOI: 10.1007/s00383-010-2724-0.
- Riehle KJ, Magnuson DK, Waldhausen JH. Low recurrence rate after Gore-Tex/Marlex composite patch repair for posterolateral congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatric Surg*. 2007 Nov; 42 (11):1841–4.
- Congenital Diaphragmatic Hernia Group, Lally KP, Lally PA, Lasky RE, Tibboel D, Jaksic T, et al. Defect size determines survival in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2007 Sep; 120 (3): e651–7.
- Mitchell IC, Garcia NM, Barber R, Ahmad N, Hicks BA, Fischer AC. Permacol: a potential biologic patch alternative in congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg*. 2008 Dec; 43 (12): 2161–4. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.08.040.
- Molloy E, editor. Congenital Diaphragmatic Hernia - Prenatal to Childhood Management and Outcomes. InTech; 2012. 190 p. DOI: 10.5772/1176.
- Morini F, Bagolan P. Surgical techniques in congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg*. 2012 Oct; 22 (5): 355–63. DOI: 10.1055/s-0032-1329411.
- Razumovskiy AYu, Mokrushina OG, Shumikhin VS, Afukov II, Smirnova SV. [Endosurgical operations on the diaphragm in the newborn: first experience in Russia]. *The Russian Bulletin of Children's Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2012; 2 (1): 80–6. Russian.
- Saxena AK. Dome-shaped patch offers optimal biomechanics for repair of large defects in congenital diaphragmatic hernia. *Acta medica medianae*. 2014; 53 (4): 42–5. DOI: 10.5633/amm.2014.0408.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СЛИНГИ В КОМПЛЕКСЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭПИСПАДИИ У МАЛЬЧИКОВ

А. А. Демидов ✉

НИИ хирургии детского возраста,
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Проблема лечения недержания мочи при эписпадии — пороке развития нижних мочевых путей — является наиболее сложной и актуальной в связи с тяжестью врожденных анатомо-функциональных нарушений и отсутствием универсального метода лечения, позволяющего в полной мере достичь управляемого акта мочеиспускания. Целью исследования была разработка основных принципов хирургического лечения недержания мочи при эписпадии и внедрение в клиническую практику имплантов (синтетических слингов) с последующей оценкой результатов лечения данного порока развития. Проведено оперативное лечение субтотальной и тотальной эписпадии у 20 мальчиков 7–15 лет. На первом этапе хирургической реконструкции выполнена фаллоуретропластика по методу Кантвелла (Cantwell), на втором — проведена имплантация синтетических слингов TVT, TVT-O, AdVance. Дети стали накапливать до 250–550 мл мочи в любых положениях тела, в состоянии относительного покоя и при напряжении удерживать мочу до 3 ч, полностью опорожнять мочевой пузырь по позыву нормальным потоком. Общие потери мочи в сутки уменьшились в 10–15 раз и не превышали 10–30 мл. Для оценки состояния нижних мочевых путей использовали уродинамические (урофлоуметрия, профилометрия уретры) и электрофизиологические (электронейромиография) методы исследования. Восстановление уретральной анатомии приводит к улучшению накопительной способности детрузора, использование синтетических слингов является малотравматичным и высокоэффективным хирургическим методом устранения недержания мочи.

Ключевые слова: эписпадия, мальчик, уретропластика, слинг, имплант

✉ **Для корреспонденции:** Демидов Александр Александрович
Шмитовский пр-д, д. 29, стр. 3, г. Москва, 123317; demidova10@list.ru

Статья получена: 12.10.2016 **Статья принята в печать:** 21.10.2016

THE USE OF SYNTHETIC SLINGS IN SURGICAL TREATMENT OF EPISPADIAS IN BOYS

Demidov AA ✉

Scientific Research Institute of Pediatric Surgery,
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The treatment of urinary incontinence in epispadias, which is malformation of the lower urinary tract, is a pressing problem due to the severity of congenital anatomic and functional pathology and the lack of a universal treatment to achieve urinary control. The aim of the study was to develop basic principles of surgical treatment of epispadias-related urinary incontinence. Additionally, we aimed to introduce into clinical practice the use of synthetic implants (synthetic slings) and evaluate treatment outcomes. The total of 20 boys aged 7–15 years received surgical treatment for subtotal and total epispadias. The first stage of surgical reconstruction was Cantwell's phallo-urethroplasty followed by the placement of synthetic slings TVT, TVT-O, and AdVance. The children began to accumulate up to 250–550 ml of urine in any position of the body at relative rest and on effort, and were able to hold urine for up to 3 hours and to empty the bladder completely with normal flow. The total loss of urine per day decreased 10–15 times and did not exceed 10–30 ml. The lower urinary tract was evaluated using urodynamic (uroflowmetry, urethral profilometry) and electrophysiological (electroneuromyography) methods. Restoration of urethral anatomy leads to improved accumulative ability of the detrusor, and use of synthetic slings is a low-invasive and highly effective surgical method for treating urinary incontinence.

Keywords: epispadias, boy, urethroplasty, sling, implant

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander Demidov
Shmitovskiy pr-d, d. 29, str. 3, Moscow, Russia, 123317; demidova10@list.ru

Received: 12.10.2016 **Accepted:** 21.10.2016

Эписпадия относится к редким порокам развития у детей. Считают, что она встречается у 1 на 100 000 человек при соотношении 1 : 3,5 лиц мужского и женского пола [1].

Самые яркие клинические проявления эписпадии — это недержание мочи и отсутствие мочеиспусканий, которые являются основным поводом обращения родителей ребенка к врачу. За истекшие 150 лет усилия всех врачей, занимающихся данной проблемой, были подчинены поиску наиболее эффективной операции для восстановления

полноценной функции мочевого пузыря в режиме «наполнение/опорожнение». История поиска содержит примеры невероятной изобретательности [2–4]. Из многочисленных публикаций следует, что большинство авторов располагало единичными наблюдениями. При ограниченном клиническом опыте и ориентации врачей на использование одного метода операции результаты коррекции порока всегда были не прогнозируемы, чаще завершались неудачей, и проблема считалась нерешенной. На протяжении

ста лет идея хирургического восстановления и создания искусственного сфинктерного механизма с использованием тканей мочевого пузыря, аутомиофасциальных лоскутов или алломатериалов не находила своего разрешения [2, 5].

Следует особо отметить, что в середине XX в. эффективность даже проверенных временем вариантов уретеросфинктеропластики не превышала 50 %. Половину детей оперировали по несколько раз. Например, по данным В. М. Державина, предложившего в 1962 г. пластику внутреннего сфинктера из мышц мочепузырного треугольника, которую применяют до настоящего времени, 28 из 58 детей с эписпадией были оперированы повторно. В ГКБ им. Н. Е. Савченко операции по методам В. М. Державина и Young–Dees были эффективны в 86,9 и 61,9 % случаев соответственно, но у 42 % пациентов были повторные вмешательства [2].

Первоначально неудовлетворительные результаты операций объясняли несоблюдением авторских рекомендаций по технике их выполнения. Позже была установлена другая причина. Эписпадии нередко сопутствуют гиперактивный мочевой пузырь и миелодисплазия с нарушением иннервации мышц тазового дна. Оказалось, что интегральным показателем тяжести структурно-функциональных изменений нижнего мочевого тракта при данном пороке является степень диастаза костей лонного сочленения: чем больше диастаз, тем более выражены дисфункция мочевого пузыря и нарушения иннервации тазового дна и тем чаще результаты классических операций неудовлетворительны [6].

Сотрудники отдела урологии и нейроурологии НИИ хирургии детского возраста в течение 40 лет занимаются проблемой эписпадии. За указанное время постепенно сложилось понимание необходимости принципиального изменения традиционной (ранее сложившейся) концепции лечения эписпадии. Главное, что лечение должно быть этапным. Первый этап предусматривает восстановление уретры, второй — сфинктеропластику, третий — устранение остаточных нарушений мочеиспускания с помощью малоинвазивных медицинских технологий (введение геля или коллагена парауретрально), четвертый — коррекцию косметических дефектов.

Целью исследования было сформулировать основные принципы оперативного лечения недержания мочи при эписпадии у мальчиков на примере новой в педиатрии клинической практики применения имплантов (синтетических слингов) с последующей оценкой результатов лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2000 г. под нашим наблюдением находились 20 мальчиков 7–15 лет с эписпадией: 11 — с субтотальной и 9 — с тотальной формой порока. Основной жалобой было недержание мочи стрессового характера, которое появлялось или усиливалось при любом превышении абдоминального давления над внутриуретральным.

Порок развития нижних мочевых путей устанавливали на основании осмотра, общепринятых и специальных методов обследования — экскреторной урографии, цистографии, цистоскопии, урофлоуметрии, электрофизиологических и уродинамических исследований.

При осмотре мальчиков диагноз «эписпадия» не вызывал никаких сомнений. Порок нагляден и в деталях описан в литературе. Ключевым приемом для выявления порока

является обычный осмотр, которого вполне достаточно для определения классификационной формы недуга [2]. Дальнейшее применение специальных методов исследования необходимо для диагностики сопутствующих аномалий почек и мочевых путей, оценки состояния мочевого пузыря и устьев мочеточников, степени расхождения костей лонного сочленения, состояния сфинктерного аппарата и иннервации мышц тазового дна.

У мальчиков наблюдаемой группы внешне эписпадия была типична. В положении лежа и сидя дети накапливали от 30 до 200 мл мочи в мочевом пузыре. При переходе в вертикальное положение развивалось увеличение недержания мочи, усиливающееся при кашле и движении. Передняя стенка уретры была расщеплена на всем протяжении, наружное отверстие уретры имело воронкообразную форму. Диастаз лонного сочленения был равен 17,1–37,5 мм (при норме 7–8 мм). В двух случаях при цистографии был выявлен двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс II степени; в одном из них рефлюкс был осложнен хроническим пиелонефритом.

У 17 детей при цистометрии зарегистрировали гиперрефлексию детрузора. По результатам электромиографии нарушения сегментарной соматической иннервации констатировали у 11 детей.

Степень выраженности дистензионных нарушений тазовой диафрагмы верифицируется с помощью таких методов исследования, как электронейромиография, а также кашлевая ортостатическая профилометрическая проба — уродинамический признак недостаточности тазовой диафрагмы. После естественного заполнения мочевого пузыря, что возможно в горизонтальном положении ребенка, с помощью урофлоуметрии нередко регистрируют уродинамический признак в виде стремительного мочеиспускания.

После установления диагноза «эписпадия» в качестве первого этапа лечения выполняли фаллоуретропластику по Кантвеллу (Cantwell) (рис. 1).

Методика операции была описана в 1894 г. для восстановления уретры при эписпадии у мальчика [7]. Операция достаточно эффективна, с ее помощью решается главная задача первого этапа — восстановление уретральной анатомии. Этот вариант уретропластики при эписпадии у лиц мужского пола следует считать операцией выбора.

По завершении обследования вторым этапом, как самостоятельная малоинвазивная методика, выполняется имплантация синтетических слингов TVT (Tension-free Vaginal Tape), TVT-O (Tension-free Vaginal Tape Obturator), AdVance.

Методика выполнения операции. Проводили полунный разрез на промежности, выделяли бульбозную часть уретры до тазового дна. Иглы с проленовой лентой проводили парауретрально справа и слева на поверхность кожных покровов через запирательное отверстие *foramen obturatum* и позади лонных костей на переднюю брюшную стенку. Слинги располагали на бульбозной части уретры и подтягивали до прекращения подтекания мочи при вызванном повышении внутрибрюшного давления. Использовали синтетические слинги GYNECARE TVT (Ethicon, Швейцария), GYNECARE TVT-O (Ethicon, Швейцария) и AdVance (AMS, США). Концы проленовых лент отсекали и погружали под кожу. Рану промежности зашивали наглухо.

После операции мочевого пузыря дренировали катетером до семи дней. Для профилактики инфекционных



Рис. 1. Фаллоуретропластика по Кантвеллу: (А) внешний вид полового члена до операции; (Б) завершающий этап операции, установлен катетер Foley Ch10

осложнений назначали антибактериальную терапию на 7 дней.

У мальчиков старше 10 лет с выраженным пролапсом тазового дна считаем предпочтительным имплантацию слинга AdVance, поскольку есть возможность натяжения петли и создания большей площади контролируемой компрессии уретры.

Отдельные этапы операции по проведению имплантовTVT-O (рис. 2), TVT (рис. 3) и AdVance (рис. 4) представлены ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью фаллоуретропластики полностью восстановлена уретра у всех мальчиков. Тем не менее у четырех детей образовались уретральные свищи. Во всех случаях они были в дальнейшем ликвидированы ушиванием свищевого хода.

Таким образом, у 20 детей с эписпадией успешно завершена реконструкция уретры. Восстановление уретральной анатомии сопровождалось принципиальными изменениями функции мочевого пузыря. Непосредственным

и отдаленными (более 5 лет) результатами операции было кардинальное изменение процесса транспорта мочи по нижним мочевым путям.

Во всех случаях восстановлена первая фаза микционного цикла — фаза накопления. Дети стали накапливать до 150–350 мл мочи в любых положениях тела, при наполнении мочевого пузыря появился позыв; произвольное мочеиспускание осуществлялось нормальным потоком без остаточной мочи; изменился характер недержания мочи, оно стало появляться при вертикализации, внезапно и резко повышении внутрибрюшного давления (кашель, быстрая ходьба и пр.). Общие потери мочи в сутки уменьшились более чем в 5 раз и не превышали 50–370 мл.

Показания к петлевой сфинктеропластике, второму этапу хирургической коррекции, решаются индивидуально. Основным критерием является физическое развитие ребенка, состояние тканей, где будет проведено вмешательство. По опыту дети готовы к проведению той или иной сфинктеропластики через 6–12 мес. после первого этапа оперативного лечения.

Выбор модификации синтетического слинга осуществляется на основе дифференцированного подхода исходя



Рис. 2. Имплантация синтетического слинга TVT-O: (А) этап операции — проведение слинга: проленовая лента уложена под бульбозную часть уретры, концы выведены через запирающие отверстия; (Б) окончательный вид после операции: кожные швы наложены на промежность и место выведения концов слинга



Рис. 3. Имплантация синтетического слинга TVT: этап операции — у мальчика с эписпадией проленовые ленты TVT выведены на переднюю брюшную стенку



Рис. 4. Имплантация синтетического слинга AdVance. Этапы операции: (А) выделен бульбозный отдел уретры; (Б) подготовка к фиксации площадки синтетической ленты на уретру

Слинг располагают на бульбозной части уретры и подтягивают до прекращения подтекания мочи при вызванном повышении внутрибрюшного давления.

из клинических и инструментальных данных обследования. Учитывается не только объем потери мочи в вертикальном положении тела, в том числе при физических нагрузках, но и степень выраженности нарушения иннервации в сопоставлении с данными уродинамических показателей. В первую очередь это величина внутриуретрального градиента давления при профилометрической ортостатической пробе (рис. 5, 6).

Профилометрическое исследование уретрального давления выполняли на аппарате Delphis B-94-R01-BT Urine Analyzer (LABORIE, Канада).

В результате проведенных петлевых операций при сроке наблюдения от 2 до 15 лет у всех детей показатели емкости мочевого пузыря в вертикальном положении составили от 150 до 550 мл мочи. Мальчики в любых положениях тела в состоянии относительного покоя и при физических нагрузках удерживали мочу до 3 ч, полностью опорожняли мочевой пузырь по позыву нормальным потоком без остаточной мочи. Общие потери мочи в сутки не превышали 5–10 мл у 5 мальчиков, в остальных 15 случаях дети полностью удерживали мочу. Достоверность результатов основывалась на достигнутой хорошей клинической эффективности, что позволило не проводить статическую обработку данных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Независимо от степени расщепления уретры, искривления полового члена и других проявлений заболевания, родители обращаются к урологу в первую очередь по поводу недержания мочи, что является наиболее ярким и тягостным для окружающих, а позже и для самого ребенка, патологическим состоянием. Необходимо подчеркнуть, что данная проблема касается не только самого пациента, но и его окружения, что, в свою очередь, может поддерживать торпидность течения расстройств мочеиспускания. Это наиболее актуально для детей и подростков, особенно в определенные, «критические», значимые периоды с точки зрения психофизиологических изменений (при переходе в новую социальную среду — детский сад, школьный коллектив, взрослый социум).

До настоящего времени, несмотря на многочисленные публикации по проблеме, остается еще много спорных аспектов, подлежащих обсуждению. Одним из них является классификация. Наиболее полной считают классификацию эписпадии 1976 г. по Савченко и Державину [2]. Однако практическая ценность классификации в плане содействия выбору лечения минимальна.

В рамках указанного направления наиболее значительные результаты получены В. М. Державиным. В 1962 г. он разработал оригинальную пластику внутреннего сфинктера мочевого пузыря из мышц мочепузырного треугольника [8]. До настоящего времени ее относят к наиболее эффективному методу хирургической коррекции недержания мочи при эписпадии.

Выбор метода или методов оперативного лечения недержания мочи при эписпадии должен базироваться на детальной верификации анатомо-функциональных особенностей порока [9, 10].

Перед началом оперативного лечения эписпадии перед хирургом стоит непростая задача — выбор алгоритма хирургической коррекции столь сложного порока — начинать с уретропластики или сфинктеропластики. По нашему опыту вначале целесообразно восстановить целостность

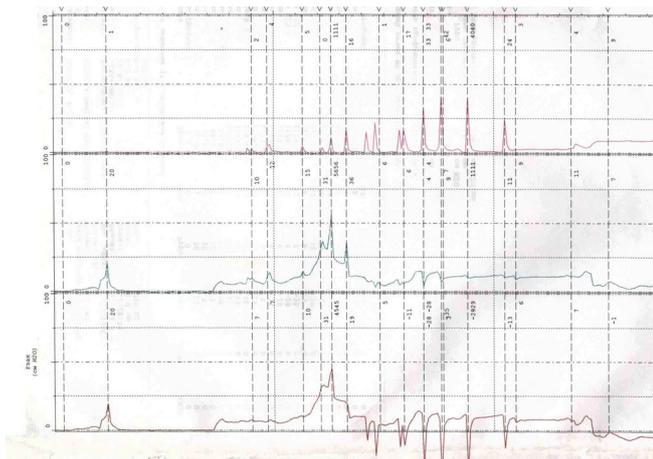


Рис. 5. Больной Ч., 8 лет. Профилограмма уретры с кашлевой пробой до петлевой операции

Снижение уретрального градиента давления до 40 см вод. ст. (норма 70–100 см вод. ст.), значительное снижение давления при напряжении.

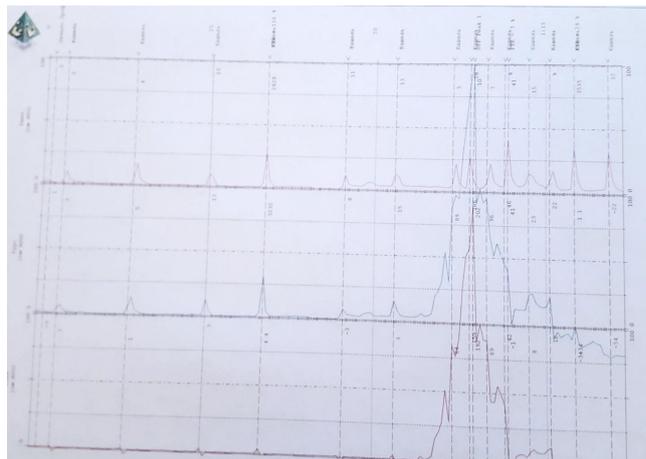


Рис. 6. Больной Ч., 8 лет. Профилограмма уретры с кашлевой пробой через 12 мес. после петлевой операции

Уретральный градиент давления 100 см вод. ст., при напряжении высокий профиль внутриуретрального давления.

нижних мочевых путей, т. е. ограничиться уретропластикой. Для уретропластики по поводу разнообразных пороков развития наружных половых органов у лиц мужского и женского пола предложено большое число операций.

В лечении эписпадии у мужчин проверку временем выдержал метод Кантвелла (Cantwell) [7]. Методика операции описана в мае 1894 г. как пример успешного хирургического лечения мальчика 11 лет с эписпадией. Помимо восстановления анатомии уретры, операция приводит к восстановлению произвольного мочеиспускания. Из наших наблюдений можно сделать однозначный вывод о том, что не только сфинктерный аппарат мочевого пузыря, но и уретра участвует в сложнейшем механизме удержания мочи.

Оперативная коррекция инконтиненции в звене сфинктеры–тазовое дно основана на использовании так называемых петлевых операций. В педиатрической практике со второй половины прошлого века в качестве петлевых (слинговых) операций предложено использование аутологичной ткани — свободный мышечный, фасциальный, кожный или вагинальный лоскуты, а также васкуляризованный мышечный, апоневротический или мышечно-апоневротический сегмент прямых, пирамидальных или косых мышц передней брюшной стенки, мышцы, напрягающие широкую фасцию бедра, ягодичные мышцы [11, 12].

В нашей практике с 1989 г. были использованы различные аутоткани, преимущественно васкуляризованные мышечно-апоневротические лоскуты прямых и пирамидальных мышц передней брюшной стенки. Однако отсутствие ожидаемой эффективности в отдаленные сроки, более 2–3 лет, заставили продолжить поиск материалов для хирургического лечения недержания мочи [13]. На этапах применяли гетероимпланты с использованием сосудистого протеза (велюр). С появлением нового метода коррекции стрессового недержания мочи у женщин — имплантации свободной синтетической петли TVT с позадилоном ее проведением через мышцы передней брюшной стенки подкожно, который предложен Ulmsten и Petros в 1990 г. и заключается в окклюзии уретры при физическом напряжении за счет сокращения мышц передней брюшной стенки [14–19], мы с 2000 г. впервые в мировой практике у детей в нашей клинике стали использовать новый вид имплантов — синтетические слинги. В даль-

нейшем (2002 и 2003 гг.) предложены ее модификации с проведением проленовой ленты через запирающие отверстия — операции TOT и TVT-O [3, 20–22]. В 2006 г. в практику внедрена новая слинговая технология AdVance. Хирургический метод применения проленовой ленты (TVT, TOT, TVT-O; AdVance) для устранения недержания мочи стрессового характера у детей обоего пола при пороках развития и нарушениях иннервации мышц тазового дна является новым и впервые предложен в нашей клинике к применению на территории Российской Федерации.

Преимущество данной медицинской технологии перед уже существующими в педиатрической практике хирургическими методами лечения, такими как миофасциальные петлевые операции, состоит в малоинвазивности (низкая травматичность, меньшая длительность вмешательства и послеоперационной реабилитации), в более высокой эффективности и простоте техники операции.

Многопричинность, исключительная сложность патогенеза и клинических проявлений при эписпадии выдвигают определенные требования к обоснованию хирургической коррекции инконтиненции. Восстановление управляемого акта мочеиспускания у детей с эписпадией является сложной и не всегда в полной мере достижимой задачей [23–26]. Это лишний раз убеждает нас, что хирургическую коррекцию порока следует проводить в такой последовательности: уретропластика → сфинктеропластика → устранение остаточных нарушений мочеиспускания → устранение косметических дефектов.

Следует всегда осторожно относиться к неудачам операций при эписпадии, когда формально сохраняется недержание мочи [6]. Сложным является также вопрос формы данного патофизиологического состояния, которое ранее по формам не дифференцировали. В настоящее время известны императивное, стрессовое, комбинированное недержание мочи и парадоксальная ишурия. Все они встречаются при эписпадии и могут служить критерием выбора метода лечения. Мы располагаем наблюдениями, когда императивное недержание, которое ошибочно относили к неудаче реконструкции сфинктерного аппарата, легко устранялось медикаментозно. В этих случаях вопрос о повторной операции снимался с повестки дня. Прежде чем принять решение о повторном вмешательстве

следует определить классификационный вариант и причины недержания.

При восстановлении адаптационной функции детрузора, при изолированном поражении сфинктерального аппарата и слабости тазовой диафрагмы — сфинктерной недостаточности возникает преобладание абдоминального давления над внутриуретральным, что характеризуется стрессовым недержанием мочи [27]. Возникающая при этом весьма характерная клиническая картина — потери мочи при напряжении (кашель смех, изменение положения тела, поднятие тяжести и пр.) — позволяет определить показания к петлевой операции.

На основании нашего опыта были сформулированы следующие показания к slingовым операциям:

- неустрашимое недержание мочи при напряжении;
- достаточная емкость мочевого пузыря (не менее 150 мл);
- низкое внутрипузырное давление в фазу накопления (не более 20 см вод. ст.);
- низкий профиль внутриуретрального давления;
- отрицательная кашлевая проба;
- положительная проба с наружной компрессией уретры;
- минимальные изменения уродинамики верхних мочевых путей.

Не исключено, что в части случаев миниинвазивные технологии (парауретральное введение объемобразующих препаратов) или фармакотерапия могут оказать решающее влияние на конечный результат лечения.

Критериями оценки эффективности оперативного лечения недержания мочи у детей считаем удержание мочи в течении 1,5 ч и более при различных положениях тела и физических нагрузках; по возможности сформированный управляемый акт произвольного мочеиспускания достаточным потоком при отсутствии остаточной мочи.

Осложнений в виде транспозиции петли у мальчиков с эпизпадией при использовании синтетических слин-

гов (TVT, TOT, TVT-O; AdVance) в нашей практике не отмечено [28].

ВЫВОДЫ

Хирургическая коррекция недержания мочи при эпизпадии у мальчиков должна основываться на этапности. Первым этапом выполняется фаллоуретропластика. Вторым этапом при восстановлении достаточной емкостной и адаптационной функции детрузора проводится slingовая операция с предпочтительным использованием синтетических имплантов.

Основным уродинамическим показателем слабости тазового дна можно считать профилометрию уретры.

Наличие высокого внутрипузырного давления и нарушения уродинамики верхних мочевых путей являются противопоказаниями к проведению slingовой операции.

В заключении отметим, что нами было проведено хирургическое лечение мальчиков с анатомическим пороком и недержанием мочи вследствие недостаточности сфинктерного аппарата при восстановленной резервуарной функции мочевого пузыря с имплантацией различных слингов (предпочтение петель из синтетических материалов). Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к тактике оперативного лечения детей позволило добиться хороших результатов с сохранением управляемого акта мочеиспускания, в большинстве случаев инконтиненции при эпизпадии и максимально сократить число повторных вмешательств. В сочетании с устранением косметических дефектов были достигнуты максимальная социализация и высокий уровень качества жизни пациентов.

Хирургическое лечение таких редких пороков развития как эпизпадия целесообразно проводить в хирургических центрах, специально занимающихся подобными проблемами.

Литература

1. Ашкрафт К. У., Холдер Т. М. Детская хирургия. Т. III. М.: ООО «Раритет»; 1999. 394 с.
2. Савченко Н. А., Державин В. М. Эпизпадия. Минск: Изд-во «Беларусь»; 1976. 168 с.
3. Delorme E, Droupy S, de Tayrac R, Delmas V. Transobturator tape (Uratape): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. *Eur Urol.* 2004 Feb; 45 (2): 203–7.
4. Rapin JR. Operation sur l'incontinence chez la femme. Paris, 1917. French.
5. Enhorning GE. A concept of urinary continence. *Urol Int.* 1976; 31 (1–2): 3–5.
6. Берулава З. О. Дифференцированная тактика лечения эпизпадии у детей [автореф. диссертации]. М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; 1990. 22 с.
7. Cantwell FV. Operative treatment of epispadias by transplantation of the urethra. *Ann Surg.* 1895 Dec; 22 (6): 689–94.
8. Державин В. М. Наша методика сфинктеропластики при тотальной эпизпадии у детей и ее анатомическое обоснование. В кн.: Труды. Современные вопросы хирургии детского возраста. М.: Типография СНХ СССР; 1965. с. 22–9.
9. Вишневецкий Е. Л., Казачков С. А., Шуваев А. В. Применение петлевой пластики уретры и мышц тазового дна в комбинированном лечении недержания мочи. *Педиатрия.* 1996; (4): 156–7.
10. Вишневецкий Е. Л., Пугачев А. Г. Недержание мочи у детей. В сб.: Пленум правления Российского общества урологов; 21–24 мая 2001 г.; Ярославль, Россия. Материалы. М.: ООО «Информполиграф»; 2001. с. 179–89.
11. Aldridge AH. Transplantation of fascia for relief of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1942; 44: 398–411.
12. Blaivas JG, Jacobs BZ. Pubovaginal fascial sling for the treatment of complicated stress urinary incontinence. *J Urol.* 1991 Jun; 145 (6): 1214–8.
13. Corcos J, Rabah D, Spiess P, Begin LR. Tissue reaction comparison between TVT (tension-free vaginal tape) and porcine soft tissue fascia grafts on rabbit urinary bladder. *International Continence Society (ICS) meetings; 2001 Sep 18–21; Seoul, Korea. Abstract 252.*
14. Petros PE, Ulmsten UJ. The combined intravaginal sling and tuck operation. An ambulatory procedure for cure of stress and urge incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1990; 153: 53–9.
15. Ulmsten U. An introduction to tension-free vaginal tape (TVT) — a new surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001; 12 Suppl 2: S3–4.
16. Ulmsten U. Surgery for female urinary stress incontinence. *Women H Dis.* 1997; 3: 259–62.
17. Ulmsten U. Surgery of incontinence revisited. *Menopause Rev.* 1998; 3 (1): 33–9.
18. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory

- surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996; 7 (2): 81–5; discussion 85–6.
19. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol.* 1995 Mar; 29 (1): 75–82.
 20. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out (TVT-O). *Eur Urol.* 2003 Dec; 44 (6): 724–30.
 21. Morey AF. Re: AdVance/AdVance XP Transobturator male slings: preoperative degree of incontinence as predictor of surgical outcome. *J Urol.* 2013 Dec; 190 (6): 2146.
 22. Wein AJ. Re: Sexual activity and function in women more than 2 years after midurethral sling placement. *J Urol.* 2013 Nov; 190 (5): 1840.
 23. Абдуллаев К. И. Возрастная динамика незаторможенного мочевого пузыря и его лечение [автореф. диссертации]. М.: НИИ педиатрии РАМН; 1987. 43 с.
 24. Ахмеджанов И. Хирургическое лечение недержания мочи при пороках развития у детей [диссертация]. СПб.: СПбГПМУ; 1986.
 25. Вишнеvский Е. Л. Достижения и перспективы развития детской нейроурологии. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1998; (1): 44–8.
 26. Давыдов С. Н., Златкин Л. С. Лечение опущения половых органов и недержания мочи у женщин фиксацией матки и мочевого пузыря летилаv-лавсановой лентой. *Акуш. и гин.* 1970; (10): 63–5.
 27. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. *Int Urogynecol J.* 1990; 1: 45–53.
 28. Zhang YH, Lu YX, Shen WJ, Zhao Y, Niu K, Wang WY. De novo symptoms and their impact on life quality in patients following transvaginal reconstructive pelvic surgery with polypropylene mesh. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013; 40 (3): 350–5.
- References**
1. Ashkraft KU, Kholder TM. *Detskaya khirurgiya. Vol. III.* Moscow: OOO "Raritet"; 1999. 394 p. Russian.
 2. Savchenko NA, Derzhavin VM. *Epispadiya.* Minsk: Izdatel'stvo "Belarus"; 1976. 168 p. Russian.
 3. Delorme E, Droupy S, de Tayrac R, Delmas V. Transobturator tape (Uratape): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence. *Eur Urol.* 2004 Feb; 45 (2): 203–7.
 4. Rapin JR. *Operation sur l'incontinence chez la femme.* Paris, 1917. French.
 5. Enhornig GE. A concept of urinary continence. *Urol Int.* 1976; 31 (1–2): 3–5.
 6. Berulava ZO. *Differentsirovannaya taktika lecheniya epispadii u detei [abstract of dissertation].* Moscow: Moskovskii Nil pediatrii i detskoi khirurgii; 1990. 22 p. Russian.
 7. Cantwell FV. Operative treatment of epispadias by transplantation of the urethra. *Ann Surg.* 1895 Dec; 22 (6): 689–94.
 8. Derzhavin VM. *Nasha metodika sfinkteroplastiki pri total'noi epispadii u detei i ee anatomicheskoe obosnovanie.* In: *Trudy. Sovremennye voprosy khirurgii detskogo vozrasta.* Moscow: Tipografiya SNKh SSSR; 1965. p. 22–9. Russian.
 9. Vishnevskii EL, Kazachkov SA, Shuvaev AV. *Primenenie petlevoi plastiki uretry i myshys tazovogo dna v kombinirovannom lechenii nederzhaniya mochi.* *Pediatriia.* 1996; (4): 156–7. Russian.
 10. Vishnevskii EL, Pugachev AG. *Nederzhaniye mochi u detei.* In: *Plenum pravleniya Rossiiskogo obshchestva urologov;* 2001 May 21–24; Yaroslavl, Russia. *Materials.* Moscow: OOO "Infornpoligraf"; 2001. p. 179–89. Russian.
 11. Aldridge AH. Transplantation of fascia for relief of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 1942; 44: 398–411.
 12. Blaivas JG, Jacobs BZ. Pubovaginal fascial sling for the treatment of complicated stress urinary incontinence. *J Urol.* 1991 Jun; 145 (6): 1214–8.
 13. Corcos J, Rabah D, Spiess P, Begin LR. Tissue reaction comparison between TVT (tension-free vaginal tape) and porcine soft tissue fascia grafts on rabbit urinary bladder. *International Continence Society (ICS) meetings;* 2001 Sep 18–21; Seoul, Korea. Abstract 252.
 14. Petros PE, Ulmsten UI. The combined intravaginal sling and tuck operation. An ambulatory procedure for cure of stress and urge incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1990; 153: 53–9.
 15. Ulmsten U. An introduction to tension-free vaginal tape (TVT) — a new surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2001; 12 Suppl 2: S3–4.
 16. Ulmsten U. Surgery for female urinary stress incontinence. *Women H Dis.* 1997; 3: 259–62.
 17. Ulmsten U. Surgery of incontinence revisited. *Menopause Rev.* 1998; 3 (1): 33–9.
 18. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1996; 7 (2): 81–5; discussion 85–6.
 19. Ulmsten U, Petros P. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol.* 1995 Mar; 29 (1): 75–82.
 20. de Leval J. Novel surgical technique for the treatment of female stress urinary incontinence: transobturator vaginal tape inside-out (TVT-O). *Eur Urol.* 2003 Dec; 44 (6): 724–30.
 21. Morey AF. Re: AdVance/AdVance XP Transobturator male slings: preoperative degree of incontinence as predictor of surgical outcome. *J Urol.* 2013 Dec; 190 (6): 2146.
 22. Wein AJ. Re: Sexual activity and function in women more than 2 years after midurethral sling placement. *J Urol.* 2013 Nov; 190 (5): 1840.
 23. Abdullaev KI. *Vozrastnaya dinamika nezatormozhenogo mochevogo puzyrya i ego lechenie [abstract of dissertation].* Moscow: Nil pediatrii RAMN; 1987. 43 p. Russian.
 24. Akhmedzhanov I. *Khirurgicheskoe lechenie nederzhaniya mochi pri porokakh razvitiya u detei [dissertation].* St. Petersburg: SPbSPMU; 1986. Russian.
 25. Vishnevskii EL. *Dostizheniya i perspektivy razvitiya detskoi neirourologii.* *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1998; (1): 44–8. Russian.
 26. Davydov SN, Zlatkin LS. *Lechenie opushcheniya polovykh organov i nederzhaniya mochi u zhenshchin fiksatsiei matki i mochevogo puzyrya letilan-lavsanovoi lentoi.* *Akusherstvo i ginekologiya.* 1970; (10): 63–5. Russian.
 27. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. *Int Urogynecol J.* 1990; 1: 45–53.
 28. Zhang YH, Lu YX, Shen WJ, Zhao Y, Niu K, Wang WY. De novo symptoms and their impact on life quality in patients following transvaginal reconstructive pelvic surgery with polypropylene mesh. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013; 40 (3): 350–5.

ДВУХЭТАПНАЯ ТЕНДОПЛАСТИКА СУХОЖИЛИЙ СГИБАТЕЛЕЙ ПАЛЬЦЕВ КИСТИ У ДЕТЕЙ С ЗАСТАРЕЛЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ В ЗОНЕ ФИБРОЗНО-СИНОВИАЛЬНЫХ КАНАЛОВ

А. В. Александров^{1,2} ✉, В. В. Рыбченко², Н. В. Львов¹, Н. Е. Александрова¹, А. М. Палинкаш²

¹ Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Двухэтапная тендопластика — хорошо разработанный метод лечения застарелых повреждений сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти, однако его применение в детской кистевой хирургии ограничивается отсутствием адаптированных для детей эндопротезов сухожилий. В статье описана модификация метода двухэтапной тендопластики Паневой-Холевич и Hunter с использованием оригинальных силиконовых эндопротезов овального сечения, армированных лавсановой лентой, четырех типоразмеров, соответствующих различным возрастным группам. Были прооперированы 34 ребенка в возрасте 1,5–17 лет, у 12 из них (8 мальчиков и 4 девочек) были оценены отдаленные результаты лечения по шкале Total Active Motion (срок наблюдения — 30 мес.). Средний активный объем движений поврежденного пальца в группе мальчиков составил 178,8°, в группе девочек — 218,8°. Хорошие результаты лечения (TAM %) были отмечены у всех девочек (в среднем 84,3 %), а также у мальчиков, которым оперировали IV и V пальцы (в среднем 80,0 %). У мальчиков, которым оперировали II и III пальцы, наблюдали хорошие и плохие результаты (в среднем 67,0 %). Предложенный метод двухэтапной тендопластики при застарелых повреждениях сухожилий в области фиброзно-синовиальных каналов у детей позволяет достичь хорошего результата с минимальными осложнениями и приемлемым донорским дефицитом.

Ключевые слова: двухэтапная тендопластика, сухожильные силиконовые эндопротезы, сухожилия глубоких сгибателей пальцев кисти, застарелые повреждения

✉ Для корреспонденции: Александров Александр Владимирович
ул. Садовая-Кудринская, д. 15, г. Москва, 123001; alexmicrosur@mail.ru

Статья поступила: 28.09.2016 Статья принята к печати: 17.10.2016

TWO-STAGE REPAIR OF FINGER FLEXOR TENDONS IN CHILDREN WITH CHRONIC TENDON RUPTURES IN FIBRO-SYNOVIAL CHANNELS

Aleksandrov AV^{1,2} ✉, Rybchenok VV², Lvov NV¹, Aleksandrova NE¹, Palinkash AM²

¹ Filatov Children's Municipal Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Two-stage repair is a well-developed method that is commonly used to repair chronic ruptures of flexor digitorum profundus tendons. However, its use in pediatric hand surgery is limited due to the absence of tendon implants adapted for children. The article describes a modified Paneva-Holevich/Hunter technique for two-stage tendon reconstruction using original, oval, Lavsan-reinforced silicone prosthetic implants of four sizes (depending on patients' age). The surgery was performed in 34 children aged 1.5–17 years. Long-term outcomes were assessed in 12 patients (8 boys and 4 girls) using the Total Active Motion scale. The follow-up period was 30 months. The average active range of motion accounted for 178.8° in boys and 218.8° in girls. The results of treatment (TAM %) were considered good in all the girls (average score of 84.3 %), and in those boys who received surgery for fingers IV and V (average score of 80.0 %). The boys who received tendon repair for fingers II and III had "good" and "poor" results (average score of 67.0 %). The proposed method of two-stage tendon repair of chronic tendon ruptures in fibro-synovial channels in children was shown to provide good results with minimal complication rates and acceptable donor site deficiency.

Keywords: two-stage tendon repair, tendon silicone prosthetic implants, tendons of flexor digitorum profundus, chronic ruptures

✉ Correspondence should be addressed: Aleksander Aleksandrov
ul Sadovaya-Kudrinskaya, d. 15, Moscow, Russia, 123001; alexmicrosur@mail.ru

Received: 28.09.2016 Accepted: 17.10.2016

Восстановление сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти при застарелых повреждениях у детей остается актуальной проблемой современной детской кистевой хирургии. Это относительно редкая травма [1], однако ее последствия бывают крайне негативными для детей. Отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными и для хирургов в силу ряда причин: сложности первичной диагностики и значительного числа (до 30 %)

пропущенных повреждений сухожилий; малого диаметра сухожилий, который исключает применение многонитевого сухожильного шва и достижение желаемой прочности восстановленного сухожилия. Кроме того, отсутствие кооперации и мотивации у пациентов младшего возраста исключает раннюю активную реабилитацию [2, 3].

Наибольшую сложность представляют повреждения сухожилий сгибателей пальцев во второй анатомической

зоне. Эта зона начинается от дистальной ладонной складки (на уровне кольцевидной связки A1) и заканчивается серединой средней фаланги пальцев. Здесь поверхностный и глубокий сгибатели образуют перекрест и проходят в узком фиброзно-синовиальном канале. Особенностью этой зоны является высокий риск образования рубцов после хирургической реконструкции, что препятствует нормальному скольжению сухожилий [4–6]. Bunell [7] называл эту зону «критической», или «ничейной землей» (no man's land) (рис. 1).

Двухэтапная тендопластика является признанным методом восстановления сухожилий глубоких сгибателей при обширных рубцовых изменениях тканей в зоне фиброзно-синовиального канала, для него разработаны различные модификации [8–17]. Однако применение этого метода в детской кистевой хирургии затрудняется отсутствием эндопротезов, подходящих для детей. В результате накопления собственного опыта лечения методами Паневой-Холевич [9, 10] и Hunter [8, 12] мы разработали оригинальную методику двухэтапной тендопластики с использованием созданных нами совместно с ООО «Медсил» силиконовых сухожильных имплантатов овального сечения, армированных лавсановой лентой. Предусмотрены четыре типоразмера для детей различного возраста и возможность адаптировать существующие протоколы послеоперационной пассивной и активной реабилитации для работы с детьми, которым установлены наши эндопротезы. В настоящее время разработка патентуется.

Все вышесказанное определило цель исследования, которая заключалась в оценке эффективности лечения застарелых повреждений сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти у детей с использованием модифицированной двухэтапной тендопластики и разработанных эндопротезов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2010–2016 гг. в Отделении реконструктивной микрохирургии Детской городской клинической больницы № 13

имени Н. Ф. Филатова (Москва) находились на лечении 34 пациента в возрасте от 1,5 до 17 лет с застарелыми повреждениями сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти в зоне фиброзно-синовиального канала. Наиболее частыми причинами травм сухожилий были повреждения ножом ($n = 18$), кромкой металлического забора ($n = 11$) и стеклом ($n = 5$). Давность с момента травмы составила 54–90 дней.

Всем детям была выполнена двухэтапная тендопластика сухожилий глубоких сгибателей. Хирургическое лечение включало два этапа реконструкции.

На первом этапе мы использовали зигзагообразный разрез по Брюнеру (рис. 2), обеспечивающий широкий доступ к фиброзно-синовиальному каналу. Канал вскрывали, удаляли рубцовые ткани и остатки сухожилий. Кольцевидные связки A-2 и A-4 сохраняли или создавали заново. В отличие от методик Паневой-Холевич и Hunter после выделения центральных концов поврежденных сухожилий поверхностного и глубокого сгибателей сшивали их бок-в-бок с последующей фиксацией к фиброзным тканям в проекции основания проксимальной фаланги в состоянии умеренного напряжения. Это позволило повысить эластичность, улучшить сократительную функцию поврежденных мышц сгибателей и избежать эффекта «тенотомии мышц». Под сохраненные или реконструированные кольцевидные связки проводили силиконовый эндопротез: его дистальный конец фиксировали к ногтевой фаланге под культей сухожилия глубокого сгибателя, а проксимальный конец располагали свободно под сухожилиями сгибателей на ладони (рис. 3). Далее выполняли иммобилизацию в тыльной гипсовой лонгете в течение 4 недель. Пассивная разработка движений, целью которой являлось достижение полного объема пассивного сгибания в суставе оперированного пальца, начиналась сразу после первого этапа реконструкции.

Второй этап реконструкции выполняли через 2–2,5 мес. Доступ осуществляли через разрезы на ногтевой фаланге, ладонной поверхности кисти и средней трети предплечья (рис. 4). Из последнего выделяли и пересекали

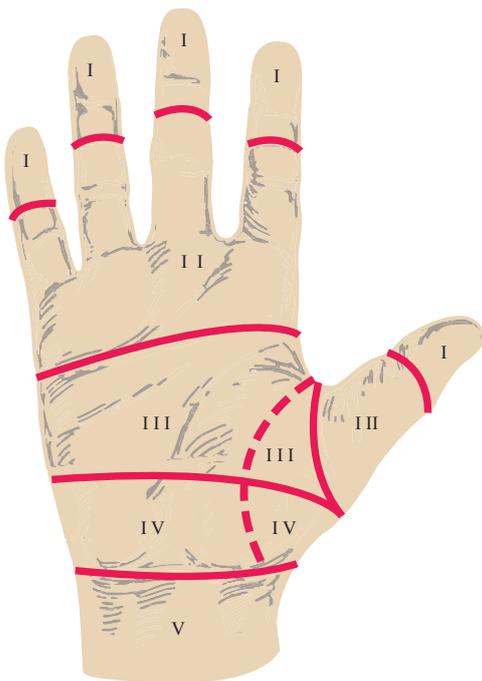


Рис. 1. Расположение второй анатомической зоны кисти (no man's land)

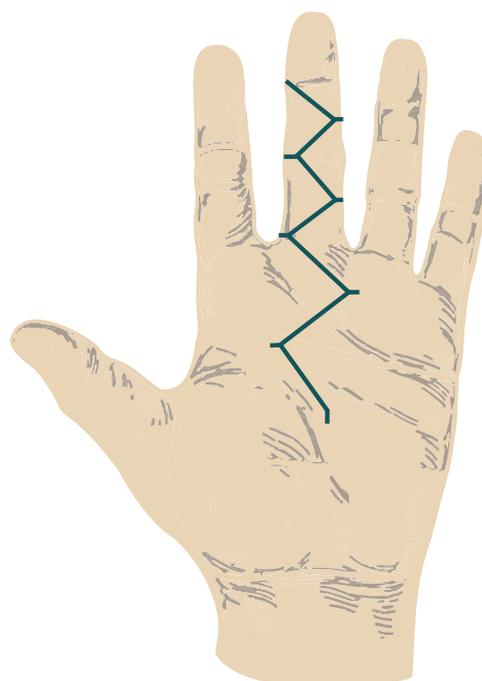


Рис. 2. Зигзагообразный разрез по Брюнеру

сухожилие поверхностного сгибателя, которое выводили на кисть. Используя эндопротез в качестве проводника, ауто трансплантат внутриканально выводили на ногтевую фалангу, где фиксировали трансоссально. Избыток фиброзно-синовиального канала иссекали в проксимальном направлении для обеспечения свободного движения ауто трансплантата. Проксимальный сухожильный шов выполняли по методике Пульвертафта. Натяжение трансплантата регулировали таким образом, чтобы реконструированный палец удерживался несколько более согнутым, чем соседний палец, расположенный ульнарно.

В послеоперационном периоде проводилась иммобилизация в тыльной гипсовой лонгете (сгибание в лучезапястном суставе — 30°, пястно-фаланговых суставах — 70°) в течение 5 недель. Разработка движений и физиолечение начинались с третьих послеоперационных суток. В программе реабилитации использовалась методика ранней активно-пассивной мобилизации.

Результаты лечения оценивали по шкале TAM (Total Active Motion). Общий объем движений определялся суммой углов активного сгибания в суставах оперированного

пальца. Оценку рассчитывали как отношение TAM поврежденного пальца к TAM здорового пальца, умноженное на 100 %. Оценка 100 % — «отлично»; 75–99 % — «хорошо»; 50–74 % — «удовлетворительно»; <50 % — «плохо». Из 34 детей отдаленные результаты проследили у 12 пациентов (срок наблюдения составил 30 мес.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице представлена оценка отдаленных результатов лечения у 12 детей с застарелыми повреждениями сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти по объему активных движений по шкале TAM. Активный объем движений поврежденного пальца по абсолютному значению показателя TAM° в группе девочек на 40° выше, чем в группе мальчиков. Отличные результаты — у мальчиков, которым оперировали IV и V пальцы (средний показатель — 80 %), хорошие и плохие — у детей, которым оперировали II и III пальцы (средний показатель — 67 %). В группе девочек хороший результат реконструкции (84 %) отмечен во всех случаях тендопластики.

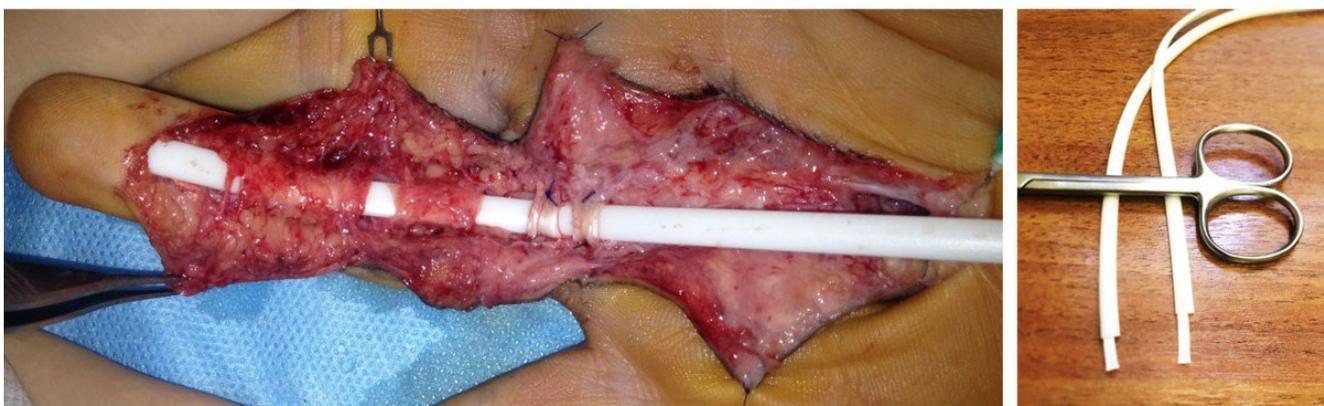


Рис. 3. Первый этап тендопластики застарелых повреждений сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти: фиксация силиконового эндопротеза



Рис. 4. Второй этап тендопластики застарелых повреждений сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти: фиксация ауто трансплантата

Отдаленные результаты хирургического лечения детей с застарелыми повреждениями сухожилий глубоких сгибателей пальцев кисти методом двухэтапной тендопластики с использованием силиконовых эндопротезов сухожилий (оценка по шкале Total Active Motion)

№ п/п	Возраст	Палец	TAM°	TAM %
Мальчики				
1	3,0	III	115,0	44,0
2	3,0	II	210,0	67,0
3	3,3	III	180,0	69,0
4	4,0	IV	190,0	79,0
5	5,0	IV	185,0	86,0
6	12	II	195,0	72,0
7	15	V	195,0	75,0
8	17	II, III	160,0	44,0
M	7,8	–	178,8	67,0
Девочки				
9	2,3	IV	200,0	81,0
10	4,0	II, III	195,0	75,0
11	4,5	V	230,0	85,0
12	12	III	250,0	96,0
M	5,7	–	218,8	84,3

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Двухэтапная тендопластика при застарелых повреждениях сухожилий сгибателей пальцев кисти у взрослых является детально разработанным методом в отношении всех технических и тактических аспектов, включая протоколы послеоперационной реабилитации. Однако в случае с детьми дело обстоит несколько иначе. Характерной анатомической особенностью детей является малый размер сухожилий сгибателей и фиброзно-синовиального канала. У детей младшего возраста помимо этого есть еще и поведенческая особенность, которая заключается в их низкой способности к кооперации. Важно, что разработанные оригинальные калиброванные по возрасту пациента

силиконовые сухожильные эндопротезы, армированные лавсановой лентой, позволили адаптировать существующие протоколы послеоперационной разработки движений к низким кооперационным возможностям детей.

ВЫВОДЫ

Использование метода двухэтапной тендопластики в модификации нашей клиники с использованием оригинальных силиконовых эндопротезов сухожилий, а также адаптация протоколов реабилитации к поведенческим особенностям детей и их тщательное соблюдение позволили получить хорошие отдаленные результаты лечения независимо от возраста и пола пациентов.

Литература

- Nietosvaara Y, Lindfors NC, Palmu S, Rautakorpi S, Ristaniemi N. Flexor tendon injuries in pediatric patients. *J Hand Surg Am.* 2007 Dec; 32 (10): 1549–57.
- Höllwarth M, Haberlik A. [Flexor tendon injuries in childhood]. *Z Kinderchir.* 1985 Oct; 40 (5): 294–8. German.
- Fitoussi F, Lebellec Y, Frajman JM, Penneçot GF. Flexor tendon injuries in children: factors influencing prognosis. *J Pediatr Orthop.* 1999 Nov–Dec; 19 (6): 818–21.
- O'Connell SJ, Moore MM, Strickland JW, Fraizer GT, Dell PC. Results of zone I and zone II flexor tendon repairs in children. *J Hand Surg Am.* 1994 Jan; 19 (1): 48–52.
- Berndtsson L, Ejeskär A. Zone II flexor tendon repair in children. A retrospective long term study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1995 Mar; 29 (1): 59–64.
- Birnie RH, Idler RS. Flexor tenolysis in children. *J Hand Surg Am.* 1995 Mar; 20 (2): 254–7.
- Bunnell S. *Surgery of the hand.* 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1956. p. 712.
- Hunter JM, Salisbury RE. Flexor-tendon reconstruction in severely damaged hands. A two-stage procedure using a silicon-Dacron reinforced gliding prosthesis prior to tendon grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 1971 Jul; 53 (5): 829–58.
- Paneva-Holevich E. Two-stage reconstruction of the flexor tendons. *Int Orthop.* 1982; 6 (2): 133–8.
- Панева-Холевич Е. Двухэтапная сухожильная пластика по методу Паневой-Хантер. В сб.: Труды IV Всесоюзного съезда травматологов-ортопедов. М.; 1982. С. 231–3.
- Wehbé MA, Mawr B, Hunter JM, Schneider LH, Goodwyn BL. Two-stage flexor-tendon reconstruction. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Jun; 68 (5): 752–63.
- Amadio PC, Wood MB, Cooney WP 3rd, Bogard SD. Staged flexor tendon reconstruction in the fingers and hand. *J Hand Surg Am.* 1988 Jul; 13 (4): 559–62.
- Amadio PC. Staged flexor tendon reconstruction in children. *Ann Chir Main Memb Super.* 1992; 11 (3): 194–9.
- Soucacos PN. Two-stage flexor tendon reconstruction using silicone rods. In: Vastamaki M, editor. *Current Trends in Hand Surgery.* Amsterdam: Elsevier; 1995. P. 353–7.
- Soucacos PN. Secondary flexor tendon repair. In: Duparc S, editor. *Textbook on Techniques in Orthopaedic Surgery and Traumatology.* Paris: Elsevier SAS; 2000. P. 55–340.
- Beris AE, Darlis NA, Korompilias AV, Vekris MD, Mitsionis GI, Soucacos PN. Two-stage flexor tendon reconstruction in zone II using a silicone rod and a pedicled intrasynovial graft. *J Hand Surg Am.* 2003 Jul; 28 (4): 652–60.
- Дейкало В. П. Медицинская реабилитация пострадавших с застарелыми повреждениями сухожилий сгибателей пальцев кисти методом двухэтапной сухожильной пластики. *Новости хирургии.* 2005; 13 (1–4): 65–9.

References

1. Nietosvaara Y, Lindfors NC, Palmu S, Rautakorpi S, Ristaniemi N. Flexor tendon injuries in pediatric patients. *J Hand Surg Am.* 2007 Dec; 32 (10): 1549–57.
2. Höllwarth M, Haberlik A. [Flexor tendon injuries in childhood]. *Z Kinderchir.* 1985 Oct; 40 (5): 294–8. German.
3. Fitoussi F, Lebellec Y, Frajman JM, Penneçot GF. Flexor tendon injuries in children: factors influencing prognosis. *J Pediatr Orthop.* 1999 Nov–Dec; 19 (6): 818–21.
4. O'Connell SJ, Moore MM, Strickland JW, Fraizer GT, Dell PC. Results of zone I and zone II flexor tendon repairs in children. *J Hand Surg Am.* 1994 Jan; 19 (1): 48–52.
5. Berndtsson L, Ejeskär A. Zone II flexor tendon repair in children. A retrospective long term study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1995 Mar; 29 (1): 59–64.
6. Birnie RH, Idler RS. Flexor tenolysis in children. *J Hand Surg Am.* 1995 Mar; 20 (2): 254–7.
7. Bunnell S. *Surgery of the hand.* 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1956. p. 712.
8. Hunter JM, Salisbury RE. Flexor-tendon reconstruction in severely damaged hands. A two-stage procedure using a silicon-Dacron reinforced gliding prosthesis prior to tendon grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 1971 Jul; 53 (5): 829–58.
9. Paneva-Holevich E. Two-stage reconstruction of the flexor tendons. *Int Orthop.* 1982; 6 (2): 133–8.
10. Paneva-Holevich E. Dvukhetapnaya sukhozhil'naya plastika po metodu Panevoy-Hunter. In: *Trudy IV Vsesoyuznogo s'ezda travmatologov-ortopedov.* Moscow; 1982. P. 231–3. Russian.
11. Wehbé MA, Mawr B, Hunter JM, Schneider LH, Goodwyn BL. Two-stage flexor-tendon reconstruction. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Jun; 68 (5): 752–63.
12. Amadio PC, Wood MB, Cooney WP 3rd, Bogard SD. Staged flexor tendon reconstruction in the fingers and hand. *J Hand Surg Am.* 1988 Jul; 13 (4): 559–62.
13. Amadio PC. Staged flexor tendon reconstruction in children. *Ann Chir Main Memb Super.* 1992; 11 (3): 194–9.
14. Soucacos PN. Two-stage flexor tendon reconstruction using silicone rods. In: Vastamaki M, editor. *Current Trends in Hand Surgery.* Amsterdam: Elsevier; 1995. P. 353–7.
15. Soucacos PN. Secondary flexor tendon repair. In: Duparc S, editor. *Textbook on Techniques in Orthopaedic Surgery and Traumatology.* Paris: Elsevier SAS; 2000. P. 55–340.
16. Beris AE, Darlis NA, Korompilias AV, Vekris MD, Mitsionis GI, Soucacos PN. Two-stage flexor tendon reconstruction in zone II using a silicone rod and a pedicled intrasynovial graft. *J Hand Surg Am.* 2003 Jul; 28 (4): 652–60.
17. Deykalo VP. Meditsinskaya reabilitatsiya postradavshikh s zastarelymi povrezhdeniyami sukhozhil'noy plastiki. *Novosti khirurgii.* 2005; 13 (1–4): 65–9. Russian.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА БАЛЛОННОЙ ДЕРМАТЕНЗИИ В ДЕТСКОЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Р. А. Хагуров^{1,2}✉, А. В. Александров¹, В. В. Рыбченко¹, Н. Н. Саморукова¹, Ю. И. Вельская¹, Н. В. Львов¹, С. Ю. Коваль¹

¹ Отделение реконструктивной и пластической микрохирургии, Городская детская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова, Москва

² Кафедра детской хирургии, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

В статье описана методика лечения детей с обширными рубцовыми деформациями и объемными доброкачественными новообразованиями мягких тканей на примере клинического случая успешного восстановления кожного покрова с помощью метода баллонной дерматензии. Мнение и рекомендации авторов об оптимальном лечении подобного типа дефектов, а также о снижении числа возможных осложнений при использовании лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции в кожном лоскуте основаны на результатах многолетнего применения данного метода в условиях отделения реконструктивной и пластической микрохирургии ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова.

Ключевые слова: метод баллонной дерматензии, тканевый эндоэкспандер, экспансия, рубцовая алопеция, кожная пластика

✉ **Для корреспонденции:** Хагуров Руслан Асланчериевич
ул. Садовая-Кудринская, д. 15, корп. 2, каб. 214, г. Москва, 103001; hagurow@gmail.com

Статья поступила: 26.09.2016 **Статья принята к печати:** 11.10.2016

APPLICATION OF THE BALLOON SKIN EXPANSION METHOD IN PEDIATRIC RECONSTRUCTIVE SURGERY

Khagurov RA^{1,2}✉, Alexandrov AV¹, Ribchenok VV¹, Samorukova NN¹, Velskaya Yul¹, Lvov NV¹, Koval SYu¹

¹ Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery, Filatov Children's Municipal Clinical Hospital No.13, Moscow, Russia

² Department of Pediatric Surgery, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article describes the treatment of children with vast scar deformities and extensive benign soft tissue neoplasms. The method is presented in a clinical case of successful skin restoration using balloon skin expansion. The opinion and recommendations of the authors on optimal treatment of these defects and decrease of possible complications using laser Doppler flowmetry for evaluation of the state of microcirculation in the skin flap are based on the results of the long-term use of this method in the Department of Reconstructive and Plastic Microsurgery of Filatov Children's Municipal Clinical Hospital No.13.

Keywords: balloon skin expansion, soft tissue expander, expansion, scarring alopecia, skin grafting

✉ **Correspondence should be addressed:** Ruslan Khagurov
ul. Sadovaya-Kudrinskaya, d. 15, corp. 2, kab. 214, Moscow, Russia 103001; hagurow@gmail.com

Received: 26.09.2016 **Accepted:** 11.10.2016

Метод баллонной дерматензии, впервые предложенный американским ученым Ч. Ньюменом в 1957 г., с успехом применяется в пластической и реконструктивной хирургии. Метод основан на таких свойствах нормальных мягких тканей и кожи, как эластичность и способность к росту. Он был описан рядом авторов как в России, так и за рубежом, ими было приведено научное обоснование его преимуществ [1–6].

Экспандер — это устройство для временной имплантации под кожу, которое за счет заполнения его жидкостью постепенно увеличивается в размерах и растягивает находящиеся над ним ткани. После получения достаточного количества тканей экспандер удаляют, а полученный запас тканей используют для пластики. Экспандеры различаются размерами, профилем, формой (круглые, овальные, прямоугольные, в виде полумесяца) и объемом, до кото-

рого они могут растягиваться. Все экспандеры, как отечественные, так и зарубежные, имеют определенный обязательный набор элементов конструкции и состоят из биосовместимых материалов — силикона или латекса. Обязательными элементами конструкции экспандеров являются баллон, образованный тонкой эластичной оболочкой (гладкой или текстурированной), и заливочный клапан. Объем экспандера варьирует от 3 до 2000 мл. Различают экспандеры с высоким и низким профилем, а также с упрочненным основанием, благодаря которому можно растягивать ткани в строго заданном направлении. Экспандеры с текстурированной поверхностью имеют ряд преимуществ: образующаяся вокруг них фиброзная капсула более эластична, они не смещаются и имеют встроенный клапан. Сравнивая применяемые внутритканевые экспандеры, можно отметить, что степень растяжимости

выше у латексных, однако прочностные характеристики выше у силиконовых при практически одинаковой биологической реакции окружающих тканей на оба материала [1, 3–10].

В последнее время метод баллонной дерматензии широко применяют в детской пластической хирургии при лечении рубцовых деформаций в области лица, шеи, туловища и конечностей. Значительную группу больных составляют пациенты с доброкачественными новообразованиями сложной анатомической локализации, которым не всегда можно выполнить одноэтапное радикальное хирургическое удаление опухоли. В связи с этим такие больные нуждаются в многолетнем этапном лечении, зачастую приводящем к образованию деформирующих рубцов мягких тканей, замещающих опухолевую ткань. Отдельная группа больных — это дети с рубцовыми алопециями, возникающими вследствие травм, ожогов или гнойных воспалений. Рубцовый дефект и рубцовая алопеция — серьезные косметические проблемы, которые причиняют больному постоянные страдания, а в подростковом возрасте провоцируют нарушение социальной адаптации ребенка среди сверстников [3–5, 10].

В настоящее время изучены многие морфологические, гистологические и функциональные аспекты применения тканевых эндоэкспандеров. Исследования растянутых кожных лоскутов, проведенные на животных и человеке, показали, что в эпидермисе при тканевом растяжении происходят незначительные изменения. При помощи лазерной доплеровской флоуметрии выявлено, что при экспансии в процессе растяжения перфузия кожи не уменьшается, а, наоборот, увеличивается. Это свидетельствует об участии в экспансии сосудов кожи. Весьма вероятно, что именно сосудистая система является главным фактором, определяющим степень растяжения мягких тканей. Кровоснабжение в лоскуте, формируемом с помощью экспандера, осуществляется за счет увеличения васкуляризации пограничных областей и новообразования сосудов в лоскуте, их адаптации к растягиванию и образованию из них сосудисто-тканной капсулы. Уже через несколько дней после начала экспансии происходит увеличение количества артериол и венул [1–5, 11–13].

В отделении микрохирургии ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова метод баллонной дерматензии применяют с 1993 г. Накоплен большой опыт в лечении больных с алопециями, рубцовыми деформациями, пороками развития кожи и мягких тканей. Разработаны и внедрены в практику дополнительные инструментальные методы контроля за состоянием кожного лоскута над экспандером, выведен математический способ расчета площади кожного лоскута, что привело к снижению количества осложнений и сроков экспансии. В отделении пролечены 53 пациента в возрасте от 1 мес. до 17 лет. Из них 23 ребенка (15 девочек, 8 мальчиков) с посттравматическими алопециями волосистой части головы, 19 детей (12 девочек, 7 мальчиков) с обширными доброкачественными новообразованиями мягких тканей, 11 подростков с гипоплазией мошонки.

Описание клинического случая

Больная Ш., 5 лет, поступила в отделение микрохирургии ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова с диагнозом «некроз мягких тканей теменно-затылочной области».

За 1 мес. до поступления ребенка укусила собака. По месту жительства была выполнена операция: первич-

ная хирургическая обработка раны теменно-затылочной области. В последующем у ребенка развился некроз кожного лоскута теменно-затылочной области (рис. 1). В отделении реконструктивной и пластической микрохирургии ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова выполнена операция: некрэктомия, свободная кожная пластика (рис. 2).

В результате лечения раневой дефект был полностью закрыт, свободный кожный лоскут полностью прижился, однако в последующем у ребенка сформировалась алопеция теменно-затылочной области размером 15,0 × 15,0 см (рис. 3, 4).

Через 6 мес. после первой операции пациентке имплантировали тканевый латексный эндоэкспандер, произведенный АО «Научно-исследовательский институт резиновых и полимерных изделий» (Россия) (рис. 5). Наполнение экспандера начали на 14-е послеоперационные сутки, после снятия швов. Экспансию проводили с помощью стерильного физиологического раствора 2 раза в неделю по 10–20 мл и под контролем лазерной доплеровской флоуметрии. Через 2 мес. после установки экспандера, когда был достигнут максимальный объем и создан необходимый запас пластического материала, было выполнено оперативное лечение — удаление тканевого эндоэкспандера, кожная пластика местными тканями. В результате лечения удалось устранить участок алопеции в правой теменной области (рис. 6).

В дальнейшем пациентка дважды проходила лечение методом баллонной дерматензии, и через 1,5 года после начала лечения алопеция теменно-затылочной области была полностью устранена (рис. 7, 8).

Обсуждение клинического случая

Косметический эффект по окончании лечения был оценен как хороший. Участок алопеции полностью устранен. Послеоперационные рубцы нормотрофические. Сохранен тургор и чувствительность кожного лоскута, полученного над экспандером.

Применение тканевых эндоэкспандеров у каждого больного требует тщательного индивидуального планирования в выборе формы, размера, профиля, объема



Рис. 1. Больная Ш., 5 лет. Некроз кожного лоскута теменно-затылочной области

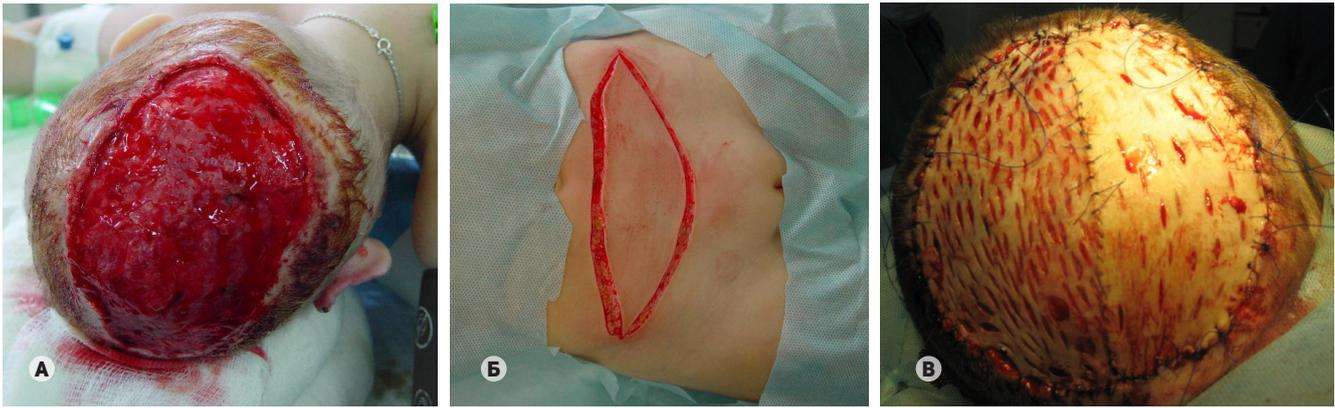


Рис. 2. Больная Ш., 5 лет. Этапы операции: (А) удаление некротизированного кожного лоскута теменно-затылочной области; (Б) забор свободного кожного лоскута с передней брюшной стенки; (В) раневой дефект полностью укрыв полнослойным кожным лоскутом



Рис. 3. Больная Ш., 5 лет. Внешний вид через 14 дней после операции. Раневой дефект полностью закрыт, свободный кожный лоскут полностью прижился

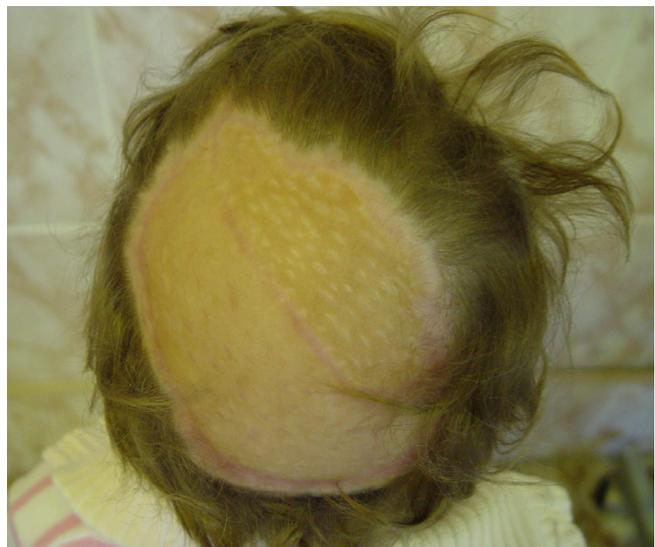


Рис. 4. Больная Ш., 5 лет. Образовавшаяся алопеция теменно-затылочной области



Рис. 5. Больная Ш., 5 лет. Тканевый эндоэкспандер имплантирован в правую теменную область



Рис. 6. Больная Ш., 5 лет. Внешний вид после устранения алопеции в правой теменной области



Рис. 7. Больная Ш., 7 лет. Внешний вид после последней установки двух тканевых эндоекспандеров



Рис. 8. Больная Ш., 7 лет. Внешний вид через 1,5 года после лечения

экспандера, количества экспандеров. Для этого необходимо оценить локализацию, размеры и конфигурацию подлежащего иссечению кожного поражения, выбрать по соседству зону или зоны нормальных мягких тканей, экспансия которых позволит получить избыток, достаточный для перемещения в виде местного лоскута и закрытия дефекта тканей без натяжения. Необходимо убедиться, что в зону предполагаемой экспансии не попадает рубцовая ткань, не способная к полноценному растяжению и росту, что может привести к неравномерной экспансии кожи, расхождению швов, обнажению экспандера и развитию местной инфекции. Важно также, чтобы хирург заранее учитывал индивидуальные особенности кожи пациента [1, 2, 6, 11, 12, 14, 15].

Одним из частых осложнений данного метода является образование пролежня над экспандером. Проведение экспансии под контролем лазерной доплеровской флоуметрии способствует снижению числа подобных осложнений. При помощи лазерной доплеровской флоуметрии было выявлено, что индексы перфузионной сатурации кислорода в крови и удельного потребления кислорода в тканях увеличиваются в процессе экспансии вне зависимости

от формы и размеров экспандера, а также его локализации и количества имплантированных в одну и ту же анатомическую область эндоекспандеров [1, 2, 4, 5, 15, 16].

ВЫВОДЫ

Существуют различные варианты хирургического восстановления кожного покрова и окружающих тканей: пластика местными тканями, местная пластика встречными треугольными лоскутами, свободная кожная пластика, комбинированная кожная пластика. Однако выполнение микрохирургических операций технически крайне сложно, нередко тяжело переносится пациентами и требует восстановления одной части поверхности кожи за счет другой. Именно поэтому метод баллонной дерматензии является более совершенным, высокоэффективным и оптимальным способом восстановления кожного покрова. Применение лазерной доплеровской флоуметрии позволяет динамически оценить состояние микроциркуляции в лоскуте над экспандером и в значительной степени помогает предотвратить риск осложнений.

Литература

1. Авдеев А. Е. Пластика рубцовых поражений кожных покровов методом эндоекспандерной дермотензии у детей [диссертация]. М.: ЦИТО им. Н. Н. Приорова; 1997.
2. Бжассо Д. М. Выбор метода пластического закрытия обширных дефектов мягких тканей головы и шеи [диссертация]. М.: РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского; 2008.
3. Ваганов Н. В. Хирургическое лечение обширных дефектов и деформаций покровных тканей этапной баллонной дермотензией [диссертация]. М.: Институт хирургии им. А. В. Вишневского; 2015.
4. Трусов А. Г. Эффективность хирургического лечения детей с алопециями методом баллонной дермотензии с применением компьютерного моделирования [диссертация]. М.: Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; 2000.
5. Хагуров Р. А. Применение метода баллонной дерматензии в детской реконструктивно-пластической хирургии [диссертация]. М.: РГМУ; 2011.
6. Argenta LC, Marks MW, Pasyk KA. Advances in tissue expansion. Clin Plast Surg. 1985 Apr; 12 (2): 159–70.
7. Ваганова Н. А. Новые хирургические способы лечения деформаций волосистой части головы, лица и шеи с применением баллонного растяжения тканей [диссертация]. М.: Институт хирургии им. А. В. Вишневского; 2006.
8. Cherry GW, Austad E, Pasyk K, McClatchey K, Rohrich RJ. Increased survival and vascularity of random-pattern flaps elevated in controlled expanded skin. Plast Reconstr Surg. 1983 Nov; 72 (5): 680–7.
9. Chassagne JF, Brice M, Maxant P, Flot F, Dinh Doan G, Brice M, et al. Evaluation des idees dans les techniques de reparation du scalp. Ann Chir Plast Esthet. 1986; 31 (4): 325–35. French.
10. Duck GO, Brown SA. Breast reconstruction using modified tissue expansion. Plast Reconstr Surg. 1986 Apr; 77 (4): 613–20.
11. Argenta LC, VanderKolk CA. Tissue expansion in craniofacial surgery. Clin Plast Surg. 1987 Jan; 14 (1): 143–53.
12. Coleman DJ, Sharpe DT, Naylor IL, Chander CL, Cross SE. The role of the contractile fibroblast in the capsules around tissue expanders and implants. Br J Plast Surg. 1993 Oct; 46 (7): 547–56.
13. Pasyk KA, Argenta LC, Austad ED. Histopathology of human expanded tissue. Clin Plast Surg. 1987 Jul; 14 (3): 435–45.
14. Ходорковский М. А., Петров Б. В., Скорынин О. С., Глуцен-

ко А. В., Ходорковский М. М. Варианты пластического замещения дефектов волосистой части головы. Анн. пласт. реконструкт. и эстет. хир. 2012; (3): 45–51.

15. Esposito C, Dado DV. The use of tissue expansion for the treatment

of burn scar alopecia. *Plast Surg Nurs*. 1997 Spring; 17 (1): 11–5.

16. Мороз В. Ю., Сарыгин П. В., Шаробаро В. И., Ваганова Н. А. Осложнения метода баллонного растяжения тканей. Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. 2000; (3): 65–8.

References

1. Avdeev AE. *Plastika rubtsovykh porazhenii kozhnykh pokrovov metodom endoekspandernoi dermatenzii u detei* [dissertation]. Moscow: Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut travmatologii i ortopedii imeni NN Priorova; 1997. Russian.
2. Bzhasso DM. *Vybor metoda plasticheskogo zakrytiya obshirnykh defektov myagkikh tkanei golovy i shei* [dissertation]. Moscow: Rossiiskii nauchnyi tsentr khirurgii imeni akademika BV Petrovskogo; 2008. Russian.
3. Vaganov NV. *Khirurgicheskoe lechenie obshirnykh defektov i deformatsii pokrovnykh tkanei etapnoi ballonnoi dermatenziei* [dissertation]. Moscow: AV Vishnevsky Institute of Surgery; 2015. Russian.
4. Trusov AG. *Effektivnost' khirurgicheskogo lecheniya detei s alopetsiyami metodom ballonnoi dermatenzii s primeneniem komp'yuternogo modelirovaniya* [dissertation]. Moscow: Moskovskii nauchno-issledovatel'skii institut pediatrii i detskoj khirurgii; 2000. Russian.
5. Khagurov RA. *Primenenie metoda ballonnoi dermatenzii v detskoj rekonstruktivno-plasticheskoi khirurgii* [dissertation]. Moscow: Pirogov Russian National Research Medical University; 2011. Russian.
6. Argenta LC, Marks MW, Pasyk KA. Advances in tissue expansion. *Clin Plast Surg*. 1985 Apr; 12 (2): 159–70.
7. Vaganova NA. *Novye khirurgicheskie sposoby lecheniya deformatsii volosistoi chasti golovy, litsa i shei s primeneniem ballonnogo rastyazheniya tkanei* [dissertation]. Moscow: AV Vishnevsky Institute of Surgery; 2006. Russian.
8. Cherry GW, Austad E, Pasyk K, McClatchey K, Rohrich RJ. Increased survival and vascularity of random-pattern flaps elevated in controlled expanded skin. *Plast Reconstr Surg*. 1983 Nov; 72 (5): 680–7.
9. Chassagne JF, Brice M, Maxant P, Flot F, Dinh Doan G, Brice M, et al. Evaluation des idees dans les techniques de reparation du scalp. *Ann Chir Plast Esthet*. 1986; 31 (4): 325–35. French.
10. Duck GO, Brown SA. Breast reconstruction using modified tissue expansion. *Plast Reconstr Surg*. 1986 Apr; 77 (4): 613–20.
11. Argenta LC, VanderKolk CA. Tissue expansion in craniofacial surgery. *Clin Plast Surg*. 1987 Jan; 14 (1): 143–53.
12. Coleman DJ, Sharpe DT, Naylor IL, Chander CL, Cross SE. The role of the contractile fibroblast in the capsules around tissue expanders and implants. *Br J Plast Surg*. 1993 Oct; 46 (7): 547–56.
13. Pasyk KA, Argenta LC, Austad ED. Histopathology of human expanded tissue. *Clin Plast Surg*. 1987 Jul; 14 (3): 435–45.
14. Khodorkovsky MA, Petrov BV, Skorynin OS, Glushchenko AV, Khodorkovsky MM. [The variants of plastic substitution of scalp defects]. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticeskoi khirurgii*. 2012; (3): 45–51. Russian.
15. Esposito C, Dado DV. The use of tissue expansion for the treatment of burn scar alopecia. *Plast Surg Nurs*. 1997 Spring; 17 (1): 11–5.
16. Moroz VYu, Sarygin PV, Sharobaro VI, Vaganova NA. [Complications of balloon tissue distention]. *Khirurgiia (Mosk)*. 2000; (3): 65–8. Russian.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОГО ГЕНЕЗА

И. М. Васильев^{1,2} ✉, Л. И. Богданец², С. В. Щербин³

¹ Научно-образовательный медико-технологический центр, Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана, Москва

² Кафедра факультетской хирургии № 1, лечебный факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

³ Кафедра морфологии, медико-биологического факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Современная стратегия и тактика лечения венозных трофических язв (ВТЯ) предполагают дифференцированный подход и комбинацию консервативных и хирургических методов. В работе представлены результаты исследования эффективности системной энзимотерапии (препарат «Флогэнзим», Mucos Pharma, Германия) у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей клинического класса С6 с ВТЯ в I–III стадии раневого процесса. В исследовании участвовали 38 пациентов в возрасте от 12 до 82 лет. Они были разделены на основную (n = 20) и контрольную (n = 18) группы. Лечение длилось 1 мес. Использовали раневые повязки линейки Silcofix Professional (Pharmaplast, Египет), также все пациенты принимали «Детралекс» (Les Laboratoires Servier, Франция) и носили гольфы 2–3 степени компрессии. В основной группе в протокол лечения включили «Флогэнзим»: курс 30 дней, по 3 таблетки 3 раза в день. В результате полная эпителизация язвы на 3 неделе лечения была отмечена у 8 (40 %) пациентов, к концу лечения — у 18 (90 %), тогда как в контрольной группе — у 4 (22 %) и 9 (50 %) соответственно. У пациентов контрольной группы регенеративные процессы в области язвенного дефекта были слабо выражены по сравнению с основной группой. Иммунологический анализ показал существенное снижение содержания CD4⁺CD25^{Bright}-клеток и повышение содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD45RO⁺ в основной группе, что соответствовало наблюдаемым положительным изменениям в клинической картине. Включение в протокол лечения иммуномодулирующего препарата «Флогэнзим» способствовало более быстрому регрессу клинических симптомов хронической венозной недостаточности и ускорению регенерации ВТЯ в I–III стадии раневого процесса.

Ключевые слова: варикозное расширение вен нижних конечностей, венозная трофическая язва, адаптивный иммунитет, субпопуляция лимфоцитов

✉ **Для корреспонденции:** Васильев Иван Михайлович
Ленинский пр-т, д. 10, корп. 5, г. Москва, 117049; mdivas@mail.ru

Статья поступила: 24.10.2016 **Статья принята в печать:** 28.10.2016

THE EFFICACY OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF TROPHIC ULCERS OF VENOUS ETIOLOGY

Vasilev IM^{1,2} ✉, Bogdanec LI², Shcherbin SV³

¹ Research and Education Center for Medical Science and Technology, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia

² Department of Thoracic Surgery No. 1, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Department of Morphology, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The current strategy for the treatment of venous trophic ulcers (VTU) suggests differentiated approach and a combination of conservative and surgical methods. This paper presents the results of the study of efficacy of systemic enzyme therapy (Phlogenzym by Mucos Pharma, Germany) in patients with varicose veins of lower extremities (CEAP class C6) and stage I, II and III VTU. The study included 38 patients aged 12 to 82 years. The patients were divided into the experimental (n = 20) and the control (n = 18) groups. The treatment lasted 1 month. Silcofix Professional wound dressings (Pharmaplast, Egypt) were used. All patients received Detralex (Les Laboratoires Servier, France) and wore class 2 and 3 knee-high compression socks. Patients of the experimental group also received Phlogenzym for 30 days (3 tablets 3 times a day). Total ulcer epithelization was observed in 8 (40 %) patients by week 3, and in 18 (90 %) patients by the end of treatment compared to 4 (22 %) and 9 (50 %) patients in the control group, respectively. In the control group, the regenerative process in the area of the ulcerous defect was less prominent compared to the experimental group. Immunoassays revealed a significant reduction in CD4⁺CD25^{Bright} cells and increased levels of CD4⁺CD45RO⁺ T-lymphocytes in the experimental group, corresponding with the observed positive clinical response. The use of immunomodulatory drug Phlogenzym contributed to a more rapid regression of clinical symptoms of chronic venous insufficiency and faster healing of stage I–III venous trophic ulcers.

Keywords: varicose veins of lower extremities, venous trophic ulcer, adaptive immunity, lymphocyte subpopulation

✉ **Correspondence should be addressed:** Ivan Vasilev
Leninsky pr-t, d. 10, korp. 5, Moscow, Russia, 117049; mdivas@mail.ru

Received: 24.10.2016 **Accepted:** 28.10.2016

Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК) является одним из самых распространенных заболеваний периферических сосудов нижних конечностей и в ряде случаев осложняется образованием венозных трофических язв (ВТЯ) [1, 2]. Трофические расстройства ног представляют собой серьезную проблему современной медицины: в 10 % случаев ВТЯ слабо поддаются консервативной терапии и остаются открытыми на протяжении длительного времени [3]. Вероятность рецидива остается высокой и колеблется от 4,8 до 31,6 % после хирургического лечения и от 15,0 до 100,0 % — после комплексного консервативного лечения [4]. Очевидно, что попытки воздействовать на отдельные звенья патогенеза заболевания обречены на неудачу.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что при лечении трофических язв недостаточно мер по устранению венозной гипертензии и патологических вено-венозных рефлюксов как основных причин развития хронической венозной недостаточности (ХВН) [5–7]; что необходимо проводить коррекцию микроциркуляторных расстройств, которые приводят к установлению хронического характера воспалительного процесса в области язвенного дефекта с постоянной лейкоцитарной агрессией и изменением метаболизма эндотелиальных клеток [8]. Характерной особенностью хронического воспаления является дисбаланс между отдельными компонентами клеточного и гуморального иммунитета, однако в настоящий момент исследования роли иммунных нарушений в патогенезе ВРВНК находятся на стадии накопления данных [9, 10]. Немногочисленные и достаточно противоречивые результаты изучения состояния иммунной системы у больных с ВТЯ указывают на то, что тяжесть развивающихся трофических нарушений обусловлена не только анатомическими особенностями венозного русла, но и неадекватным ответом иммунокомпетентных клеток, являющимся хроническим повреждающим фактором [11–14].

Одним из малоизученных методов лечения трофических язв является системная энзимотерапия. Некоторые работы показали ее эффективность, в частности, при использовании препарата «Вобэнзим» (Mucos Pharma, Германия) для лечения ХВН нижних конечностей различной этиологии (посттромбофлебитической болезни, варикозной болезни) [15, 16]. В этой связи нами проведено клиническое исследование, целью которого являлось изучение эффективности консервативной терапии с включением в протокол лечения системной энзимотерапии (препарат «Флогэнзим», Mucos Pharma).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании в течение 1 месяца приняли участие 38 пациентов с ВРВНК клинического класса С6. Критериями включения являлись наличие рецидивных венозных трофических язв в I–III стадии раневого процесса с площадью язвенного дефекта до 30 см² и возраст от 18 до 82 лет. Критериями исключения являлось наличие сопутствующей соматической патологии: сахарного диабета I и II типа, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, системного васкулита, ревматоидного артрита, заболеваний, требующих гормонотерапии и иммунокоррекции.

Пациенты были разделены на две группы. В контрольной группе использовали консервативное лечение: современные раневые покрытия, компрессионную терапию

и системную фармакотерапию (флеботропные препараты). Она включала 18 пациентов (средний возраст — 60,1 ± 10,5 года), из них женщин — 12 (66,7 %), мужчин — 6 (33,3 %), людей старше 60 лет — 10 (55,6 %). В основной группе вместе с консервативным лечением проводили системную энзимотерапию «Флогэнзимом» (курс 30 дней, по 3 таблетки 3 раза в день). Из 20 пациентов группы (средний возраст — 61,2 ± 12,6 года) 13 (65,0 %) были женщинами, 7 (35,0 %) — мужчинами. Пациентов старше 60 лет было 13 человек (65,0 %). В обеих группах было по 4 пациента с III стадией раневого процесса, по 3 пациента — с I стадией, у остальных пациентов была II стадия.

В процессе лечения использовали современные раневые повязки линейки Silcofix Professional (Pharmaplast, Египет). При I стадии раневого процесса применяли абсорбирующие повязки (Fibrosorb, Fibroclean Ag). По мере уменьшения экссудации, но сохранении рыхлых наложений фибрина использовали атравматические повязки с повидон-йодом (Silkofix POVI). При II–III стадии раневого процесса — гидроколлоидные повязки с ионами серебра (Fibrocold Ag), с появлением признаков эпителизации — гипoadгезивные сетчатые покрытия с липидоколлоидным комплексом (Fibrotul, Fibrotul Ag). Все пациенты в течение 1 мес. получали препарат «Детралекс» (Les Laboratoires Servier, Франция) и носили гольфы 2–3 степени компрессии.

Пробы венозной крови для иммунологических исследований брали утром натощак путем венепункции с использованием вакуумных систем Vacuette (Greiner Bio One, Германия). Исследование поверхностных рецепторных структур лимфоцитов проводили мультипараметрическим методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител (IQ Products, Нидерланды). В периферической крови оценивали до и после лечения абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности антигены CD19₊, CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD25⁺, CD4⁺CD25^{Bright}, CD4⁺CD45RA⁺, CD4⁺CD45RO⁺, CD45RA, CD45RO, используя метод проточной лазерной цитометрии (цитофлюориметр FACSCalibur производства компании Becton Dickinson, США) и программное обеспечение Simulset и CellQuest (BD Biosciences, США).

Для количественной оценки симптомов ХВН (тяжесть в ногах, боль, отеки, судороги) и объективного анализа динамики раневого процесса (состояния трофической язвы, а также окружающих ее кожных покровов) мы использовали шкалу оценки клинических проявлений ХВН в баллах (Venous Clinical Severity Score, VCSS) и шкалу оценки состояния язвы и кожных покровов в баллах. По VCSS проводили оценку до и после лечения, оценку состояния язвы — до лечения и через 1 мес. после его начала. Для оценки дискомфорта в повседневной жизни пациентов с трофическими язвами использовали визуальную аналоговую шкалу (Visual Analogue Scale, VAS).

Бактериологическое исследование отделяемого язв проводили при первом визите пациента и через 2 недели с момента начала лечения. Культуры идентифицировали на полуавтоматических анализаторах Sceptor и Crystal (Becton Dickinson).

Статистическую обработку результатов исследований провели с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми изменения средних величин считали при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$.

Все пациенты подписали информированное согласие участника исследования. В 2013 г. проведение исследования было одобрено Этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 3 недели с момента начала лечения полное заживление язвы в контрольной группе наблюдали у 4 (22,2 %) пациентов, а через 5 недель — у 9 (50,0 %). В основной группе процессы регенерации протекали значительно быстрее: полная эпителизация язвы через 3 недели была отмечена у 8 (40,0 %) пациентов, а в конце лечения — у 18 (90,0 %) (табл. 1). Это подтверждалось и результатами оценки язвенных дефектов по таким параметрам, как раневая боль, гиперпигментация, мацерация, гиперемия и экзематозный дерматит: в основной группе происходило более заметное очищение язвенной поверхности от гноя и некротических тканей, уменьшение индурации, зоны гиперемии, был отмечен более активный рост сочной грануляционной ткани, краевая эпителизация (табл. 2). Пациенты основной группы также отмечали более значительное уменьшение болей и общего дискомфорта в области язвы в процессе лечения, чем пациенты группы сравнения (табл. 3).

Исследование микробного пейзажа язвенной поверхности в начале лечения показало наличие *Staphylococcus aureus* у 40 % пациентов, а еще у 10 % пациентов он встре-

чался в ассоциации с другими микроорганизмами. Через 2 недели лечения у всех пациентов была выявлена только непатогенная и условно-патогенная микрофлора ниже критического уровня обсемененности.

При исследовании субпопуляционного состава клеточных факторов адаптивного иммунитета у больных обеих групп не было отмечено существенных изменений в абсолютном и относительном содержании в периферической крови В-лимфоцитов (CD19⁺-клеток), Т-лимфоцитов (CD3⁺-клеток), а также основных субпопуляций Т-лимфоцитов — CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺-клеток (табл. 4).

При анализе изменений количества Трег-лимфоцитов было обнаружено, что у пациентов основной группы, получавших «Флогэнзим», после завершения курса лечения наблюдалось значительное снижение абсолютного и относительного содержания CD4⁺CD25^{Bright}-клеток (p <0,05) (табл. 4). У пациентов группы сравнения, напротив, было выявлено повышение уровня этой субпопуляции Т-клеток. Также в контрольной группе было отмечено значительное повышение относительного содержания в периферической крови Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD45RA⁺, а в основной группе — с фенотипом CD4⁺CD45RO⁺.

При анализе количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих разные изоформы CD45, было отмечено, что в контрольной группе значения соотношений CD4⁺CD45RA⁺/CD4⁺CD45RO⁺ и CD45RA⁺/CD45RO⁺ после завершения курса лечения практически не отличались от исходных, в то время как в основной группе существенно снижались (табл. 4).

Таблица 1. Результаты лечения пациентов с венозными трофическими язвами в I–III стадии раневого процесса при использовании препарата «Флогэнзим» и без него

Срок заживления	Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 18)
1-я неделя	0	0
2-я неделя	0	0
3-я неделя	8 (40,0 %)	4 (22,2 %)
4-я неделя	7 (35,0 %)	2 (11,1 %)
5-я неделя	3 (15,0 %)	3 (16,7 %)

Таблица 2. Оценка состояния язв и окружающих тканей по балльной шкале до лечения и через неделю после его начала

Параметр	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
	До лечения	Через неделю	До лечения	Через неделю
Раневая боль	2,4 ± 2,1	1,3 ± 1,2*	2,9 ± 1,9	2,4 ± 1,6*
Гиперпигментация	1,0	1,0	1,0	1,0
Мацерация	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,3*	0,4 ± 0,5	0,3 ± 0,5
Гиперемия	0,7 ± 0,5	0,2 ± 0,3*	0,7 ± 0,5	0,4 ± 0,5*
Экзематозный дерматит	0	0	0	0

Примечание. Результаты представлены в виде M ± m. * — p <0,05 при сравнении двух значений показателя внутри одной группы.

Таблица 3. Результаты оценки симптомов хронической венозной недостаточности и степени дискомфорта пациентов до и после лечения

Показатель	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Выраженность клинических проявлений ХВН, средняя оценка в баллах по шкале VCSS	5,6 ± 0,5	2,4 ± 0,7*	5,7 ± 0,5	3,9 ± 0,7*
Степень дискомфорта пациента, средняя оценка в см по шкале VAS	4,9 ± 2,1	0,3 ± 0,8*	5,5 ± 1,1	1,2 ± 1,4*

Примечание. * — p <0,05 при сравнении двух значений показателя внутри одной группы.

Таблица 4. Представленность субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей клинического класса С6 с венозными трофическими язвами в I–III стадии раневого процесса при использовании препарата «Флогэнзим» и без него

Показатели		Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD19 ⁺	отн., %	7,7 ± 0,79	8,8 ± 0,9	9,0 ± 0,9	10,2 ± 1,3
CD3 ⁺		73,1 ± 1,76	74,6 ± 1,9	69,1 ± 1,7	72,9 ± 1,6
CD3 ⁺ CD4 ⁺		47,0 ± 2,2	48,4 ± 2,2	44,3 ± 2,4	47,0 ± 1,9
CD3 ⁺ CD8 ⁺		24,7 ± 2,8	23,9 ± 1,7	22,2 ± 1,7	24,8 ± 2,1
CD3 ⁺ CD25 ⁺		4,1 ± 0,3	3,4 ± 0,3	7,6 ± 1,2	5,4 ± 0,4
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Bright		3,2 ± 0,3	2,4 ± 0,2*	2,4 ± 0,3	3,5 ± 0,3*
CD4 ⁺ CD45RA		16,8 ± 2,0	16,3 ± 2,1	15,8 ± 1,7;	20,4 ± 2,0*
CD45RA		57,4 ± 1,8	54,0 ± 1,8*	53,3 ± 2,5;	63,0 ± 2,3*
CD4 ⁺ CD45RO ⁺		26,7 ± 1,6	30,9 ± 1,5*	25,9 ± 1,4	28,4 ± 1,1
CD45RO ⁺		36,5 ± 1,9	44,8 ± 2,2*	38,6 ± 2,5	41,6 ± 2,0
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ /CD4 ⁺ CD45RO ⁺		0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,1*	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1
CD45RA ⁺ /CD45RO ⁺		1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,1*	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1

Примечание. Результаты представлены в виде $M \pm m$. * — $p < 0,05$ при сравнении двух значений показателя внутри одной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования субпопуляционного состава лимфоцитов и их функциональной активности у больных ВРВНК класса С6 показали, что применение системной энзимотерапии (препарата «Флогэнзим») наряду с выраженным клиническим эффектом приводит к статистически значимому снижению содержания регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{Bright} и повышению содержания клеток памяти с фенотипом CD4⁺CD45RO⁺.

Влияние этих субпопуляций иммунокомпетентных клеток заключается в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов и антигенпрезентирующих функций дендритных клеток и макрофагов, в индукции апоптоза клеток, снижении генерации Т-хелперов I и II типа (Th1, Th2), а также продукции ими цитокинов. Все это приводит к снижению эффективности иммунного ответа и способствует развитию хронического воспаления [17]. Важным преимуществом Т-клеток памяти, постоянно циркулирующих во все органы и ткани организма даже в отсутствие всякого воспаления, перед наивными Т-лимфоцитами является их способность к обнаружению чужеродного антигена и его элиминации

задолго до того, как он достигнет вторичных лимфоидных структур [18].

У пациентов основной группы после завершения курса лечения была выявлена разнонаправленная динамика содержания в крови Тreg-клеток и Т-клеток памяти, которая соответствовала наблюдаемым положительным изменениям в клинической картине. Это свидетельствует о повышении эффективности иммунного ответа за счет включения в протокол лечения препарата «Флогэнзим».

ВЫВОДЫ

В исследовании наблюдали выраженное положительное влияние системной энзимотерапии на регенеративные процессы в пораженных тканях и функционирование системы Т-звена адаптивного иммунитета у пациентов с ВРВНК клинического класса С6. Это позволяет заключить, что включение в протокол консервативного лечения иммуномодулирующих препаратов, которые способствуют регрессу клинических симптомов ХВН и ускоряют процесс заживления венозных трофических язв в I–III стадии раневого процесса, возможно и достаточно перспективно.

Литература

1. Липницкий Е. М. Лечение трофических язв нижних конечностей. М.: Медицина; 2001. 160 с.
2. Савельев В. С., Кириенко А. И., Богачев В. Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. Флебология. 2010. 4 (3): 9–12.
3. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. Phlebology. 2010 Oct; 25 Suppl 1: 2–8. DOI: 10.1258/phleb.2010.010s01.
4. Ханевич М. Д., Хрупкин В. И., Щелоков А. Л., Фоминых Е. М. Осложненные формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей. М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек; 2003. С. 53–8.
5. Кириенко А. И. Флебологические проблемы клинической практики. Рос. мед. вести. 2007; 12 (4): 53–6.
6. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. Клинические рекомендации по диагностики и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2009; 3 (3): 75.
7. Швальб П. Г., Грязнов С. В., Швальб А. П. Некоторые вопросы патогенеза трофических язв венозного происхождения. Ангиол. и сосуд. хирургия. 2005; 11 (1): 61–4.
8. Korthuis RJ, Gute DC. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction. J Vasc Res. 1999; 36 Suppl 1: 15–23.
9. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Козаченко Н. В. Физиология хронических воспалительных процессов и их лечение. Физиология человека. 2005; 31 (1): 100–13.
10. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. J Vasc Surg. 2008 Jan; 47 (1): 183–92. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.09.028.

11. Кириенко А. И., Атауллаханов Р. И., Богачев В. Ю., Богданец Л. И., Пичугин А. В., Журавлева О. В. Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом. *Ангиол. и сосуд. хирургия*. 2007; 13 (1): 76–86.
12. Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, Peyton BD, Furman M, Michelson AD. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg*. 1999 Nov; 30 (5): 844–51.
13. Štvrtinova V, Jahnova E, Weisssova S, Horvathova M, Ferenčík M. Expression of adhesion molecules on leukocytes of patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*. 2002; 31 (3): 63–8.
14. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schönbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2000 Sep; 14 (5): 427–35.
15. Кириенко А. И., Кошкин В. М., Богачев В. Ю. Системная энзимотерапия в ангиологии. В сб.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов. Всероссийская научно-практическая конференция хирургов; Калуга, 26–27 сентября 1996 г. Калуга; 1996. С. 91.
16. Кириенко А. И., Кошкин В. М., Агафонов В. Ф. Системная энзимотерапия посттромбофлебтической болезни. В сб.: Критическая ишемия. Итоги XX века. Материалы 3-го Международного конгресса северных стран и регионов; Петрозаводск–Париж, 1999 г. Петрозаводск; 1999. С. 151.
17. Железникова Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию. *Журнал инфектологии*. 2011; 3 (1): 6–13.
18. Masopust D, Vezys V, Marzo AL, Lefrancois L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*. 2001 Mar 23; 291 (5512): 2413–7.

References

1. Lipnitskiy EM. *Lechenie troficheskikh yavz nizhnikh konechnostey*. Moscow: Meditsina; 2001. 160 p. Russian.
2. Saveliev VS, Kirienko AI, Bogachev VYu. [Chronic venous diseases in the Russian Federation. Results of VEIN CONSULT international research program]. *Flebologiya*. 2010. 4 (3): 9–12. Russian.
3. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. *Phlebology*. 2010 Oct; 25 Suppl 1: 2–8. DOI: 10.1258/phleb.2010.010s01.
4. Khanevich MD, Khrupkin VI, Shchelokov AL, Fominykh EM. *Oslozhnennyye formy khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhnikh konechnostey*. Moscow: MedEkspertPress; Petrozavodsk: IntelTek; 2003. P. 53–8. Russian.
5. Kirienko AI. *Flebologicheskie problemy klinicheskoy praktiki*. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2007; 12 (4): 53–6.
6. Assotsiatsiya flebologov Rossii, Vserossiyskoe obshchestvo khirurgov. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostiki i lecheniyu khronicheskikh zabolevaniy ven*. *Flebologiya*. 2009; 3 (3): 75.
7. Shval'b PG, Gryaznov SV, Shval'b AP. Nekotorye voprosy patogeneza troficheskikh yavz venoznogo proiskhozhdeniya. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2005; 11 (1): 61–4. Russian.
8. Korthuis RJ, Gute DC. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction. *J Vasc Res*. 1999; 36 Suppl 1: 15–23.
9. Lebedev KA, Ponyakina ID, Kozachenko NV. Physiology of chronic inflammatory processes and their treatment. *Human Physiology*. 2005; 31 (1): 86–97. DOI: 10.1007/s10747-005-0012-5.
10. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg*. 2008 Jan; 47 (1): 183–92. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.09.028.
11. Kirienko AI, Ataullakhanov RI, Bogachev VYu, Bogdanets LI, Pichugin AV, Zhuravleva OV. Troficheskie yavz venoznoy etiologii i ikh svyaz' s immunnym statusom. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2007; 13 (1): 76–86. Russian.
12. Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, Peyton BD, Furman M, Michelson AD. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg*. 1999 Nov; 30 (5): 844–51.
13. Štvrtinova V, Jahnova E, Weisssova S, Horvathova M, Ferenčík M. Expression of adhesion molecules on leukocytes of patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*. 2002; 31 (3): 63–8.
14. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schönbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2000 Sep; 14 (5): 427–35.
15. Kirienko AI, Koshkin VM, Bogachev VYu. *Sistemnaya enzimoterapiya v angiologii*. In: *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii khirurgov*. Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya khirurgov; Kaluga, 1997 Sep 26–27. Kaluga; 1996. P. 91. Russian.
16. Kirienko AI, Koshkin VM, Agafonov VF. *Sistemnaya enzimoterapiya posttromboflebeticheskoy bolezni*. In: *Kriticheskaya ishemiya. Itogi XX veka. Materialy 3-go Mezhdunarodnogo kongressa severnykh stran i regionov*; Petrozavodsk–Parizh, 1999. Petrozavodsk; 1999. P. 151. Russian.
17. ZHeleznikova GF. [Regulatory t cells in immune response to infection]. *Journal Infectology*. 2011; 3 (1): 6–13. Russian.
18. Masopust D, Vezys V, Marzo AL, Lefrancois L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*. 2001 Mar 23; 291 (5512): 2413–7.

ГЕНДЕРНОЕ СРАВНЕНИЕ КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Н. М. Балаян [✉], М. М. Шебзухова, Н. С. Грачев, А. А. Мурадянц, Н. А. Шостак

Кафедра факультетской терапии имени академика А. И. Нестерова, педиатрический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

В статье представлены результаты исследования по определению клинико-ангиографических особенностей и факторов риска развития инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин и женщин моложе 45 лет. В исследование включили 35 больных острым ИМ (15 женщин и 20 мужчин), пациентов 14-го кардиологического отделения Городской клинической больницы № 1 имени Н. И. Пирогова (Москва). Средний возраст женщин составил 41,2 года, мужчин — 39,6 года. В подавляющем большинстве случаев встречался ИМ с подъемом ST (88,6 %), Q-образующий (60,0 %), типичный вариант (71,4 %). У 60 % молодых пациентов обоих полов в анамнезе отсутствовали симптомы ИБС. Практически все изученные факторы риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, ранний семейный анамнез и др.) были свойственны женщинам в большей степени, чем мужчинам. Исключение составило курение, которое являлось риском для 55 % мужчин и только для 6 % женщин ($p < 0,05$). Данные коронароангиографии продемонстрировали превалирование правого типа коронарного кровоснабжения (70 % пациентов) и однососудистого поражения (80 %) с сужением коронарных сосудов более чем на 75 %. На верификацию диагноза ИМ у женщин тратили в 2,1 раза больше времени, чем у мужчин: в среднем 9,2 и 4,3 ч соответственно. Основными причинами поздней диагностики ИМ на догоспитальном этапе были несвоевременное обращение пациентов к врачу или неправильный диагноз.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодой возраст, ангиографические данные, гендерные особенности, фактор риска

✉ **Для корреспонденции:** Балаян Нина Мурадовна
Ленинский пр-т, д. 8, корп. 10, каб. 217, г. Москва, 119049; nina.balaian@yandex.ru

Статья поступила: 23.06.2016 **Статья принята к печати:** 29.07.2016

A COMPARISON OF GENDER DIFFERENCES IN CLINICAL AND ANGIOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN YOUNG ADULTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Balaian NM [✉], Shebzukhova MM, Grachev NS, Muradianc AA, Shostak NA

Acad. A. I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article presents the analysis of clinical and angiographic characteristics and risk factors of myocardial infarction (MI) in men and women aged <45 years. The study included 35 patients with acute MI (15 females, 20 males) of the 14th Department of Cardiology, N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 (Moscow). The average age of female and male patients was 41.2 and 39.6 years, respectively. The majority of patients of both sexes had ST-elevation MI (STEMI) (88.6 %), among which Q-wave MI accounted for 60.0 % of cases and typical MI accounted for 71.4 % of cases. Sixty percent of patients of both sexes had no previous history of CHD. Almost all risk factors (dyslipidemia, hypertension, early family history etc.) were seen more often in women compared to men, except smoking which was found to be a risk factor in 55 % of men vs. 6 % of women ($p < 0.05$). The coronary angiography data showed the prevalence of the right type of coronary circulation (70 % of patients) and single-vessel disease (80 %) with coronary stenosis of more than 75 %. The time to diagnosis was 2.1 times greater in women than in men accounting for an average of 9.2 and 4.3 hours, respectively. The main causes of delayed MI diagnosis before admission were late patient referral or diagnostic errors.

Keywords: myocardial infarction, young age, angiographic data, gender-specific characteristics, risk factor

✉ **Correspondence should be addressed:** Nina Balaian
Leninsky pr-t, d. 8, korp. 10, kab. 217, Moscow, Russia, 119049; nina.balaian@yandex.ru

Received: 23.06.2016 **Accepted:** 29.07.2016

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), летальным проявлением которой является инфаркт миокарда (ИМ), остается одной из главных причин смертности населения в развитых странах [1]. Традиционно ее рассматривают как болезнь мужчин и часто недооценивают риск ее развития у женщин [2].

Мужской пол действительно является фактором риска развития ИБС, особенно в возрастной группе до 45 лет [3, 4]. Низкая заболеваемость женщин этого возраста объясняется протективным действием циркулирующего

в крови эстрогена на сосудистый эндотелий [5]. Многочисленные исследования показали, что уменьшение содержания эстрогена у пациенток в менопаузе сопряжено с развитием эндотелиальной дисфункции и отложением липидов в сосудистой стенке, что со временем может привести к развитию атеросклероза [6, 7]. При этом уровень смертности после первого инфаркта миокарда и хирургической реваскуляризации миокарда у женщин выше, чем у мужчин [8, 9]. Установлено, что в течение года после первого ИМ умирает 26 % женщин и 19 % мужчин старше 45 лет,

а в течение первых пяти лет — 47 и 36 % соответственно [10]. У женщин чаще развиваются такие осложнения, как сердечная недостаточность и инсульт [10].

Патогенез ИБС у женщин не до конца понят, далеко не всегда заболевание удается вовремя диагностировать и вылечить [3]. Причины высокого уровня смертности женщин от ИМ заключаются в недооценке врачами симптомов коронарной патологии и различных факторов риска, невнимательном отношении к здоровью со стороны пациентов: многочисленные исследования показали, что многим женщинам с острым коронарным синдромом не назначают рекомендованную для этого заболевания терапию [11–13], стентирование [11–14], не проводят своевременно реперфузию [12, 13, 15–19].

Интерес исследователей к сердечно-сосудистым заболеваниям среди молодых взрослых с учетом гендерных различий возрастает, так как их ранняя диагностика и лечение имеют значительный социально-экономический эффект. Тем не менее, работы, посвященные особенностям патогенеза ИБС у молодых женщин, пока еще мало численны [3]. Целью настоящего исследования являлось определение клинико-ангиографических особенностей и факторов риска развития инфаркта миокарда у мужчин и женщин моложе 45 лет.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 35 больных острым ИМ (15 женщин и 20 мужчин), находившихся на лечении в 14-м кардиологическом отделении Городской клинической больницы № 1 имени Н. И. Пирогова в г. Москве. Средний возраст женщин составил 41,2 года, мужчин — 39,6 года. Критериями включения являлись возраст менее 45 лет и установленный в соответствии с [20] диагноз «инфаркт миокарда». Критерии исключения: возраст более 45 лет, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, тяжелые поражения печени и почек. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования.

Нами были проанализированы данные пациентов, полученные анкетированием, и результаты стандартного общеклинического обследования, включавшего определение антропометрических показателей, расчет индекса массы тела (ИМТ), запись анамнеза, оценку состояния на момент проведения исследования (снижение толерантности к физической нагрузке — тредмил тест), оценку факторов риска (курение, употребление алкоголя, пищевые привычки, семейный анамнез, артериальная гипертензия, сахарный диабет, липидный профиль, прием оральных контрацептивов). Также использовали результаты следующих лабораторно-инструментальных методов исследования:

– липидограмму (определение холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, коэффициента атерогенности),

– кардиотесты (определение МВ-фракции креатинкиназы, тропонина, миоглобина),

– коагулограмму (определение международного нормализованного отношения, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, фибриногена),

– обзорную рентгенографию органов грудной клетки,

– электрокардиограмму (исследование в покое с использованием 12 стандартных отведений),

– трансторакальную эхокардиографию с помощью ультразвукового сканера Aplio MX (Toshiba, Япония), в ходе которой выявляли гипертрофию левого желудочка, а также систолическую и диастолическую дисфункции путем определения конечного систолического и конечного диастолического объемов и фракцию выброса левого желудочка, – коронароангиографию с помощью ангиографической системы Infinix VC-i (Toshiba) (исследование прошли не все пациенты: 12 женщин и 18 мужчин).

Статистическую обработку провели с помощью программного пакета BioStat 2009 5.8.3.0 (AnalystSoft, США). Для определения достоверности ($p < 0,05$) наблюдаемых различий использовали t-критерий.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У большинства пациентов диагностировали инфаркт миокарда с подъемом ST (88,6 %), Q-образующий (60,0 %), типичный вариант (71,4 %) (табл. 1). У 60 % молодых взрослых (как у мужчин, так и у женщин) в анамнезе отсутствовали симптомы ИБС в виде ангинозных приступов за грудной или диагноз «ишемическая болезнь сердца», установленный ранее. Среднее время диагностирования ИМ у женщин было в 2,1 раза выше, чем у мужчин ($p < 0,05$), и составило в среднем 9,2 ч. Основными причинами поздней диагностики ИМ на догоспитальном этапе были необращение пациентов к врачу или неправильный диагноз.

Анализ распространенности ключевых кардиоваскулярных факторов риска показал, что все они, кроме курения, чаще характерны для женщин (табл. 2, рис. 1). Только у 7 % пациенток отсутствовали факторы риска, тогда как у каждой третьей встречалось сочетание двух факторов, а более половины женщин имели сочетание трех факторов риска.

При оценке особенностей коронарного русла по данным коронароангиографии было выявлено, что 70 %

Таблица 1. Особенности инфаркта миокарда (ИМ) у молодых взрослых (до 45 лет) (* — $p < 0,05$)

Показатель	Женщины (n = 15)	Мужчины (n = 20)	Всего (n = 35)
Среднее время диагностики, ч	9,2 ± 2,4	4,3 ± 2,1*	6,5 ± 4,5
ИМ без подъема ST	4 (26,7 %)	0	4 (11,4 %)
ИМ с подъемом ST	11 (73,3 %)	20 (100,0 %)	31 (88,6 %)
Q (+)	7 (46,7 %)	14 (70,0 %)	21 (60,0 %)
Q (-)	8 (53,3 %)	6 (30,0 %)	14 (40,0 %)
Типичный вариант ИМ	10 (66,7 %)	15 (75,0 %)	25 (71,4 %)
Атипичный вариант ИМ	5 (33,3 %)	5 (25,0 %)	10 (28,6 %)
Осложнения ИМ	10 (66,7 %)	12 (60,0 %)	22 (62,8 %)
Коронарный анамнез	6 (40,0 %)	8 (40,0 %)	14 (40,0 %)

Таблица 2. Количественные характеристики некоторых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у молодых взрослых (до 45 лет) с инфарктом миокарда (* — $p < 0,05$)

Показатель	Женщины (n = 15)	Мужчины (n = 20)
Систолическое АД, мм. рт. ст.	163,0 ± 29,9	176,0 ± 27,4*
Диастолическое АД, мм. рт. ст.	88,0 ± 13,2	98,0 ± 19,7
Индекс массы тела, кг/м ²	33,0 ± 6,1	32,0 ± 6,1
Окружность талии, см	102,0 ± 24,7	111,2 ± 8,9*
Индекс курильщика (пачка/лет)	2,2 ± 6,1	14,2 ± 15,2*
Холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,1	5,2 ± 1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,4
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,4	1,7 ± 1,7
ЛПНП, ммоль/л	2,3 ± 0,2	2,4 ± 1,1

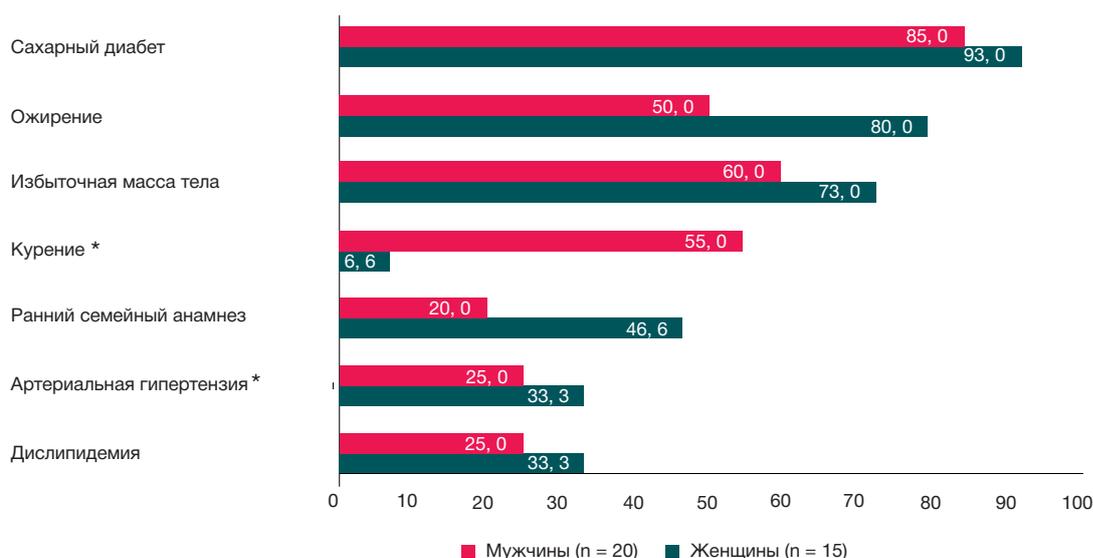


Рис. 1. Распространенность ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых взрослых (до 45 лет) с инфарктом миокарда. Указаны доли пациентов, у которых был выявлен хотя бы один фактор, % (* — $p < 0,05$)

пациентов имели правый тип кровоснабжения и однососудистое поражение (80 %) с сужением коронарных сосудов >75 % (табл. 3, рис. 2). Примечательно, что у обследованных нами женщин не было выявлено ни одного случая многососудистого поражения, что подтверждает данные литературы о редкости данной формы поражения у молодых больных [20]. Наиболее часто местом поражения были передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии (у 4 женщин и 5 мужчин) и правая коронарная артерия (у 3 женщин и 7 мужчин). Нормальная ангиограмма была лишь у одной женщины и двух мужчин, в остальных случаях имело место атеросклеротическое стенозирование коронарных артерий различной степени (рис. 2).

Самым частым осложнением ИМ и у мужчин, и у женщин явилась диастолическая дисфункция: у 55 и 60 % пациентов соответственно (рис. 3). Систолическая дисфункция встречалась реже: у 45 % мужчин и 20 % женщин. Аневризма левого желудочка и нарушение ритма и проводимости встречались только у женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наиболее распространенным фактором риска в нашем исследовании, как у мужчин, так и у женщин, стала дислипидемия, что соотносится с данными зарубежных исследований с участием молодых пациентов [3]. Доказано,

что концентрация холестерина в крови прямо пропорциональна риску развития ИБС, а при его содержании на уровне более чем 6,76 ммоль/л риск развития ИБС и ИМ в 4–5 раз выше риска для лиц с нормальным уровнем холестерина [2].

Известно, что в возрастной группе старше 65 лет артериальная гипертензия (АГ), являющаяся фактором риска развития ИБС, больше распространена среди женщин, чем среди мужчин [1]. АГ являлась вторым наиболее распространенным фактором риска в нашей работе, и, несмотря на небольшую выборку, мы отметили эту же закономерность среди молодых взрослых до 45 лет: 80 % обследованных нами женщин и 50 % мужчин (рис. 1) имели склонность к повышенному АД. Риск смерти от ИБС у женщин, страдающих АГ, повышается в 10 раз по сравнению с молодыми женщинами без гипертонии и в 1,5 раза — по сравнению с мужчинами [1]. Данные American Heart Association (AHA) подтверждают, что АГ является одним из главных факторов риска развития ИМ у женщин с атрибутивным риском для популяции 36 %, что указывает на возможность снижения заболеваемости ИМ на 36 % при устранении этого фактора риска [8].

Отягощенный по раннему развитию ИБС и ИМ семейный анамнез мы также чаще наблюдали у женщин: в 73 % случаев в сравнении с 60 % случаев у мужчин. В мировой литературе отмечается значимость этого фактора именно

Таблица 3. Данные коронароангиографии среди молодых взрослых с инфарктом миокарда

Показатель	Женщины (n = 12)	Мужчины (n = 18)	Всего (n = 30)
Левый тип кровоснабжения	1 (8,3 %)	5 (27,7 %)	6 (30,0 %)
Правый тип кровоснабжения	8 (66,7 %)	13 (72,3 %)	21 (70,0 %)
Сбалансированный тип	3 (25,0 %)	0	3 (10,0 %)
Однососудистое поражение	10 (83,3 %)	14 (77,7 %)	24 (80,0 %)
Двухсосудистое поражение	2 (16,7 %)	1 (5,6 %)	3 (10,0 %)
Многососудистое поражение	0	3 (16,7 %)	3 (10,0 %)
Интактные сосуды	1 (9,1 %)	2 (10,0 %)	3 (10,0 %)

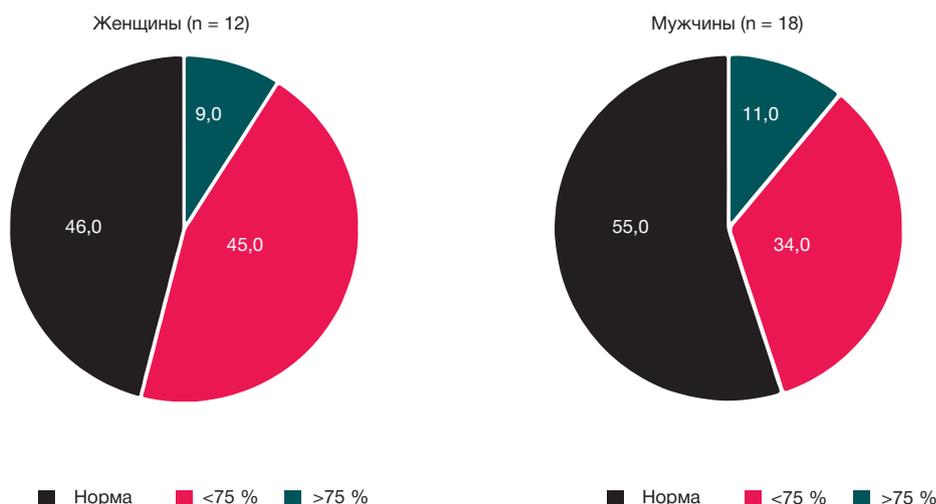


Рис. 2. Распределение пациентов внутри группы по степени сужения коронарных артерий, %

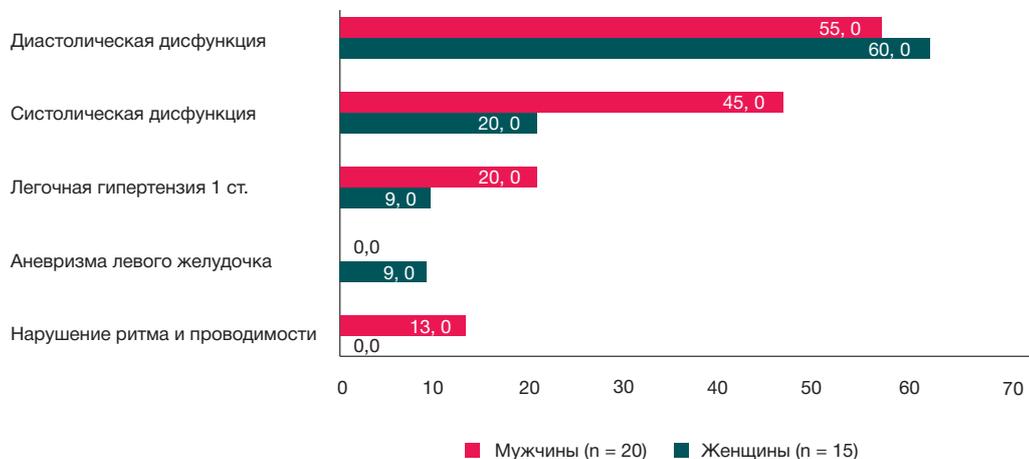


Рис. 3. Распространенность осложнений инфаркта миокарда среди молодых взрослых (до 45 лет). Указаны доли пациентов, у которых был выявлен хотя бы один вид осложнений, %

для молодых пациентов [3, 21], в особенности мужского пола [22].

Почти половина наших пациенток имела избыточную массу тела, в том числе треть страдала от ожирения. По данным Фрамингемского исследования, риск развития ИБС у женщин с ожирением в 2 раза выше аналогичного показателя у женщин с нормальной массой тела [23]. Этот вывод был подтвержден исследованием Nurses' Health Study [1, 24].

В развитых странах одним из наиболее распространенных факторов риска развития ИБС среди представителей обоих полов в возрасте до 45 лет является курение [1]. Было показано что женщины младших возрастных

групп особенно чувствительны к воздействию никотина [25], а молодые люди чаще являются курильщиками [22]. Исследования в Китае и других странах молодые пациенты с острым ИМ в 70–90 % случаев — курильщики [3, 26, 27]. Молодые пациенты с ИМ с подъемом ST также чаще оказываются курильщиками, чем пожилые пациенты с этой патологией [3].

Общеизвестно, что наличие сахарного диабета (СД) в разы повышает риск развития ИБС и, как следствие, ИМ [1]. В нашем исследовании этим заболеванием страдала каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина. Доказано, что риск развития ИМ, ассоциированного с метаболическим синдромом, среди женщин молодого

возраста значительно выше, чем среди пожилых женщин [28]. При этом СД в большей степени ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии именно у представительниц женского пола, нежели у мужчин [29, 30].

В нашем исследовании у одинаковой доли мужчин и женщин до 45 лет (60 %) ИМ был первым клиническим проявлением ИБС. У 75 % мужчин и 67 % женщин был диагностирован типичный вариант ИМ, при этом частота встречаемости атипичных форм у женщин была несколько выше. Это соотносится с данными других исследователей [31–33]. Мы также обнаружили, что у молодых женщин частота встречаемости стенозирующих поражений коронарных артерий и степень их стенозирования ниже, чем у молодых мужчин. Лебедева и соавт. [2] отмечают ту же закономерность. По мнению представителей АНА, гендерные различия в клинических проявлениях в результате влияют качество диагностики ИБС и ведения пациентов: женщинам часто ставят ошибочный диагноз, задерживают реваскуляризацию миокарда, смертность от ИМ среди них растет [2, 8].

В ряде исследований было показано, что женщины получают терапию по поводу ИМ позднее, чем мужчины [34–37]. Kaug и соавт. [37] сообщают, что среднее время обращения женщин за медицинской помощью с момента появления первых симптомов ИМ составляет 53,7 ч,

а мужчин — 15,6 ч. Мы получили другие данные: $9,2 \pm 2,4$ и $4,3 \pm 2,1$ ч соответственно (различия достоверны при $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Инфаркт миокарда явился дебютом ишемической болезни сердца в 60 % случаев как у мужчин, так и у женщин в возрасте до 45 лет, при этом женщины обращались к врачу намного позднее мужчин — в 2,1 раза. Это указывает на недостаточную настороженность врачей и слабую информированность пациенток о риске развития ИМ именно у молодых женщин. Мужчины диагностировали, как правило, ИМ с подъемом ST, Q-образующий, типичный вариант, женщинам — также, но атипичный вариант ИМ среди них встречался чаще. Наиболее распространенными факторами риска ИМ оказались дислипидемия, артериальная гипертензия, неблагоприятный семейный анамнез и избыточная масса тела. По всем показателям молодые женщины оказались в группе с более высокой степенью риска, чем молодые мужчины.

Причины раннего атерогенеза у молодых женщин требуют дальнейшего изучения. Необходимо также помнить о важности просветительской работы в их среде, информирования о рисках развития инфаркта миокарда.

Литература

- Egred M, Viswanathan G, Davis G. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J*. 2005; 81: 741–5.
- Лебедева А. Ю., Клыков Л. Л., Зайцева В. В. ИБС у молодых женщин: проблемы диагностики и профилактики. *Рос. кардиол. журнал*. 2011; 6: 90–7.
- Yunyun W, Tong L, Yingwu L, Bojiang L, Yu W, Xiaomin H, et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Dec 9; 14: 179. DOI: 10.1186/1471-2261-14-179.
- Egiziano G, Akhtari S, Pilote L, Daskalopoulou SS, GENESIS (GENdER and Sex Determinants of Cardiovascular Disease) investigators. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2013 Mar; 30 (3): e108–e114. DOI: 10.1111/dme.12084.
- Chakrabarti S, Morton JS, Davidge ST. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol*. 2014 Jul; 30 (7):705–12. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.006.
- Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*. 2007 Feb; 10 Suppl 1:19–24. DOI: 10.1080/13697130601114917.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996 Oct; 28 (4): 576–82.
- Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johns MN, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Mar 1; 133 (9): 916–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351.
- Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011 Dec; 32 (24): 3064–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr272.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27; 131 (4): e29–322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
- Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: largescale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (6): 832–7.
- Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007; 93 (11): 1369–75. DOI: 10.1136/hrt.2006.106781.
- Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Apr 14; 118 (25): 2803–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800.
- Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med*. 1992 May; 152 (5): 972–6.
- Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, Kloosterman A, van 't Hof AW, Dambrink JH, et al. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified by age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 Dec; 2 (4): 334–41. DOI: 10.1177/2048872612475270.
- Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, Nekolla SG, Markwardt C, Bollwein H, et al. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (6): 828–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.054.
- Wijnbergen I, Tijssen J, van 't Veer M, Michels R, Pijls NH. Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Sep 1; 82 (3): 379–84. DOI: 10.1002/ccd.24800.
- Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, et al. Comparisons of characteristics and outcomes

- among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 1996 Mar 13; 275 (10): 777–82. DOI: 10.1001/jama.1996.03530340041027.
19. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015 Apr 14; 131 (15):1324–32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293.
 20. Thygesen K, S. Alpert J, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16; 60 (16): 1581–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
 21. Karim MA, Majumder AA, Islam KQ, Alam MB, Paul ML, Islam M S, et al. Risk factors and in-hospital outcome of acute ST segment elevation myocardial infarction in young Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Jul 22; 15: 73. DOI: 10.1186/s12872-015-0069-2.
 22. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol*. 1995 Sep; 26 (3):654–61. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00254-2.
 23. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants in Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67 (5): 968–77.
 24. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990 Mar; 322 (13):882–9 DOI: 10.1056/NEJM199003293221303.
 25. Aflalo-Calderon B. HRT, Women, and Heart Disease: What We Need to Know About Prevention. *Medscape Cardiology* [Интернет]. 2002 Sep 4 [дата обращения: июнь 2016 г.]; 6 (2). Доступно по ссылке: <http://www.medscape.com/viewarticle/440744>.
 26. Jamil G, Jamil M, Alkhazraji H, Haque A, Chedid F, Balasubramanian M, et al. Risk factor assessment of young patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis* 2013; 3 (3): 170–4.
 27. Barbash G, White H, Modan M, Diaz R, Hampton J, Heikkila J, et al. Acute myocardial infarction in the young—the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J*. 1995 Mar; 16 (3): 313–6.
 28. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May; 55 (21): 2390–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.053.
 29. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002 Aug 12–26; 162 (15): 173–45.
 30. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care*. 2014; 37 (3): 830–8. DOI: 10.2337/dc13-1755.
 31. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med*. 2013 Nov 11; 173 (20): 1863–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.10149.
 32. Wenger NK. Angina in women. *Curr Cardiol Rep*. 2010 Jul; 12 (4): 307–14. DOI: 10.1007/s1188-010-0111-z.
 33. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012 Feb 22; 307 (8): 813–22. DOI: 10.1001/jama.2012.199.
 34. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation*. 2006 Jul 11; 114 (2):168–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176040.
 35. Nguyen HL, Gore JM, Saczynski JS, Yarzebski J, Reed G, Spencer FA, et al. Age and sex differences and 20-year trends (1986 to 2005) in prehospital delay in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Nov; 3 (6): 590–8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957878.
 36. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jan; 3 (1): 82–92. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.884361.
 37. Kaur R, Lopez V, Thompson DR. Factors influencing Hong Kong Chinese patients' decision-making in seeking early treatment for acute myocardial infarction. *Res Nurs Health*. 2006 Dec; 29 (6): 636–46. DOI: 10.1002/nur.20171

References

1. Egred M, Viswanathan G, Davis G. Myocardial infarction in young adults. *PostgradMed J*. 2005; 81: 741–5.
2. Lebedeva AY, Klykov LL, Zaytseva VV. IBS u molodykh zhenshchin: problemy diagnostiki i profilaktiki. *Ros. kardiolog. zhurnal*. 2011; 6: 90–7.
3. Yunyun W, Tong L, Yingwu L, Bojiang L, Yu W, Xiaomin H, et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Dec 9; 14: 179. DOI: 10.1186/1471-2261-14-179.
4. Egiziano G, Akhtari S, Pilote L, Daskalopoulou SS, GENESIS (GENdER and Sex Determinants of Cardiovascular Disease) investigators. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2013 Mar; 30 (3): e108–e114. DOI: 10.1111/dme.12084.
5. Chakrabarti S, Morton JS, Davidge ST. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol*. 2014 Jul; 30 (7):705–12. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.006.
6. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric*. 2007 Feb; 10 Suppl 1:19–24. DOI: 10.1080/13697130601114917.
7. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996 Oct; 28 (4): 576–82.
8. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johns on MN, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Mar 1; 133 (9): 916–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351.
9. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011 Dec; 32 (24): 3064–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr272.
10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27; 131 (4): e29–322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
11. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: largescale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (6): 832–7.
12. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*. 2007; 93 (11): 1369–75. DOI: 10.1136/hrt.2006.106781.
13. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF,

- Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008 Apr 14; 118 (25): 2803–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800.
14. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med*. 1992 May; 152 (5): 972–6.
 15. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, Kloosterman A, van 't Hof AW, Dambrink JH, et al. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified al age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 Dec; 2 (4): 334–41. DOI: 10.1177/2048872612475270.
 16. Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, Nekolla SG, Markwardt C, Bollwein H, et al. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45 (6): 828–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.054.
 17. Wijnbergen I, Tijssen J, van 't Veer M, Michels R, Pijls NH. Gender differences in long-term outcome after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 Sep 1; 82 (3):379–84. DOI: 10.1002/ccd.24800.
 18. Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, et al. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 1996 Mar 13; 275 (10): 777–82. DOI: 10.1001/jama.1996.03530340041027.
 19. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015 Apr 14; 131 (15):1324–32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012293.
 20. Thygesen K, S. Alpert J, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16; 60 (16): 1581–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
 21. Karim MA, Majumder AA, Islam KQ, Alam MB, Paul ML, Islam M S, et al. Risk factors and in-hospital outcome of acute ST segment elevation myocardial infarction in young Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Jul 22; 15: 73. DOI: 10.1186/s12872-015-0069-2.
 22. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol*. 1995 Sep; 26 (3):654–61. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00254-2.
 23. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants in Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67 (5): 968–77.
 24. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990 Mar; 322 (13):882–9 DOI: 10.1056/NEJM199003293221303.
 25. Aflalo-Calderson B. HRT, Women, and Heart Disease: What We Need to Know About Prevention. *Medscape Cardiology* [Internet]. 2002 Sep 4 [cited on 2016 Jun]; 6 (2). Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/440744>.
 26. Jamil G, Jamil M, Alkhazraji H, Haque A, Chedid F, Balasubramanian M, et al. Risk factor assessment of young patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis* 2013; 3 (3): 170–4.
 27. Barbash G, White H, Modan M, Diaz R, Hampton J, Heikkila J, et al. Acute myocardial infarction in the young—the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J*. 1995 Mar; 16 (3): 313–6.
 28. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May; 55 (21): 2390–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.053.
 29. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002 Aug 12–26; 162 (15): 173–45.
 30. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care*. 2014; 37 (3): 830–8. DOI: 10.2337/dc13-1755.
 31. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med*. 2013 Nov 11; 173 (20): 1863-71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.10149.
 32. Wenger NK. Angina in women. *Curr Cardiol Rep*. 2010 Jul; 12 (4): 307–14. DOI: 10.1007/s1188-010-0111-z.
 33. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012 Feb 22; 307 (8): 813–22. DOI: 10.1001/jama.2012.199.
 34. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation*. 2006 Jul 11; 114 (2):168–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176040.
 35. Nguyen HL, Gore JM, Saczynski JS, Yarzelski J, Reed G, Spencer FA, et al. Age and sex differences and 20-year trends (1986 to 2005) in prehospital delay in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Nov; 3 (6): 590–8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957878.
 36. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Jan; 3 (1): 82–92. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.884361.
 37. Kaur R, Lopez V, Thompson DR. Factors influencing Hong Kong Chinese patients' decision-making in seeking early treatment for acute myocardial infarction. *Res Nurs Health*. 2006 Dec; 29 (6): 636–46. DOI: 10.1002/nur.20171

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЭЛЕКТРОТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ

В. В. Рубцов¹✉, Н. А. Цап¹, А. К. Штукатуров²

¹ Кафедра детской хирургии, педиатрический факультет, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

² Детский ожоговый центр, Детская городская клиническая больница № 9, Екатеринбург

Электротермические поражения характерны для детского травматизма. Этот вид травмы встречается редко, но занимает одно из первых мест в структуре причин летальных исходов и инвалидности у детей. В статье по истории болезни проанализированы результаты лечения и реабилитации детей с электротермическими поражениями (n = 51), находившихся в 2010–2015 гг. на лечении в Детском ожоговом центре Детской городской клинической больницы № 9 (Екатеринбург). Сформировали две группы: в первой 39 детей получили травмы при контакте с бытовыми электроприборами, во второй 12 детей пострадали от высоковольтного тока. Первичную хирургическую обработку проводили всем детям, устанавливали степень и глубину ожогов. На следующем этапе в первой группе проводили некрэктомию и одноэтапную пластику, а во второй — некрэктомию и первый этап пластики (формирование лоскута). В последующем во второй группе выполняли второй этап пластики кожными лоскутами разных видов для окончательного закрытия дефекта кожи. Выяснили, что продолжительность лечения детей во второй группе была в 2 раза больше, чем в первой, вследствие большей площади ожогов (в среднем 12 % против менее 5 % в первой группе), большей продолжительности ожогового шока (более 24 ч по сравнению с 10 ч в среднем в первой группе), развитием осложнений, многоэтапностью лечения. Во второй группе у 6 пациентов применили ампутацию. Тем не менее лечение детей с разделением на группы с учетом физических характеристик тока перспективно для создания более эффективных алгоритмов помощи.

Ключевые слова: электрический ток, электротермическое поражение, электротравма, комбустиология, дети, детский травматизм

✉ **Для корреспонденции:** Рубцов Владислав Витальевич
ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 260000; surgeon196@gmail.com

Статья поступила: 10.06.2016 **Статья принята к печати:** 23.07.2016

TREATMENT AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH ELECTROTHERMAL INJURY

Rubtsov VV¹✉, Tsap NA¹, Shtukaturov AK²

¹ Department of Pediatric Surgery, Pediatric Faculty, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Pediatric Burn Center, Children's City Clinical Hospital No. 9, Yekaterinburg, Russia

Electrothermal lesions are most often seen in pediatric injuries. This type of injury is uncommon, but is one of the leading causes of death and disability in children. Using medical records, we analyzed the outcomes of the treatment and rehabilitation of children with electrothermal lesions (n = 51) admitted to Pediatric Burn Center, Children's City Clinical Hospital No. 9 (Yekaterinburg, Russia) over the period from 2010 to 2015. The patients were divided into two groups: Group 1 (39 children) had injuries from electrical household appliances and Group 2 (12 children) sustained high-voltage injuries. Primary surgical debridement was performed on all children; the extent and depth of the burns were established. The next step of surgical treatment for Group 1 included necrectomy and single-stage dermatoplasty; in Group 2 necrectomy and the first stage of skin grafting (formation of a skin flap) were performed. Subsequently, all patients in Group 2 received skin grafts for final closure of the skin defect. The duration of treatment in Group 2 was 2 times longer than in Group 1, due to larger burn areas (an average of 12 % vs. <5 %), longer burn shock (>24 h vs. 10 h), higher complication rate, and multiple stages of surgical treatment. Six patients from Group 2 received surgical amputation. However, the division into groups according to the physical properties of the electric current can be beneficial for the development of more effective treatment algorithms.

Keywords: electrical current, electrothermal lesion, electrical injury, combustiology, children, pediatric injuries

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladislav Rubtsov
ul. Repina, d. 3, Yekaterinburg, Russia, 260000; surgeon196@gmail.com

Received: 10.06.2016 **Accepted:** 23.07.2016

Электротермическая травма является отдельным видом травм в структуре комбустиологической патологии ввиду специфики повреждающего фактора — электрического тока. Он вызывает как местные, так и системные поражения организма. Особенностью электротермической травмы у детей является ее различный характер в зависимости от возраста и социальной активности. Так, дети раннего возраста подвержены поражениям бытовым током, а подростки — высоковольтным.

Оценить частоту электротравм у детей, в том числе в разрезе отдельного региона, не представляется возможным, так как значительная часть пострадавших не обращается за медицинской помощью, а в единичных случаях смерть наступает на месте происшествия, до оказания первой помощи [1–3]. В общей структуре причин госпитализации, по данным различных ожоговых центров, электротермическая травма составляет 1–8 % [4].

В стационары поступают пострадавшие дети, которым необходимо оперативное лечение для восстановления целостности кожного покрова и устранение функциональных нарушений различных систем организма. В связи с редкой встречаемостью этого вида травм и серьезностью последствий требуется особенно внимательное отношение врачей к юным пациентам и строгое следование алгоритмам оказания медицинской помощи, которые должны учитывать зависимость тяжести состояния от физических характеристик тока [4–5]. Этой группе ожогов свойственны глубокие и нередко распространяющиеся поражения подкожной клетчатки, сосудисто-нервных стволов, мышц, по которым электрический ток проходит быстрее, чем по поверхности кожи, ввиду разности сопротивления данных сред [6–8].

В современной русскоязычной и зарубежной литературе проблема влияния характеристик тока на выбор методов лечения освещена недостаточно. Есть описания клинических случаев, разработаны противошоковые мероприятия, интенсивная терапия и методы пластики, но не представлен стандартизированный подход к группам пациентов, пострадавших от разного по своим характеристикам тока [9–11]. Целью работы являлся статистический анализ результатов лечения и реабилитации детей с электротермическими поражениями, полученными при различных показателях воздействовавшего электрического тока, в Детском ожоговом центре Детской городской клинической больницы № 9 (Екатеринбург).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни детей с электротравмой, находившихся в Детском ожоговом центре на лечении в 2010–2015 гг. В исследование включили 51 ребенка (39 мальчиков, 12 девочек). Около половины детей были раннего возраста, до 3 лет — 24 человека, еще 10 человек были подростками 13–15 лет, 9 — младшими школьниками 8–12 лет, 8 — дошкольниками 4–7 лет. По источнику поражения током сформировали две группы: в первую группу включили 39 (76 %) детей, получивших электротермическое поражение при контакте с бытовыми электроприборами, во вторую — 12 (24 %) детей, пострадавших при контакте с высоковольтными линиями.

Оперативное лечение зависело от характеристик тока. Первичную хирургическую обработку проводили всем детям, устанавливали степень и глубину ожогов. Следующий этап для двух групп был разным: в первой группе проводили некрэктомию и одноэтапную пластику, в то время как во второй группе — некрэктомию и первый этап пластики с формированием лоскута. В последующем во второй группе выполняли второй этап пластики кожными лоскутами разных видов для окончательного закрытия дефекта кожи. Проводили курсы ферментотерапии и пластику рубцовой ткани для достижения косметического эффекта у детей во второй группе.

Оценивали локализацию поражений, площадь ожогов, продолжительность ожогового шока, продолжительность лечения, уровень инвалидизации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота электротермических травм в Детском ожоговом центре ДГКБ № 9 составила не более 5 % от общего числа детей, поступивших в центр в 2010–2015 гг., летальных случаев не было. Результаты оценки эффективности лечения и реабилитации детей с электротермическими поражениями представлены в таблице. В первой группе чаще всего встречалась электротравма кисти с ограниченной площадью ожога III–IV степени в месте прямого контакта с током, при этом площадь поражения составляла менее 5 %. Длительность ожогового шока была менее 24 ч: в среднем — 10 ч. Для детей из второй группы была

Результаты лечения и реабилитации детей с электротермическими поражениями с учетом характеристик электрического тока, ставшего причиной травмы

Показатель	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 12)
Характеристики тока	220 В / 5 А	>1000 В / 100 А
Площадь ожога	<5 %	5–15 %
Глубина ожога	II–III ст. (n = 14) IIIБ–IV ст. (n = 25)	IIIБ–IV ст. (n = 12)
Продолжительность ожогового шока	менее 24 ч, не всегда выражен	более 24 ч
Комбинированная травма	–	12 случаев
Лечение	1) Первичный хирургический осмотр 2) Некрэктомия 3) Одноэтапная пластика 4) Перевязки	1) Первичный хирургический осмотр 2) Некрэктомия, в том числе повторная и ампутация 3) Многоэтапная пластика 4) Перевязки 5) Реабилитация
Число случаев инвалидизации	–	6 случаев
Продолжительность лечения, койко-день	3–34	9–75

характерна различная локализация поражений: голова, шея, спина, верхние конечности, — а также большая площадь ожогов (от 5 до 15 %, в среднем — 12 %), длительный ожоговый шок (более 24 ч) и развитие неврологической симптоматики.

Для детей из первой группы была выбрана выжидательная (до образования демаркационной линии) лечебная тактика, что позволило выполнить щадящую некрэктомию с последующей кожной пластикой. При лечении детей из второй группы была выбрана активная тактика ведения с целью максимального сохранения пораженного сегмента. Продолжительность их лечения была в 2 раза дольше, чем детей из первой группы. Уровень инвалидизации в группе детей, пораженных высоковольтным током, составил 50 %. В 6 случаях применяли ампутации ввиду невозможности сохранить целостность структуры тканей. Также у пациентов из второй группы наблюдались нарушения работы сердца в виде появления эктопических очагов ритма, осложнения со стороны нервной системы — парестезии, парезы, другие нарушения периферической иннервации. Эти дети находятся под наблюдением кардиологов и неврологов по месту жительства и проходят восстановительное лечение.

Наиболее часто электротермическим поражениям подвергались дети до 3 лет. Во всех случаях это было воздействие бытового тока, что связано с недостаточным контролем со стороны родителей. Второй по частоте поражений группой пациентов стали подростки. Здесь преобладали высоковольтные поражения, что связано с отсутствием должной занятости во внеучебное время: все травмы были получены детьми, которые находились без надзора взрослых, причем 83 % из них проживали не в Екатеринбурге, а в других населенных пунктах Свердловской области.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение и реабилитация детей с электротермическими поражениями высоковольтным током требовали больше времени, что было связано с комбинированным характером травм, большой площадью ожогов, продолжительным ожоговым шоком, осложнениями со стороны

сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной систем и многоэтапностью помощи, которую оказывали специалисты различного профиля как в стационаре, так и амбулаторно. Разделение пациентов на группы сделало возможным создание алгоритмов помощи с учетом физических характеристик воздействующего электрического тока и тяжести состояния детей, что напрямую влияло на тактику хирургического лечения и особенности реабилитационного периода. Активное хирургическое вмешательство на ранних сроках обеспечивало максимальное сохранение поврежденных тканей. В ранее предложенных методиках этапность лечения с применением ранней пластики не была описана [12–14].

Следует отметить, что среди детей дошкольного возраста снизилась частота поражений бытовым током и впервые были отмечены травмы от высоковольтного тока. То же наблюдали и среди младших школьников. В целом же за последние 6 лет отметили тенденцию к снижению частоты электротравм в обеих возрастных группах, при этом в 2014–2015 гг. не зафиксировали ни одного случая травмы от высоковольтного тока. По всей видимости, это обусловлено активными призывами населения через СМИ и школьников — на занятиях ОБЖ к осторожному обращению с электроприборами. Также свою роль сыграли проверки электропромышленности и железной дороги, направленные на предупреждение повторных случаев травмирования детей.

ВЫВОДЫ

При лечении электротермических поражений прогноз сохранения органов или ампутации основан на физических характеристиках электрического тока, локализации ожогов, степени нарушения трофики и иннервации пораженного участка тела. При травмах, полученных при воздействии высоковольтного тока, с площадью ожогов более 5 % рекомендуется выполнение ранней некрэктомии до жизнеспособных тканей и первого этапа пластики (формирование лоскута) с последующим наблюдением за ранами и при необходимости расширением зоны некрэктомии, замещением дефекта лоскутами различных типов и завершающей пластикой.

Литература

1. Шведовченко И. В., Агранович О. Е. Вторичные деформации верхних конечностей у детей с последствиями высоковольтных электроожогов. В сб.: Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии: сб. научных трудов НИДООИ им. Г. И. Турнера. СПб; 2000. С. 105–7.
2. Агранович О. Е., Орешков А. Б. Микрохирургическая ауто-трансплантация комплексов тканей на основе широчайшей мышцы спины при лечении последствий высоковольтных контактных электроожогов у детей. В сб.: Новое в решении актуальных проблем травматологии и ортопедии. Тезисы докладов Всероссийской конференции молодых ученых «Новое в решении актуальных проблем травматологии и ортопедии»; Москва, 2000 г. М.; 2000. С. 3.
3. Шведовченко И. В., Агранович О. Е. Вторичные деформации верхних конечностей у детей с последствиями низковольтных контактных электроожогов. В сб.: Современные медицинские технологии и перспективы развития военной травматологии и ортопедии. Материалы Юбилейной научной конференции «Современные медицинские технологии и перспективы развития военной травматологии и ортопедии», посвященной 100-летию со дня основания первой в России ортопедической клиники; Санкт-Петербург, 6–8 апреля 2000 г. СПб.; 2000. С. 122–3.
4. Choi M, Armstrong MB, Panthaki ZJ. Pediatric hand burns: thermal, electrical, chemical. *J Craniofac Surg.* 2009 Jul; 20 (4): 1045–8.
5. McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Excision of the burn wound in patients with large burns. *Arch Surg.* 1989 Jun; 124 (6): 718–20.
6. Walters JK. Characteristics of occupational burns in Oregon, 2001–2006. *Am J Ind Med.* 2009 May; 52 (5): 380–90. DOI: 10.1002/ajim.20689.
7. Williams C. Successful assessment and management of burn injuries. *Nurs Stand.* 2014 Apr 15–21; 23 (32): 53–4, 56, 58 passim.
8. Wirrell EC. Epilepsy-related injuries. *Epilepsia.* 2006; 47 Suppl 1: 79–86.
9. Yurt RW, Bessey PQ. The development of a regional system for care of the burn-injured patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2009 Oct; 10 (5): 441–5. DOI: 10.1089/sur.2009.050.
10. Natterer J, de Buys Roessingh A, Reinberg O, Hohfeld J. Targeting burn prevention in the paediatric population: a prospective study

- of children's burns in the Lausanne area. *Swiss Med Wkly*. 2009 Sep 19; 139 (37–38): 535–9. DOI: smw-12605.
11. Shrestha SR. Burn injuries in pediatric population. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2006 Jul–Sep; 45 (163): 300–5.
 12. Poiner ZM, Kerr MD, Wallis BA, Kimble RM. Straight to the emergency department: burns in children caused by hair-
 - straightening devices. *Med J Aust*. 2009 Nov 2; 191 (9): 516–7.
 13. Jeremijenko L, Mott J, Wallis B, Kimble R. Paediatric treadmill friction injuries. *J Paediatr Child Health*. 2009 May; 45 (5): 310–2.
 14. Kim LH, Maze DA, Adams S, Guitonich S, Connolly S, Darton A, et al. Paediatric treadmill injuries: an increasing problem. *Med J Aust*. 2009 Nov 2; 191 (9): 516.

References

1. Shvedovchenko IV, Agranovich OE. Vtorichnye deformatsii verkhnikh konechnostey u detey s posledstviyami vysokovol'tnykh elektroozhogov. In: Aktual'nye voprosy detskoj travmatologii i ortopedii: sb. nauchnykh trudov NIDOI im. G. I. Turnera. Saint-Petersburg; 2000. P. 105–7. Russian.
2. Agranovich OE, Oreshkov AB. Mikrokhirurgicheskaya autotransplantatsiya kompleksov tkaney na osnove shirochayshey myshtsy spiny pri lechenii posledstviy vysokovol'tnykh kontaktnykh elektroozhogov u detey. In: Novoe v reshenii aktual'nykh problem travmatologii i ortopedii. Tezisy dokladov Vserossiyskoy konferentsii molodykh uchenykh "Novoe v reshenie aktual'nykh problem travmatologii i ortopedii"; Moscow, 2000. Moscow; 2000. P. 3. Russian.
3. Shvedovchenko IV, Agranovich OE. Vtorichnye deformatsii verkhnikh konechnostey u detey s posledstviyami nizkovol'tnykh kontaktnykh elektroozhogov. In: Sovremennye meditsinskie tekhnologii i perspektivy razvitiya voennoy travmatologii i ortopedii. Materialy Yubileynoy nauchnoy konferentsii "Sovremennye meditsinskie tekhnologii i perspektivy razvitiya voennoy travmatologii i ortopedii", posyashchennoy 100-letiyu so dnya osnovaniya pervoy v Rossii ortopedicheskoy kliniki; Saint-Petersburg, 2000 Apr 6–8. Saint-Petersburg; 2000. P. 122–3. Russian.
4. Choi M, Armstrong MB, Panthaki ZJ. Pediatric hand burns: thermal, electrical, chemical. *J Craniofac Surg*. 2009 Jul; 20 (4): 1045–8.
5. McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Excision of the burn wound in patients with larg burns. *Arch Surg*. 1989 Jun; 124 (6): 718–20.
6. Walters JK. Characteristics of occupational burns in Oregon, 2001–2006. *Am J Ind Med*. 2009 May; 52 (5): 380–90. DOI: 10.1002/ajim.20689.
7. Williams C. Successful assessment and management of burn injuries. *Nurs Stand*. 2014 Apr 15–21; 23 (32): 53–4, 56, 58 passim.
8. Wirrell EC. Epilepsy-related injuries. *Epilepsia*. 2006; 47 Suppl 1: 79–86.
9. Yurt RW, Bessey PQ. The development of a regional system for care of the burn-injured patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009 Oct; 10 (5): 441–5. DOI: 10.1089/sur.2009.050.
10. Natterer J, de Buys Roessingh A, Reinberg O, Hohlfeld J. Targeting burn prevention in the paediatric population: a prospective study of children's burns in the Lausanne area. *Swiss Med Wkly*. 2009 Sep 19; 139 (37–38): 535–9. DOI: smw-12605.
11. Shrestha SR. Burn injuries in pediatric population. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2006 Jul–Sep; 45 (163): 300–5.
12. Poiner ZM, Kerr MD, Wallis BA, Kimble RM. Straight to the emergency department: burns in children caused by hair-straightening devices. *Med J Aust*. 2009 Nov 2; 191 (9): 516–7.
13. Jeremijenko L, Mott J, Wallis B, Kimble R. Paediatric treadmill friction injuries. *J Paediatr Child Health*. 2009 May; 45 (5): 310–2.
14. Kim LH, Maze DA, Adams S, Guitonich S, Connolly S, Darton A, et al. Paediatric treadmill injuries: an increasing problem. *Med J Aust*. 2009 Nov 2; 191 (9): 516.

ГИПОТЕЗА ТКАНЕСПЕЦИФИЧНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА

А. В. Алешин ✉

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Дифтерия — инфекция, вызываемая токсигенными штаммами бактерии *Corynebacterium diphtheriae*. Возбудитель выделяет токсин, который воздействует на сердце, почки, надпочечники, спинномозговые и черепно-мозговые нервы. Ткане- и органоспецифичность действия дифтерийного токсина принято связывать с особенностями кровоснабжения указанных органов, однако в статье предложена гипотеза, учитывающая физико-химические свойства молекулы токсина (наличие положительно заряженного R-домена в субъединице В молекулы) и представленность в клетках различного типа рецептора HB-EGF и корецептора CD9, с которыми токсин связывается для проникновения в клетку. Дано объяснение возможных механизмов осложнений при дифтерии с учетом гипотезы.

Ключевые слова: дифтерия, дифтерийный токсин, *Corynebacterium diphtheriae*, рецептор HB-EGF, корецептор CD9, тканеспецифичность, органоспецифичность

Благодарности: автор благодарит профессора Людмилу Кафарскую из Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова за развитие интереса к научной работе и ценные советы при подготовке рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Алешин Антон Владимирович
Алтужьевское шоссе, д. 62а, кв. 40, г. Москва, 127549; aleshanton@gmail.com

Статья получена: 26.06.2016 **Статья принята в печать:** 13.10.2016

THE HYPOTHESIS OF TISSUE-SPECIFIC ACTION OF DIPHTHERIA TOXIN

Aleshin AV ✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diphtheria is an infection caused by toxigenic strains of *Corynebacterium diphtheriae*. The pathogen releases the toxin that affects heart, kidneys, adrenal gland, as well as spinal and cerebral nerves. Tissue- and organ-specific action of diphtheria toxin is considered to be associated with the blood supply to these organs. We propose the hypothesis that takes into account the physical and chemical properties of the toxin molecule (positively charged R-domain in the B subunit) and cell expression of different types of the HB-EGF receptor and CD9 co-receptor, which are responsible for the toxin penetration into the cell. The proposed hypothesis explains the possible mechanisms of diphtheria complications.

Keywords: diphtheria, diphtheria toxin, *Corynebacterium diphtheriae*, HB-EGF receptor, CD9 co-receptor, tissue specificity, organ specificity.

Acknowledgements: author thanks professor Lyudmila Kafarskaya from Pirogov Russian National Research Medical University for encouraging his interest in the scientific work and for invaluable advices in the preparation of the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anton Aleshin
Altufevskoe shosse, d. 62a, kv. 40, Moscow, Russia, 127549; aleshanton@gmail.com

Received: 26.06.2016 **Accepted:** 13.10.2016

Дифтерия — классическая токсинемическая инфекция, вызываемая грамположительной бактерией *Corynebacterium diphtheriae*, в большей степени — действием ее токсина. Возбудитель проникает в слизистые оболочки рото- и носоглотки, гортани и трахеи, иногда — глаз и половых органов, формируется местный воспалительный очаг, который сопровождается некрозом клеток, свертыванием плазмы крови и отеком, появляется беловато-серый налет — пленка. В многослойном эпителии носоглотки, надгортанника, голосовых связок она неотделима от подлежащей ткани, в однослойном же эпителии гортани, трахеи и бронхов легко отделяется и способна закрыть собой воздухоносные пути, вызвав асфиксию.

Выделяемый токсигенными штаммами *C. diphtheriae* токсин, попадая в кровь, избирательно поражает сердце, почки, надпочечники, спинномозговые и черепные нервы [1]. В статье высказывается гипотеза о том, что ткане- и органоспецифичность действия токсина можно объяснить как физико-химическими свойствами молекулы, так и строением мембран клеток поражаемых органов.

Строение токсина и его проникновение в клетку

Дифтерийный токсин (ДТ) — это белок молекулярной массой 58 кДа (535 аминокислотных остатков, изоэлектрическая точка pI — 5,9), состоящий из двух субъединиц — А и В. Субъединица А обладает нуклеазной активностью [2] и АДФ-рибозилтрансферазной активностью — по отношению к фактору элонгации EF-2. Ее действие заключается в блокировании белоксинтезирующей системы клетки, что вызывает ее апоптоз. Субъединица В состоит из рецепторного R-домена, отвечающего за связь с рецептором HB-EGF, и трансмембранного T-домена [3].

Доставка субъединицы А токсина в клетку осуществляется в несколько стадий (рис. 1). На первой стадии (pH среды — около 7,4, заряд ДТ: $-9,44$) белок связывается R-доменом субъединицы В с рецептором HB-EGF и корецептором CD9 [3]. На второй стадии происходит клатрин-зависимый эндоцитоз токсина, пузырьки с ДТ вскоре превращаются в ранние эндосомальные везикулы. В то время как первичный клатриновый скелет отделяется

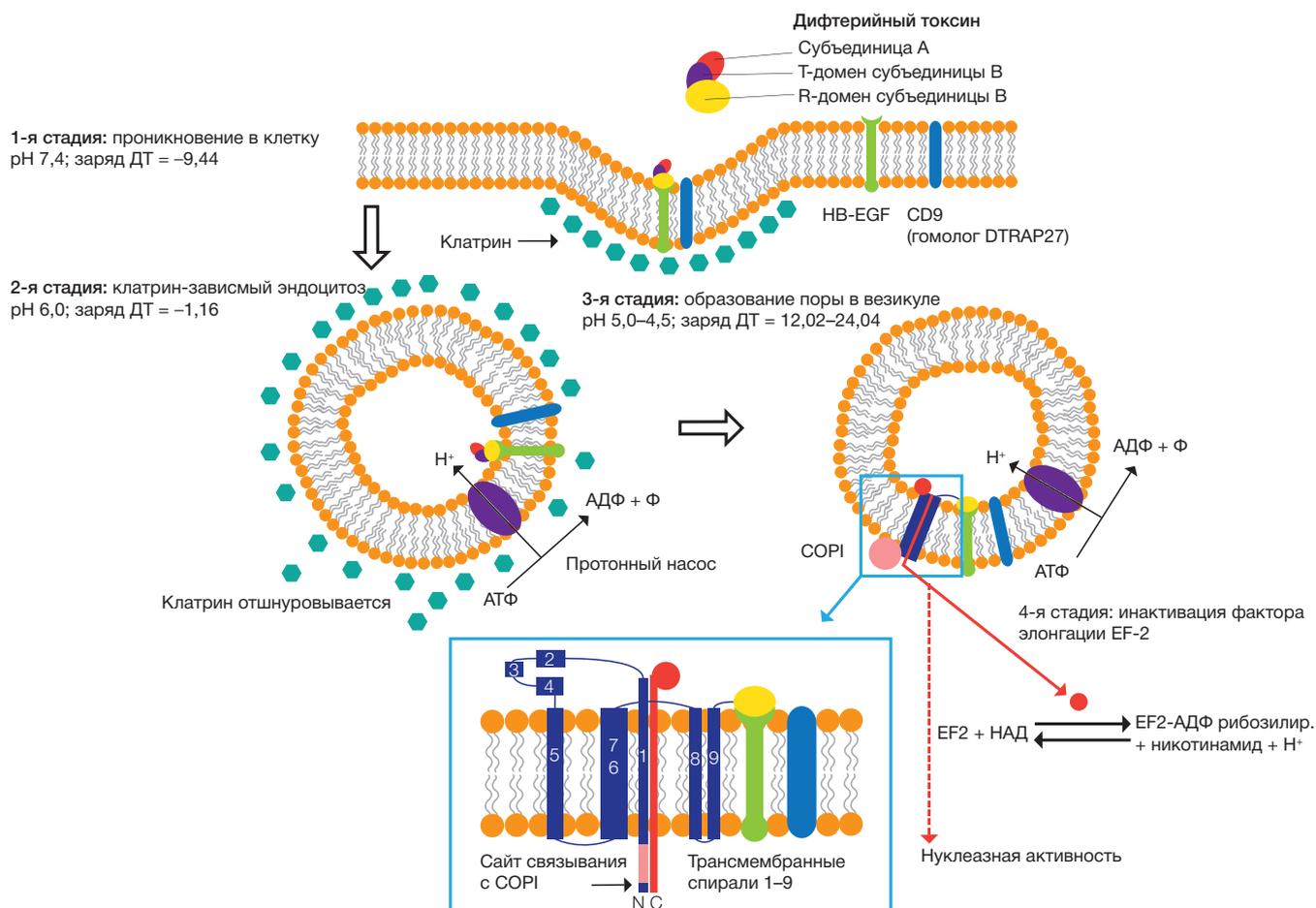


Рис. 1. Механизм проникновения дифтерийного токсина в клетку

от везикулы PIP-фосфатазой и белком теплового шока Hsp70 [4], а новые компоненты (белки COPI, Arf, Rab и др.) начинают присоединяться к ней [3, 4], протонный насос закисляет среду внутри пузырька: pH снижается до 6,0 [4], заряд ДТ изменяется до -1,16. На третьей стадии pH внутри везикулы падает до 5,0-4,5 [4], заряд белка становится положительным — от 12,02 до 24,04. Такие условия необходимы для изменения конформации Т-домена субъединицы В токсина и формирования поры в везикуле. Т-домен состоит из 9 трансмембранных спиралей (transmembrane helix, TH), которые, в свою очередь, упакованы в 3 слоя: в первом — амфифильные TH1-TH3, во втором — гидрофобные TH5-TH7, в третьем — TH8 и TH9, формирующие центральный кор [3]. TH1 тесно взаимодействует с каталитической субъединицей, а также имеет сайты связывания с комплексом COPI, играя ключевую роль в транслокации субъединицы А (наравне с TH2-TH4). На четвертой стадии свободная субъединица А инактивирует фактор элонгации EF-2.

Ткане- и органоспецифичность токсина

Тканеспецифичность токсина можно объяснить его физико-химическими свойствами, а именно: наличием R-домена (аминокислотные остатки 432-535 [3]), который обеспечивает взаимодействие токсина с рецептором HB-EGF. Положительный заряд этого домена (8,2 при pH 7,4, pI — 10,43,) определяет способность токсина связываться с рецептором отрицательно заряженной мембраны. Если

представить мембрану клетки как эквивалентную электрическую схему, то у нее обнаруживаются как емкостные (C), так и резистивные свойства (R), определяемые компонентами самой мембраны — фосфолипидами и белками, при этом одна сторона мембраны заряжена положительно, а другая — отрицательно [5]. Дефицит катионов на внутренней поверхности мембраны формирует отрицательный заряд внутри клетки, а их избыток на внешней поверхности мембраны — положительный заряд снаружи. Na⁺/K⁺ АТФаза выполняет роль своеобразной батареи (E), создавая разность потенциалов за счет откачки 3 Na⁺ и закачки 2 K⁺. Это и есть пассивные электрические свойства мембран [5]. Но возбудимые клетки, в свою очередь, способны к перераспределению ионов во время деполяризации. На основе этого явления и построена предлагаемая гипотеза о тканеспецифичности токсина. Избыток катионов снаружи мембраны, свойственный потенциалу покоя, отталкивает ДТ, а временная инверсия ионов во время потенциала действия — привлекает. Также существуют специфические липиды — ганглиозиды, которые придают особые свойства высокоспециализированным клеткам, таким как нейроны и кардиомиоциты, где их концентрация от общего числа липидов может достигать 5-10 % [4]: сиаловые кислоты в их составе образуют сильный отрицательный заряд, что определяет тропность к ним положительно заряженных молекул.

В современной литературе органоспецифичность ДТ связывают с особенностями кровоснабжения поражаемых органов [1]. Однако ни печень, ни желудочно-кишечный тракт не подвержены воздействию токсина, хотя

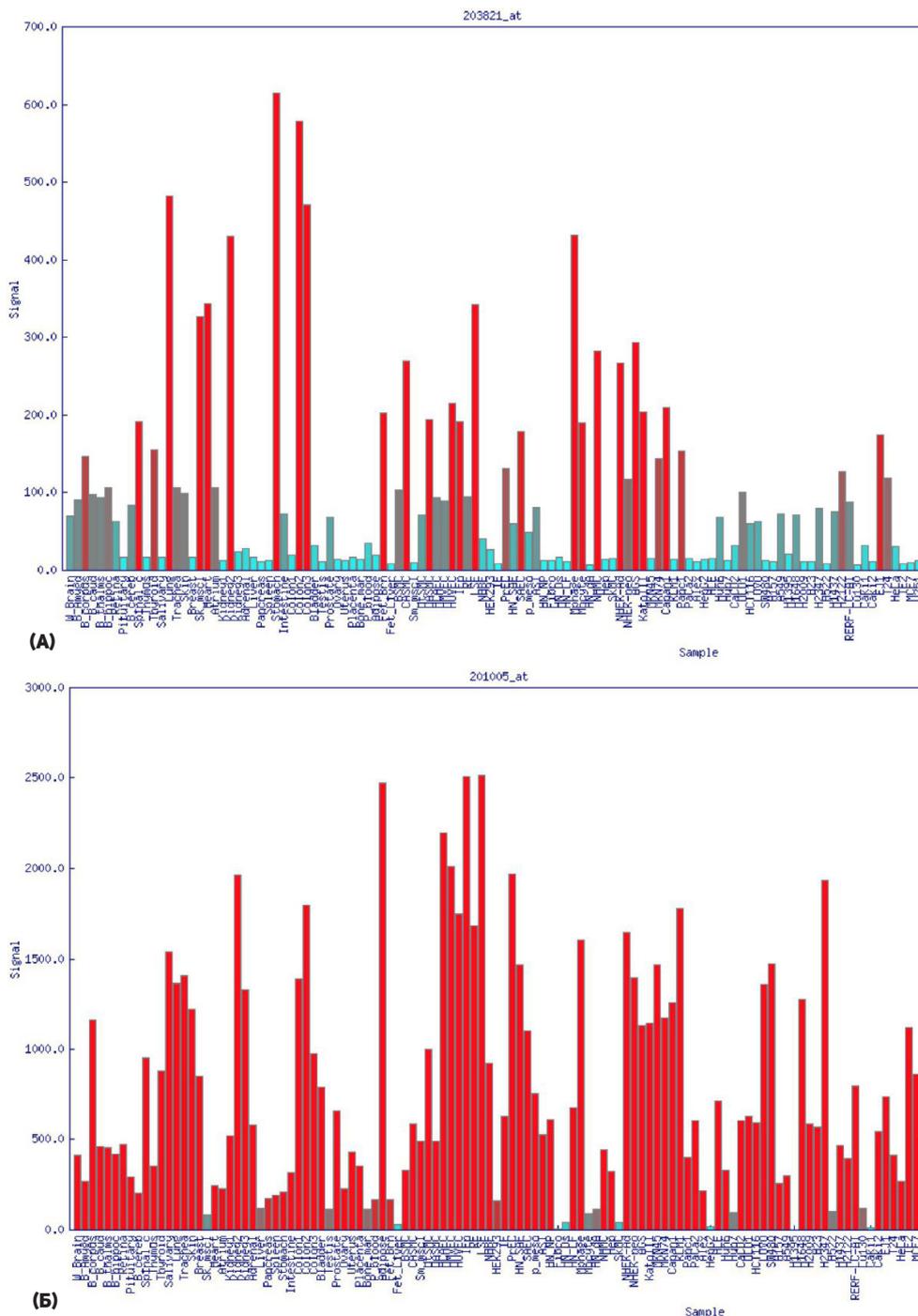


Рис. 2. Уровни экспрессии рецептора HB-EGF (А) и корецептора CD9 (Б) в тканях человека (по данным базы RefExA [6])

25 и 10 % сердечного выброса крови соответственно приходится именно на них. Здесь рассматривается предположение о том, что органоспецифичность токсина можно объяснить наличием и соотношением рецепторов HB-EGF и корецепторов CD9 в клетках различных типов. По данным базы RefExA [6], HB-EGF присутствует в большом количестве в спинномозговых нервах (Spinal_c), клетках щитовидной железы (Thyroid), легочном эпителии (Lung), гладкой мышечной ткани (Sm_mscl), кардиомиоцитах (Heart), почечном эпителии (Kidney_2), эпителии желудка (Stomach), кишечном эпителии (Colon2, Colon3) (рис. 2А). Что касается корецептора CD9, то его достаточно много почти во всех клетках, исключение составляют скелетные

миосимпласты (Sk_mscl), клетки печени (Liver), сперматогенный эпителий (Testis), гемопоэтические клетки костного мозга (Bone_mar) (рис. 2Б). Для действия дифтерийного токсина необходим и HB-EGF, и CD9, и этому условию отвечают клетки сердца, легких, ЖКТ, почек, щитовидной железы, спинномозговых и черепно-мозговых нервов.

Осложнения при дифтерии сквозь призму гипотезы

Первое осложнение гипертоксической формы дифтерии — миокардит [1], что можно объяснить наличием фазы плато при возбуждении кардиомиоцитов, у которых

при этом деполяризация протекает дольше, чем у клеток других возбудимых тканей. Далее наступает канальцевый нефроз [7], геморрагия надпочечников [8], а через недели, иногда уже после выздоровления, — невриты и полиневриты [9]. Такая последовательность связана с субстратной специфичностью токсина к EF-2, который в норме присутствует вблизи рибосом и шероховатого ретикула. В нейронах эти органеллы расположены только в соме; токсин проникает в клетку чаще всего через аксоны и дендриты и затем, чтобы достичь своего субстрата, субъединица А использует внутриклеточные механизмы переноса белка от отростков к телу — ретроградный транспорт. Факт использования таких механизмов переноса был установлен для многих токсинов [10], но скорость такого переноса очень медленная — около 1 мм/сут., из-за чего поражения со стороны нервной системы наступают позднее [9].

Нефроз может быть связан с особенностями устройства почечного фильтра: поры в наиболее узком его сегменте, гломерулярной базальной мембране, способны пропускать неотрицательно заряженные молекулы массой до 69 кДа, что связано с наличием отрицательно заряженного гликокаликса на поверхности мембран клеток [5]. ДТ, очевидно, фильтруется в капсулу Боумена–Шумлянского, где попадает в проксимальные каналцы и захватывается за счет взаимодействия с комплексом мегалин–кублин [5], т. е. происходит его эндоцитоз. ДТ — кислый бе-

лок, поэтому описанное проникновение возможно только при наличии у молекулы сильного положительного полюса, который будет притянут гликокаликсом. Далее, вместо расщепления лизосомальными ферментами, субъединица А токсина проникает в цитозоль канальцевого эпителия и наступает нефроз [7].

Сказанное подтверждает, что особенностями кровоснабжения можно объяснить только вызываемую ДТ геморрагию надпочечников [8]. Интенсивность кровообращения в этом органе крайне высока: 3 крупных и около 25–30 мелких артерий. Это делает надпочечники уязвимыми к перепадам давления, определяет их склонность к тромбообразованию при обширной кровопотере, токсинемии и шоке, когда кровоснабжение одних органов (жизненно важных) усиливается в ущерб другим (менее важным) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный комплексный подход позволяет судить как о механизме действия дифтерийного токсина, так и о его влиянии на инфекционный процесс в целом, что позволяет лучше понять патогенез дифтерии. На основе выдвинутой гипотезы могут быть предложены более совершенные методы терапии гипертонических форм заболевания, а также может быть изучен механизм действия других токсинов.

Литература

1. Воробьев А. А., редактор. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: Медицинское информационное агентство; 2004. С. 440–50.
2. Chang MP, Baldwin RL, Bruce C, Wisniewski BJ. Second cytotoxic pathway of diphtheria toxin suggested by nuclease activity. *Science*. 1989 Dec 1;246 (4934): 1165–8.
3. Murphy JR. Mechanism of diphtheria toxin catalytic domain delivery to the eukaryotic cell cytosol and the cellular factors that directly participate in the process. *Toxins (Basel)*. 2011 Mar; 3 (3): 294–308. DOI: 10.3390/toxins3030294.
4. Internal Organization of the Cell. В книге: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2007.
5. Камкин А. Г., Каменский А. А., редакторы. *Фундаментальная и клиническая физиология*. М.: Академия; 2004. 1072 с.
6. Reference database for gene Expression Analysis [Интернет]. Tokyo, Japan: The University of Tokyo. c2002–2016 [дата об-

ращения: октябрь 2016 г.]. Доступно по ссылке: http://www.lsbm.org/site_e/database/index.html.

7. Туровец Е. В., Зрячкин Н. И. Поражение почек в катаннезе дифтерии. *Лікар. Справа*. 2010; (7–8): 44–53.
8. Guarner J, Paddock CD, Bartlett J, Zaki SR. Adrenal gland hemorrhage in patients with fatal bacterial infections. *Mod Pathol*. 2008; 21 (9): 1113–20. DOI: 10.1038/modpathol.2008.98.
9. Скрипченко Н. В., Сорокина М. Н., Иванова В. В., Железникова Г. Ф. Новое в патогенезе поражения нервной системы при дифтерии. *Медицинская иммунология*. 1999; 1 (3–4): 86–7.
10. Pullen AH. Presynaptic terminal loss from alpha-motoneurons following the retrograde axonal transport of diphtheria toxin. *Acta Neuropathol*. 1992; 83 (5): 488–98.
11. Литвицкий П. Ф. Экстремальные состояния: шок. *Вопросы современной педиатрии*. 2010; 9 (4): 85–93.

References

1. Vorob'ev AA, editor. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2004. P. 440–50. Russian.
2. Chang MP, Baldwin RL, Bruce C, Wisniewski BJ. Second cytotoxic pathway of diphtheria toxin suggested by nuclease activity. *Science*. 1989 Dec 1;246 (4934): 1165–8.
3. Murphy JR. Mechanism of diphtheria toxin catalytic domain delivery to the eukaryotic cell cytosol and the cellular factors that directly participate in the process. *Toxins (Basel)*. 2011 Mar; 3 (3): 294–308. DOI: 10.3390/toxins3030294.
4. Internal Organization of the Cell. In: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. 5th ed. New York: Garland Science; 2007.
5. Kamkin A. G., Kamenskiy A. A., editors. *Fundamental'naya i klinicheskaya fiziologiya*. M.: Akademiya; 2004. 1072 p. Russian.
6. Reference database for gene Expression Analysis [Internet].

Tokyo, Japan: The University of Tokyo. c2002–2016 [cited: 2016 Oct]. Available from: http://www.lsbm.org/site_e/database/index.html.

7. Turovets EV, Zriachkin NI. [Kidney lesions in a diphtheria catamnensis]. *Lik Sprava*. 2010 Oct–Dec; (7–8): 44–53. Russian.
8. Guarner J, Paddock CD, Bartlett J, Zaki SR. Adrenal gland hemorrhage in patients with fatal bacterial infections. *Mod Pathol*. 2008; 21 (9): 1113–20. DOI: 10.1038/modpathol.2008.98.
9. Skripchenko NV, Sorokina MN, Ivanova VV, Zheleznikova GF. Novoe v patogeneze porazheniya nervnoy sistemy pri difterii. *Meditsinskaya immunologiya*. 1999; 1 (3–4): 86–7. Russian
10. Pullen AH. Presynaptic terminal loss from alpha-motoneurons following the retrograde axonal transport of diphtheria toxin. *Acta Neuropathol*. 1992; 83 (5): 488–98.
11. Litvitskiy PF. [Extreme states: a shock]. *Current Pediatrics*. 2010; 9 (4): 85–93. Russian